



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

Factores de riesgo de infección de heridas crónicas por bacterias resistentes

Rodrigo García Madero
Madrid 2012

ANTONIO RAMOS MARTÍNEZ, Doctor en Medicina, Profesor asociado del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y

ANGEL ASENSIO VEGAS, Doctor en Medicina, Jefe Clínico del Servicio de Preventiva del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda,

en calidad de co-directores del Trabajo de Tesis Doctoral titulado "**FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE HERIDA CRÓNICA POR BACTERIAS RESISTENTES**", presentado por RODRIGO GARCÍA MADERO, para optar al Grado de Doctor

CERTIFICAN

que es un trabajo original de investigación sobre un tema de interés clínico que cumple con los requisitos legales, de metodología y rigor científico y aportaciones originales, para constituir un trabajo de Tesis Doctoral

En Madrid a 27 de marzo de 2012

Dr. Antonio Ramos Martínez

Dr. Ángel Asensio Vegas

A María

Agradecimientos

A Antonio Ramos, director, compañero y amigo, por las ideas, sugerencias y continua motivación. Por la confianza depositada en mí y por el inmenso esfuerzo sin el cual no se habría podido llevar a cabo este trabajo.

A Ángel Asensio, co-director, por la dedicación, por la enseñanza del método epidemiológico, la revisión y la paciencia ante el dificultoso ritmo de trabajo.

A Valentín Cuervas-Mons, por potenciar el espíritu investigador y por la confianza prestada en todos los ámbitos, tanto laborales como personales.

A Teresa Álvarez de Espejo, a Elena Muñoz y a Claudia Pérez, compañeras y amigas, por su generosidad y ayuda en la elaboración de este trabajo.

A Teresa Segovia y a todo el equipo de la Unidad de Heridas Crónicas del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, por haberme acogido y enseñado durante todo este tiempo.

A Isabel Sánchez y a María Muñoz por su aportación y apoyo.

A todos mis compañeros, residentes y adjuntos, por compartir conmigo la inquietud por la medicina y por todos los momentos que hemos vivido juntos.

A mi familia, a quienes les debo todo, por creer siempre en mí y apoyarme en todos mis proyectos.

A María, mi mujer, por ayudarme a ser mejor persona, por animarme a seguir adelante y por acompañarme siempre en el camino.

Índice

1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	PATOGENIA DE LAS HERIDAS CRÓNICAS	10
1.1.1	Estadios de la curación de una herida.....	10
1.1.2	Carga bacteriana	10
1.1.3	Tejido necrótico.....	11
1.1.4	Humedad ambiental.....	11
1.2	CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS CRÓNICAS.....	12
1.2.1	Úlcera por presión	12
1.2.1.1	Estadios de las úlceras por presión	13
1.2.2	Úlcera arterial	14
1.2.3	Úlcera venosa	14
1.2.4	Úlcera neuropática.....	15
1.3	MICROBIOLOGÍA DE LAS HERIDAS CRÓNICAS	16
1.3.1	Bacterias resistentes en heridas crónicas	17
1.3.2	Importancia del biofilm.....	18
1.4	INFECCIÓN SUPERFICIAL	20
1.4.1	Colonización e infección.....	20
1.4.2	Diagnóstico clínico de infección de la herida crónica	21
1.4.3	Obtención de muestras para microbiología.....	22
1.5	INFECCIÓN PROFUNDA	22
1.5.1	Celulitis.....	23
1.5.2	Osteomielitis.....	23
1.5.3	Bacteriemia	23
1.6	TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS CRÓNICAS.....	24
1.6.1	Tratamiento tópico.....	24
1.6.2	Tratamiento sistémico	25

2012

1.7	CONTROL EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES CON HERIDAS CRÓNICAS INFECTADAS O COLONIZADAS	26
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	29
2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	29
3	MATERIAL Y MÉTODO	30
3.1	DISEÑO	31
3.2	SUJETOS Y ÁMBITO DE ESTUDIO.....	31
3.2.1	Criterios de inclusión.....	31
3.2.2	Criterios de exclusión	31
3.3	VARIABLES CONSIDERADAS EN EL ANÁLISIS.....	32
3.3.1	Variables demográficas y relacionadas con la capacidad funcional....	32
3.3.2	Antecedentes patológicos	33
3.3.3	Variables relacionadas con la herida crónica.....	34
3.3.4	Signos de infección	35
3.4	OBTENCIÓN DE MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS	36
3.4.1	Frotis superficial con torunda	37
3.5	ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.....	38
3.5.1	Procesamiento de las muestras	38
3.5.2	Recuento de colonias	38
3.5.3	Métodos de identificación y pruebas de sensibilidad	39
3.5.4	Definición de conceptos microbiológicos	40
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	41
4	RESULTADOS.....	42
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	43

2012

4.2	MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE LAS HERIDAS CRÓNICAS	44
4.3	<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.....	46
4.3.1	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por <i>S aureus</i> resistente a meticilina en comparación con <i>S aureus</i> sensible a meticilina.....	46
4.4	ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS.....	50
4.4.1	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por enterobacterias resistentes a quinolonas en comparación con el resto de aislamientos.....	50
4.4.2	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por enterobacterias resistentes a quinolonas en comparación con el resto de bacilos gramnegativos.....	53
4.5	ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN	57
4.5.1	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en comparación con el resto de aislamientos	57
4.5.2	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en comparación con el resto de bacilos gramnegativos	60
4.6	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR ENTEROBACTERIAS EN COMPARACIÓN CON BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES.	64
4.7	BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES RESISTENTES A CARBAPENEMAS.....	67
4.7.1	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en comparación con el resto de aislamientos	67
4.7.2	Análisis de las características de los pacientes con infección de HC por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en comparación con el resto de bacilos gramnegativos	70
4.8	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....	74
5	DISCUSIÓN	75

2012

5.1	MICROBIOLOGÍA DE LAS BACTERIAS AISLADAS.....	76
5.2	<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.....	78
5.3	ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS.....	80
5.4	ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN.....	82
5.5	COMPARACIÓN DE INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS Y POR BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES.....	83
5.6	BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES RESISTENTES A CARBAPENEMAS.....	84
5.7	TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS CRÓNICAS INFECTADAS.....	86
5.8	CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS	87
5.9	DIFICULTADES Y LIMITACIONES	88
6	CONCLUSIONES.....	89
7	BIBLIOGRAFÍA	91

2012

1 INTRODUCCIÓN

2012

El acusado envejecimiento en la población española condiciona el aumento de la incidencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, insuficiencia venosa o arteriopatía periférica y la disminución de sus capacidades motoras (Guasch 2012). Estos factores tienen un efecto deletéreo sobre la estructura y homeostasis de la piel (Gist 2010).

Se define herida crónica (HC) como una solución de continuidad de la piel que persiste después de 6 semanas de tratamiento. En su aparición influye la disfunción o interrupción de algunas de las etapas reparativas de las heridas (Fowler 1990, Singh 2004). Se estima que entre el 1 y 2% de la población occidental padecerá una herida crónica a lo largo de su vida, con mayor predominancia en mayores de 65 años (Gottrup 2004). En términos de calidad de vida se debe destacar que las heridas crónicas producen dolor, complicaciones locales o sistémicas e incremento de los ingresos hospitalarios. Una de estas complicaciones relevantes es el desarrollo de una infección (Scheckler 1981, Garibaldi 1981).

1.1 PATOGENIA DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

1.1.1 ESTADIOS DE LA CURACIÓN DE UNA HERIDA

Una vez que se ha producido una herida se ponen en marcha un conjunto de fenómenos cuya finalidad es la reparación de la lesión y que pueden agruparse en cuatro estadios: coagulación, inflamación, proliferación y maduración.

Durante la primera etapa las plaquetas comienzan su actividad curativa liberando factores de crecimiento. En segundo lugar, la inflamación produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, activación del complemento y migración de neutrófilos (Gist 2010). Además, se produce fagocitosis de las bacterias y liberación de proteasas y otros factores de crecimiento. En la fase de proliferación se observan fenómenos de migración, angiogénesis y la síntesis de sustancia extracelular junto a división de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos (Schultz 2003). La maduración o remodelación final tarda semanas o meses en concluirse dando lugar a la cicatrización con fibras de colágeno ordenadas espacialmente lo que produce una recuperación funcional de los tejidos previamente dañados (Schultz 2003).

Las heridas crónicas se caracterizan por permanecer en el estadio de inflamación durante tiempo prolongado y no progresar hacia la proliferación celular. Esto es debido al aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias y de metaloproteinasas que degradan componentes de la sustancia extracelular necesarios para una evolución favorable (Medina 2005).

1.1.2 CARGA BACTERIANA

Los factores fundamentales que impiden una evolución favorable de las heridas son la existencia de exceso de carga bacteriana, tejido necrótico abundante y humedad

2012

inadecuada. Se considera que todas las heridas crónicas presentan algún grado de contaminación o colonización. La cuestión primordial es discernir si sólo existe contaminación (sobrecrecimiento bacteriano no perjudicial) o se ha desarrollado una infección (Schultz 2003). Se ha demostrado que puede producirse un retraso en su curación incluso cuando sólo existe colonización (Schultz 2003). Cuando la concentración de bacterias es aun mayor pueden aparecer signos inflamatorios locales (Schultz 2003, Woo 2007). Como consecuencia adicional, una carga bacteriana elevada puede manifestarse por una tendencia al sangrado en lugar de producir síntomas inflamatorios. Este fenómeno se ha relacionado con la estimulación bacteriana de la síntesis de factor de crecimiento vascular que favorece la formación de nuevos vasos (Schultz 2003, Woo 2007).

Las características de la flora que coloniza las heridas crónicas pueden diferir en función del tiempo de evolución. En las heridas con menos tiempo de evolución predominan los cocos grampositivos como *Staphylococcus* spp y estreptococos. Posteriormente, se produce la incorporación progresiva de bacilos gramnegativos como *Proteus*, *E. coli* y *Klebsiella*. En estadios más avanzados pueden proliferar las bacterias anaerobias. Después de varios meses de evolución, las heridas pueden estar colonizadas por más de cuatro especies diferentes (Schultz 2003). La estrategia para disminuir el efecto nocivo de la carga bacteriana depende del tipo de infección. En las superficiales se emplea la retirada de tejido desvitalizado y agentes tópicos que reducen la presencia de bacterias. En caso de infecciones profundas (celulitis, osteomielitis o bacteriemia), puede ser necesario añadir antibióticos por vía sistémica (Silbad 2000).

1.1.3 TEJIDO NECRÓTICO

El tejido necrótico impide la curación de las heridas al dificultar la formación de tejido de granulación y la migración de los queratinocitos necesarios para la epitelización (Silbad 2000, Beitz 2005). Además el tejido necrótico también sirve de medio de crecimiento para las bacterias (Silbad 2000, Kirshen 2006). Su retirada puede llevarse a cabo mediante desbridamiento quirúrgico, con apósitos enzimáticos o con curas oclusivas que favorecen la autólisis y la limpieza del mismo mediante la fagocitosis. El mantenimiento de un flujo arterial adecuado es necesario para que el tejido necrótico pueda ser controlado (Silbad 2000, Kirshen 2006).

1.1.4 HUMEDAD AMBIENTAL

Un ambiente local excesivamente húmedo o seco dificulta la curación de las heridas. Un exceso de humedad puede dañar la piel sana circundante al producir maceración cutánea (Okan 2007). En las heridas crónicas la eliminación de las metaloproteinasas depende de un grado de humedad adecuado.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

La mayoría de las heridas crónicas pueden clasificarse en las siguientes categorías: úlceras por presión (UPP), úlceras venosas, úlceras arteriales y úlceras neuropáticas.

1.2.1 ÚLCERA POR PRESIÓN

Este tipo de herida crónica está causada por una presión mantenida sobre los tejidos blandos que originan una isquemia intermitente que termina produciendo necrosis. Las UPP suelen localizarse en la proximidad de prominencias óseas como es la región sacra o los talones, aunque pueden aparecer en muchas otras localizaciones (Gist 2010). La fricción y las fuerzas de cizallamiento son elementos básicos en la génesis de estas lesiones de manera relevante (Shea 1975).

Se estima que el 70% de las úlceras por presión aparecen en pacientes geriátricos. Este hecho se relaciona con una menor hidratación cutánea, la pérdida de elasticidad de la piel y el debilitamiento de la unión entre dermis y epidermis. En estas personas también se produce sequedad adicional por la atrofia de las glándulas apocrinas y sebáceas. La pérdida de tejido subcutáneo y la afectación de su vascularización son otros factores coadyuvantes para el desarrollo de UPP en este grupo poblacional (Shea 1975, Stotts 2005, Langemo 2006). La mayoría de las úlceras por presión en pacientes parapléjicos se desarrollan en las áreas adyacentes al isquion, el sacro y el trocánter mayor (Garibaldi 1981). Los factores de riesgo más importantes para la aparición de UPP se exponen en la tabla 1.

Tabla 1.1 Factores de riesgo de las úlceras por presión (Modificado de Soldevilla 2004).

<i>Factores intrínsecos</i>	<i>Factores extrínsecos</i>
Trastornos neurológicos: pérdida sensitiva y motora.	
Alteraciones nutricionales: desnutrición, deshidratación y obesidad.	Incontinencia: urinaria y/o fecal.
Tratamiento con inmunosupresores: radioterapia, corticoides y citostáticos.	Falta de higiene.
Tratamiento con sedantes: benzodiazepinas.	Inadecuadas condiciones de humedad y temperatura en la estancia.
Trastornos de la aportación de oxígeno: alteraciones cardiopulmonares, vasculares periféricas, éstasis venosa.	Superficies de apoyo inadecuadas.
Espasticidad y contracturas articulares.	Dispositivos terapéuticos inadecuados.
Edad: menores de 36 meses y mayores de 70 años, prematuridad y bajo peso al nacer.	Imposibilidad de cambios posturales.

2012

1.2.1.1 ESTADIOS DE LAS ÚLCERAS POR PRESIÓN

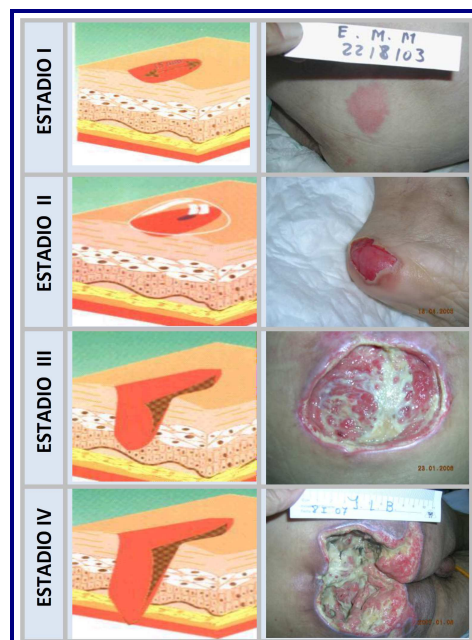
Los distintos estadios de las UPP son definidos por la profundidad de los tejidos que se ven afectados por estas lesiones.

Estadio I: *eritema no blanqueable*. La piel está intacta, con enrojecimiento no blanqueable de un área localizada generalmente sobre una prominencia ósea. El área puede ser dolorosa, firme, suave, más caliente o más fría en comparación con los tejidos adyacentes.

Estadio II: *úlceras de espesor parcial*. La pérdida de espesor de la epidermis, dermis o ambas, se presenta como una úlcera abierta poco profunda con un lecho de la herida rojo-rosado, sin esfacelos. También puede presentarse una flictena llena de suero o suero sanguinolento.

Estadio III: *pérdida total del grosor de la piel*. Se produce una pérdida total de todas las capas de la piel. La grasa subcutánea puede ser visible, pero los huesos, tendones o músculos no están expuestos. Pueden aparecer a su vez cavitaciones y tunelizaciones. La profundidad de la UPP de estadio III varía según la localización anatómica.

Estadio IV: *pérdida total del espesor de los tejidos*. Pérdida total del espesor del tejido con exposición del hueso, tendón o músculo. Necrosis. Puede presentar esfacelos o escaras y a menudo cavitaciones y tunelizaciones. La profundidad de la UPP de estadio IV varía según la localización anatómica.



2012

Figura 1.1 Clasificación de las úlceras por presión.

Se conocen una serie de medidas preventivas que intentan disminuir el riesgo de padecer UPP como son realizar frecuentes cambios posturales del paciente, evitar la de presión en zonas óseas prominentes mediante almohadas y emplear colchones de aire con presión alternante (Langemo 2006). La recuperación del estado nutricional de los pacientes es un factor trascendental en esta estrategia. La administración de suplementos alimenticios puede reducir significativamente el riesgo de padecer UPP (Bourdel-Marchasson 2000). No obstante, se debe tener presente que una concentración disminuida de albúmina y pre-albúmina también puede ser el resultado de la acción de las citoquinas inflamatorias relacionadas con la infección (Shea 1975). Otras medidas preventivas eficaces son humedecer la piel mediante un masaje con una loción o crema y evitar el contacto de piel con orina y la sudoración excesiva (Thompson 2005).

1.2.2 ÚLCERA ARTERIAL

Este tipo de lesiones son ocasionadas por la obstrucción de una arteria o una disminución importante de su flujo sanguíneo. Suelen presentar una forma peculiar en sacabocado con fondo pálido y escaso exudado (Gist 2010). Se acompañan de dolor intenso y recuperación muy lenta (Paquette 2002). Estas lesiones se suelen localizar en la parte más distal de los dedos y sobre los maleolos laterales. Con frecuencia un golpe o rozadura puede actuar como desencadenante (Wipke-Tevis 2005). Entre los factores de riesgo modificables o controlables que se han relacionado con este tipo de lesiones destacan la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipemia y el tabaquismo. La pentoxifilina y el cilostazol pueden ayudar al control de estas úlceras, que suelen requerir cirugía de revascularización en muchos casos.



Figura 1.2. Úlceras arteriales

1.2.3 ÚLCERA VENOSA

Este tipo de úlcera esta causada por el edema tisular secundario a hipertensión venosa. Determinadas circunstancias como la obesidad, la trombosis venosa profunda, el

2012

síndrome postflebítico, la insuficiencia cardíaca derecha y los traumatismos pueden favorecer su aparición (Gunder 2003, Paquette 2005). La hipertensión venosa suele producir hiperpigmentación cutánea, dermatitis por estasis, liquenificación de la piel y finalmente ulceración (Gunder 2003, Paquette 2005). La bipedestación o sedestación prolongada pueden resultar perjudiciales (Hunter 2005). Las úlceras venosas suelen ser superficiales y con bordes irregulares, su fondo suele ser de color rojo y con aspecto granuloso. El exudado suele ser abundante y se suelen localizar en la cara interna de la pierna y maleolo medial. Algunas enfermedades como las vasculitis, pioderma gangrenoso o neoplasias pueden mostrar un aspecto semejante.



Figura 1.3. Úlcera venosa

1.2.4 ÚLCERA NEUROPÁTICA

Es el tipo de úlcera más frecuente en pacientes diabéticos. En su aparición resulta determinante una neuropatía sensitiva pero el déficit arterial y las deformidades óseas también favorecen su desarrollo (Kravitz 2007). Las lesiones se suelen localizar en áreas expuestas a traumatismos repetitivos y pueden ser precedidos por la formación de un callo (Mulder 2003). El componente motor de algunas neuropatías favorece la deformación de los pies y la afectación de las terminaciones autonómicas un incremento en la sequedad cutánea (Johnsen 2007).

2012



Figura 1.4. Úlcera neuropática en un paciente diabético

1.3 MICROBIOLOGÍA DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

Las heridas crónicas suelen estar colonizadas por una flora heterogénea. Los microorganismos más frecuentemente aislados son *S. aureus* y los estafilococos coagulasa negativos (Siddiqui 2010). Otras especies frecuentemente aisladas son *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. y bacterias anaerobias (Gjodsbol 2006). Respecto al número de especies, se debe destacar que en la mayoría de los casos se contabilizan más de una (Gjodsbol 2006). En la mayoría de estas lesiones pueden contabilizarse hasta cinco especies bacterianas diferentes. La probabilidad de que patógenos anaerobios las colonicen aumenta con la antigüedad de la lesión (Bowler 1999). Diversos estudios que han empleado técnicas de biología molecular en heridas crónicas y úlceras de pie diabético, lógicamente han demostrado una diversidad bacteriana mayor (Dowd 2008, Frank 2009, Price 2009, Martin 2010) y la presencia de microorganismos inusuales como *Corynebacterium* spp en pacientes diabéticos (Dowd 2008).

Debe destacarse que las heridas crónicas presentan un bajo nivel tisular de oxígeno (Sheffield 1998) lo que favorece la proliferación de bacterias anaerobias (Landis 2008). Estas bacterias pueden no ser identificadas en cultivos rutinarios a menos que las muestras sean recogidas y transportadas al laboratorio en medio de cultivo específico. Entre las bacterias de este tipo que con más frecuencia se identifican figuran *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, y *Porphyromonas* (Howell-Jones 2005). Además de la antigüedad, la localización trocantérea o sacra de la lesión incrementa la probabilidad de infección por anaerobios por su mayor exposición a la contaminación fecal (Landis 2008).

Más del 95% de las infecciones de pie diabético contienen anaerobios junto con aerobios como *S. aureus*, *Enterococcus* spp. y coliformes (Gerding 1995). Las úlceras profundas en pie diabético presentan una diversidad microbiológica mayor que la observada en

2012

úlceras superficiales. Suelen estar infectadas por *S. aureus*, estreptococos del grupo B, enterococo, bacilos gramnegativos facultativos, anaerobios grampositivos y *Bacteroides spp.* (American Diabetes Association 1999).

El aislamiento de determinadas bacterias, estreptococos del grupo A β -hemolítico, *Clostridium perfringens* y micobacterias se correlacionan más con verdadera infección que con colonización. Se han descrito algunos casos de infección de heridas crónicas por *Erysipelothrix rhusiopathiae* (que se pueden producir tras la manipulación de carne cruda o pescado), *Mycobacterium marinum* y *M. ulcerans* adquirido en los acuarios, piscinas o inodoro (Stewart 2001).

1.3.1 BACTERIAS RESISTENTES EN HERIDAS CRÓNICAS

La importancia de la infección y/o colonización por bacterias resistentes radica en el elevado porcentaje de pacientes con riesgo de desarrollar heridas crónicas junto a la incidencia creciente de resistencia antibiótica en el medio hospitalario y comunitario (Howell-Jones 2005). Resulta llamativo que la información sobre la infección de heridas crónicas por bacterias resistentes sea muy limitada (Tammelin 1998, Richard 2008). Así mismo, el porcentaje de bacterias resistentes es muy variable en comunicados en las distintas series publicadas (Howell-Jones 2005).

La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con diabetes mellitus (Richard 2008). La especie bacteriana resistente que se aísla con más frecuencia en estos pacientes es el *S. aureus* resistente a meticilina (Richard 2008). Con una menor frecuencia se han identificado enterobacterias resistentes y anaerobios (Legaria 2005, Corea 2010).

Los pacientes con heridas crónicas poseen un riesgo significativo de padecer infección por bacterias resistentes y también de comportarse como un reservorio desde donde se pueden vehiculizar bacterias a otros pacientes (Day 1997). Se ha demostrado que la naturaleza polimicrobiana de estas infecciones proporciona un medio para el intercambio genético entre las distintas especies. De hecho, los dos primeros casos de infección por *S. aureus* resistente a vancomicina se aislaron en pacientes con heridas crónicas (Centers for Disease Control 2002). Entre las series publicadas destaca una (Colsky 1998) en que la mitad de los *S. aureus* eran resistentes a meticilina y un tercio de los aislamientos de *P. aeruginosa* eran resistentes a ciprofloxacino.

En un estudio francés se encontró que el 22% de las bacterias que producían infección en estos pacientes eran resistentes (Richard 2008). El más frecuente era *S. aureus* resistente a meticilina (63%), algo descrito por otros autores (Dang 2003, Hartemann-Heurtier 2004). Otros microorganismos resistentes fueron enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (19%), *P. aeruginosa* resistentes a dos antibióticos antipseudomónicos (12%), *A. baumannii* resistente a ticarcilina (3%) y *S. maltophilia* (3%).

2012

Una serie de factores potenciales como el tratamiento antibiótico inadecuado, el curso crónico de la úlcera, las frecuentes visitas hospitalarias y una concentración tisular baja de antibiótico (debido a los problemas de perfusión) se han asociado con la infección por bacterias resistentes (Tentolouris 1999, Raymakers 2001, Regeers 2010).

En otro estudio, los factores de riesgo para la colonización por *S. aureus* resistente a meticilina en el pie diabético con úlceras fueron la contaminación cruzada de las heridas a partir de los propios pacientes, los objetos inanimados o del personal sanitario, el uso prolongado de antibióticos, la hospitalización previa y la gravedad de la enfermedad (Day 1997). En otros estudios se obtuvo que la administración previa de antibióticos, la hospitalización y la osteomielitis también se relacionaban con el aislamiento de bacterias resistentes (Hartemann-Heurtier 2004, Kandemir 2006).

Se debe señalar que algunas resistencias antibióticas (enterococo) se han relacionado más con el empleo previo de antibióticos en el paciente (Perl 1999) y otras (*S. aureus* resistente a meticilina) con la transmisión cruzada en el hospital (Mulligan 1993, Brook 1995, Pittet 2000).

Así mismo, conviene destacar la detección en pacientes de cepas de *S. aureus* resistente a meticilina portadores de un gen que confiere resistencia a la plata. Este fenómeno se ha relacionado con la transmisión de estas cepas desde los animales domésticos. Este tipo de cepas podrían ocasionar una mala evolución de las heridas crónicas tratadas con apósitos impregnados con plata (Loh 2009).

1.3.2 IMPORTANCIA DEL BIOFILM

El biofilm o biopelícula es una comunidad de bacterias que viven en una estructura organizada en la proximidad de un medio líquido. Las bacterias forman microcolonias que se rodean de una matriz compuesta por una sustancia polimérica extracelular separadas por canales. Estas conducciones se asemejan a un sistema circulatorio que permite el suministro de nutrientes y la eliminación de residuos metabólicos (Davies 2003). La sustancia polimérica extracelular actúa como una barrera física para la penetración y la acción de los agentes antimicrobianos. El biofilm provee de protección física a las bacterias frente a un potencial entorno exterior hostil y también un hábitat en el que las bacterias pueden comunicarse entre sí (quórum sensing), lo que finalmente se traduce en un aumento en la virulencia de los microorganismos que alberga (Kievit 2000). Esto condiciona que las bacterias sean hasta 500 veces más resistentes a los antibióticos que las bacterias planctónicas (Dolan 2002).

2012



Figura 1.5. Úlcera venosa cubierta por exudado crónico que puede albergar estructuras de biofilm.

Las características de la matriz extracelular pueden variar considerablemente dependiendo de los microorganismos predominantes. Se han observado diferencias en el pH, la fuerza iónica y en la estructura físico-química (lineal o helicoidal) entre diversos tipos de matriz extracelular como alginato, (*Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp.), xantano (*Xanthomonas campestris*), gelano (*Sphingomonas paucimobilis*), mutano (*Streptococcus mutans*), y curdlano (*Agrobacterium* y *Alcaligenes* spp.) (Percival 2011). En biofilms colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* se ha comprobado la síntesis de factores extracelulares de virulencia como algunas proteasas (elastasa LasB) ramnolípidos, sintetizados bajo el control del quorum-sensing (Delden 1998).

Algunos antibióticos como los betalactámicos requieren que la bacteria presente un crecimiento activo (Tuomanen 1986). La reducción de la actividad metabólica y de la tasa de crecimiento dentro de los biofilms justifica su falta de eficacia en muchos casos (Walters 2003). Otra hipótesis para la tolerancia biofilm a los antimicrobianos se relaciona con el microambiente químico alterado de la biopelícula. Dentro de esta estructura existen muchos gradientes de concentración lo que produce un efecto de selección bacteriana que permite una adaptación a condiciones diferentes de pH y de oxigenación (Tack 1985, Beer 1994). Algunas de estas bacterias adaptadas a un medio inaccesible para los antimicrobianos actúan como células persistentes capaces de regenerar el biofilm cuando es retirado parcialmente (Harrison 2005).

A pesar de que las bacterias del biofilm parecen ser destruidas por los antibióticos, una vez suspendido el tratamiento existe un rápido crecimiento de las mismas a partir de las denominadas bacterias persistentes (Lewis 2007). Los estudios convencionales de susceptibilidad antimicrobiana in vitro se realizan en bacterias planctónicas (bacterias libres) que son fenotípicamente muy distintas a las que se encuentran en el biofilm. Por ello, la prescripción de antimicrobianos basada en técnicas de laboratorio convencionales puede no resultar eficaz in vivo. Por ello, resulta conveniente diseñar tratamientos dirigidos contra esta estructura (Rhoads 2007).

2012

La concentración mínima erradicadora de biofilm (MBEC) es un concepto que se refiere a la concentración mínima de antibiótico capaz de erradicar el biofilm (Moskowitz 2004). Las técnicas utilizadas para establecer un MBEC son poco reproducibles. En teoría la determinación de un MBEC frente a un microorganismo permitiría seleccionar el antimicrobiano más apropiado para el tratamiento del paciente (Ceri 1999, Clutterbuck 2007).

En la actualidad, una de las estrategias de éxito para el control de biofilm es su retirada física, lo cual se lleva a cabo mediante el desbridamiento frecuente de la herida (Davis 2008, Hurlow 2009).

1.4 INFECCIÓN SUPERFICIAL

Los factores locales que contribuyen a la infección de las úlceras por presión son su antigüedad, los cambios inducidos por la presión, y la contaminación de la piel contigua (Tleyjeh 2011). La infección de las úlceras por presión a menudo cursa con signos locales como calor, eritema, dolor local, secreción purulenta, y mal olor (Livesley 2002). Sin embargo la fiebre y la leucocitosis a menudo están ausentes, presentando retraso en la cicatrización como principal signo de infección (Brown 1979).

1.4.1 COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

No resulta una tarea fácil establecer con seguridad la existencia de infección en una herida crónica. Para ayudar en este cometido se han definido los conceptos de colonización, colonización crítica e infección (Siddiqui 2010).

La infección de la herida crónica es considerada como un fenómeno continuo que se inicia con la colonización y termina con la infección (Frank 2005). Todas las heridas pueden albergar transitoriamente bacterias que proceden de la piel sana circundante o del entorno del paciente, lo que resulta trascendente en pacientes hospitalizados por el riesgo de colonización por microorganismos resistentes a los antibióticos (Siddiqui 2010). Inicialmente, por tanto, la herida es colonizada con la flora más próxima (flora de la piel), que es rápidamente sustituida por las bacterias del medio ambiente local y del tracto urogenital o gastrointestinal, a menudo tras contaminación fecal directa (Thomas 2001).

La colonización se define como la presencia de bacterias proliferantes que no inducen ninguna respuesta en el hospedador. Se considera que se ha producido una colonización crítica cuando la masa bacteriana es la responsable de un retraso de la curación de la herida debido a una reacción inflamatoria (Kingsley 2003). Este fenómeno se asocia con una concentración bacteriana superior a 10^5 unidades formadoras de colonias por gramo de tejido (Kingsley 2003). Este estadio no se acompaña de signos inflamatorios. Puede observarse atrofia o deterioro del tejido de granulación, decoloración del tejido de granulación que se torna de color rojo oscuro o gris, aumento de la friabilidad de la herida, y aumento del exudado (Frank 2005). Como muestra de la complejidad de este problema se debe destacar que en algunos casos se considera que la colonización

2012

moderada paradójicamente puede incrementar la perfusión tisular y acelerar la curación (Laato 1988).

La transición a la infección se produce cuando la proliferación de bacterias supera la respuesta inmune del paciente (Barone 1998). Este empeoramiento está relacionado con diversos factores como la magnitud de la carga bacteriana, su virulencia, la acción sinérgica de diferentes especies bacterianas y la capacidad del hospedador para desarrollar una respuesta inmune adecuada (Wysocki 2002). Otros factores como la edad avanzada, obesidad, diabetes, desnutrición y la administración de esteroides pueden contribuir a una respuesta defensiva deficiente. Factores locales como la perfusión deficiente, necrosis, cuerpos extraños y la anfractuosidad también producen un efecto negativo (Bowler 2001).

1.4.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INFECCIÓN DE LA HERIDA CRÓNICA

En la mayoría de los casos el diagnóstico de infección de la herida crónica se realiza por sus características clínicas. Puede estar presente alguno de los signos clásicos como enrojecimiento, calor, dolor, hinchazón y exudado. No obstante, algunos factores como la edad avanzada, mala perfusión tisular, mala oxigenación, inmunodepresión, diabetes mellitus, y la administración de antiinflamatorios se asocian con la ausencia de alguno de estos signos inflamatorios (Bamberg 2002). La escala de la evolución de las úlceras por presión PUSH puede resultar muy útil en el seguimiento de las infecciones locales (Berlowitz 2005). Este fenómeno es más frecuente en las úlceras venosas (Serena 2006). En el caso del pie diabético, debe considerarse la existencia de infección cuando aparecen dos o más signos de inflamación, como eritema, calor, dolor o induración (American Diabetes Association 1999).

Tabla 1.2 Escala de PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing) para valoración de la evolución de las úlceras por presión. Modificado de Berlowitz 2005.

Puntuación	Longitud x anchura (cm ²)	Tipo de tejido	Cantidad de exudado
0	0	Cerrado	Ninguno
1	< 0,3	Tejido epitelial	Ligero
2	0,3-0,6	Tejido de granulación	Moderado
3	0,1-1	Esfacelos	Abundante
4	1,1-2	Necrótico	
5	2,1-3		
6	3,1-4		
7	4,1-8		
8	8,1-12		
9	12,1-24		
11	> 24		

1.4.3 OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA MICROBIOLOGÍA

Las técnicas más comunes incluyen el cultivo cuantitativo del exudado, la aspiración con aguja y la biopsia de tejido o hueso.

Aunque el cultivo del exudado de la herida con hisopo es la técnica más utilizada, presenta dificultades que pueden disminuir su significación. Algunos autores lo desaconsejan porque puede no reflejar adecuadamente la microbiología de una úlcera por presión (Agency for Health Care Policy and Research 1994). Sin embargo, puede ser la única técnica posible en pacientes que no pueden o no desean someterse a un procedimiento invasor. Cuando se sospecha osteomielitis, la biopsia ósea debe ser procesada para cultivo y para examen anatomopatológico lo que podrá permitir la prescripción de un tratamiento adecuado (Ehrenkranz 1990). Independientemente de su valor predictivo a nivel clínico, este tipo de cultivos siempre puede emplearse como una técnica de control epidemiológico de pacientes colonizados con *S. aureus* resistente a meticilina u otras bacterias resistentes.

Se considera que el cultivo tisular profundo o el hemocultivo son técnicas diagnósticas más útiles que el cultivo del exudado de la herida. En este sentido se debe destacar el trabajo de (Rudensky 1992) en el se compararon cultivos de exudado, de aspiración con aguja y de biopsia profunda. Los primeros fueron positivos en el 96 % de los casos, los de aspiración con aguja en el 43% y los de biopsias de tejidos profundos en el 63%. Los autores concluyeron que los microorganismos identificados en cultivos obtenidos con hisopo pueden representar colonización, mientras que los de las biopsias de tejido profundo eran más significativos en cuanto a responsables de una infección. En otro trabajo se demostró una elevada concordancia (93%) entre los cultivos obtenidos por aspiración con aguja por debajo del margen de la úlcera y los recuperados por biopsia de tejido (Ehrenkranz 1990). Sin embargo, este estudio se basaba en una muestra de pequeño tamaño. También se debe señalar que si la aspiración con aguja se lleva a cabo con anestesia local existe riesgo de que el cultivo sea negativo por su potencial actividad antibacteriana. Una vez obtenida, la muestra debe ser rápidamente transportada al laboratorio, con el medio de transporte para anaerobios apropiado, para mejorar los resultados.

Se han empleado con éxito técnicas de biología molecular (como la reacción de la cadena de la polimerasa) en la identificación de bacterias localizadas en heridas crónicas. La sensibilidad puede alcanzar el 100% en los cultivos cualitativos y el 90% en los cuantitativos (Melendez 2010).

1.5 INFECCIÓN PROFUNDA

Este grupo de infecciones hace referencia a celulitis, osteomielitis, bacteriemia y/o sepsis, y requiere tratamiento antibiótico sistémico.

2012

1.5.1 CELULITIS

La celulitis es una infección del tejido celular subcutáneo caracterizada por la presencia de eritema marcado, calor y tumefacción en la piel situada alrededor de los bordes de la herida. Puede ser difícil diferenciar de la maceración de la piel adyacente. Los pacientes con neuropatía sensorial a menudo no sienten dolor en el entorno de la celulitis. Además, la fiebre y la leucocitosis pueden o no estar presente. Como signo de infección, en ocasiones se observa fluctuación que precedería a la aparición de pus por una fístula o la propia herida (Agency for Health Care Policy and Research 1994).

1.5.2 OSTEOMIELITIS

La osteomielitis es una complicación frecuente de las úlceras por presión infectadas y aparece entre el 17 a 32 % de los pacientes (Sugarman 1983, Darouiche 1994). La confirmación diagnóstica puede ser difícil de establecer. Esta cuestión fue abordada por diversos estudios que han demostrado que en algunos pacientes pueden no observarse signos o síntomas como fiebre, la exposición del hueso, la duración de la úlcera, drenaje purulento, leucocitosis, o la tasa de sedimentación globular elevada (Darouiche 1994). Las complicaciones de la osteomielitis incluyen el fracaso del colgajo de reconstrucción, sepsis y bacteriemia (Lewis 1988). Además, la osteomielitis puede producir una cicatrización retrasada de la herida con o sin manifestaciones sistémicas. La radiografía simple tiene un papel limitado en el diagnóstico de esta infección, ya que cambios en los huesos debido a la osteomielitis pueden no ser distinguibles de los debidos a la presión. Para el diagnóstico de osteomielitis se suelen requerir pruebas radiológicas (radiología convencional, TAC, RMN) y/o pruebas isotópicas como la gammagrafía ósea con Tecnecio-99 o la gammagrafía con Galio 67 para detectar cambios. Los estudios con radionucleidos son considerados sensibles, pero poco específicos. La TAC puede ser utilizada para detectar la infección de tejidos blandos, pero no es tan sensible como la resonancia magnética para el diagnóstico de osteomielitis. La RM es la prueba de elección para la evaluación de la osteomielitis por que proporciona detalles anatómicos útiles en la planificación del desbridamiento quirúrgico, ya que puede mostrar abscesos que requieren drenaje.

1.5.3 BACTERIEMIA

Los pacientes con úlceras por presión, en ocasiones desarrollan bacteriemia que puede progresar a sepsis grave o shock séptico (Wall 2003). Las tasas de mortalidad de las bacteriemias más graves se sitúan entre el 29 y el 50 %. En más de la mitad de pacientes con sepsis asociada a las úlceras por presión infectadas se documenta bacteriemia (Galpin 1976, Bryan 1983, Wall 2003). Además suele ser el origen de los episodios de bacteriemia en casi el 20% de lesionados medulares (Wall 2003). Los principales organismos aislados en hemocultivos de sepsis de origen en heridas crónicas en lesionados medulares eran estafilococos (incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina, *S. aureus* susceptible *S.*, y estafilococos coagulasa-negativos), estreptococos, *Proteus mirabilis*, y anaerobios (Wall 2003).

2012

Se debe destacar que muchos pacientes con heridas crónicas viven en residencias de ancianos o instituciones similares y que las infecciones detectadas en estos pacientes pertenecen a una categoría intermedia entre las infecciones verdaderamente comunitarias y las adquiridas en un hospital (infecciones asociadas a los cuidados sanitarios). En este grupo de pacientes se incluyen también a los pacientes tratados con medicación intravenosa en el domicilio, los pacientes en hemodiálisis y los que han sido ingresados en los tres meses previos (McDonald 2005). Las bacteriemias de este gran grupo de pacientes están producidas por bacterias más parecidas a la flora nosocomial que a la comunitaria (McDonald 2005) sin embargo, Evans y cols. encontraron que las úlceras por presión se comportaban como un factor protector del tratamiento inicial inadecuado (Evans 2009).

Como resulta esperable, las bacteriemias que se originan en las heridas crónicas se caracterizan por un espectro muy amplio de microorganismos. Esto condiciona que el mencionado riesgo de cobertura inicial inadecuado en estos casos sea elevado (Leibovici 1992). La administración precoz de tratamiento antibiótico eficaz disminuye la mortalidad tanto en bacteriemias de origen nosocomial como comunitario (Bryan 1983, Byl 1999, Kollef 2000, Du 2002, Lodise 2003, Kang 2003). No obstante, la mortalidad puede ser también elevada en pacientes que reciben tratamiento empírico adecuado cuando la bacteria causal es más virulenta y produce una marcada reacción inflamatoria sistémica como en las causadas por *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* (Ibrahim 2000). Determinados microorganismos como *Candida* spp y los enterococos resistentes a vancomicina se asocian con un elevado porcentaje de tratamiento antibiótico empírico inadecuado (Ibrahim 2000). Como cabría esperar, el incremento en la mortalidad relacionada con el tratamiento inadecuado es mucho más acusado en pacientes con una situación clínica más grave (APACHE superior a 15,5 puntos) que en el resto de los pacientes (Lodise 2003). Otras complicaciones infecciosas de las úlceras por presión incluyen la artritis séptica, endocarditis y meningitis (Ibrahim 2000, Chow 1991).

1.6 TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

1.6.1 TRATAMIENTO TÓPICO

El tratamiento de las úlceras por presión infectadas comprende el drenaje, el desbridamiento, la eliminación de espacios muertos, la protección de la herida, y la terapia antimicrobiana (Rennert 2009). El desbridamiento y retirada del tejido necrótico permite reducir la carga bacteriana de una concentración de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de tejido a otra menor de 10^2 UFC (Robson 1999). Otros componentes del tratamiento son el uso de un vendaje húmedo en la herida, la mejoría del estado nutricional y la disminución de la presión (Robson 1999).

Varios compuestos tópicos con acción antimicrobiana pueden reducir la carga bacteriana sin dañar la herida, incluyendo crema de sulfadiazina de plata al 1%, glicol de propileno y ungüentos con antibióticos (Kucan 1981, Robson 1999). Por otra parte, agentes antisépticos, como la povidona yodada y la clorhexidina, son citotóxicos para los fibroblastos humanos, pueden retrasar la curación, por lo que no deben ser utilizados

2012

(Kucan 1981, Thoma 2001). En los últimos años los apósitos con plata han ido ganando popularidad, pero su eficacia es cuestionada por algunos autores (Mooney 2006).

En la práctica convencional se puede proceder a una prueba de dos semanas de antimicrobianos tópicos para las úlceras por presión limpias que no curan después de dos a cuatro semanas de tratamiento local óptimo (Agency for Health Care Policy and Research 1994). Si no hay mejoría, se deben realizar pruebas complementarias como el cultivo de biopsia tisular y otras exploraciones encaminadas a descartar osteomielitis.

Dentro de los agentes antimicrobianos se incluyen los desinfectantes, antisépticos y antibióticos. Los antisépticos son agentes químicos ampliamente tóxicos para los microbios, mientras que los antibióticos son fármacos de espectro estrecho que actúan en organelas intracelulares específicas. Los antisépticos se utilizan sobre todo para prevenir la infección de una herida. Existen diversos tipos de antisépticos como los alcoholes (etanol, isopropanol), anilidas (triclocarbán), biguanidas (clorhexidina, polihexanida), bisfenoles (triclosán), compuestos halogenados (polivinilpirrolidona yodo), hipoclorito de sodio, los metales pesados (compuestos de plata), peroxígenos (peróxido de hidrógeno), y compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio, cetrimida) (Eron 2003). La povidona yodada puede emplearse en el tratamiento de heridas superficiales.

El uso de antibióticos tópicos no está justificado en el tratamiento de rutina de las heridas colonizadas o infectadas (Eron 2003). Además pueden provocar retraso en su curación, reacciones de hipersensibilidad, sobreinfecciones y la aparición de resistencias (Zaki 1994, Darsow 2005). El empleo de un gel de metronidazol para las úlceras odoríferas podría ser una posible excepción a esta recomendación (Sign 1998).

1.6.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO

La administración de antibióticos sistémicos puede estar justificada cuando el grado de infección de la herida excede a lo que puede ser controlado con tratamiento tópico (Schultz 2003). En algunos casos se administran por una evolución clínica local no satisfactoria después de agotar el tratamiento tópico (Eron 2003). También se deben emplear ante infecciones graves como sepsis, osteomielitis, celulitis, linfangitis, abscesos y ante la presencia de otros signos de invasión tisular profunda. El tratamiento inicial suele ser empírico y debe determinarse por la gravedad de la infección. Se debe considerar la incidencia de bacterias resistentes para evitar administrar un antibiótico ineficaz (Richard 2008). Hay que considerar que en pacientes diabéticos con osteomielitis, la reducida perfusión y la limitada penetración de los antibióticos puede erradicar las bacterias sensibles pero no las que son algo más resistentes, lo que disminuiría las posibilidades de curación de la infección (Kandemir 2006).

En un primer momento, se suele seleccionar una terapia cuyo espectro incluya cocos grampositivos (incluyendo a *S. aureus* resistente a meticilina en los sitios donde este patógeno es común) así como gramnegativos y anaerobios. Aunque los organismos anaerobios se aíslan en muchas infecciones graves, son poco frecuentes en las infecciones leves o moderadas por lo que no se tratarían en un inicio (Romanelli 2003).

2012

Entre los factores de riesgo relacionados con la administración de tratamiento antibiótico empírico inadecuado se encuentran la administración previa de antibióticos, la hospitalización prolongada y la cateterización venosa central prolongada (Richards 1999, Ibrahim 2000). La administración en los meses previos de imipenem, ciprofloxacino o piperacilina se ha relacionado con la resistencia a estos antibióticos en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (Boffi 2001). La formación de biopelículas de matriz extracelular sobre ellos condiciona el contacto de los microorganismos acantonados en su interior a dosis subterapéuticas que puede favorecer la aparición de resistencias (Coquet 1998, Richards 1999). Para disminuir el riesgo de tratamiento empírico inadecuado existen varias estrategias como la administración de tratamiento combinado de varios antibióticos o la consulta con expertos en antibióticos, a veces empleando un sistema automatizado, la suspensión automatizada o la rotación de antibióticos (Kollef 1997, Evans 1998, Gruson 2000, Paul 2006).

Desafortunadamente, los pacientes suelen recibir un tratamiento empírico inicial inadecuado en un porcentaje significativamente alto (15-40%) (Setia 1977, Ispahani 1987, Elhanan 1987, Arbo 1994, Weinstein 1997, Rayner 1988, Bryan 2003).

No resulta infrecuente que, en la práctica, los antibióticos se utilicen en pacientes con heridas crónicas sin signos de infección. En un estudio sueco se demostró que el 60% de pacientes con heridas crónicas habían recibido antibióticos durante los últimos 6 meses (Tammelin 1998). Sin embargo, su indicación no está bien definida y con frecuencia basada en directrices publicadas por expertos. Este hecho contrasta con la necesidad de un uso adecuado de antibióticos sistémicos si se pretende evitar efectos secundarios innecesarios y el incremento de resistencias bacterianas. Ya se ha mencionado que la naturaleza polimicrobiana de las heridas crónicas constituye un ambiente adecuado para el intercambio genético entre las bacterias. Las iniciativas consistentes en administrar antibióticos por vía sistémica en pacientes con heridas no infectadas con la intención de disminuir su tamaño han arrojado un resultado negativo o no significativo (Alinovi 1986, Huovinen 1994). Resultado similar se ha observado en una revisión de la Cochrane sobre úlceras venosas (Valtonen 1989).

1.7 CONTROL EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES CON HERIDAS CRÓNICAS INFECTADAS O COLONIZADAS

Una elevada proporción de pacientes con heridas crónicas viven en residencias de ancianos (Li 2011). El traslado de pacientes al hospital contribuye al intercambio de microorganismos entre ambos tipos de instituciones (Spindel 1995).

Uno de los microorganismos que infectan a los pacientes en ambos tipos de instituciones es el *S. aureus* resistente a meticilina. La transmisión entre pacientes suele producirse a través de las manos del personal sanitario (Goodall 1994). Sin embargo, la capacidad de diseminarse dentro de las residencias de ancianos es mucho menor que en los hospitales (Bradley 1991, Spindel 1995). Por este motivo, existen dudas sobre la necesidad de aplicar medidas de aislamiento en portadores de *S. aureus* resistente a meticilina en

2012

instituciones geriátricas, salvo que se haya comprobado la existencia de un brote epidémico (Bradley 1991, Washio 1996). Así mismo, no ha quedado totalmente clarificada la contribución de la admisión de estos pacientes en la incidencia de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina en los hospitales (Strausbaugh 1993). Entre los factores relacionados con la colonización por *S. aureus* resistente a meticilina en pacientes institucionalizados se encuentran el encamamiento prolongado, la hospitalización reciente, una escasa movilidad, el tratamiento antibiótico y la presencia de úlceras por presión o de cuerpos extraños (Murphy 1992, Washio 1996). La colonización nasal puede predecir la infección por *S. aureus* resistente a meticilina en estos pacientes (Muder 1991). Otra de las bacterias de interés para este tipo de instituciones es el enterococo resistente a vancomicina. Una característica común en relación con *S. aureus* resistente a meticilina es su escasa tendencia a diseminarse dentro de las residencias de ancianos (Greenaway 1999).

Otro de los microorganismos a destacar es el *Streptococcus pyogenes* debido a su capacidad de provocar brotes en residencias de ancianos que se acompañan de una elevada mortalidad (Schwartz 1992). Puede producir celulitis, shock tóxico estreptocócico, faringitis, neumonía y bacteriemia (Harkness 1992).

Las medidas de control aplicadas en los brotes epidémicos por esta bacteria en instituciones geriátricas incluyen vigilancia activa de los pacientes y el personal, buscando casos de infección localizada o generalizada, la transferencia de pacientes colonizados o infectados a otros centros de pacientes de alto riesgo, la eliminación de zonas de estar comunes, mejorar el lavado de manos y del resto de medidas de higiene (Auerbach 1992).

Muchos de los pacientes con úlceras por presión que ingresan en los hospitales proceden instituciones geriátricas donde se producen infecciones y colonizaciones por bacterias resistentes. Los programas de control de infecciones para prevenir transmisión cruzada son útiles para limitar la propagación de microorganismos resistentes y para la reducción de las tasas de colonización e infección de las úlceras por presión (Agency for Health Care Policy and Research 1994). Estos programas se basan en la detección precoz de portadores, refuerzo de la higiene de manos y, en caso de ingreso del paciente, las precauciones de aislamiento que han demostrado ser eficaces en la prevención de la transmisión cruzada (Mulligan 1993, Eggimann 2001, Pittet 2001). Sin embargo, estas estrategias de control se asocian con costes elevados y pueden modificar la atención sanitaria del paciente. También son frecuentes los problemas de cumplimiento (Hugonnet 2000).

El conocimiento de los patrones de resistencia antimicrobiana en un hospital es importante para guiar la terapia. En estos centros sanitarios se deben implementar precauciones especiales para el aislamiento de pacientes infectados o colonizados por *S. aureus* resistente, enterococos resistentes a vancomicina o gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido o de carbapenemasas (Spindel 1995, Greenaway 1999, Dhanji 2011, Hentschke 2011).

2012

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

1. Conocer la incidencia y los factores de riesgo asociados con la infección de heridas crónicas producidas por bacterias resistentes a los antibióticos.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la etiología de la infección de heridas crónicas en nuestro entorno clínico.

2. Conocer la proporción de casos de infección de heridas crónicas causadas por bacterias resistentes (*S. aureus* resistente a meticilina, enterobacterias resistentes a quinolonas y a cefalosporinas de tercera generación, bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas).

3. Identificar los factores de riesgo, características clínicas y otros predictores de infección para las infecciones de herida crónica producidas por *S. aureus* resistente a meticilina, enterobacterias resistentes a quinolonas y a cefalosporinas de tercera generación, y por los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemas.

2012

3 MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO

Estudio prospectivo observacional de pacientes con infección de herida crónica tratados en una unidad monográfica hospitalaria de heridas crónicas.

3.2 SUJETOS Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Cohorte prospectiva de pacientes con infección de herida crónica tratados en Unidad de Heridas Crónicas del Hospital Universitario Puerta de Hierro con diagnóstico clínico de infección. Se estudiaron todos los pacientes que acudieron desde el 2 de enero al 30 de diciembre de 2011. Durante este período se trataron a 747 pacientes de los que 140 tenían infección. Se pudo disponer de la información suficiente para ser incluidos en el estudio en 113 pacientes. Sesenta y nueve eran mujeres (61%) y 44 eran varones (39%) La edad media era de $72,7 \pm 16,3$ años, con un rango de edad comprendido entre los 25 y los 97 años.

La Unidad de Úlceras por Presión y Heridas Crónicas comenzó a tratar pacientes en junio de 2006 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y hasta el momento ha atendido a más de 3.000 pacientes. Excepto en el caso de pacientes que viven en residencia, el resto de los pacientes acuden a la unidad de forma ambulante y se les realiza seguimiento una vez a la semana, por un lado para revisar el proceso de curación de la herida y por otro, para asesorar en el posible cambio de tratamiento si fuese preciso.

Los pacientes que llegan a la Unidad por primera vez vienen derivados por los médicos de Atención Primaria del Área 6 de la Comunidad Autónoma de Madrid, residencias de ancianos de este mismo área, de los centros de especialidades o derivados por los especialistas del propio hospital. La captación de los pacientes se realizó en la Unidad de Heridas Crónicas, una vez se determinó que cumplían los criterios de inclusión.

3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ser mayor de 18 años.
2. Presentar una herida crónica con sospecha de infección.

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Ser menor de edad.
 2. Presentar una lesión cutánea no considerada herida crónica.
-

2012

3. Esperanza de vida estimada inferior a 60 días.

Se realizaron comparaciones de las características clínicas de pacientes entre los siguientes grupos de bacterias. Debido a que las infecciones por enterobacterias y bacilos gramnegativos resistentes comprendían un número menor de pacientes se hizo una comparación primero con el resto de gramnegativos y posteriormente con el resto de bacterias aisladas:

1. *S aureus* resistente a meticilina frente a las producidas por *S aureus* sensible a meticilina.
2. Enterobacterias resistentes a quinolonas frente al resto de bacterias.
3. Enterobacterias resistentes a quinolonas frente al resto de bacilos gramnegativos.
4. Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación frente al el resto de bacterias.
5. Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación frente al resto de bacilos gramnegativos.
6. Enterobacterias frente a bacilos gramnegativos no fermentadores.
7. Bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas frente al resto de bacilos gramnegativos.

3.3 VARIABLES CONSIDERADAS EN EL ANÁLISIS

A continuación se resumen el resto de las variables que se registraron en la base de datos de los 113 pacientes.

3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RELACIONADAS CON LA CAPACIDAD FUNCIONAL

La base de datos se completó con datos demográficos que incluían la edad, sexo, y la procedencia de cada paciente (domicilio, centros sociosanitarios).

Otra información relacionada con el paciente fue si vivía sólo o acompañado. Se calculó a su vez, la capacidad funcional de cada uno de ellos mediante el índice de Katz que valora la capacidad funcional del pacientes (Katz 1963). También se consideró si el paciente era independiente para las actividades básicas de vida diaria (IABVD).

3.3.2 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Algunas de estas variables fueron consideradas si su existencia figuraba en la historia clínica como incontinencia urinaria, incontinencia fecal, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica, insuficiencia venosa, arteriopatía periférica, hipercolesterolemia, obesidad, trasplante de órgano sólido, hipertrofia prostática benigna, demencia.

Para considerar que el paciente presentaba otras circunstancias relacionadas con el riesgo de infecciones o el estado funcional se utilizaron las siguientes definiciones.

Hábito tabáquico. Fumador de más de 20 paquetes año a lo largo de la vida.

Hábito enólico. Bebedor de más de 80 g al día durante los últimos 2 años.

Insuficiencia renal crónica. Se considerará que el enfermo tiene insuficiencia renal cuando así conste en la historia clínica, o si se encuentran valores de creatinina superiores a 1,7 mg/dl durante dos meses de seguimiento.

Hemodiálisis. Si el paciente está siendo tratado en un programa de hemodiálisis de forma crónica.

Neoplasia. Enfermos diagnosticados de neoplasia maligna en el curso de los últimos 5 años (los carcinomas cutáneos basaliomas y espinocelulares no se incluyeron en el análisis).

ACVA. Antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

Secuelas neurológicas. Déficit motor que dificulte la movilidad del paciente secundario a una enfermedad del sistema nervioso central.

Edema crónico. Edema en partes declive durante los últimos 6 meses .

Inmunodeficiencia. Enfermos diagnosticados de algún tipo de inmunodeficiencia primaria o secundaria. Entre otros se incluirán, las leucemias linfáticas agudas y crónicas, los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, el SIDA y los casos que presenten VIH+ y tengan un valor de CD4 inferior a 500.

Obesidad. Si consta en la historia clínica o si el enfermo la presenta de forma manifiesta en la inspección.

Sonda vesical. Paciente portador de sonda urinaria en el momento del estudio.

2012

Inmunosupresión. Enfermos sometidos durante el último mes a terapia inmunosupresora (radioterapia, citostáticos, quimioterapia antineoplásica, corticoides).

Corticoides. Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

Infección recidivante. El paciente ha padecido una infección previa en la misma herida crónica de la úlcera en los últimos 3 meses.

Aislamiento previo bacterias resistentes. El paciente tiene cultivos de vigilancia epidemiológica (colonización) o de infección clínica durante los últimos tres meses donde se aislaron algunos de los siguientes microorganismos: *S.aureus* meticilin resistente, enterobacterias resistentes a quinolonas o cefalosporinas de tercera generación, bacilos gramnegativos fermentadores resistentes a carbapenemas.

SARM previo. Aislamiento de *S. aureus* resistente a meticilina durante los últimos 3 meses en algún cultivo previo del paciente.

Adquisición comunitaria. La infección de la herida crónica se produjo en el ámbito extrahospitalario.

Tratamiento antibiótico durante los últimos 6 meses.

Ingresos hospitalarios y visitas a servicios de urgencia hospitalarios durante los últimos 6 meses.

Intervenciones quirúrgicas durante los últimos 3 meses.

3.3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA HERIDA CRÓNICA

Los pacientes fueron clasificados según los siguientes tipos de heridas crónicas: úlcera por presión, úlcera de etiología venosa, úlcera de etiología arterial (úlcera isquémica, úlcera hipertensiva arterial), herida neuropática y otras (neoplásicas y de otro origen).

Antigüedad de la herida crónica y su número.

Tiempo de seguimiento y número de visitas en la unidad hospitalaria de heridas crónicas.

Superficie de la herida crónica (cm²).

2012

En la muestra a estudio, los dos tipos de herida mayoritarios fueron, el grupo de las úlceras venosas con 40 pacientes (35%) y el de las úlceras por presión con 26 pacientes (23%).

Localización. Se anotó la localización anatómica de la lesión (región sacra, talón, región del coxis, región trocantérea, región isquiática, maléolo, dedos, tercio distal miembro inferior y otros). En el caso de las úlceras de la extremidad inferior, se dividió la pierna en tres zonas para indicar la localización de la lesión. Se denominó zona 1 a la situada por debajo del maléolo, zona 2 al tercio distal inferior de la pierna incluyendo el área maleolar y zona 3, la que abarca el tercio distal superior. A su vez se indicó aquellos casos en los que por extensión, las úlceras llegaban a ser circunferenciales.

3.3.4 SIGNOS DE INFECCIÓN

Los pacientes que presentaban signos claros de infección, según criterio de enfermería, se incluyeron en el estudio directamente. En los casos que planteaban alguna duda se realizaba un examen conjunto del paciente por parte de una enfermera y un médico.

Signos de infección de la herida.

Se consideró infección evidente de la herida cuando se dieron dos o más de los siguientes signos clínicos:

1. Piel perilesional enrojecida o edematizada.
2. Dolor.
3. Mal olor.
4. Fiebre.
5. Calor local.
6. Exudado purulento.
7. Presencia de absceso.

Definición de signos clínicos.

Eritema. Enrojecimiento con aspecto brillante, que se extiende en la piel perilesional.

2012

Edema. La presencia de tumefacción indolora, brillante y que conserva durante algunos segundos la huella del dedo (fóvea), aproximadamente a unos 4cm de la lesión.

Aumento del dolor, como percepción sensorial subjetiva por parte del paciente desde el momento en que se desarrolla la úlcera.

Calor local. El incremento apreciable de temperatura, al valorar la piel adyacente de la herida respecto a la situada a unos 10 cm.

Mal olor. La percepción de olor pútrido desagradable por parte del examinador.

Exudado purulento. Aquel de aspecto oscuro y espeso que se objetiva en el apósito tras un breve espacio de tiempo después de su aplicación.

Absceso cutáneo. Colección de pus entre la dermis y los tejidos profundos. Generalmente de aspecto eritematoso y doloroso.

Tratamiento aplicado de forma empírica (antes de conocer el resultado del cultivo microbiológico).

Tratamiento empírico ineficaz.

Tratamiento administrado según el resultado del antibiograma.

3.4 OBTENCIÓN DE MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS

La clasificación de los diferentes tipos de heridas crónicas, la evaluación de los diferentes signos clínicos y más tarde la toma de muestras, su cultivo y valoración, fueron realizados por los diferentes componentes de la Unidad Multidisciplinar de Úlceras por Presión y Heridas Crónicas del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Dicha unidad la forman médicos especialistas en Medicina Interna, Cirugía General, Microbiología y personal de Enfermería especializado en el cuidado de la herida crónica.

Las muestras fueron tomadas de forma consecutiva por una enfermera con gran experiencia en el manejo y cuidado de heridas crónicas, responsable de dicha unidad en nuestro hospital. La toma se realizó en la primera consulta que al paciente se le objetivaban signos de sospecha de infección. La mayoría de los pacientes, no habían recibido tratamiento antimicrobiano en las cuatro semanas previas a la toma de la muestra. Las muestras se obtuvieron después del adecuado desbridamiento de la lesión y de la correcta limpieza con suero fisiológico. De cada paciente se tomaron dos muestras mediante frotis superficial con torunda, una de las cuales se destinó a la realización de una tinción de Gram y la segunda para la inoculación de los medios de cultivo.

3.4.1 FROTIS SUPERFICIAL CON TORUNDA

Teniendo en cuenta que todas las heridas crónicas de más de seis horas de evolución tienen microorganismos en su superficie, se realizó un riguroso cumplimiento del protocolo de diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y partes blandas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), con el fin de asegurar la mejor toma posible para su posterior valoración.

Material necesario:

1. Guantes.
2. Suero fisiológico.
3. Jeringa estéril.
4. Torunda con medio Stuart/Amies.
5. Tubo de transporte y conservación Portagerm tubos (PORT-T)[®] de Biomerieux.

Los pasos seguidos son los que se describen a continuación:

1. En los casos que fue preciso, se realizó desbridamiento de la lesión con posterior limpieza de forma meticulosa de la herida con suero fisiológico antes de proceder a la toma de la muestra.
 2. En todos los casos se rechazó el pus, el material necrótico y el tejido desvitalizado como muestra para cultivo.
 3. Una vez limpia la herida y girando la torunda sobre los dedos se realizaron movimientos rotatorios de izquierda a derecha y de derecha a izquierda tal y como se observa en la figura 3.2. Se recorrieron con la torunda los extremos de la herida en sentido descendente, abarcando diez puntos diferentes en los bordes de la herida. Se repitió el procedimiento dos veces.
 4. Una de las torundas se introdujo en su medio de transporte de Stuart/Amies para posterior tinción de Gram y la otra en medio de transporte y conservación Portagerm tubos (PORT-T)[®] de Biomerieux para procurar la viabilidad tanto de los microorganismos aerobios como de los anaerobios. Figura 3.1.
-



Figura 3.1. Frotis superficial con torunda.

3.5 ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

3.5.1 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Las muestras se sembraron en los medios de agar chocolate, agar kanamicina-vancomicina, agar Columbia con 5% de sangre de carnero, agar MacConkey, agar Sabouraud.

Las placas de agar Columbia, agar MacKonkey y agar Sabouraud fueron incubadas en atmósfera aerobia; el agar chocolate en atmósfera que contenía 5-7% de CO₂ y el agar kanamicina-vancomicina junto con una segunda placa de agar Columbia en atmósfera de anaerobiosis. Todos ellos a temperatura de 35°C.

El tiempo de incubación fue de 48 horas en el caso de los microorganismos aerobios y se mantuvo la incubación hasta 5 días en el caso de los microorganismos anaerobios. El tiempo de incubación del caldo de enriquecimiento fue de 4 días. El subcultivo en los casos que se observó turbidez del caldo de tioglicolato sin observar crecimiento en las placas, se realizó en la misma secuencia de placas comentadas anteriormente con las mismas condiciones de incubación.

3.5.2 RECUENTO DE COLONIAS

Para ello se realizó una estría de descarga a lo largo del diámetro de una placa de agar chocolate y posteriormente se extendió perpendicularmente sobre toda la superficie de la placa con un asa de siembra. En el resto de placas se realizó la siembra en un único cuadrante (cuadrante 1), cambiando de asa y realizando estrías desde la zona de descarga al cuadrante 2, 3 y 4 por aislamiento. Posteriormente se comparó el recuento obtenido en la placa de agar chocolate con el obtenido en la placa de agar Columbia. El

2012

crecimiento en el primer cuadrante equivale a 103 ufc/ml, el segundo cuadrante a 104 ufc/ml y el 3º y 4º a 105 y 106 ufc/ml respectivamente.

En la tinción de Gram, se valoró la presencia de cualquier tipo de microorganismo especificando su morfología y la coloración adquirida en la tinción. A su vez se indicó mediante escasos (1-10/campo), moderados (10-20/campo) y abundantes (>20/campo), la cantidad observada. En dicha tinción también se valoró la presencia/ausencia de leucocitos polimorfonucleares y células epiteliales indicando como escasos (1-9), moderados (10-24) y abundantes (>25) en campo de bajo aumento (CBA) para valorar la calidad de la muestra.

En relación al procesamiento de los cultivos, tanto las tomadas con la torunda como los aspirados, una primera lectura de las placas incubadas en atmósfera aerobia y de CO₂, se realizó a las 24 horas de incubación y una segunda lectura con resultado definitivo a las 48 horas. La lectura y valoración de las placas de agar chocolate para el recuento se anotó a las 48 horas de incubación en torunda y aspirado. Las placas incubadas en anaerobiosis se leyeron por primera vez a las 48 horas realizando posteriormente lecturas diarias hasta emisión del resultado definitivo a los 5 días de incubación. En el caso de subcultivo del caldo de tioglicolato, se procedió de la misma forma a la lectura de las diferentes placas.

Se anotaron todos y cada uno de los microorganismos aislados independientemente de su valor patógeno en este tipo de heridas y en ambos tipos de muestra, para conocer tanto el número de microorganismos como el género de los mismos y sus recuentos.

3.5.3 MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

En la mayoría de los aislados se llegó a su identificación a través del sistema automatizado MicroScan[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL). Los microorganismos anaerobios aislados, así como alguna especie de bacilo Gram negativo mucoso no fermentador, fueron identificados mediante métodos manuales convencionales como las galerías de identificación API[®] 32A o API[®] 20 NE de Biomerieux.

El estudio de sensibilidad de los aislados se realizó mediante el sistema automatizado de microdilución MicroScan[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL), obteniendo el correspondiente valor de CMI (concentración más baja de antibiótico que inhibe el crecimiento del microorganismo) para cada uno de los antibióticos estudiados.

En aquellos casos que en *Staphylococcus aureus* se detectó resistencia a la meticilina (oxacilina) y se requirió confirmación se realizó mediante discos de cefoxitina utilizando la técnica disco-placa. En el caso de betalactamasas de espectro extendido, la comprobación se realizó mediante tiras de E-test[®] (AB-Biodisk, Solna, Suecia).

2012

En todos los casos se utilizaron los criterios de sensibilidad antibiótica establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) del año en curso.

En los microorganismos anaerobios no se realizó ningún estudio de sensibilidad, ya que tal y como indican los Protocolos Microbiológicos de la SEIMC, a día de hoy, se considera suficiente la sensibilidad estimada a través de los controles epidemiológicos.

En el caso de los estreptococos del grupo viridans sólo se procedió a su identificación en el caso de que su aislamiento fuera en cultivo puro. Para los aislados mayoritarios, se procedió al cálculo del porcentaje de sensibilidad para los antimicrobianos estudiados.

3.5.4 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS MICROBIOLÓGICOS

Cultivo positivo y cultivo negativo.

Se clasificó como cultivo positivo aquel cultivo en el cual se aisló al menos un microorganismo considerado como potencialmente patógeno.

Se clasificó como cultivo negativo aquel cultivo en el cual no se recuperó ningún microorganismo o en aquellos que se recuperaron microorganismos considerados como flora saprofita de la piel.

Microorganismo potencialmente patógeno.

Se clasificaron como microorganismos potencialmente patógenos aquellos a cuyo aislamiento se le atribuye una significación clínica en la infección de herida crónica, como puede ser *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus haemolyticus*, estreptococos β hemolíticos, enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores entre otros; o aquellos microorganismos que en combinación con otros microorganismos pueden actuar como coadyuvantes en la infección de herida crónica, como pueden ser por ejemplo *Enterococcus* spp y *Candida* spp.

Flora saprofita de la piel.

Se clasificaron como microorganismos componentes de la flora saprofita de la piel los estafilococos coagulasa negativos (exceptuando *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus haemolyticus*), estreptococos del grupo viridans, *Micrococcus* spp, *Neisseria* spp y *Corynebacterium* spp.

Los estafilococos coagulasa negativos (SCN) por tanto, se agruparon en tres grupos: *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus haemolyticus* y el resto de microorganismos de este grupo que se incluyeron bajo el nombre de SCN.

Infección monomicrobiana y polimicrobiana.

Se clasificó como infección monomicrobiana, para cada uno de los métodos de toma de muestra, a aquellos casos en los que sólo un microorganismo considerado como potencialmente patógeno fue aislado en el cultivo; e infección polimicrobiana cuando existía más de un microorganismo considerado como potencialmente patógeno.

Multirresistente.

Se definió como multirresistente a aquellos microorganismos que son resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones producidas por el microorganismo considerado. También se aplicó este término para aquellos microorganismos que presentan de forma natural resistencia a múltiples antimicrobianos.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para establecer asociaciones entre las tasas de resistencia y las variables cualitativas, se ha utilizado la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher si alguno de los valores esperados era menor de 5. La edad se categorizó en grupos y se compararon las diferencias entre grupos mediante la prueba de la Chi-cuadrado, o si se observaron tendencias mediante la prueba para tendencias de Mantel-Haenszel. Se estimó la magnitud de las asociaciones mediante los Odds Ratio y sus intervalos de confianza al 95%.

Para la identificación de los principales factores de los pacientes, de las infecciones o de la atención sanitaria asociados a las resistencias a los antimicrobianos en las bacterias resistentes se desarrollaron modelos de regresión logística para cada binomio bacteria resistente-antibiótico. Estos modelos se desarrollaron escalonadamente. En un primer paso se realizó un análisis univariante para cada uno de los potenciales factores. Posteriormente se desarrolló un modelo logístico para cada uno de los tres grupos de variables (factores demográfico-administrativos y de la infección, FRI, y FRE). Las variables identificadas en cada modelo asociadas a la resistencia antibiótica con un valor de p inferior a 0,1 se introdujeron en un modelo final. Para la realización de los modelos parciales y final se aplicó una estrategia de paso a paso hacia atrás. Desde un modelo máximo se obtuvo un modelo final en el que solamente se consideraron las variables asociadas con un valor de p inferior a 0,05.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no supuso riesgos para la integridad física de los pacientes que participaron en el. Los investigadores involucrados en el estudio, preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento agregado de los mismos y la codificación de los nombres de los pacientes. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

2012

4 RESULTADOS

2012

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante el período de estudio se incluyeron 113 pacientes, 69 mujeres (61%) y 44 varones (39%). La mediana de edad fue de 78 años y el rango entre 24 y 97 años. Veintidós pacientes (18%) procedían de una institución sociosanitaria y nueve pacientes (8%) vivían solos en su domicilio. Veinticinco pacientes (22%) presentaban incontinencia urinaria y 13 pacientes (12%) incontinencia fecal. La proporción de pacientes con patología crónica era elevada. Setenta y ocho pacientes (69%) padecían hipertensión arterial, 37 pacientes (33%) padecían diabetes mellitus, 28 pacientes (22%) hipercolesterolemia y 15 insuficiencia renal crónica (13%). El 37% de los pacientes eran dependientes para las actividades básicas cotidianas.

El 27% de los enfermos presentaron una infección recidivante y el 25% tenían un cultivo previo para una bacteria resistente. En la muestra a estudio, los dos tipos de herida mayoritarios fueron, las de origen venoso con 40 pacientes (35%) y las úlceras por presión, 26 pacientes (23%).

Las características demográficas y antecedentes patológicos figuran en la tabla 4.1.1.

Tabla 4.1.1. Características demográficas y antecedentes patológicos de 113 pacientes con infección de herida crónica.

	UPP (n=26)	Arterial (n=13)	Venosa (n=40)	Neuropática (n=10)	Postraumática (n=8)	Otra (n=16)	TOTAL (n=113)
Sexo femenino	14 (20)	6 (9)	29 (42)	4 (6)	7 (10)	9 (13)	69
Vive solo en domicilio	2 (22)	0	4 (44)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	9
C. sociosanitario	8 (36)	2 (9)	7 (32)	1 (5)	3 (14)	1 (5)	22
Tabaquismo	8 (17)	6 (13)	17 (37)	6 (13)	3 (7)	6 (13)	46
Hábito alcohólico	4 (24)	3 (18)	5 (29)	1 (6)	1 (6)	3 (18)	17
I. urinaria	11 (44)	3 (12)	8 (32)	2 (8)	0	1 (4)	25
I. fecal	7 (54)	3 (23)	3 (23)	0	0	0	13
Hipertensión arterial	20 (26)	8 (10)	26 (33)	9 (12)	5 (6)	10 (13)	78
Diabetes mellitus	9 (24)	7 (19)	6 (16)	9 (24)	4 (11)	2 (5)	37
Hipercolesterolemia	5 (18)	4 (14)	9 (32)	5 (18)	3 (11)	2 (7)	28
IRC	2 (13)	2 (13)	6 (40)	4 (27)	0	1 (7)	15
Hemodiálisis	0	0	0	1 (50)	0	1 (50)	2
Obesidad	4 (14)	1 (4)	11 (39)	6 (21)	2 (7)	4 (14)	28
EPOC	1 (7)	2 (14)	6 (43)	3 (21)	1 (7)	1 (7)	14
Hepatopatía	0	0	3 (100)	0	0	0	3
ACVA	3 (30)	2 (20)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	0	10
Déficit motor	3 (37)	2 (25)	2 (25)	1 (13)	0	0	8
Insuficiencia venosa	7 (12)	6 (11)	34 (61)	2 (4)	2 (4)	5 (9)	56
Isquemia arterial	4 (21)	11 (58)	3 (16)	1 (5)	0	0	19
Edema crónico	2 (14)	3 (21)	7 (50)	1 (7)	1 (7)	0	14
Neoplasia	5 (25)	0	5 (25)	1 (5)	0	9 (45)	20
QT 2años	1 (17)	0	0	0	0	5 (83)	6
Tx órgano sólido	0	0	1 (50)	0	0	1 (50)	2
Inmunosupresión	1 (20)	0	1 (20)	0	0	3 (60)	5
Corticoides	0	0	4 (57)	0	1 (14)	2 (29)	7
Sonda vesical	6 (75)	0	1 (13)	1 (13)	0	0	8

2012

Capaz de caminar	9(12)	8 (11)	29 (38)	6 (8)	7 (9)	17 (22)	76
IABVD	9 (13)	9 (13)	28 (39)	5 (7)	6 (9)	14 (20)	71
Demencia	10 (53)	2 (11)	6 (32)	1 (5)	0	0	19
Adq comunitaria	17 (20)	12 (14)	36 (41)	8 (9)	9 (10)	5 (6)	87
Infección recidivante	8 (26)	7 (23)	11 (36)	1 (3)	0	4 (13)	31
Aislamiento previo bacteria resistente	5 (18)	3 (11)	9 (32)	3 (11)	1 (4)	7 (25)	28
SARM previo	2 (11)	3 (17)	8 (44)	1 (6)	1 (6)	3 (17)	18

C. sociosanitario: centro sociosanitario. I: incontinencia. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. Adq: adquisición. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

4.2 MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

Se aislaron 241 especies bacterianas en 158 episodios de infección de herida crónica (1,52 especies bacterianas por infección). *S. aureus* fue el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia con 116 casos (48%). La proporción de resistencia a meticilina (SARM) fue del 42%. El segundo grupo en número lo constituyeron las enterobacterias (69 aislamientos, 29%) y el tercero fueron los bacilos gramnegativos no fermentadores (32 bacterias identificadas, 13%). *E. coli* y *P. aeruginosa* fueron las especies más comunes entre las enterobacterias y gramnegativos no fermentadores, respectivamente. Dos de los aislados (0,8%) correspondieron a bacterias anaerobias (*Clostridium perfringens* y *Bacteroides* sp.). La microbiología de las infecciones de las heridas crónicas analizadas en este trabajo queda reflejada en la tablas 4.2.1 y 4.2.2.

Respecto a la etiología de la infección en cada tipo de herida crónica, destacó la mayor proporción de enterobacterias aisladas en los pacientes con úlceras por presión (47%) que en el resto (18%, $p < 0,001$). También destacable fue el predominio de *S. aureus* (78%) en pacientes con infección de una úlcera postraumática ($p = 0,017$). Así mismo, *S. aureus* fue la bacteria más frecuentemente aislada de infecciones de úlceras venosas (55%, $p = 0,11$). Las infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores fue más elevada en pacientes con úlcera neuropática (13 infecciones, 46%) que en el resto (16 pacientes, 8%; $p < 0,001$).

Más del 50% de las infecciones producidas por *S. aureus* en pacientes con úlcera por presión, úlcera arterial y neuropática presentaban resistencia a la meticilina. Por el contrario, hubo una mayor proporción de infección por SARM en pacientes con herida crónica de origen traumático. Se detectó una proporción elevada de enterobacterias resistentes a quinolonas en infecciones de úlceras por presión (tabla 4.2.3).

2012

Tabla 4.2.1. Microbiología de la infección de herida crónica según la etiología de la herida y agrupada según tipo de microorganismo.

Especie	UPP (n=44)	Úlcera arterial (n=29)	Úlcera venosa (n=82)	Úlcera Neuropática (n=28)	Úlcera postraumática (n=14)	Misceláneo (n=44)	Total (n=241)
<i>S. aureus</i>	15 (34)	15 (52)	45 (55)	7 (25)	11 (79)	23 (52)	116 (48)
Otros cocos grampositivos	5 (11)	6 (21)	5 (6)	4 (14)	0	2 (5)	22 (9)
Enterobacterias	21 (48)	7 (24)	24 (29)	4 (14)	2 (14)	12 (27)	69 (29)
BGN no fermentadores	2 (5)	2 (7)	7 (9)	13 (46)	1 (7)	7 (16)	32 (13)
Anaerobios	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0	2 (1)

UPP: úlcera por presión. BGN: bacilos gramnegativos.

Tabla 4.2.2. Microbiología de heridas crónicas infectada según etiología de herida crónica.

Especie	UPP (n=44)	Úlcera arterial (n=29)	Úlcera venosa (n=82)	Úlcera Neuropática (n=28)	Úlcera postraumática (n=14)	Misceláneo (n=44)	Total (n=241)
SASM	7 (16)	6 (21)	28 (34)	2 (7)	11 (79)	13 (30)	67 (28)
SARM	8 (18)	9 (31)	17 (21)	5 (18)	0	10 (22)	49 (20)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (5)	3 (10)	4 (5)	2 (7)	0	1 (2)	12 (5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (7)	1 (3)	2 (2)	2 (7)	0	1 (2)	9 (4)
<i>Gemella</i> spp.	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (1)
<i>E. coli</i>	10 (22)	2 (7)	4 (5)	0	0	5 (11)	21 (9)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (14)	3 (10)	2 (2)	0	1 (7)	2 (5)	14 (6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (3)	8 (10)	1 (4)	1 (7)	1 (2)	12 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5)	0	4 (5)	0	0	3 (7)	9 (4)
<i>Morganella morganii</i>	1 (2)	0	3 (4)	2 (7)	0	1 (2)	7 (3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1 (3)	2 (2)	1 (4)	0	0	4 (2)
<i>Providencia stuartii</i>	2 (5)	0	0	0	0	0	2 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5)	1 (3)	6 (7)	11 (39)	1 (7)	6 (14)	27 (11)
<i>S. maltophilia</i>	0	1 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	3 (1)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (1)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (1)
<i>Bacteroides</i> spp.	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (1)

HC : herida crónica. SASM : *Staphylococcus aureus* sensible meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. UPP: úlcera por presión.

Tabla 4.2.3. Distribución de microorganismos resistentes por tipo de herida. El valor de p se asocia a toda la fila.

	UPP (n=44)	Úlcera arterial (n=29)	Úlcera venosa (n=82)	Úlcera Neuropática (n=28)	Úlcera traumática (n=14)	Misceláneo (n=44)	T (n=241)
SARM	8 (18)	9 (31)	17 (21)	5 (18)	0 *	10 (2)	49
Enterobacterias R quinolonas ***	16 (36) **	3 (10)	8 (10)	1 (4)	0	3 (7)	31
Enterobacterias R a C3G	4 (9)	2 (7)	4 (5)	2 (7)	1 (7)	1(2)	14
<i>P. aeruginosa</i> R a carbapenemas	0	1 (3)	2 (2)	1 (4)	0	6 (14)	10

SARM : *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. R: resistente. C3G: cefalosporinas de tercera generación. * p=0,03. ** p<0,001. *** ciprofloxacino y levofloxacino. UPP: úlcera por presión.

4.3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

S. aureus fue aislado en 116 de los episodios incluidos. La frecuencia de resistencia a meticilina alcanzó el 42% del total. Además, se demostró colonización previa por SARM en 26 ocasiones (22%). Dieciocho pacientes estaban infectados por SARM (37%) y 8 pacientes por SASM (12%, p=0,002).

4.3.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR *S AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN COMPARACIÓN CON *S AUREUS* SENSIBLE A METICILINA

En el análisis univariante se puso de manifiesto que las infecciones por SARM fueron más frecuentes en pacientes con peor estado y funcionalidad global, en pacientes con secuelas neurológicas, insuficiencia renal crónica, portadores de sonda vesical y quienes habían presentado colonización por SARM con anterioridad. No hubo diferencias significativas en la procedencia de un centro sociosanitario.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las principales variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por SARM, en comparación con los infectados por SASM, fueron ser dependientes para las actividades de la vida diaria, la colonización previa por SARM, la insuficiencia renal crónica y haber recibido tratamiento quimioterápico en los últimos 2 años.

2012

Tabla 4.3.1 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por SARM. Análisis univariante.

Variable	SARM n=49	SAMS n=67	OR	95% IC	p
Sexo femenino	28 (57,1)	42 (62,7)	1,26	0,59-2,67	0,55
Edad, mediana (rango)	76 (24-94)	74 (27-95)	-	-	0,9
C. sociosanitario	12 (24,5)	9 (13,4)	2,09	0,8-5,45	0,13
Incontinencia urinaria	10 (20,4)	9 (13,4)	1,65	0,62-4,48	0,31
Incontinencia fecal	5 (10,2)	3 (4,5)	2,42	0,55-10,67	0,23
Capaz de caminar	30 (61,2)	51 (76,1)	0,49	0,22-1,1	0,08
IABVD	27 (55,1)	51 (76,1)	0,39	0,17-0,85	0,017
Demencia	7 (14,3)	5 (7,5)	2,07	0,62-6,95	0,23
KATZ AB vs no AB	36 (73,5)	60 (89,6)	0,32	0,12-0,89	0,02

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

Tabla 4.3.2. Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por SARM. Análisis univariante.

Variable	SARM n=49	SAMS n=67	OR	95% IC	p
Hipertensión arterial	34 (69,4)	35 (52,2)	2,07	0,96-4,5	0,06
Diabetes mellitus	15 (30,6)	19 (28,4)	1,12	0,5-2,5	0,79
Hipercolesterolemia	15 (30,6)	10 (14,9)	2,52	1,02-6,22	0,04
Insuficiencia renal crónica	9 (18,4)	3 (4,5)	4,8	1,23-18,8	0,03
Obesidad	7 (14,3)	18 (26,9)	0,45	0,17-1,19	0,1
EPOC	7 (14,3)	4 (6)	2,63	0,72-9,53	0,2
Enfermedad cutánea	5 (10,2)	5 (7,5)	1,41	0,38-5,16	0,6
Hepatopatía crónica	3 (6,1)	2 (3)	2,12	0,34-13,2	0,65
ACVA	11 (22,4)	3 (4,5)	6,18	1,62-23,54	0,007
Secuelas de enf neurológica	8 (16,3)	1 (1,5)	12,88	1,55-106,8	0,004
Insuficiencia venosa crónica	27 (56,3)	32 (47,8)	1,4	0,67-2,96	0,37
Insuficiencia arterial crónica	11 (22,4)	7 (10,4)	2,48	0,89-6,96	0,07
Edema crónico	7 (14,6)	5 (7,5)	2,12	0,63-7,13	0,22
Tabaquismo	19 (38,8)	31 (46,3)	0,74	0,35-1,56	0,42
Hábito enólico	6 (12,2)	15 (22,4)	0,48	0,17-1,35	0,16
Neoplasia	9 (18,4)	12 (17,9)	1,03	0,4-2,68	0,95

2012

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.3.3. Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por SARM. Análisis univariante.

Variable	SARM n=49	SAMS n=67	OR	95% IC	p
QT en los últimos 2 años	6 (12,2)	2 (3)	4,53	0,87-23,52	0,06
Inmunosupresión	3 (6,1)	1 (1,5)	4,3	0,43-42,69	0,3
Corticoides *	4 (2,1)	4 (6)	0,67	0,12-3,81	1
Sonda vesical	4 (8,2)	0 (0)	-	-	0,03
Tratamiento atb 6 meses	41 (83,7)	52 (77,6)	1,48	0,57-3,83	0,42
Ciclos atb 6 meses	2 (0-8)	2 (0-5)	-	-	0,45
Atb diferentes 6 meses	2 (0-8)	2 (0-4)	-	-	0,35
Ingresos último año	1 (0-5)	0 (0-2)	-	-	0,1
Atención en urgencias último año	0 (0-7)	0 (0-4)	-	-	0,25
Ingreso hospitalario 6 previo	16 (32,7)	20 (29,9)	1,14	0,52-2,52	0,75
Cirugía 3 meses	7 (14,3)	11 (16,4)	0,85	0,3-2,37	0,75
UCI 6 meses	0 (0)	2 (3)	-	-	0,51

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses.

Tabla 4.3.4. Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por SARM. Análisis univariante.

Variable	SARM n=49	SAMS n=67	OR	95% IC	p
Tiempo evolución (semanas)	14 (1-480)	9 (1-600)	-	-	0,67
Número de HC	1 (1-6)	1 (1-6)	-	-	0,95
Nº de infecciones HC 3 meses	1 (0-4)	1 (0-4)	-	-	0,89
Tiempo seguimiento UHC	5 (1-48)	4 (1-36)	-	-	0,53

2012

(semanas)					
Nº visitas HC	7 (1-25)	6 (1-22)	-	-	0,77
Superficie HC (cm ²)	5,5 (0,2-164,9)	5,3 (0,2-257,2)	-	-	0,64
Signos infección	44 (89,8)	61 (91)	0,87	0,25-3,02	0,82
Eritema	42 (85,7)	59 (88,1)	0,81	0,27-2,41	0,71
Edema	13 (26,5)	18 (26,9)	0,98	0,43-2,26	0,97
Calor	6 (12,2)	7 (10,4)	1,2	0,38-3,81	0,76
Exudado	33 (67,3)	36 (53,7)	1,78	0,83-3,82	0,14
Dolor	23 (46,9)	22 (32,8)	1,81	0,85-3,86	0,12
Olor	1 (2)	1 (1,5)	1,38	0,08-22,5	1
Esfacelos	17 (34,7)	18 (26,9)	1,45	0,65-3,21	0,36
Adquisición comunitaria	40 (81,6)	51 (76,1)	1,39	0,56-3,48	0,48
Inf.recidivante	19 (38,8)	20 (29,9)	1,49	0,68-3,24	0,32
Aislamiento previo de bacterias resistentes	25 (51)	12 (17,9)	4,77	2,06-11,05	<0,001
Colonización SARM	18 (36,7)	8 (11,9)	4,28	1,67-10,9	0,002
Atb empírico	6 (12,2)	14 (20,9)	0,53	0,19-1,5	0,22
Atb empírico eficaz	-	-	-	-	-

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Atb: antibiótico.

Tabla 4.3.5. Factores de riesgo independientes de infección por SARM. Análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>
IABVD	0,23	0,09-0,57
Insuficiencia renal crónica	8,63	1,98-37,66
QT en los últimos 2 años	7,92	1,35-46,64
Colonización previa por SARM	3,32	1,19-9,24

IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. QT: quimioterapia. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

4.4 ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS

4.4.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS EN COMPARACIÓN CON EL RESTO DE AISLAMIENTOS

En el análisis univariante se puso de manifiesto que las infecciones por enterobacterias resistentes a quinolonas fueron más frecuentes en pacientes más mayores, institucionalizados en centros sociosanitarios, con incontinencia urinaria, portadores de sonda vesical y peor estado funcional, definido por un índice de Katz mayor, menor independencia para las actividades básicas y mayor grado de demencia. Del mismo modo, fueron más frecuentes en pacientes diabéticos, con insuficiencia renal y en aquellos que habían acudido más veces al hospital, incluyendo visitas a urgencias o número de ingresos hospitalarios.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por enterobacterias resistentes a quinolonas en comparación con las producidas por otras bacterias gramnegativas fueron padecer demencia, un mayor número de antibióticos distintos en los últimos 6 meses y menor tiempo de seguimiento en la unidad de heridas crónicas.

Tabla 4.4.1 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a Q n= 31	Resto bacterias n= 210	OR	95% IC	p
Sexo femenino	21 (67,7)	116 (55,2)	0,59	0,26-1,31	0,18
Edad, mediana (rango)	86 (40-97)	76 (24-97)	-	-	<0,001
C. sociosanitario	18 (58,1)	36 (17,1)	6,69	3,01-14,87	<0,001
Incontinencia urinaria	13 (41,9)	39 (18,6)	3,17	1,43-7	0,008
Incontinencia fecal	10 (32,3)	14 (6,7)	6,67	2,63-16,86	<0,001
Capaz de caminar	10 (32,3)	144 (68,6)	0,22	0,09-0,49	<0,001
IABVD	10 (32,3)	142 (67,7)	0,23	0,10-0,51	<0,001
Demencia	17 (54,8)	22 (10,5)	10,37	4,51-23,89	<0,001
KATZ AB vs no AB	13 (41,9)	166 (79)	0,19	0,09-0,42	<0,001

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a Q : enterobacterias resistentes a quinolonas. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

2012

Tabla 4.4.2 Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a Q n= 31</i>	<i>Resto bacterias n= 210</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Hipertensión arterial	24 (77,4)	136 (64,8)	1,86	0,77-4,54	0,16
Diabetes mellitus	15 (48,4)	66 (31,4)	2,05	0,95-4,38	0,06
Hipercolesterolemia	9 (29)	54 (25,7)	1,18	0,51-2,72	0,6
Insuficiencia renal crónica	5 (16,1)	26 (12,4)	1,36	0,48-3,86	0,56
Hemodiálisis	1 (3,2)	3 (1,4)	2,3	0,23-22,83	0,42
Obesidad	7 (22,6)	51 (24,3)	0,91	0,37-2,23	0,83
EPOC	5 (16,1)	26 (12,4)	1,36	0,48-3,86	0,56
Enfermedad cutánea	0 (0)	14 (6,7)	-	-	0,22
Hepatopatía crónica	1 (3,2)	6 (2,9)	1,13	0,13-9,69	1
ACVA	5 (16,1)	23 (11)	1,56	0,55-4,47	0,40
Secuelas de enf neurológica	4 (12,9)	12 (5,7)	2,44	0,74-8,12	0,13
Insuficiencia venosa crónica	16 (51,6)	106 (50,7)	1,04	0,49-2,21	0,92
Insuficiencia arterial crónica	10 (32,3)	31 (14,8)	2,75	1,18-6,39	0,01
Edema crónico	3 (9,7)	26 (12,4)	0,75	0,21-2,66	1
Tabaquismo	13 (41,9)	105 (50)	0,72	0,34-1,55	0,40
Hábito enólico	3 (9,7)	41 (19,5)	0,44	0,13-1,52	0,22
Neoplasia	6 (19,4)	50 (23,8)	0,77	0,29-1,98	0,58

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a Q : enterobacterias resistentes a quinolonas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.4.3 Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a Q n= 31</i>	<i>Resto bacterias n= 210</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
QT en los últimos 2 años	0 (0)	13 (6,2)	-	-	0,38
Tx de órgano sólido	0 (0)	4 (1,9)	-	-	1
Inmunosupresión	0 (0)	7 (3,3)	-	-	0,6
Corticoides *	1 (3,2)	13 (6,2)	0,51	0,06-4	1
Sonda vesical	4 (12,9)	14 (6,7)	2,07	0,64-6,77	0,26
Tratamiento atb 6 meses	25 (80,6)	164 (78,1)	1,17	0,45-3,02	0,75
Ciclos atb 6 meses	3 (0-5)	2 (0-8)	-	-	0,36
Atb diferentes 6 meses	2 (0-5)	2 (0-8)	-	-	0,02
Ingresos último año	1 (0-3)	0 (0-5)	-	-	0,023
Atención en urgencias último año	2 (0-4)	0 (0-7)	-	-	0,003

2012

Ingreso hospitalario 6 previo	16 (51,6)	71 (33,8)	2,09	0,98-4,47	0,05
Cirugía 3 meses	3 (9,7)	31 (14,8)	0,62	0,18-2,16	0,58
UCI 6 meses	0 (0)	2 (1)	-	-	1

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a Q : enterobacterias resistentes a quinolonas. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

Tabla 4.4.4 Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a Q n= 31	Resto bacterias n= 210	OR	95% IC	p
Tiempo evolución HC (semanas)	5 (1-192)	8 (1-600)	-	-	0,46
Número de HC	1 (1-4)	1 (1-6)	-	-	0,12
Nº de infecciones HC 3 meses	1 (0-4)	1 (0-4)	-	-	0,46
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	1,25 (0,1-12)	3 (0,1-48)	-	-	0,005
Nº visitas HC	4 (1-25)	6 (1-25)	-	-	0,018
Superficie HC (cm ²)	19,43 (1,13-211,9)	5,93 (0,16-257,17)	-	-	0,047
Signos infección	28 (90,3)	194 (92,4)	0,77	0,21-2,81	0,71
Eritema	30 (96,8)	174 (82,9)	6,21	0,82-46,99	0,05
Edema	15 (48,4)	62 (29,5)	2,24	1,04-4,81	0,03
Calor	1 (3,2)	15 (7,1)	0,43	0,05-3,40	0,7
Exudado	16 (51,6)	128 (61)	0,68	0,32-1,46	0,32
Dolor	15 (48,4)	80 (38,1)	1,52	0,71-3,25	0,27
Olor	6 (19,4)	6 (2,9)	8,16	2,45-27,24	<0,001
Esfacelos	16 (51,6)	80 (38,1)	1,73	0,81-3,69	0,15
Adquisición comunitaria	19 (61,3)	160 (76,2)	0,49	0,23-1,09	0,07
Inf.recidivante	8 (25,8)	62 (29,5)	0,83	0,35-1,96	0,67
Aislamiento previo de bacterias resistentes	5 (16,1)	55 (26,2)	0,54	0,19-1,48	0,22
Atb empírico	5 (16,1)	38 (18,1)	0,87	0,31-2,41	0,79
Atb empírico eficaz	3 (60)	22 (61,1)	0,96	0,14-6,45	1

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a Q: enterobacterias

2012

resistentes a quinolonas. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas. Atb: antibiótico

Tabla 4.4.5 Factores de riesgo independientes de infección por enterobacterias resistentes a quinolonas. Análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>
Número de antibióticos distintos en los últimos 6 meses	1,7	1,15-2,52
Tiempo transcurrido desde el inicio del seguimiento en la UHC	0,86	0,74-0,99
Demencia	12,8	4,48-36,62

UHC: unidad de heridas crónicas.

4.4.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS EN COMPARACIÓN CON EL RESTO DE BACILOS GRAMNEGATIVOS

En el análisis univariante se puso de manifiesto que las infecciones por enterobacterias resistentes a quinolonas fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad, incontinencia fecal o urinaria y peor estado funcional (capacidad para caminar, secuelas motoras de una enfermedad neurológica, dependencia para los cuidados básicos, demencia, índice de Katz elevado). Fueron más frecuentes en pacientes con secuelas neurológicas e insuficiencia renal. También en pacientes que habían recibido mas ciclos de antibiótico y contacto con el hospital.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por enterobacterias resistentes a quinolonas fueron proceder de un centro sociosanitario, el número de ingresos hospitalarios en el último año y el número de heridas crónicas que presenta el paciente en el momento de la infección.

2012

Tabla 4.4.6 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a Q n=31</i>	<i>Resto BGN n=70</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Sexo femenino	21 (67,7)	34 (48,6)	0,5	0,21-1,22	0,12
Edad, mediana (rango)	86 (40-97)	76,5 (24-97)	-	-	<0,001
C. sociosanitario	18 (58,1)	7 (10)	12,4	4,33-35,89	<0,001
Incontinencia urinaria	13 (41,9)	14 (20)	2,89	1,15-7,27	0,02
Incontinencia fecal	10 (32,3)	4 (5,7)	7,86	2,23-27,68	0,001
Capaz de caminar	10 (32,3)	50 (71,4)	0,19	0,08-0,47	<0,001
IABVD	10 (32,3)	51 (72,9)	0,18	0,071-0,45	<0,001
Demencia	17 (54,8)	6 (8,6)	12,95	4,33-38,74	<0,001
KATZ AB vs no AB	13 (41,9)	53 (75,7)	0,23	0,09-0,57	0,001

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a Q : enterobacterias resistentes a quinolonas. BGN: bacilos gramnegativos. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

Tabla 4.4.7 Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a Q n=31</i>	<i>Resto BGN n=70</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Hipertensión arterial	24 (77,4)	49 (70)	1,47	0,55-3,94	0,44
Diabetes mellitus	15 (48,4)	22 (31,4)	2,05	0,86-4,87	0,1
Hipercolesterolemia	9 (29)	15 (21,4)	1,5	0,57-3,93	0,41
Insuficiencia renal crónica	5 (16,1)	10 (14,3)	1,15	0,36-3,71	0,77
Hemodiálisis	1 (3,2)	2 (2,9)	1,13	0,1-12,9	1
Obesidad	7 (22,6)	24 (34,3)	0,56	0,21-1,48	0,24
EPOC	5 (16,1)	11 (15,3)	1,03	0,33-3,27	0,95
Enfermedad cutánea	0 (0)	3 (4,3)	-	-	0,55
Hepatopatía crónica	1 (3,2)	1 (1,4)	2,27	0,14-37,5	0,52
ACVA	5 (16,1)	3 (4,3)	4,3	0,96-19,27	0,05
Secuelas de enf neurológica	4 (12,9)	1 (1,4)	10,22	1,09-95,6	0,03
Insuficiencia venosa crónica	16 (51,6)	33 (47,1)	1,19	0,51-2,79	0,67
Insuficiencia arterial crónica	10 (32,3)	7 (10)	4,29	1,45-12,68	0,006
Edema crónico	3 (9,7)	9 (12,9)	0,73	0,18-2,89	0,75

2012

Tabaquismo	13 (41,9)	40 (57,1)	0,54	0,23-1,28	0,15
Hábito enólico	3 (9,7)	11 (15,7)	0,57	0,15-2,23	0,54
Neoplasia	6 (19,4)	21 (30)	0,56	0,2-1,56	0,26

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a Q : enterobacterias resistentes a quinolonas. BGN: bacilos gramnegativos

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.4.8 Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a Q n=31	Resto BGN n=70	OR	95% IC	p
QT en los últimos 2 años	0 (0)	4 (5,7)	-	-	0,3
Tx de órgano sólido	0 (0)	2 (2,9)	-	-	1
Inmunosupresión	0 (0)	3 (4,3)	-	-	0,55
Corticoides *	1 (3,2)	6 (8,6)	0,36	0,04-3,09	0,43
Sonda vesical	4 (12,9)	7 (10)	1,33	0,36-4,94	0,73
Tratamiento atb 6 meses	25 (80,6)	52 (74,3)	1,44	0,51-4,08	0,48
Ciclos atb 6 meses	3 (0-5)	2 (0-6)	-	-	0,15
Atb diferentes 6 meses	2 (0-5)	1 (0-6)	-	-	0,04
Ingresos último año	1 (0-3)	0 (0-3)	-	-	0,024
Atención en urgencias último año	2 (0-4)	0 (0-6)	-	-	0,002
Ingreso hospitalario 6 meses previo	16 (51,6)	26 (37,1)	1,81	0,77-4,25	0,17
Cirugía 3 meses	3 (9,7)	11 (15,7)	0,58	0,15-2,23	0,54

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a Q : enterobacterias resistentes a quinolonas. BGN: bacilos gramnegativos. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

2012

Tabla 4.4.9 Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a Q n=31	Resto BGN n=70	OR	95% IC	p
Tiempo evolución HC (semanas)	5 (1-192)	6 (1-600)	-	-	0,36
Número de HC	1 (1-4)	1 (1-6)	-	-	0,07
Nº de infecciones HC 3 meses	1 (0-4)	1 (0-4)	-	-	0,29
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	1,25 (0,1-12)	2 (0,1-47)	-	-	0,15
Nº visitas HC	4 (1-25)	5 (1-21)	-	-	0,11
Superficie HC (cm ²)	19,43 (1,13-211,95)	5,51 (0,16-164,85)	-	-	0,11
Signos infección	28 (90,3)	66 (94,3)	0,57	0,12-2,69	0,46
Eritema	30 (96,8)	53 (75,7)	9,62	1,22-75,95	0,01
Edema	15 (48,4)	23 (32,9)	1,92	0,8-4,54	0,13
Calor	1 (3,2)	1 (1,4)	2,3	0,14-38	0,52
Exudado	16 (51,6)	40 (57,1)	0,8	0,34-1,87	0,61
Dolor	15 (48,4)	27 (38,6)	1,49	0,64-3,50	0,36
Olor	6 (19,4)	2 (2,9)	8,16	1,54-43,12	0,01
Esfacelos	16 (51,6)	35 (50)	1,07	0,46-2,49	0,88
Adquisición comunitaria	19 (61,3)	53 (75,7)	0,51	0,21-1,28	0,14
Inf.recidivante	8 (25,8)	16 (22,9)	1,17	0,44-3,13	0,74
Aislamiento previo de bacterias resistentes	5 (16,1)	12 (17,1)	0,93	0,29-2,91	0,9
Atb empírico	5 (16,1)	12 (17,1)	0,93	0,29-2,91	0,9
Atb empírico eficaz	3 (60)	6 (54,5)	1,25	0,15-10,7	0,84

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a Q: enterobacterias resistentes a quinolonas. BGN: bacilos gramnegativos. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas.

Tabla 4.4.10 Factores de riesgo independientes de infección por enterobacterias resistentes a quinolonas. Análisis multivariante.

Variable	OR	95% IC
Procedencia de centro sociosanitario	20,66	6,06-70,44
Número de ingresos hospitalarios en el último año	2,13	1,17-3,88

Número de heridas crónicas

1,95

1,14-3,35

4.5 ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

4.5.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN EN COMPARACIÓN CON EL RESTO DE AISLAMIENTOS

En el análisis univariante se evidenció que la infección por enterobacteria resistentes a cefalosporinas de tercera generación era más frecuente en pacientes que habían tenido más contacto asistencial hospitalario.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en comparación con las producidas por otras bacterias fueron presentar un grado funcional favorable en la escala de KATZ (OR=0,19) y el número de visitas a urgencias en el último año (OR=1,61).

En once casos (79%) se demostró producción de BLEE y en tres casos la resistencia era debida a hiperproducción de ampC.

Tabla 4.5.1 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a C3G n=14	Resto bacterias n=227	OR	95% IC	p
Sexo femenino	9 (64,3)	128 (56,4)	0,72	0,23-2,21	0,56
Edad, mediana (rango)	80,5 (40-92)	77 (24-97)	-	-	0,19
C. sociosanitario	5 (35,7)	49 (21,6)	2,09	0,65-6,29	0,21
Incontinencia urinaria	4 (28,6)	48 (21,1)	1,49	0,45-4,97	0,51
Incontinencia fecal	3 (21,4)	21 (9,3)	2,68	0,69-10,35	0,15
Capaz de caminar	6 (42,9)	148 (65,2)	0,4	0,13-1,19	0,09
IABVD	6 (42,9)	146 (64,3)	0,42	0,14-1,24	0,10
Demencia	5 (35,7)	34 (15)	3,15	0,99-9,98	0,04
KATZ AB vs no AB	7 (50)	172 (75,8)	0,32	0,11-0,95	0,03

2012

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a C3G : enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

Tabla 4.5.2 Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a C3G n=14</i>	<i>Resto bacterias n=227</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Hipertensión arterial	10 (71,4)	150 (66,1)	1,28	0,39-4,23	0,78
Diabetes mellitus	6 (42,9)	75 (33)	1,52	0,51-4,54	0,56
Hipercolesterolemia	2 (14,3)	61 (26,9)	0,45	0,09-2,09	0,37
Insuficiencia renal crónica	2 (14,3)	29 (12,8)	1,14	0,24-5,34	0,69
Hemodiálisis	1 (7,1)	3 (1,3)	5,74	0,55-59,1	0,21
Obesidad	4 (28,6)	54 (23,8)	1,28	0,38-4,25	0,75
EPOC	2 (14,3)	29 (12,8)	1,14	0,24-5,34	0,69
Enfermedad cutánea	1 (7,1)	13 (5,7)	1,26	0,15-10,44	0,57
Hepatopatía crónica	0 (0)	7 (3,1)	-	-	1
ACVA	0 (0)	28 (12,3)	-	-	0,38
Secuelas de enf neurológica	1 (7,1)	15 (6,6)	1,09	0,13-8,88	1
Insuficiencia venosa crónica	3 (21,4)	119 (52,7)	0,25	0,07-0,9	0,028
Insuficiencia arterial crónica	5 (35,7)	36 (15,9)	2,95	0,93-9,31	0,05
Edema crónico	3 (21,4)	26 (11,5)	2,09	0,55-8,02	0,38
Tabaquismo	5 (35,7)	113 (49,8)	0,56	0,18-1,72	0,3
Hábito enólico	1 (7,1)	43 (18,9)	0,33	0,04-2,59	0,48
Neoplasia	2 (14,3)	54 (23,8)	0,53	0,12-2,46	0,53

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a C3G : enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.5.3 Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a C3G n=14</i>	<i>Resto bacterias n=227</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
QT en los últimos 2 años	0 (0)	13 (5,7)	-	-	1
Tx de órgano sólido	0 (0)	4 (1,8)	-	-	1
Inmunosupresión	0 (0)	7 (3,1)	-	-	1
Corticoides *	1 (7,1)	13 (5,7)	1,27	0,15-10,44	0,57
Sonda vesical	2 (14,3)	16 (7)	2,19	0,45-10,68	0,28

2012

Tratamiento atb 6 meses	11 (78,6)	178 (78,4)	1,01	0,27-3,76	1
Ciclos atb 6 meses	2 (0-4)	2 (0-8)	-	-	0,94
Atb diferentes 6 meses	2 (0-5)	2 (0-8)	-	-	0,61
Ingresos último año	1 (0-3)	0 (0-5)	-	-	0,005
Atención en urgencias último año	2 (0-6)	0 (0-7)	-	-	0,001
Ingreso hospitalario 6 previo	8 (57,1)	79 (34,8)	2,49	0,84-7,45	0,09
Cirugía 3 meses	2 (14,3)	32 (14,1)	1,02	0,22-4,75	1
UCI 6 meses	0 (0)	2 (0,9)	-	-	1

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a C3G : enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

Tabla 4.5.4 Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a C3G n=14	Resto bacterias n=227	OR	95% IC	p
Tiempo evolución HC (semanas)	4 (1-22)	8 (1-600)	-	-	0,24
Número de HC	1 (1-6)	1 (1-6)	-	-	0,29
Nº de infecciones HC 3 meses	0 (0-3)	1 (0-4)	-	-	0,77
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	1 (3-12)	3 (0,1-48)	-	-	0,17
Nº visitas HC	5 (1-25)	6 (1-25)	-	-	0,38
Superficie HC (cm ²)	11,48 (0,6-123,4)	6,28 (0,16-257,2)	-	-	0,41
Signos infección	13 (92,9)	209 (92,1)	1,12	0,14-9,05	1
Eritema	13 (92,9)	191 (84,1)	2,45	0,31-19,32	0,7
Edema	7 (50)	70 (30,8)	2,24	0,76-6,64	0,13
Calor	0 (0)	16 (7)	-	-	0,6
Exudado	8 (57,1)	136 (59,9)	0,89	0,3-2,66	0,83
Dolor	8 (57,1)	87 (38,3)	2,15	0,72-6,37	0,16
Olor	2 (14,3)	10 (4,4)	3,62	0,71-18,38	0,14
Esfacelos	8 (57,1)	88 (38,8)	2,11	0,71-6,27	0,17
Adquisición comunitaria	10 (71,4)	169 (74,4)	0,86	0,26-2,84	0,76
Inf.recidivante	2 (14,3)	68 (30)	0,39	0,08-1,78	0,36

2012

Aislamiento previo de bacterias resistentes	1 (7,1)	59 (26)	0,22	0,03-1,71	0,19
Atb empírico	4 (28,6)	39 (17,2)	1,93	0,58-6,46	0,28
Atb empírico eficaz	1 (33,3)	24 (63,2)	0,29	0,02-3,51	0,55

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a C3G: enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas.

Tabla 4.5.5 Factores de riesgo independientes de infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas. Análisis multivariante.

Variable	OR	95% IC
Numero de visitas a urgencias en el último año	1,61	1,86-2,24
Indice KATZ AB vs resto	0,19	0,05-0,72

4.5.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN EN COMPARACIÓN CON EL RESTO DE BACILOS GRAMNEGATIVOS

En el análisis univariante encontramos un mayor riesgo de presentar este tipo de infección en pacientes con insuficiencia venosa crónica y contacto con el hospital a través del servicio de urgencias o mediante hospitalización. No se detectó que un estado funcional deficiente, la insuficiencia arterial o venosa o la antibioterapia aumentarían el riesgo de presentar este tipo de resistencia.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en comparación con el resto de BGN fueron el número de visitas a urgencias en el último año (OR=1,76) y el número de ingresos en el último año (OR=2,08). Padecer insuficiencia venosa se comportó con un factor de protección (OR=0,21).

Tabla 4.5.6 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

2012

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a C3G n=14</i>	<i>Resto BGN n=87</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Sexo femenino	9 (64,3)	48 (55,2)	0,68	0,21-2,21	0,52
Edad, mediana (rango)	80,5 (40-92)	80 (24-97)	-	-	0,29
C. sociosanitario	5 (35,7)	20 (23)	1,861	0,56-6,19	0,3
Incontinencia urinaria	4 (28,6)	23 (26,4)	1,12	0,32-3,89	1
Incontinencia fecal	3 (21,4)	11 (12,6)	1,88	0,45-7,83	0,4
Capaz de caminar	6 (42,9)	54 (62,1)	0,46	0,14-1,43	0,17
IABVD	6 (42,9)	55 (36,2)	0,44	0,14-1,37	0,14
Demencia	5 (35,7)	18 (20,7)	2,13	0,64-7,14	0,21
KATZ AB vs no AB	7 (50)	59 (67,8)	0,48	0,15-1,48	0,19

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a C3G : enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. BGN: bacilos gramnegativos. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

Tabla 4.5.7 Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias R a C3G n=14</i>	<i>Resto BGN n=87</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Hipertensión arterial	10 (71,4)	63 (72,4)	0,95	0,27-3,33	1
Diabetes mellitus	6 (42,9)	31 (35,6)	1,36	0,43-4,26	0,6
Hipercolesterolemia	2 (14,3)	22 (25,3)	0,49	0,1-2,37	0,51
Insuficiencia renal crónica	2 (14,3)	13 (14,9)	0,95	0,19-4,74	1
Hemodiálisis	1 (7,1)	2 (2,3)	3,27	0,28-38,6	0,36
Obesidad	4 (28,6)	27 (31)	0,89	0,26-3,09	1
EPOC	2 (14,3)	14 (16,1)	0,87	0,18-4,36	1
Enfermedad cutánea	1 (7,1)	2 (2,3)	3,27	0,28-38,67	0,36
Hepatopatía crónica	0 (0)	2 (2,3)	-	-	1
ACVA	0 (0)	8 (9,2)	-	-	0,59
Secuelas de enf neurológica	1 (7,1)	4 (4,6)	1,6	0,17-15,4	0,53
Insuficiencia venosa crónica	3 (21,4)	46 (52,9)	0,24	0,06-0,93	0,042
Insuficiencia arterial crónica	5 (35,7)	12 (13,8)	3,47	0,99-12,14	0,042
Edema crónico	3 (21,4)	9 (10,3)	2,36	0,55-10,08	0,36
Tabaquismo	5 (35,7)	48 (55,2)	0,45	0,14-1,46	0,17
Hábito enólico	1 (7,1)	13 (14,9)	0,44	0,05-3,64	0,43
Neoplasia	2 (14,3)	25 (28,7)	0,41	0,08-1,98	0,34

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. Enterobacterias R a C3G : enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. BGN: bacilos gramnegativos. EPOC:

2012

enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.5.8 Factores de riesgo estrínsecos asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a C3G n=14	Resto BGN n=87	OR	95% IC	p
QT en los últimos 2 años	0 (0)	4 (4,6)	-	-	1
Tx de órgano sólido	0 (0)	2 (2,3)	-	-	1
Inmunosupresión	0 (0)	3 (3,4)	-	-	1
Corticoides *	1 (7,1)	6 (6,9)	1,04	0,12-9,34	1
Sonda vesical	2 (14,3)	9 (10,3)	1,44	0,28-7,51	0,64
Tratamiento atb 6 meses	11 (78,6)	66 (75,9)	1,17	0,3-4,58	1
Ciclos atb 6 meses	2 (0-4)	2 (0-6)	-	-	0,89
Atb diferentes 6 meses	2 (0-5)	2 (0-6)	-	-	0,51
Ingresos último año	1 (0-3)	0 (0-3)	-	-	0,014
Atención en urgencias último año	2 (0-6)	0 (0-5)	-	-	0,003
Ingreso hospitalario 6 previo	8 (57,1)	34 (39,1)	2,08	0,66-6,52	0,2
Cirugía 3 meses	2 (14,3)	12 (13,8)	1,04	0,21-5,24	1

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a C3G : enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. BGN: bacilos gramnegativos. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

Tabla 4.5.9 Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias R a C3G n=14	Resto BGN n=87	OR	95% IC	p
Tiempo evolución HC (semanas)	4 (1-22)	7 (1-6)	-	-	0,23
Número de HC	1 (1-6)	1 (1-4)	-	-	0,59

2012

Nº de infecciones HC 3 meses	0 (0-3)	1 (0-4)	-	-	0,84
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	1 (0,3-12)	2 (0,1-47)	-	-	0,36
Nº visitas HC	5 (1-25)	5 (1-21)	-	-	0,79
Superficie HC (cm ²)	11,48 (0,66-123,4)	7,07 (0,16-211,9)	-	-	0,61
Signos infección	13 (92,9)	81 (93,1)	0,96	0,11-8,66	1
Eritema	13 (92,9)	70 (80,5)	3,16	0,39-25,83	0,45
Edema	7 (50)	31 (35,6)	1,8	0,58-5,62	0,3
Calor	0 (0)	2 (2,3)	-	-	1
Exudado	8 (57,1)	48 (55,2)	1,08	0,35-3,38	0,89
Dolor	8 (57,1)	34 (39,1)	2,08	0,66-6,52	0,2
Olor	2 (14,3)	6 (6,9)	2,25	0,41-12,46	0,3
Esfacelos	8 (57,1)	43 (49,4)	1,36	0,44-4,26	0,59
Adquisición comunitaria	10 (71,4)	62 (71,3)	1,01	0,29-3,52	0,9
Inf.recidivante	2 (14,3)	22 (25,3)	0,49	0,1-2,37	0,5
Aislamiento previo de bacterias resistentes	1 (7,1)	16 (18,4)	0,34	0,04-2,8	0,45
Atb empírico	4 (28,6)	13 (14,9)	2,28	0,62-8,36	0,24
Atb empírico eficaz	1 (33,3)	8 (61,5)	0,31	0,02-4,41	0,55

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. Enterobacterias R a C3G: enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación. BGN: bacilos gramnegativos. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas. Atb: antibiótico.

Tabla 4.5.10 Factores de riesgo independientes de infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas. Análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>
Número de visitas a urgencias en el último año	1,76	1,15-2,71
Número de ingresos hospitalarios en el último año	2,08	1,04-4,15
Insuficiencia venosa crónica	0,21	0,05-0,94

4.6 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR ENTEROBACTERIAS EN COMPARACIÓN CON BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES.

En el análisis univariante se objetivó que las infecciones por enterobacterias aparecieron con más frecuencia en pacientes con peor situación global (mayor edad, procedencia de centros sociosanitarios, incontinencia fecal) y que las infecciones por BGNNF eran más frecuentes en pacientes con neoplasias, infecciones previas y mayor número de visitas a la unidad de heridas crónicas.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por enterobacterias en comparación con las producidas por BGNNF fueron padecer demencia (OR= 7,48) y padecer una infección recidivante de la herida crónica (OR=3,68).

Tabla 4.6.1. Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por enterobacterias. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias n=69</i>	<i>BGNNF n=32</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Sexo femenino	42 (60,9)	15 (46,9)	0,57	0,24-1,32	0,19
Edad, mediana (rango)	81 (27-97)	75 (24-93)	-	-	0,05
C. sociosanitario	22 (31,9)	3 (9,4)	4,53	1,24-16,47	0,015
Incontinencia urinaria	18 (26,1)	9 (28,1)	0,9	0,35-2,31	0,83
Incontinencia fecal	13 (18,8)	1 (3,1)	7,2	0,9-57,6	0,034
Capaz de caminar	42 (60,9)	18 (56,3)	1,21	0,52-2,83	0,66
IABVD	41 (59,4)	20 (62,5)	0,88	0,37-2,1	0,77
Demencia	21 (30,4)	2 (6,3)	6,56	1,44-30	0,009
KATZ AB vs no AB	45 (65,2)	21 (65,6)	0,98	0,4-2,37	0,97

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. BGNNF: bacilos gramnegativos no fermentadores. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividades básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

2012

Tabla 4.6.2. Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por enterobacterias. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias n=69</i>	<i>BGNMF n=32</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Hipertensión arterial	49 (71)	24 (75)	0,82	0,31-2,12	0,68
Diabetes mellitus	25 (36,2)	12 (37,5)	0,95	0,4-2,26	0,9
Hipercolesterolemia	15 (21,7)	9 (28,1)	0,71	0,27-1,85	0,48
Insuficiencia renal crónica	9 (13)	6 (18,8)	0,65	0,21-2,01	0,45
Hemodiálisis	2 (2,9)	1 (3,1)	0,92	0,08-10,5	1
Obesidad	21 (30,4)	10 (31,3)	0,96	0,39-2,38	0,93
EPOC	8 (11,6)	8 (25)	0,39	0,13-1,16	0,08
Enfermedad cutánea	2 (2,9)	1 (3,1)	0,93	0,08-10,6	1
Hepatopatía crónica	2 (2,9)	0 (0)	-	-	1
ACVA	6 (8,7)	2 (6,3)	1,43	0,27-7,5	1
Secuelas de enf neurológica	4 (5,8)	1 (3,1)	1,9	0,2-17,7	1
Insuficiencia venosa crónica	34 (49,3)	15 (46,9)	1,1	0,48-2,55	0,82
Insuficiencia arterial crónica	13 (18,8)	4 (12,5)	1,62	0,49-5,44	0,57
Edema crónico	8 (11,6)	4 (12,5)	0,92	0,26-3,31	1
Tabaquismo	34 (49,3)	19 (59,4)	0,67	0,28-1,55	0,34
Hábito enólico	9 (13)	5 (15,6)	0,81	0,25-2,65	0,73
Neoplasia	14 (20,3)	13 (40,6)	0,37	0,15-0,93	0,032

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. BGNNF: bacilos gramnegativos no fermentadores. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.6.3. Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por enterobacterias. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>Enterobacterias n=69</i>	<i>BGNMF n=32</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
QT en los últimos 2 años	0 (0)	4 (12,5)	-	-	0,009
Tx de órgano sólido	2 (2,9)	0 (0)	-	-	1
Inmunosupresión	2 (2,9)	1 (3,1)	0,93	0,08-10,6	1
Corticoides *	5 (7,2)	2 (6,3)	1,17	0,22-6,39	1
Sonda vesical	5 (7,2)	6 (18,8)	0,34	0,1-1,21	0,084
Tratamiento atb 6 meses	50 (72,5)	27 (84,4)	0,49	0,16-1,45	0,19
Ciclos atb 6 meses	2 (0-5)	2 (0-6)	-	-	0,27
Atb diferentes 6 meses	1 (0-5)	2 (0-6)	-	-	0,23
Ingresos último año	0 (0-3)	1 (0-3)	-	-	0,9
Atención en urgencias último	0 (0-6)	1 (0-5)	-	-	0,98

2012

año					
Ingreso hospitalario 6 previo	28 (40,6)	14 (43,8)	0,88	0,38-2,05	0,76
Cirugía 3 meses	9 (13)	5 (15,6)	0,81	0,25-2,65	0,73

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. BGNNF: bacilos gramnegativos no fermentadores. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

Tabla 4.6.4. Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por enterobacterias. Análisis univariante.

Variable	Enterobacterias n=69	BGNNF n=32	OR	95% IC	p
Tiempo evolución HC (semanas)	5 (1-600)	6,5 (1-60)	-	-	0,38
Número de HC	1 (1-6)	1 (1-3)	-	-	0,07
Nº de infecciones HC 3 meses	1 (0-4)	1,5 (0-4)	-	-	0,009
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	1,75 (0,1-47)	2 (0,3-24)	-	-	0,58
Nº visitas HC	4 (1-20)	6 (1-25)	-	-	0,08
Superficie HC (cm ²)	10,1 (0,2-211,9)	4,4 (0,2-164,9)	-	-	0,02
Signos infección	62 (89,9)	32 (100)	-	-	0,094
Eritema	59 (85,5)	24 (75)	1,97	0,69-5,59	0,19
Edema	28 (40,6)	10 (31,3)	1,5	0,62-3,65	0,37
Calor	2 (2,9)	0 (0)	-	-	1
Exudado	35 (50,7)	21 (65,6)	0,54	0,22-1,29	0,16
Dolor	27 (39,1)	15 (46,9)	0,73	0,31-1,69	0,46
Olor	6 (8,7)	2 (6,3)	1,43	0,27-7,5	1
Esfacelos	35 (50,7)	16 (50)	1,03	0,45-2,38	0,9
Adquisición comunitaria	49 (71)	23 (71,9)	0,96	0,38-2,43	0,93
Inf.recidivante	20 (29)	4 (12,5)	2,86	0,89-9,2	0,08
Aislamiento previo de bacterias resistentes	7 (10,1)	10 (31,3)	0,25	0,08-0,73	0,008
Atb empírico	14 (20,3)	3 (9,4)	2,46	0,65-9,26	0,25
Atb empírico eficaz	7 (10,1)	2 (6,3)	0,58	0,04-8,14	1

2012

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. BGNNF: bacilos gramnegativos no fermentadores. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas. Atb: antibiótico.

Tabla 4.6.5. Factores de riesgo independientes de infección por enterobacterias. Análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>
Demencia	7,48	1,57-35,61
Infección recidivante	3,68	1,09-12,48

4.7 BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES RESISTENTES A CARBAPENEMAS

4.7.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES RESISTENTES A CARBAPENEMAS EN COMPARACIÓN CON EL RESTO DE AISLAMIENTOS

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en comparación con las producidas por otras bacterias fueron haber padecido una neoplasia durante los 5 años previos (OR=9,45) y una mayor superficie de la herida (OR=1,01).

Tabla 4.7.1 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>BGNNFRC n=10</i>	<i>Resto bacterias n=231</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Sexo femenino	4 (40)	133 (57,6)	2,04	0,56-7,41	0,33
Edad, mediana (rango)	67,5 (24-89)	78 (24-97)	-	-	0,03
C. sociosanitario	0 (0)	54 (23,4)	-	-	0,12
Incontinencia urinaria	1 (10)	51 (22,1)	0,39	0,05-3,17	0,69
Incontinencia fecal	0 (0)	24 (10,4)	-	-	0,6
Capaz de caminar	9 (90)	145 (62,8)	5,34	0,66-42,86	0,09
IABVD	9 (90)	143 (61,9)	5,54	0,69-44,47	0,09

2012

Demencia	0 (0)	39 (16,9)	-	-	0,37
KATZ AB vs no AB	10 (100)	169 (73,2)	-	-	0,06

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. C. socio sanitario: centro socio sanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

Tabla 4.7.2 Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. Análisis univariante.

Variable	BGNNFRC n=10	Resto bacterias n=231	OR	95% IC	p
Hipertensión arterial	4 (40)	156 (67,5)	0,32	0,09-1,17	0,09
Diabetes mellitus	2 (20)	79 (34,2)	0,48	0,1-2,32	0,5
Hipercolesterolemia	3 (30)	60 (26)	1,22	0,31-4,88	0,72
Insuficiencia renal crónica	1 (10)	30 (13)	0,74	0,09-6,09	1
Hemodiálisis	0 (0)	4 (1,7)	-	-	1
Obesidad	3 (30)	55 (23,8)	1,37	0,34-5,48	0,70
EPOC	2 (20)	29 (12,6)	1,74	0,35-8,61	0,62
Enfermedad cutánea	0 (0)	14 (6,1)	-	-	1
Hepatopatía crónica	0 (0)	7 (3)	-	-	1
ACVA	0 (0)	28 (12,1)	-	-	0,61
Secuelas de enf neurológica	0 (0)	16 (6,9)	-	-	1
Insuficiencia venosa crónica	5 (50)	117 (50,9)	0,97	0,27-3,43	0,95
Insuficiencia arterial crónica	2 (20)	39 (16,9)	1,23	0,25-6,02	0,68
Edema crónico	2 (20)	27 (11,7)	1,88	0,38-9,32	0,34
Tabaquismo	5 (50)	113 (48,9)	1,04	0,29-3,70	0,94
Hábito enólico	3 (30)	41 (17,7)	1,98	0,49-8,01	0,39
Neoplasia	7 (70)	49 (21,2)	8,67	2,16-34,75	0,002

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.7.3 Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. Análisis univariante.

Variable	BGNNFRC n=10	Resto bacterias n=231	OR	95% IC	p
QT en los últimos 2 años	4 (40)	9 (3,9)	16,44	3,94-68,71	0,0001
Tx de órgano sólido	0 (0)	4 (1,7)	-	-	1

2012

Immunosupresión	1 (10)	6 (2,6)	4,17	0,45-38,34	0,26
Corticoides *	1 (10)	13 (5,6)	1,86	0,22-15,84	0,45
Sonda vesical	0 (0)	18 (7,8)	-	-	1
Tratamiento atb 6 meses	10 (100)	179 (75,5)	-	-	0,12
Ciclos atb 6 meses	3 (1-4)	2 (0-8)	-	-	0,48
Atb diferentes 6 meses	3 (1-3)	2 (0-8)	-	-	0,32
Ingresos último año	1 (0-2)	0 (0-5)	-	-	0,14
Atención en urgencias último año	1 (0-4)	0 (0-7)	-	-	0,31
Ingreso hospitalario 6 meses previo	6 (60)	81 (35,1)	2,77	0,76-10,13	0,17
Cirugía 3 meses	1 (10)	33 (14,3)	0,67	0,08-5,44	1
UCI 6 meses	0 (0)	2 (0,9)	-	-	1

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidas por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

Tabla 4.7.4 Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. Análisis univariante.

Variable	BGNNFRC n=10	Resto bacterias n=231	OR	95% IC	p
Tiempo evolución HC (semanas)	9,5 (5-60)	8 (1-600)	-	-	0,56
Número de HC	1 (1-3)	1 (1-6)	-	-	0,46
Nº de infecciones HC 3 meses	2 (0-3)	1 (0-4)	-	-	0,03
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	3 (5-12)	3 (1-48)	-	-	0,38
Nº visitas HC	10,5 (3-25)	6 (1-25)	-	-	0,05
Superficie HC (cm ²)	35,5 (1-164,9)	6,28 (0,16-257,2)	-	-	0,02
Signos infección	10 (100)	212 (91,8)	-	-	1
Eritema	8 (80)	196 (84,8)	0,71	0,14-3,5	0,65
Edema	2 (20)	75 (32,5)	0,52	0,11-2,51	0,5
Calor	0 (0)	16 (6,9)	-	-	1
Exudado	8 (80)	136 (58,9)	2,79	0,58-13,45	0,32
Dolor	7 (70)	88 (38,1)	3,79	0,96-15,05	0,05

2012

Olor	0 (0)	12 (5,2)	-	-	1
Esfacelos	6 (60)	90 (39)	2,35	0,65-8,55	0,2
Adquisición comunitaria	4 (40)	175 (75,8)	0,21	0,05-0,78	0,02
Inf.recidivante	1 (10)	69 (29,9)	0,26	0,03-2,1	0,28
Aislamiento previo de bacterias resistentes	3 (30)	57 (24,7)	1,31	0,33-5,23	0,71
Atb empírico	2 (20)	41 (17,7)	1,16	0,24-5,65	0,69
Atb empírico eficaz	2 (100)	23 (59)	-	-	0,51

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas. Atb: antibiótico.

Tabla 4.7.5 Factores de riesgo independientes de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. Análisis multivariante.

Variable	OR	95% IC
Quimioterapia durante los dos años previos	9,45	1,94-46,07
Superficie de la úlcera	1,01	1,001-1,02

4.7.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HC POR BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES RESISTENTES A CARBAPENEMAS EN COMPARACIÓN CON EL RESTO DE BACILOS GRAMNEGATIVOS

En el análisis univariante se objetivó que las circunstancias relacionadas con las infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemas (BGNNFRC) en comparación con el resto de BGN fueron menor edad, mejor capacidad funcional, padecer una neoplasia y mayor número de heridas crónicas, mayor tamaño de la úlcera y número de infecciones en los últimos tres meses.

El análisis multivariante puso de manifiesto que las variables asociadas de forma independiente con la infección de HC por BGNNFRC en comparación con el resto de BGN fueron menor edad (OR= 0,95) y padecer una neoplasia (OR=13,96).

Tabla 4.7.6 Factores de riesgo basales y demográficos asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

2012

<i>Variable</i>	<i>BGNNFRC n=10</i>	<i>Resto de BGN n=91</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Sexo femenino	4 (40)	91 (100)	2,09	0,55-7,93	0,33
Edad, mediana (rango)	67,5 (24-89)	81 (27-97)	-	-	0,011
C. sociosanitario	0 (0)	25 (27,5)	-	-	0,063
Incontinencia urinaria	1 (10)	26 (28,6)	0,28	0,03-2,3	0,28
Incontinencia fecal	0	14 (15,4)	-	-	0,35
Capaz de caminar	9 (90)	51 (56)	7,06	0,86-58,05	0,045
IABVD	9 (90)	52 (57,1)	6,75	0,82-55,53	0,084
Demencia	0 (0)	23 (25,3)	-	-	0,11
KATZ AB vs no AB	10 (100)	56 (61,5)	-	-	0,014

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. BGN: bacilos gramnegativos. C. sociosanitario: centro sociosanitario. IABVD: independiente para las actividad básicas de la vida diaria. KATZ: índice de Katz.

Tabla 4.7.7 Factores de riesgo intrínsecos asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>BGNNFRC n=10</i>	<i>Resto BGN n=91</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Hipertensión arterial	4 (40)	69 (75,8)	0,21	0,05-0,82	0,026
Diabetes mellitus	2 (20)	35 (38,5)	0,4	0,08-1,99	0,32
Hipercolesterolemia	3 (30)	21 (23,1)	1,43	0,34-6,01	0,7
Insuficiencia renal crónica	1 (10)	14 (15,4)	0,61	0,07-5,21	1
Hemodiálisis	0 (0)	3 (3,3)	-	-	1
Obesidad	3 (30)	28 (30,8)	0,96	0,23-4	1
EPOC	2 (20)	14 (15,4)	1,38	0,26-7,17	0,66
Enfermedad cutánea	0 (0)	3 (3,3)	-	-	1
Hepatopatía crónica	0 (0)	2 (2,2)	-	-	1
ACVA	0 (0)	8 (8,8)	-	-	1
Secuelas de enf neurológica	0 (0)	5 (5,5)	-	-	1
Insuficiencia venosa crónica	5 (50)	44 (48,4)	1,07	0,29-3,94	1
Insuficiencia arterial crónica	2 (20)	15 (16,5)	1,27	0,24-6,56	0,67
Edema crónico	2 (20)	10 (11)	2,03	0,38-10,9	0,34
Tabaquismo	5 (50)	48 (52,7)	0,9	0,24-0,3	1
Hábito enólico	3 (30)	11 (12,1)	3,11	0,7-13,86	0,14
Neoplasia	7 (70)	20 (22)	8,28	1,96-34,98	0,003

2012

Entre paréntesis se expresa el porcentaje. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. BGN: bacilos gramnegativos EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: enfermedad cerebrovascular. Enf: enfermedad.

Tabla 4.7.8 Factores de riesgo extrínsecos asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>BGNNFRC n=10</i>	<i>Resto BGN n=91</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
QT en los últimos 2 años	4 (40)	0 (0)	-	-	<0,001
Tx de órgano sólido	0 (0)	2 (2,2)	-	-	1
Inmunosupresión	1 (10)	2 (2,2)	4,94	0,41-60,02	0,27
Corticoides *	1 (10)	6 (6,6)	1,57	0,17-14,58	0,53
Sonda vesical	0 (0)	11 (12,1)	-	-	0,6
Tratamiento atb 6 meses	10 (100)	67 (73,6)	-	-	0,36
Ciclos atb 6 meses	3 (2)	1,5 (6)	-	-	0,44
Atb diferentes 6 meses	1 (2)	0 (3)	-	-	0,24
Ingresos último año	1 (4)	0 (6)	-	-	0,48
Atención en urgencias último año	10 (100)	67 (73,6)	-	-	0,11
Ingreso hospitalario 6 previo	6 (60)	36 (39,6)	2,29	0,60-8,69	0,31
Cirugía 3 meses	1 (10)	13 (14,3)	0,67	0,08-5,71	1

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. BGNNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. BGN: bacilos gramnegativos. QT: quimioterapia. Tx: trasplante. Tratamiento atb 6 meses: el paciente ha recibido antibióticos durante los últimos 6 meses. Ciclos atb 6 meses: Número de ciclos de tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. Atb diferentes 6 meses: número de antibióticos de distintas familias recibidos por el paciente en los últimos 6 meses. Atención en urgencias último año: número de ocasiones en que ha sido tratado en el servicio hospitalario de urgencias durante el último año. UCI 6 meses: Ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante los últimos 6 meses. * Tratamiento con glucocorticoides durante al menos un mes con una dosis equivalente superior a 15 mg/día de prednisona.

2012

Tabla 4.7.9 Factores de riesgo relacionados con la herida crónica asociados a infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas en pacientes con infección por BGN. Análisis univariante.

<i>Variable</i>	<i>BGNFRC n=10</i>	<i>Resto BGN n=91</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Tiempo evolución HC (semanas)	9,5 (55)	5 (599)	-	-	0,53
Número de HC	1 (2)	1 (5)	-	-	0,42
Nº de infecciones HC 3 meses	2 (3)	1 (4)	-	-	0,018
Tiempo seguimiento UHC (semanas)	3 (11,5)	2 (46,9)	-	-	0,61
Nº visitas HC	10,5 (22)	5 (19)	-	-	0,011
Superficie HC (cm ²)	35,52 (163,8)	7,07 (211,8)	-	-	0,037
Signos infección	10 (100)	84 (92,3)	-	-	1
Eritema	8 (80)	75 (82,4)	0,85	0,17-4,40	1
Edema	2 (20)	36 (39,6)	0,38	0,08-1,90	0,31
Calor	0 (0)	2 (2,2)	-	-	1
Exudado	8 (80)	48 (52,7)	3,58	0,72-17,8	0,18
Dolor	7 (70)	35 (38,5)	3,73	0,91-15,4	0,08
Olor	0 (0)	8 (8,8)	-	-	1
Esfacelos	6 (60)	45 (49,5)	1,53	0,41-5,8	0,74
Adquisición comunitaria	4 (40)	68 (74,7)	0,23	0,06-0,87	0,031
Inf.recidivante	1 (10)	23 (25,3)	0,33	0,04-2,74	0,44
Aislamiento previo de bacterias resistentes	3 (30)	14 (15,4)	2,36	0,54-10,23	0,37
Atb empírico	2 (20)	15 (16,5)	1,27	0,24-6,57	0,67
Atb empírico eficaz	2 (100)	7 (50)	-	-	0,48

Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango. Las variables cualitativas muestran el porcentaje entre paréntesis. BGNFRC: bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. BGN: bacilos gramnegativos. HC: heridas crónicas. UHC: unidad de heridas crónicas. Atb: antibiótico.

Tabla 4.7.10 Factores de riesgo independientes de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas. Análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>
Edad	0,95	0,91-0,98
Antecedente de neoplasia	13,96	2,39-81,23

4.8 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

De los 158 episodios de infección en 25 se pautó antibiótico empírico (antes de conocer el resultado microbiológico). En 9 ocasiones (36%) el tratamiento pautado no era eficaz por existir alguna bacteria resistente.

2012

5 DISCUSIÓN

2012

Los pacientes incluidos en el estudio se caracterizaron por presentar una edad media avanzada, predominio femenino y comorbilidad importante fundamentalmente por padecer hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia renal. Un porcentaje significativo presentaba limitaciones funcionales importantes caracterizadas por un estado de dependencia para las actividades cotidianas y por incontinencia fecal o urinaria (Gist 2010). Las úlceras de origen venoso fueron las más frecuentes seguidas por las úlceras por presión. *S. aureus* fue el microorganismo aislado con más frecuencia en pacientes con infección de herida crónica. *S. aureus* sensible a meticilina se identificó con más frecuencia en pacientes con úlcera de origen traumático. Los pacientes con úlcera por presión padecieron infecciones por enterobacterias resistentes a quinolonas en una mayor proporción que el resto de pacientes.

Como factores de riesgo relacionados con la infección por SARM destacaron la dependencia del paciente para las actividades cotidianas y la colonización previa por esta bacteria resistente. Así mismo, los ingresos hospitalarios previos predispusieron para la infección por enterobacterias resistentes a quinolonas o a cefalosporinas de tercera generación. El tamaño de la herida crónica estuvo relacionado con el riesgo de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas.

5.1 MICROBIOLOGÍA DE LAS BACTERIAS AISLADAS

El espectro de especies bacterianas que pueden causar infecciones de heridas crónicas es muy amplio e incluye cocos grampositivos, enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores y anerobios (Dang 2003, Howel-Jones 2005, Kandemir 2006). Entre ellos, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* han sido los microorganismos más frecuentemente aislados en estos pacientes (Drook 1998, Bowler 1999, Harper 2001). Durante los últimos años se ha evidenciado un incremento de los casos causados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli* y un descenso de los producidos por *S. aureus* (Zmudzinska 2005).

En nuestro trabajo los microorganismos predominantes fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Este resultado fue similar al obtenido en otros estudios sobre heridas con signos de infección (Hansson 1995, Bowler 1999, Gjodsbol 2006, RichDangard 2008) y en casos de simple colonización (Hansson 1995). En este sentido se debe señalar el trabajo publicado por Bowler en 1999 que no demostró diferencias en el número de especies diferentes en úlceras venosas infectadas respecto a las no infectadas (Bowler 1999). Como se ha señalado en otros apartados de este trabajo, el mero aislamiento de microorganismos nunca debe determinar el inicio de tratamiento antibiótico del paciente sino la presencia de signos clínicos sugestivos de infección.

A diferencia de lo comunicado con anterioridad, en nuestra serie no hubo casos de infección atribuidos a estafilococos coagulasa negativos o corinebacterias, (Brook 1998, Tentolouris 1999, Bowler 1999, Kandemir 2006, Siddiqui 2010). Tampoco hemos observado aislamiento de *Candida* en pacientes con diabetes tal y como se ha sugerido en trabajos previos (Zmudzinska 2005). Tampoco se han identificaron microorganismos

2012

cuya mera presencia sugiere fuertemente la existencia de infección como *S. pyogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* o las micobacterias (Siddiqui 2010).

Diversos trabajos han demostrado que las bacterias que se aíslan en pacientes con infección de la herida crónica pueden cambiar a lo largo de su evolución. Se ha observado que el número de especies aerobias y anaerobias identificadas en las heridas crónicas aumenta con el tiempo de evolución de la lesión (Tregrove 1996, Zmudzinska 2005). Sin embargo, en otros estudios se comprobó que la microflora permanecía estable a lo largo de la evolución de la úlcera (Hansson 1995). Adicionalmente, otros autores han observado que una vez que una determinada especie coloniza una herida, esta permanece durante toda su evolución, con la excepción de la colonización transitoria por *P. aeruginosa* (Gilchrist 1989). En nuestros pacientes se detectó que la infección recidivante se asociaba a las infecciones por enterobacterias lo que podría justificarse con la continua contaminación fecal y urinaria de algunas heridas crónicas (Genua 2007).

Los microorganismos resistentes que se aislaron con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido. En nuestra población el porcentaje de resistencia a meticilina de *S. aureus* (42%) estuvo muy por encima de lo descrito en los estudios nacionales (Cuevas 2008). En relación al resto de antibióticos se observó una adecuada sensibilidad de *S. aureus* a linezolid (100%), cotrimoxazol (94%) y clindamicina (84%) mientras que no fue así para las quinolonas (49%). Se estudiaron las CMI para vancomicina observando que un 35% tenía una CMI de 2. Este valor elevado de CMI podría ocasionar fracaso terapéutico en pacientes con bacteriemia secundaria por SARM tratados con vancomicina (Soriano 2009).

El 20 % de las enterobacterias eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación, porcentaje superior a lo referenciado en los estudios nacionales (Rodríguez 2007). Resultó llamativo que los bacilos gramnegativos no fermentadores constituyeran el 14% del total, lo que fue superior a lo encontrado en otras series (Bowler 1999) pero similar a lo hallado por otros autores (Hansson 1995, Schmidt 2000). De ellos, el 31 % mostraron resistencia a carbapenemas, proporción que resulta elevada si se considera que la procedencia comunitaria de la mayoría de las infecciones. Una explicación a las acusadas diferencias encontradas en el porcentaje de resistencias a antibióticos podrían deberse a múltiples factores como tratamiento antibiótico previo y el nivel de contacto con las instituciones sanitarias (Davies 2004, Howel-Jones 2005).

El porcentaje de anaerobios aislados en pacientes con heridas crónicas infectadas ha variado de un modo muy relevante en los distintos estudios (Brook 1998, Dang 2003, Legaria 2005, Kandemir 2006). En nuestro trabajo la proporción de anaerobios fue escasa a pesar de la utilización de medios de transporte adecuados. Entre las bacterias de este tipo que con más frecuencia se identifican en este tipo de pacientes destacan *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, y *Porphyromonas* (Howell-Jones 2005). Se ha demostrado que la probabilidad de que patógenos anaerobios colonicen las heridas crónicas aumenta con la antigüedad de la lesión (Bowler 1999) y pueden empeorar la curación de la herida incluso en úlceras crónicas superficiales (Bowler 1999). Además de la antigüedad de la herida, la localización trocantérea o sacra incrementan la probabilidad de infección por anaerobios por su mayor exposición a la contaminación fecal (Legaria

2012

2005, Landis 2008). Ciertos anaerobios como algunas especies de *Fusobacterium* son resistentes a algunos de los fármacos más usados en estos pacientes, como betalactámicos, cloranfenicol, metronidazol o clindamicina. No obstante, algunos trabajos que comparan regímenes antibióticos con y sin cobertura para anaerobios en estos pacientes no han encontrado diferencias en la respuesta al tratamiento. La explicación a este resultado podría ser un efecto sinérgico de la población aerobia sobre la anaeróbica tanto en la flora planctónica como en las biopelículas (Bowler 1999, Sun 2009).

5.2 STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

Un dato destacable fue la elevada tasa de resistencia a meticilina del 42% entre los aislados de *S. aureus*. Sobre todo si se considera que eran un grupo de pacientes con infecciones comunitarias en su mayoría. Un estudio sobre pie diabético también encontró que el 40% de las cepas de *S. aureus* aisladas en úlceras del pie infectadas eran resistentes a meticilina (Tentolouris 1999).

Como se ha señalado en líneas precedentes la incidencia de infecciones de HC causadas por *S. aureus* ha sido elevada en la mayoría de los estudios previos (Drook 1998, Bowler 1999, Harper 2001). No obstante, el significado clínico de este tipo de aislamiento puede variar según el tipo de herida crónica. En pacientes con úlceras arteriales o pie diabético el aislamiento de *S. aureus* se asocia con el ulterior desarrollo de infección clínica en el 60% de los casos frente a un 20% cuando se trata de úlceras venosas (Callam 1985). La infección por SARM en pacientes con pie diabético se ha relacionado con aumento de la estancia hospitalaria, costes, morbilidad y mortalidad (Reiber 1998; Hartemann-Heurtier 2004).

El incremento de las infecciones de heridas crónicas por SARM adquiridas en la comunidad ha sido un fenómeno paralelo al aumento de su incidencia en infecciones nosocomiales (Roghmann 2001, Dang 2003, Dissemont 2005). Este hecho sugiere algún tipo de contacto previo con el sistema sanitario en algunos pacientes (Lujan 2009). Uno de los problemas más importantes relacionados con estas infecciones es que las heridas crónicas infectadas o colonizadas por SARM pueden comportarse como un reservorio para la transmisión cruzada a otros pacientes. Esto representa un problema grave dado el carácter prolongado de la duración de la colonización (Roghmann 2001, Dissemont 2005, Han 2009). Otro problema importante es la elevada mortalidad en pacientes con bacteriemia por SARM cuyo origen es una herida crónica (Melzer 2003). Se ha sugerido que las cepas de SARM comunitarias son más virulentas que las hospitalarias y que se asocian a un peor pronóstico (Tentolouris 1999, Cunha 2000, Dang 2003).

Aunque se ha comunicado que el tratamiento antibiótico previo se relaciona con la infección por SARM (Ge 2002), en nuestra serie no hubo asociación entre el número de antibióticos recibidos y el aislamiento de SARM. No obstante, la proporción de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico durante los 6 meses previos fue superior al 80% tanto en casos de infección por SARM como por SARM. La relación entre el consumo previo de antibióticos y la aparición de resistencia ha sido observada, incluso en países

2012

como Holanda con una tasa de SARM menor al 2%. Allí se demostró que el tratamiento antibiótico durante los 6 meses previos incrementaba el riesgo de infección por *S. aureus* resistente a clindamicina (50% vs 18%, respectivamente).

Los pacientes con heridas crónicas infectadas por SARM presentaban una peor situación funcional con una menor proporción de pacientes independientes para las actividades básicas de la vida diaria. La transmisión nosocomial de determinadas cepas de SARM ha sido demostrada reiteradamente en los hospitales, especialmente entre los pacientes más graves (Chaves 2005, Boers 2011). Sobre la diseminación clonal de SARM y otras bacterias resistentes en los centros sociosanitarios existen menos evidencias (Kirikae 2004, Chamchod 2012). Este resultado se pone en relación con el mayor contacto de las personas dependientes con el personal sanitario lo que favorece la colonización por bacterias procedentes de otros pacientes. Se ha demostrado que en entornos donde se atienden pacientes con déficit motor puede agravarse el riesgo de transmisión de bacterias resistentes por el reiterado contacto con el personal sanitario que requieren (Matsumura 2000, Anguelov 2010).

El riesgo de infección por SARM fue más elevado en pacientes con enfermedades preexistentes como la insuficiencia renal crónica o el tratamiento quimioterápico previo lo que pudo condicionar un mayor contacto con los centros sanitarios. Los pacientes con hemodiálisis suelen padecer infecciones por bacterias resistentes como SARM (Pop-Vicas 2008). Otros trabajos semejantes han demostrado la relación entre la infección del pie diabético por SARM y la contaminación cruzada desde las heridas de otros pacientes, los objetos inanimados o el personal sanitario, el uso prolongado de antibióticos y la hospitalización previa (Day 1997).

Se debe destacar que al comparar tanto los pacientes con infección por SARM como los infectados por SASM la colonización previa por SARM (generalmente en las fosas nasales) se asoció con la infección de HC por esta bacteria resistente. La identificación de portadores nasales de SARM en pacientes que comienzan su tratamiento en una unidad de heridas crónicas podría disminuir la incidencia de esta infección en el paciente y dificultar su diseminación (Shukla 2009).

La relación entre el número de visitas previas a la consulta externa de heridas crónicas y la infección por bacterias resistentes fue incluida en el estudio ante la sospecha de que estuvieran relacionadas. El cambio de apósito puede producir aerosoles con bacterias y favorecer su diseminación a otros pacientes (Lawrence 1992). Sin embargo, esta asociación no fue relevante ni siquiera en el estudio univariante.

Un efecto pernicioso del contacto de la herida crónica con sustancias desinfectantes es la aparición de cepas de SARM con genes que proporcionan resistencia a los apósitos impregnados en plata (Loh 2009). Esta resistencia se adquiere mediante la síntesis de proteínas fijadoras de metales (plata, cobre,...) que impedirían su acción. Aunque la repercusión clínica de esta resistencia es limitada, no se puede descartar que en un futuro aparezcan casos de fracaso clínico debido a este mecanismo (Loh 2009).

2012

En nuestro trabajo la presencia de sonda vesical permanente se ha identificado como un factor de riesgo en el análisis univariante (comparación SARM/SASM) pero no en el multivariante. Otros autores han encontrado esta relación de un modo más consistente lo que puede relacionarse con la manipulación de este dispositivo en los centros sanitarios (Han 2009).

En relación a la participación de otras bacterias grampositivas se debe mencionar que en ningún caso se atribuyó la infección a estafilococos coagulasa negativos, resultado esperable considerando que es un comensal habitual de la flora cutánea y a su escasa patogenicidad (Otto 2012). Otro punto a resaltar es que la incidencia de infección por enterococos fue muy baja siendo todos los aislados sensibles a glicopéptidos.

5.3 ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS

Las enterobacterias como *Proteus mirabilis* o *Escherichia coli* suele constituir el 25% de los aislados en las heridas crónicas (Zmudzinska 2005). Esta cifra fue semejante al 29% encontrado en nuestra serie. El 45% de estas bacterias mostraron resistencia a quinolonas.

El perfil del paciente con infección por enterobacterias resistentes a quinolonas se caracterizó por tener edad avanzada y ser dependiente para las actividades cotidianas, lo que se relaciona con su permanencia en centros sociosanitarios. Sin embargo, no padecían enfermedades crónicas en proporción superior al resto de pacientes salvo en el caso de la demencia (cuando se comparaban estos pacientes con los infectados con otras bacterias). Otro factor relacionado con la resistencia antibiótica que presentan estos pacientes era haber ingresado en un centro hospitalario durante los meses previos.

Los pacientes procedentes de centros sociosanitarios tienen un riesgo elevado de infección por enterobacterias resistentes a quinolonas y a cefalosporinas de tercera generación. El empleo frecuente de antibióticos y la proximidad entre los pacientes resultan relevantes para incrementar este riesgo (Ha 2011). En un estudio realizado en un centro sociosanitario se demostró una tasa elevada de colonización por enterobacterias resistentes y SARM en pacientes y también en el personal sanitario (March 2010). Los factores de riesgo para los pacientes de este estudio fueron edad superior a 86 años, tratamiento antibiótico en los tres meses previos y el deterioro motor. En otro trabajo sobre la flora que colonizaba pacientes que vivían en una residencia de ancianos se observó un predominio de bacilos gramnegativos, siendo *Pseudomonas* el agente más frecuentemente identificado (Smith 2000). Se debe destacar que los autores habían observado que el 38% de estos pacientes habían recibido antibiótico en el último mes y que la mayoría eran quinolonas.

La educación del personal sanitario sobre medidas preventivas puede tener un gran impacto para evitar la diseminación de este tipo de bacterias en las residencias de ancianos (March 2010). En este punto conviene resaltar la eficacia demostrada por las soluciones alcohólicas en la disminución de la transmisión de SARM y de enterococos resistentes a vancomicina (Gordin 2005). Disponer de este tipo de dispositivos en

2012

algunas residencias podría contemplarse para disminuir la transmisión horizontal de estos microorganismos en las residencias de ancianos (Mody 2003).

Muchos de los pacientes que son trasladados desde una residencia de ancianos al hospital de agudos cumplen criterios de infección asociada a los cuidados sanitarios (Lujan 2009). Sin embargo, la probabilidad de padecer una infección por un microorganismo resistente puede ser diferente en cada uno de los grupos que definen esta entidad. Por ello, se están realizando esfuerzos que ayuden a definir mejor los pacientes con infección adquirida en la comunidad pero con riesgo de ser producida por un microorganismo resistente. Entre ellos destaca una iniciativa que asigna una puntuación distinta a cada una de las variables relacionadas con la resistencia antibiótica. Hospitalización reciente (4 puntos), residencia de ancianos (3 puntos) y hemodiálisis crónica (1 punto). La puntuación obtenida mediante este sistema predice mejor el riesgo de infección por bacterias resistentes (SARM, *Pseudomonas* o enterobacterias productoras de BLEE) mejor que los criterios de infección asociada a los cuidados sanitarios (Shorr 2012).

Un hallazgo importante fue el riesgo aumentado de infección por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes con un mayor número de heridas crónicas, lo que sugiere una mayor contacto con los centros sanitarios (Davies 2004, Howel-Jones 2005).

De modo similar a lo observado por otros autores, hubo correlación entre el número de antibióticos distintos durante los últimos 6 meses y la infección por enterobacterias resistentes a quinolonas en enterobacterias. Un estudio realizado en USA observó que la sustitución de cotrimoxazol por levofloxacino para el tratamiento de las ITUs, debido a la alta tasa de resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol, se asoció a un aumento creciente de resistencia a levofloxacino desde 1% en 1999 a 9,4% en 2005 (Johnson 2008). Este factor no resulta novedoso y ha sido comunicado por otros autores (Kollef y Fraser 2001), y aunque el tipo de asociación encontrada es de naturaleza epidemiológica, sugiere que una reducción en el uso de esta clase de antibióticos sería uno de los factores claves sobre los que sería necesario actuar para disminuir las resistencias (Goznes 2005). Otros estudios europeos confirman esta asociación independiente entre el consumo de quinolonas y las resistencias de *E. coli* a quinolonas. Este efecto parece ser específico y no atribuible al uso de otros antibióticos. Esto es debido a que el mecanismo de adquisición de resistencia a quinolonas de *E. coli* suele ser debido a una mutación genética y no a la adquisición de material genético de otras bacterias (Sande-Bruinsma 2008). Otros autores han observado resistencia a varios antibióticos en pacientes infectados por *E. coli* resistente a quinolonas (Johnson 2008). Esto se puede asociar a mutaciones que aumentan la expulsión de antibióticos por la expresión de las bombas de reflujo multidrogas AcrAB (Jelle-Rietter 2001).

En un estudio sobre infecciones producidas *E. coli* resistente a quinolonas se identificaron una serie de variables relacionadas con esta resistencia como el sexo masculino, sonda vesical, insuficiencia renal, DM, tratamiento antibiótico en las reagudizaciones de sus procesos de base (EPOC, inmunosuprimidos, neutropénicos, pacientes con neoplasias o con ventilación mecánica). Ninguna de estas variables ha sido observada en nuestro estudio. Otros estudios también han observado una correlación con la existencia de estas enfermedades crónicas con una mayor resistencia a quinolonas (Johnson 2008). También

se ha señalado que los pacientes sometidos a quimioterapia pueden presentar infecciones por enterobacterias resistentes a quinolonas por haber sido tratados de modo preventivo (neutropenia) o empírico (neutropenia febril) con quinolonas (Bow 2011).

5.4 ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

El 20% de los bacilos gramnegativos fermentadores eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación (C3G). Las resistencias a C3G observadas en *E. coli* fueron superiores a las declaradas en estudios poblacionales grandes como los realizados por el European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Una tendencia temporal creciente en las resistencias de *E. coli* a C3G en pacientes ingresados también se observó en USA en los estudios del National Nosocomial Infections Surveillance System desde 1986 a 2004 (Gaynes 2005). Una consecuencia de este tipo de resistencia en nuestros pacientes es el riesgo de que el tratamiento empírico sea inadecuado. La gravedad de este problema ha sido demostrada por diferentes estudios (Lin 2011). En los últimos años se ha observado un incremento progresivo de resistencia combinada a C3G y a quinolonas (Lautenbach 2001, DiPersio 2005, Hyle 2005).

Los mecanismos de resistencia más frecuentes en estas bacterias son la producción de betalactamasas de espectros extendido (BLEE) y de betalactamasas amp C (Corea 2010). Las bacterias que producen amp C son resistentes a las cefalosporinas y a las penicilinas con un inhibidor de betalactamasas (Corea 2010). En infecciones de HC por enterobacterias que pueden portar betalactamasas ampC inducibles como *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia* spp, *Morganella morganii* y *Citrobacter freundii* se recomiendan tratamientos alternativos a cefalosporinas de 3ª generación (Corea 2010).

En nuestro estudio, los pacientes con enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación habían estado ingresados con mayor frecuencia que el resto de pacientes infectados por bacilos gramnegativos. Esto indica que acudir al hospital es una situación de riesgo para infección o colonización cruzada (Tentolouris 1999, Raymakers 2001, Howell-Jones 2005, Regeers 2010).

También se observó que ser atendido en el servicio de urgencias era una variable asociada de manera independiente a este tipo de infección. El empleo de un gel contaminado para la realización de ecografía en urgencias fue el origen de una infección cutánea por este tipo de bacterias que pudo proceder de otro paciente infectado o colonizado (Gaillot O 1998, Lin 2011). En un estudio similar al nuestro se observó que la tasa de infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación era del 37% y que ni visitas regulares al hospital para ser sometido a diálisis, ni ingreso hospitalario por razones distintas al tratamiento de la herida se asociaba significativamente con la colonización o infección por patógenos multirresistentes (Hartemann-Heurtier 2004). Los únicos factores significativamente asociados con la infección por bacterias multirresistentes fueron la hospitalización previa por la misma herida y la presencia de osteomielitis (variables también relacionadas con la infección por *Pseudomonas* spp y SARM). Por tanto, ambos estudios sugieren que ser tratados en

2012

cualquier lugar de hospital de agudos (urgencias, salas...) puede ser factor de riesgo para infección por estas bacterias. En estudios de infecciones nosocomiales por estas bacterias se ha observado una mayor incidencia en hospitales grandes y en pacientes ingresados en UCI. Este tipo de pacientes se caracteriza por padecer patologías graves y ser sometidos a una gran presión antibiótica en hospitales (Álvarez de Espejo 2011).

En el análisis multivariante se obtuvo que los pacientes con insuficiencia venosa tenían menos riesgo de infección por este tipo de bacterias. Esto coincide con el mayor riesgo de infección por estas bacterias en infecciones de UPP.

En nuestro estudio no se ha observado que determinadas enfermedades crónicas como insuficiencia renal crónica, bronconeumopatía crónica o diabetes mellitus que conllevan cierta inmunodeficiencia y que pueden condicionar el empleo de antibióticos se hayan detectado con mayor frecuencia en este tipo de pacientes.

Debido a las dificultades para encontrar un tratamiento eficaz aplicable a pacientes ambulatorios, se ha empleado con éxito la aplicación tópica de ácido cítrico al 3% en pacientes con heridas crónicas infectadas por *E. coli* multirresistente (Nagoya 2008).

No hemos encontrado diferencias en cuanto al número de antibióticos recibidos durante los años previos. Este resultado es diferente al obtenido en otras experiencias (Hsieh 2010) y puede ser sorprendente a la luz del importante aumento en el uso de quinolonas, tanto en el ámbito hospitalario como en el extra-hospitalario.

5.5 COMPARACIÓN DE INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS Y POR BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES

La incidencia creciente de infecciones de heridas crónicas por *Pseudomonas* ha sido detectado especialmente en pacientes con úlceras venosas (Frank 2009, Körber 2010).

La importancia de considerar a este grupo bacteriano radica que su tendencia a producir heridas más grandes y con curación retrasada (Davies 2004, Gjodsbol 2006). Además, la infección por este tipo de bacterias compromete en gran medida un tratamiento empírico adecuado porque presentan resistencia constitutiva a antibióticos como betalactámicos, clindamicina, cotrimoxazol y otros. La presencia de *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* en las heridas crónicas se ha asociado con un retraso en su curación. (Tregrove 1996). Se ha comprobado que la formación de biopelículas en la que participan *Pseudomonas* condiciona una curación retrasada (Zhao 2010). Sin embargo, otros autores sugieren una mayor correlación con una carga bacteriana elevada y con el aislamiento de cuatro o más especies bacterianas (Tregrove 1996, Madsen 1996).

Los pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp, fundamentalmente) eran más jóvenes

2012

que los infectados por enterobacterias. Hubo una mayor asociación con una enfermedad neoplásica activa y el sondaje vesical. También se demostró que estos pacientes habían presentado más un número superior de visitas a la unidad hospitalaria de heridas crónicas, aislamiento previo de bacterias resistentes pero menos episodios previos de infección. Resulta interesante señalar que otros estudios han identificado el aislamiento previo de *Pseudomonas* como un factor de riesgo de infección por este microorganismo (Ozkurt 2005, Garcia-Vidal C 2009, Mahar 2010).

En el análisis multivariante se identificaron como variables asociadas con estas infecciones: ausencia de demencia, menor número de infecciones de la herida recurrentes y haber recibido tratamiento quimioterápico durante los dos años previos.

Estas diferencias con los pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos fermentadores pueden estar justificadas por la frecuente colonización por enterobacterias en pacientes dependientes atendidos en centros sanitarios cuyo perfil demográfico es muy distinto al relacionado con las infecciones de HC por gramnegativos no fermentadores (Maslow 2005, Lautenbach 2009).

5.6 BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES RESISTENTES A CARBAPENEMAS

La proporción de resistencia a carbapenemas en bacilos gramnegativos no fermentadores en nuestros pacientes fue del 31%, cifra similar a la de otros estudios (Tammelin 1998, Basu 2009). Aunque inferior a lo evidenciado en otro que encontró que el 55% de las cepas de *Pseudomonas* eran resistentes a imipenem (Kandemir 2006). Estas bacterias constituyeron el 10% de todos los gramnegativos identificados. A pesar de que las infecciones de heridas crónicas por estas bacterias resistentes son menos graves que las infecciones respiratorias o bacteriemias, suelen conducir a estancias medias prolongadas y elevado gasto sanitario (Lautenbach 2010). Este tipo de infecciones resultan especialmente graves porque suelen recibir un tratamiento empírico inadecuado y posteriormente el empleo de fármacos nefrotóxicos como la colistina y los aminoglucósidos. En nuestra serie sólo dos pacientes recibieron antibióticos antes de conocer el resultado microbiológico y en ambos casos era eficaz (ciprofloxacino). A pesar de tratarse de un problema sanitario relevante, se han realizado pocos estudios que analicen los factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas (Montero 2009).

Los pacientes infectados por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemas eran más jóvenes y menos dependientes que los del grupo comparador. Se debe destacar la relación entre padecer neoplasia y haber recibido quimioterapia durante los últimos dos años y la infección por este grupo de bacterias resistentes.

Respecto la superficie de las heridas crónicas resulta llamativo que otro estudio demostrara que las infecciones por *Pseudomonas* (de las que el 33% eran resistentes) se asociaran con heridas crónicas de mayor tamaño (Basu 2009). Es posible que estas heridas presenten un mayor tiempo de evolución y hayan sido tratadas en mayor

2012

proporción con antibióticos lo que justificaría la selección de este tipo de flora. También puede guardar relación con el retraso en la curación y la rápida formación de biopelículas resistentes a antibióticos demostrado tras la colonización por *Pseudomonas* de las heridas (Zhao 2010).

La causa de que los pacientes neoplásicos tenga un mayor riesgo de este tipo de infecciones puede radicar en que estos pacientes tengan más contacto con el hospital (visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, hospital de día) y sean tratados con antibióticos con más frecuencia por las complicaciones infecciosas relacionadas con su proceso de base y la neutropenia causada por el tratamiento quimioterápico (Bow 2011). El tratamiento empírico de la neutropenia febril suele incluir un betalactámico antipseudomonas lo que podría seleccionar cepas de gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas (Manji A 2011).

En el análisis univariante se obtuvo que el número de visitas a la consulta de unidad de heridas realizadas por el paciente aumentaba el riesgo de infección por estas bacterias resistentes. Debemos recordar que el modo de transmisión más importante para de los microorganismos resistentes es el contacto directo o indirecto, que suponen las manos de los trabajadores de la salud (Matlow 2009). Por ello, es vital en la prevención de la transmisión cruzada el cumplimiento estricto de las precauciones estándar y especialmente la adherencia al uso de soluciones alcohólicas (Matlow 2009).

Aunque no se obtuvieron diferencias, probablemente por su número reducido, la administración previa de antibióticos es un factor de riesgo relacionado con la aparición de este tipo de resistencias. El empleo de carbapenemas y de otros betalactámicos y la estancia prolongada en UCI han sido identificados como factores relacionados con la infección nosocomial por *Pseudomonas* resistentes a carbapenemas (Nouér 2005, Horianopoulou 2006). En pacientes diabéticos estas infecciones también se han relacionado con la administración de antibióticos y el ingreso hospitalario durante los meses precedentes (Richard 2008).

El tratamiento antibiótico previo con quinolonas también ha sido relacionado con la aparición de infecciones por *Pseudomonas* resistentes a carbapenemas (Gulay 2001, Lodise 2007). Otros estudios han demostrado que el empleo de quinolonas aumenta las resistencias a otro grupo de antibióticos como es la selección de enterobacterias productoras de BLEE (Álvarez de Espejo 2011). Es justo la progresiva incidencia de infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE uno de los factores que aumenta el empleo de carbapenemas e indirectamente la aparición de bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas (Lautenbach E 2010).

Un estudio encontró que el número de ingresos previos y el desarrollo de osteomielitis relacionadas con este tipo de resistencia (Kandemir 2006). En nuestro trabajo no consideró de forma separada a los pacientes con osteomielitis (frecuente en úlceras por presión y neuropáticas) por lo que no se ha podido estudiar la incidencia de infección por estas bacterias en infecciones que afectaban al tejido óseo.

2012

En algunos casos de infección de heridas crónicas por *Pseudomonas* intensificar el tratamiento tópico con termoterapia e hidroterapia ha conseguido resultados positivos sin el empleo de antimicrobianos (Niu 2010). Conviene destacar un trabajo que demostró que los apósitos con yodo eran más eficaces que los de plata y que los antibióticos para eliminar las bacterias de las biopelículas en las que participaba *Pseudomonas* (Hill 2010). También se ha comprobado la eficacia en disminuir la carga bacteriana de los rayos ultravioleta C en heridas crónicas infectadas por *Pseudomonas* spp. y *S. aureus* (Thai 2005).

5.7 TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS CRÓNICAS INFECTADAS

Debido a que las características de los pacientes no permiten identificar con certeza a los portadores de bacterias resistentes existe la necesidad de una cobertura antibiótica amplia que incluya bacterias como SARM y enterobacterias resistentes y *Pseudomonas* (Hartemann-Heurtier 2004, Kandemir 2006, Richard 2008). Varios trabajos han demostrado que el pronóstico de las heridas en pie diabético producidas por bacterias resistentes es favorable si el tratamiento antibiótico cubre a estos microorganismos (Hartemann-Heurtier 2004, Richard 2008). En la misma línea se ha atribuido una curación enlentecida en pacientes que reciben un antibiótico empírico ineficaz (Tentolouris 1999, Dang 2003, Game 2004). Sin embargo, algunos de los regímenes antibióticos recomendados para estos pacientes como cloxacilina, amoxiclavulánico, cefaclor, cefalexina, cotrimoxazol, metronidazol y ciprofloxacina no cumplen estos requisitos (Howell-Jones 2006).

También se deben destacar las importantes dificultades en la interpretación clínica de los cultivos bacterianos en portadores de heridas crónicas (Schultz 2003). Aunque hay casos que cumplen criterios de infección, existen muchos otros con hallazgos dudosos que también son tratados con antimicrobianos (American Diabetes Association 1999, Douglas 1995, Gardner 2001, Howel-Jones 2005). Algunos expertos han expresado su opinión sobre los antibióticos a emplear en pacientes con heridas crónicas infectadas a pesar de la carencia de evidencia científica que lo apoye ni certeza en cuanto a dosis y duración. Se acepta el empleo sistémico de antimicrobianos por vía sistémica en pacientes con heridas que no evolucionan a la curación y que presentan una carga bacteriana superior a 10^5 bacterias por gramo de tejido (Robson 1997).

Una de las razones esgrimidas en el pasado para administrar tratamiento antibiótico por vía sistémica era la pretensión de acelerar su curación algo que no se ha visto corroborado por un metaanálisis (O'Meara 2000). Es un hecho que los pacientes ingresados o ambulantes con heridas crónicas a menudo reciben tratamiento antibiótico (Edmonds 1999, British National Formulary 2004, Howel-Jones 2005, Howell-Jones 2006). Se ha evidenciado que el 60% de los pacientes con heridas crónicas analizados en un estudio había recibido antibióticos durante los seis meses previos a un ingreso hospitalario (Tammelin 1998). El uso excesivo de antibióticos en este contexto puede tener consecuencias negativas. La presión antibiótica que los microorganismos soportan debe relacionarse con la mayor morbilidad, mortalidad y coste asociados a las infecciones

2012

hospitalarias causadas por bacterias resistentes (Cosgrove 2003) y también con el incremento de resistencia a los antibióticos en la población general (Howel-Jones 2005).

Resulta, pues, evidente que se debe mejorar la formación de los facultativos que atienden a los pacientes con heridas crónicas para discriminar mejor los pacientes a los que administrar tratamiento por vía sistémica (Evans 2011).

La información disponible sobre la indicación y tipo de agentes antimicrobianos tópicos que se pueden emplearse en heridas crónicas también es reducida. Para estos pacientes se emplean compuestos de plata en forma de espumas, alginatos, y sustancias de liberación controlada (Lipsky 2007). Otros fármacos no han demostrado ser eficaces en pacientes con infecciones cutáneas crónicas por SARM. Sin embargo, los compuestos de plata podrían ser menos eficaces en el control de la colonización por SARM (Demling RH 2007).

El resultado de este trabajo sugiere la existencia de perfiles de pacientes con riesgo de infecciones resistentes pero no permite realizar una recomendación antibiótica empírica ajustada sólo basada en las características del paciente.

5.8 CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Una de las consecuencias más importantes de la infección y colonización de heridas crónicas por bacterias resistentes es el riesgo de su diseminación hospitalaria. Los pacientes pueden comportarse como reservorio de bacterias resistentes favoreciendo la infección de otros pacientes ingresados (Gulay 2001, Anguelov 2010). Este fenómeno también puede ocurrir en otros centros sanitarios como las residencias de ancianos (March 2010, Drinka 2011).

Como se ha destacado en otras secciones, los pacientes con heridas crónicas se caracterizan por haber sido frecuentemente tratados con antibióticos, un importante grado de la carga microbiana asociada y un acusado riesgo de transmitir los microorganismos resistentes a otros pacientes (March 2010). En un estudio sobre *Acinetobacter* multirresistente se obtuvo que la presencia de heridas crónicas era el principal factor de riesgo para la infección o colonización por este microorganismo (Ho 2010). Este hecho denota la importancia de los pacientes con heridas crónicas en la epidemiología hospitalaria.

Las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos no sólo afectan a los pacientes ingresados sino que pueden aparecer en pacientes atendidos en una consulta del hospital en pacientes ambulatorios. No obstante, el riesgo de transmisión de infecciones en la consulta externa es menor que en el hospital a causa de una menor presencia temporal del paciente, menos contactos con personal sanitario y objetos y por la exposición a un número menor de bacterias (Matlow 2009). Se debe señalar que bacterias como *S. aureus* pueden permanecer en el ambiente hasta 7 meses (Kramer 2006). La mayoría de los casos de adquisición de bacterias resistentes en pacientes ambulatorios se han observado en pacientes oncológicos o en hemodiálisis (Smith 1998).

2012

Tras conocer los resultados de este trabajo podría ser conveniente intensificar los esfuerzos para reducir el riesgo de infección por bacterias resistentes. En este sentido conviene recordar la necesidad de emplear las técnicas preventivas estándar y las precauciones de contacto, cuando son necesarias. Entre ellas destacan la higiene de las manos con soluciones alcohólicas y extremar la limpieza general, la desinfección y esterilización de los instrumentos en los que esté indicado (Matlow 2009). También puede ser necesario adiestrar al paciente para que acuda a la consulta tras haber realizado la higiene de manos y otras medidas para disminuir el riesgo de transmisión bacteriana dentro de la consulta (Saiman 2003). Adicionalmente, también podría ser oportuno la identificación en la consulta de pacientes colonizados o infectados por bacterias resistentes para emplear intensificar las precauciones de contacto (Madan 2002). El conocimiento de algunas de las variables asociadas con la infección o colonización de bacterias resistentes podría permitir una más rápida identificación de estos pacientes y evitar, en cierta medida, la infección cruzada.

5.9 DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Entre las posibles limitaciones del trabajo destaca que en los pacientes sólo se obtuvieron cultivos superficiales de la herida (previa preparación) y no cultivos de biopsia tisular ni punción-aspiración de tejidos profundos. No obstante, consideramos que la flora identificada es representativa por el resultado de numerosos trabajos que han demostrado la rentabilidad de los cultivos superficiales, incluso en la recuperación de anaerobios (Johnson 1995, Bowler 1999, Muñoz-Algarra 2011).

También constituye una posible limitación la posible existencia de bacterias infectantes no identificadas con los cultivos convencionales (Davies 2004, Dowd 2008). Estas técnicas detectan los microorganismos que crecen con relativa facilidad en el laboratorio y no aquellos que integran el biofilm. Esto se encontró con más frecuencia en úlceras por presión y en el pie diabético (Dowd 2008). En este trabajo no se emplearon técnicas de biología molecular (como la reacción de la cadena de la polimerasa) que poseen una gran sensibilidad (Melendez 2010).

También constituye una limitación que el estudio microbiológico de resistencias fue de carácter fenotípico no habiendo investigado el mecanismo de resistencia en muchos de los casos (p. ej. BLEE versus betalactamasa AmpC) (Corea 2010).

Así mismo, y debido al número no elevado de pacientes considerados, no se realizó un análisis de los factores de riesgo de resistencia en función del tipo de herida crónica habida cuenta de su diferente patogenia (Schultz 2003).

Además, los datos del estudio corresponden a un solo hospital, por lo que su generalización a otros hospitales o ámbitos debería realizarse con cautela.

2012

6 CONCLUSIONES

2012

1. *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente aislado en pacientes con infección de heridas crónicas.
2. La proporción de resistencia a meticilina en aislados de *S. aureus* en pacientes con infección de heridas crónicas es superior al 40% en nuestro entorno.
3. La tasa de enterobacterias resistentes a quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y de bacilos gramnegativos no fermentadores es superior al 20% en pacientes con infección de heridas crónicas.
3. *S. aureus* sensible a meticilina se identifica con más frecuencia en pacientes con herida crónica de origen traumático.
4. Los pacientes con úlcera por presión padecen infecciones por enterobacterias resistentes a quinolonas en una mayor proporción que en pacientes con otros tipos de herida crónica.
5. La dependencia para las actividades básicas de la vida diaria, la insuficiencia renal crónica y la colonización previa por SARM son factores de riesgo para la infección por SARM.
6. La procedencia de un centro sociosanitario, el número de ingresos y el número de heridas crónicas son factores de riesgo para la infección por enterobacterias resistentes a quinolonas.
7. El número de visitas al servicio de urgencias y de ingresos hospitalarios son factores de riesgo para la infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación.
8. Los pacientes con demencia y con infecciones de herida crónica recurrentes presentan un mayor riesgo de infección de herida crónica por enterobacterias que por bacilos gramnegativos no fermentadores.
9. Los pacientes con antecedentes de neoplasia y con heridas de mayor tamaño presentan un mayor riesgo de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a carbapenemas.

7 BIBLIOGRAFÍA

2012

Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Treatment of pressure ulcers. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Clinical Practice Guideline Number 15. AHCPR Publication No. 95-0652. 1994.

Alinovi A, Bassissi P, Pini M. Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 186-91.

Álvarez de Espejo Montiel, María Teresa. Infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes en pacientes hospitalizados en España, 1999-2009. Tesis de Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid 2011. Disponible en http://digitool-uam.greendata.es:1801/webclient/DeliveryManager?pid=41668&custom_att_2=simple_viewer.

American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999;22: 1354-60.

Anguelov A, Giraud K, Akpabie A, Chatap G, Vincent JP. Facteurs prédictifs d'acquisition du *Staphylococcus aureus* résistant à tétricilline dans un service de soins de suite et de réadaptation. *Med Mal Infect* 2010; 40: 677-82.

Arbo MD, Snyderman DR. Influence of blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia. *Arch Intern Med*. 1994;154:2641-2645.

Auerbach SB, Schwartz B, Williams D, et al. Outbreak of invasive group A streptococcal infections in a nursing home. Lessons on prevention and control. *Arch Intern Med* 1992; 152:10176-22

Aziz M, Bowers J, Rattray R, et al. Community analysis of chronic wound bacteria using 16S rRNA gene-based pyrosequencing: impact of diabetes and antibiotics on chronic wound microbiota. *PLoS One* 2009; 7: e6462.

Bamberg R, Sullivan PK, Conner-Kerr TA. Diagnosis of wound infections: current culturing practices of US wound care professionals. *Wounds* 2002;14:314-27.

Barone EJ, Yager DR, Pozez AL, et al. Interleukin-1 alpha and collagenase activity are elevated in chronic wounds. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1023-7.

Basu S, Ramchuran Panray T, Bali Singh T, Gulati AK, Shukla VK. A prospective, descriptive study to identify the microbiological profile of chronic wounds in outpatients. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55: 14-20.

Beitz JM. Wound debridement: therapeutic options and care consideration. *Nurs Clin North Am*. 2005;40:233-249.

2012

Beer D, Stoodley P, Roe F, Lewandowski Z. Effects of biofilm structure on oxygen distribution and mass transport. *Biotechnol Bioeng* 1994; 43: 1131–8.

Bergstrom N, Braden B, Kemp M, Champagne M, Ruby E. Predicting pressure ulcer risk. A multisite study of the predictive validity of the Braden scale. *Nursing Research* 1998; 47: 261-9.

Berlowitz DR, Ratliff C, Cuddingam J, & Rodeheaver GT. The PUSH tool: a survey to determine its perceived usefulness. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 480-3.

Boers SA, van Ess I, Euser SM, Jansen R, Tempelman FR, Diederens BM. An outbreak of a multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MR-MSSA) strain in a burn centre: the importance of routine molecular typing. *Burns* 2011; 37: 808-13.

Boffi El Amary E, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33:1859–64.

Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V, et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. *Nutrition*. 2000;16:1–5.

Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 545-53.

Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds* 1999;11:72-8.

Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244-69.

Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991; 115:417.

Brill LR, Stone JA. New treatments for lower extremity ulcers. *Patient Care for the Nurse Practitioner*. 2001;12:9–20.

British National Formulary. *British National Formulary*, Vol. 47. British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2004, London, UK.

Brook RH. Implementing medical guidelines. *Lancet* 1995; 346: 132–133.

Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol* 1998; 37: 426-468.

2012

Brown NK, Thompson DJ. Nontreatment of fever in extended-care facilities. *N Engl J Med* 1979; 300:1246-50.

Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1,186 episodes of gramnegative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis.* 1983;5:629-638

Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:60-66.

Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1855-6.

Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin—United States, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51: 565–7.

Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1771–6.

Chamchod F, Ruan S. Modeling the spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in nursing homes for elderly. *PLoS One* 2012;7: e29757.

Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 150-6.

Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991; 115:585-590.

Clutterbuck AL, Cochrane CA, Dolman J, Percival SL. Evaluating antibiotics for use in medicine using a poloxamer biofilm model. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 6: 2.

Cohen Ik DR, Crossland MC. Cuidado y cicatrización de heridas. En *Principios de Cirugía Interamericana McGraw Hill* 6ª edición. 1995; cap. 8:287-309.

Colsky AS, Kirsner RS, Kerdel FA. Analysis of antibiotic susceptibilities of skin wound flora in hospitalized dermatology patients. The crisis of antibiotic resistance has come to the surface. *Arch Dermatol* 1998;134:L1006-1009.

2012

Coquet L, Junter GA, Jouenne T. Resistance of artificial biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:755–760.

Corea EM, Bandara PL. Isolation of inducible amp C beta-actamase producing *Enterobacter aerogenes* from a diabetic foot ulcer. *Ceylon Med J* 2010; 55: 95.

Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1433-7.

Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 269-77.

Cunha B. Antibiotic selections for diabetic foot infections; a review. *J Foot Ankle Surg.* 2000;39:253–257.

Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003 20: 159-61.

Darouiche RO, Landon GC, Klima M, et al. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch Intern Med* 1994; 154:753-FATL.

Darsow U. The European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol* 2005;19:286-95.

Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 3:15-21.

Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:114-22.

Davies CE, Hill KE, Wilson MJ, et al. Use of 16S ribosomal DNA PCR and denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the microfloras of healing and nonhealing chronic venous leg ulcers. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3549-3557.

Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonisation in vivo. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 23–9.

Day MR, Armstrong DG. Factors associated with methicillin resistance in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1997; 36: 322–5.

Delden C, Iglewski BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis* 1998;4:551.

2012

Demling RH, Waterhouse B. The increasing problem of wound bacterial burden and infection in acute and chronic soft-tissue wounds caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Burns Wounds*. 2007 Nov 16;7:e8.

Dhanji H, Doumith M, Rooney PJ, et al. Molecular epidemiology of fluoroquinolone-resistant ST131 *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in nursing homes in Belfast, UK. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 297-303.

Díaz A, M, Hernández JR, Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 503-10.

DiPersio, JR, LM Deshpande, DJ Biedenbach, MA Toleman, TR Walsh, RN Jones. Evolution and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and molecular report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:1-7.

Dissemont J, Korber A, Lehnen M, Grabbe S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in chronic wounds: therapeutic options and perspectives. *J. Dermatol. Ges.* 2005; 3: 256-62.

Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-93.

Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop. *Br J Dermatol* 1995; 132, 446–52.

Dowd SE, Sun Y, Secor PR, Rhoads DD, Wolcott BM, James GA, Wolcott RD. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol* 2008; 8: 43.

Drinka P, Bonham P, Crnich CJ. Swab Culture of Purulent Skin Infection to Detect Infection or Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria. *J Am Med Dir Assoc* 2011.

Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med*. 2002;28:1718-1723.

Ebright JR. Microbiology of chronic leg and pressure ulcers: clinical significance and implications for treatment. *Nurs Clin North Am* 2005; 40: 207-16.

Edmonds ME. Early use of antibiotics should not be ruled out. *Diab Foot* 1999; 2: 135–8.

2012

Eggimann P, Pittet D. Nonantibiotic measures for the prevention of Gram-positive infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 91–99.

Ehrenkranz NJ, Alfonso B, Nerenberg D. Irrigation-aspiration for culturing draining decubitus ulcers: correlation of bacteriological findings with a clinical inflammatory scoring index. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2389-93.

Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect.* 1997;35:283-288.

Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(Suppl 1): i3-i17.

Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computerassisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338:232–238.

Evans CT, Burns SP, Chin A, Weaver FM, Hershov RC. Predictors and outcomes of antibiotic adequacy for bloodstream infections in veterans with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehab* 2009; 90: 1364-70.

Evans CT, Rogers TJ, Weaver FM, Burns SP. Providers' beliefs and behaviors regarding antibiotic prescribing and antibiotic resistance in persons with spinal cord injury or disorder. *J Spinal Cord Med* 2011; 34: 16-21.

Falabella A. Debridement and wound bed preparation. *Derm Ther* 2006; 19: 317-25.

Fowler E. Chronic wounds: an overview. In: Krasner D, editor. *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*. King of Prussia, PA: Health Management Publications Inc; 1990. p. 12-8.

Frank C, Bayoumi I, Westendorp C. Approach to infected skin ulcers. *Can Fam Physician* 2005;51:1352-9.

Frank DN, Wysocki A, Specht-Glick DD, Rooney A, Feldman RA, St Amand AL, Pace NR, Trent JD. Microbial diversity in chronic open wounds. *Wound Repair Regen* 2009; 2: 163–72.

Gaillot O, Maruéjols C, Abachin E, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1357-60.

2012

Galpin JE, Chow AW, Bayer AS, Guze LB. Sepsis associated with decubitus ulcers. *Am J Med* 1976; 61:346-50.

Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabet Med* 2004;21 Suppl 4:16-9.

Garcia-Vidal C, Almagro P, Román V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34:1072-8.

Garibaldi RA, Brodine S, Matsumiya S. Infections among patients in nursing homes: policies, prevalence, problems. *N Engl J Med* 1981; 305:731.

Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroyd K. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19: 1032-4.

Genua JC, Vivas DA. Management of nonhealing perineal wounds. *Clin Colon Rectal Surg* 2007 ; 20: 322-8.

Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 178-86.

Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 2):S283-8.

Ghibu L, Miftode E, Teodor A, Bejan C, Dorobăț CM. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010; 114: 1012-6.

Gilchrist B, Reed C. The bacteriology of chronic venous ulcers treated with occlusive hydrocolloid dressings. *Br J Dermatol* 1989; 121: 337-44.

Gist S, Tio-Matos I, Falzgraf S, Cameron S, Beebe M. Wound care in the geriatric client. *Clin Interv Aging*. 2009;4:269-87.

Gjodsbol K, Christensen J, Karlsmark T, et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J* 2006;3:225-31.

Goodall B, Tompkins DS. Methicillin resistant staphylococcal infection. Nursing homes act as reservoir. *BMJ* 1994; 308:58.

Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 650-3.

2012

Gottrup F. A specialized wound-healing center concept: importance of multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. *Am J Surg* 2004; 187: 38S-43S.

Greenaway CA, Miller MA. Lack of transmission of vancomycin-resistant enterococci in three long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:341-3.

Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Falyta.

Guasch-Ferré M, Bulló M, Costa B, et al. A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly spanish mediterranean population at high cardiovascular risk *PLoS One* 2012; 7: e33437.

Gulay Z, Atay T, Amyes SG. Clonal spread of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit of a Turkish hospital. *J Chemother* 2001; 13: 546-54.

Gunder DV, Kaufman MW, Gustafan N. Patient with chronic venous stasis ulcer. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2003;30:53-58.

Ha YE, Kang CI, Joo EJ, et al. Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 587-95.

Han SH, Chin BS, Lee HS, et al. Recovery of both vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from culture of a single clinical specimen from colonized or infected patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 130-8.

Hansson C, Hoborn J, Moller A, et al. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. *Acta Dermato Venereol* 1995;75:24-30.

Harker J. The effect of bacteria on leg ulcer healing. *Br J Community Nurs* 2001;6:126-34.

Harkness GA, Bentley DW, Mottley M, Lee J. *Streptococcus pyogenes* outbreak in a long-term care facility. *Am J Infect Control* 1992; 20:142-8.

Harrison JJ, Turner RJ, Ceri H. Persister cells, the biofilm matrix and tolerance to metal cations in biofilm and planktonic *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2005; 7: 981-94.

2012

Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med* 2004; 21: 710-5.

Hentschke M, Goritzka V, Campos CB, et al. Emergence of carbapenemases in Gram-negative bacteria in Hamburg, Germany. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011.

Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1022-7.

Hill KE, Malic S, McKee R, et al. An in vitro model of chronic wound biofilms to test wound dressings and assess antimicrobial susceptibilities. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1195-206.

Horianopoulou M, Legakis NJ, Kanellopoulou M, Lambropoulos S, Tsakris A, Falagas ME. Frequency and predictors of colonization of the respiratory tract by VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* in patients of a newly established intensive care unit. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1435-9.

Ho PL, Ho AY, Chow KH, Lai EL, Ching P, Seto WH. Epidemiology and clonality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from a healthcare region in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2010; 74: 358-64.

Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:143-9.

Howell-Jones RS, Price PE, Howard AJ, Thomas DW. Antibiotic prescribing for chronic skin wounds in primary care. *Wound Repair Regen* 2006; 4: 387-93.

Hugonnet S, Pittet D. Hand hygiene-beliefs or science? *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 350-6.

Hunter S, Langemo D, Hanson D, et al. Compression therapy of venous ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2005;18:404-408.

Huovinen S, Kotilainen P, Jarvinen H, et al. Comparison of ciprofloxacin or trimethoprim therapy for venous leg ulcers: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:279-81.

Hurlow J, Bowler PG. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series. *Ostomy Wound Manage* 2009;55:38-49.

2012

Hyle, EP, AD Lipworth, TE Zaoutis, et al. Risk factors for increasing mul. «Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1317-24.

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-55.

Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the United Kingdom. *QJMed* 1987; 63: 427-440.

Johnsen B. Acute Charcot's arthropathy: A difficult diagnosis. *JAAPA*. 2007;20: 22-26.

Johnson S, Lebahn F, Peterson LR, Gerding DN. Use of an anaerobic collection and transport swab device to recover anaerobic bacteria from infected foot ulcers in diabetics. *Clin Infectious Dis* 1995; 20 (Suppl. 2): S289-S290.

Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic-resistant microorganisms. *J Infect* 2007; 54: 439-45.

Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:745-751.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 1963; 185: 914-9.

Kievit TR, Iglewski BH. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect Immun* 2000;68:4839-49.

Kingsley A. The wound infection continuum and its application to clinical practice. *Ostomy Wound Manage* 2003;49:S1-7.

Kim J, Hong SG, Bae IK, et al. Emergence of *Escherichia coli* sequence type ST131 carrying both the blaGES-5 and blaCTX-M-15 genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2974-5.

Kirikae T, Tokunaga O, Inoue Y, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a long-term care facility for patients with severe motor and intellectual disabilities. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 226-8.

2012

Kirshen C, Woo K, Ayello EA, et al. Debridement: a vital component of wound bed preparation. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19:506–517.

Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, et al. Scheduled rotation of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia due to antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1040–1048.

Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31(suppl 4):S131-S138.

Körber A, Schmid EN, Buer J, Klode J, Schadendorf D, Dissemond J. Bacterial colonization of chronic leg ulcers: current results compared with data 5 years ago in a specialized dermatology department. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1017-25.

Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.

Kravitz SR, McGuire JB, Sharma S. The treatment of diabetic foot ulcers: Reviewing the literature and a surgical algorithm. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20:227–237.

Kucan JO, Robson MC, Heggors JP, Ko F. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29:232-5.

Laato M, Niinikoski J, Lundberg C, et al. Inflammatory reaction and blood flow in experimental wounds inoculated with *Staphylococcus aureus*. *Eur Surg Res* 1988;20:33-8.

Landis SJ. Chronic wound infection and antimicrobial use. *Adv Skin Wound Care* 2008;21: 40.

Langemo DK, Brown G. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19:206–211.

Lautenbach E, BL Strom, WB Bilker, JB Patel, PH Edelstein, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1288-94.

Lautenbach E, Tolomeo P, Black N, Maslow JN. Risk factors for fecal colonization with multiple distinct strains of *Escherichia coli* among long-term care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 305: 491-3.

2012

Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 47-53.

Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994; 130: 489-93.

Lawrence JC, Lilly HA, Kidson A. Wound dressings and airborne dispersal of bacteria. *Lancet* 1992; 339: 807.

Legaria MC, Lumelsky G, Rodriguez V, Rosetti S. Clindamycin-resistant *Fusobacterium varium* bacteremia and decubitus ulcer infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4293-5.

Leibovici L, Konisberger H, Pitlik SD, Samra Z, Drucker M. Patients at risk for inappropriate antibiotic treatment of bacteraemia. *J Intern Med* 1992; 231: 371-4.

Lewis VL Jr, Bailey MH, Pulawski G, et al. The diagnosis of osteomyelitis in patients with pressure sores. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81:229-32.

Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Rev Microbiol* 2007; 5: 48-56.

Li Y, Yin J, Cai X, Temkin-Greener J, Mukamel DB. Association of race and sites of care with pressure ulcers in high-risk nursing home residents. *JAMA*. 2011.

Lin JN, Chen YH, Chang LL, Lai CH, Lin HL, Lin HH. Clinical characteristics and outcomes of patients with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteremias in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 547-55.

Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 17-24.

Lipsky B. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic solution? *Clin Microb Infect*. 2007;13:351-353

Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1390-6.

Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1418-1423.

2012

Lodise TP Jr, Miller C, Patel N, Graves J, McNutt LA. Identification of patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk of infection with carbapenem-resistant isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 959-65.

Loh JV, Percival SL, Woods EJ, Williams NJ, Cochrane CA. Silver resistance in MRSA isolated from wound and nasal sources in humans and animals. *Int Wound J* 2009; 6: 32-8.

Luft D, Dettenkofer M. Transmission of multidrug-resistant bacteria in ambulatory settings. *Internist (Berl)* 2010; 51: 136-41.

Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 419-24.

Madan AK, Raafat A, Hunt JP, et al. Barrier precautions in trauma: Is knowledge enough? *J Trauma* 2002; 52: 540-3.

Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS* 1996; 104: 895-9.

Mahar P, Padiglione AA, Cleland H, Paul E, Hinrichs M, Wasiak J. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in burns patients: Risk factors and outcomes. *Burns* 2010; 36: 1228-33.

Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011 Dec 6.

March A, Aschbacher R, Dhanji H, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 934-44.

Maslow JN, Lee B, Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* carriage in long-term care facility. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 889-94.

Matlow AG, Morris SK. Control of antibiotic-resistant bacteria in the office and clinic. *CMAJ* 2009; 180: 1021-4.

Matsumura T, Saito T, Nozaki S, Miyai I, Kang J. MRSA infection control in the wards for progressive muscular dystrophy: the effects of encouraged handwashing. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40: 8-13.

McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med* 2005 14; 165: 308-13.

2012

McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003; 139: 463-9.

Martin JM, Zenilman JM, Lazarus GS. Molecular microbiology: new dimensions for cutaneous biology and wound healing. *J Invest Dermatol* 2010; 1: 38-48.

Medina A, Scott PG, Ghahary A, et al. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:306-319.

Melendez JH, Frankel YM, An AT, et al. Real-time PCR assays compared to culture-based approaches for identification of aerobic bacteria in chronic wounds. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1762-9.

Melzer M, Eykyn S, Gransden W, Churn S. Is methicillin resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin susceptible *S. aureus*? *Clin Infect Dis.* 2003;37: 1453-1460.

Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1306-11.

Mody L, McNeil SA, Sun R, Bradley SE, Kauffman CA. Introduction of a waterless alcohol-based hand rub in a long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 165-71.

Mooney EK, Lippitt C, Friedman J, Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Silver dressings. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:666-9.

Montero, M, Domínguez M, Orozco-Lev Mi, Salvadó M, Knobel H. Mortality of COPD patients infected with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case and control study. *Infection* 7, 2009: 16-19.

Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1915-22.

Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991; 114:107-12.

Mulder GD, Armstrong DG. Management of the diabetic foot ulcer in the elderly population. *Clin Geriatrics.* 2003;11:46-53.

2012

Mulligan ME, Murray-Leisure A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94: 313-328.

Muñoz M. Diagnóstico microbiológico y correlación clínica en pacientes con herida crónica y sospecha de infección. Tesis de Doctoral - Universidad Autónoma de Madrid 2011.

Murphy S, Denman S, Bennett RG, Greenough WB 3rd, Lindsay J, Zelesnick LB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a long-term-care facility. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 213-7.

Nagoba BS, Wadher BJ, Rao AK, Kore GD, Gomashe AV, Ingle AB. A simple and effective approach for the treatment of chronic wound infections caused by multiple antibiotic resistant *Escherichia coli*. *J Hosp Infect* 2008; 69: 177-80.

Niu Z, Yu J, Jin Z, Zhao J, Shi K, Liu J. Nonantibiotic therapy for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with chronic burn wounds. *Am J Med Sci* 2010; 340: 521-3.

Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3663-7.

O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-237.

Okan D, Woo K, Ayello EA, et al. The role of moisture balance in wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20:39-53

Otto M. Molecular basis of *Staphylococcus epidermidis* infections. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 201-14.

Ozkurt Z, Ertek M, Erol S, Altoparlak U, Akcay MN. The risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the burn unit. *Burns* 2005; 31: 870-3.

Paquette D, Falanga V. Leg ulcers. *Clinics Geri Med*. 2002;18:77-88.

Paul M, Andreassen S, Tacconelli E et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1238-1245.

2012

Percival SL, Hill KE, Malic S, Thomas DW, Williams DW. Antimicrobial tolerance and the significance of persister cells in recalcitrant chronic wound biofilms. *Wound Repair Regen* 2011; 9: 1-9.

Perl TM. The threat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999; 106: 26S.

Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356: 1307-12.

Pittet D. Compliance with hand disinfection and its impact on hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2001; 48: S40-S46.

Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 752-8..

Raymakers JT, Houben AJ, van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 2001; 18: 229-34.

Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteraemia: a prospective survey of 239 cases. *Q J Med.* 1988;69:907-919.

Reiber G, Lipsky B, Gibbons G. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg.* 1998;178:5-10.

Regeer MV, van Bon AC, Spanjaard L ,et al. Clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* in foot ulcers of patients with diabetes. *J Infect* 2010; 61: 192-5.

Rennert R, Golinko M, Kaplan D, et al. Standardization of wound photography using the Wound Electronic Medical Record. *Adv Skin Wound Care* 2009; 22:32-38.

Rhoads DD, Wolcott RW, Cutting KF, Percival SL. Evidence of biofilms in wounds and potential ramifications. In: Gilbert P, Allison D, Brading M, Pratten J, Spratt D, Upton M, editors. *Biofilms: coming of age*. Manchester: BioLine, 2007: 131-43.

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892.

Richards JM, Richards C. Important sites and pathogens causing infections in long term care facilities. *UpToDate* 2011. www.uptodate.com.

2012

Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 637-650.

Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg* 1999; 178:399-402.

Rodríguez J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 54-9.

Roghmann MC, Siddiqui A, Plaisance K, Standiford H. MRSA colonization and the risk of MRSA bacteraemia in hospitalized patients with chronic ulcers. *J Hosp Infect.* 2001;47:98-103.

Romanelli M, Magliaro A, Mastronicola D, et al. Systemic antimicrobial therapies for pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2003;49(5A Suppl):25-9.

Rudensky B, Lipschits M, Isaacsohn M, Sonnenblick M. Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification. *South Med J* 1992; 85:901-3.

Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27.

Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24 (Suppl):S6-52.

Savini V, Catavittello C, Talia M, et al. Ulcer infection by ESbetaL-producing *Proteus mirabilis*: a case report. *Int J Low Extrem Wounds* 2008; 7: 99-101.

Scheckler WE, Peterson PJ. Infections and infection control among residents of eight rural Wisconsin nursing homes. *Arch Intern Med* 1986; 146:1981.

Schmidt K, Debus ES, St Jessberger, et al. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa* 2000; 29: 62-70.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11 (Suppl 1):S1-S28.

Schwartz B, Elliott JA, Butler JC, et al. Clusters of invasive group A streptococcal infections in family, hospital, and nursing home settings. *Clin Infect Dis* 1992; 15:277-84.

2012

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The care of patients with chronic leg ulcer. A national clinical guideline. No. 26. Edinburgh, UK: SIGN Publication; 1998.

Serena TE, Robson MC, Cooper DM, et al. Lack of reliability of clinical/visual assessment of chronic wound infection: the incidence of biopsy proven infection in venous leg ulcers. *Wounds* 2006;18:197-202.

Setia U, Gross PA. Bacteremia in a community hospital: spectrum and mortality. *Arch Intern Med.* 1977;137:1698-1701.

Shea JD. Pressure sores classification and management. *Clin Orthop Relat Res.* 1975;112: 89-100.

Sheffield PJ. Tissue Oxygen Measurements. In: Jefferson CD, Hunt TK, editors. *Problem Wounds: The Role of Oxygen.* Amsterdam: Elsevier; 1988. p. 17-51.

Siami G, Christou N, Eiseman I, Tack KJ; Severe Skin and Soft Tissue Infections Study Group. Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 525-31.

Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, et al. Preparing the wound bed—debridement, bacterial balance, and moisture balance. *Ostomy Wound Manage.* 2000;46:14-22.

Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 519-26.

Singh A, Halder S, Menon GR, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. *Asian J Surg* 2004; 27: 326-32.

Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 193-8.

Shukla S, Nixon M, Acharya M, Korim MT, Pandey R. Incidence of MRSA surgical-site infection in MRSA carriers in an orthopaedic trauma unit. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 225-8.

Smith TL, Iwen PC, Olson SB, et al. Environmental contamination with vancomycin-resistant enterococci in an outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 515-8.

Smith PW, Seip CW, Schaefer SC, Bell-Dixon C. Microbiologic survey of long-term care facilities. *Am J Infect Control* 2000; 28: 8-13.

2012

Soldevilla J. Atención integral de las heridas crónicas. GNEAUPP. Ediciones SPA. Madrid 2004.

Soriano A, Marco F, Martínez JA et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200.

Spindel SJ, Strausbaugh LJ, Jacobson C. Infections caused by *Staphylococcus aureus* in a Veterans' Affairs nursing home care unit: a 5-year experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:217.

Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135-8.

Stotts N, Hopf H. Facilitating positive outcomes in older adults with wounds. *Nurs Clin North Am.* 2005;40:267-279.

Strausbaugh LJ, Jacobson C, Yost T. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a nursing home and affiliated hospital: a four-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14. 331-6.

Sugarman B, Hawes S, Musher DM, et al. Osteomyelitis beneath pressure sores. *Arch Intern Med* 1983; 143:683-8.

Sun Y, Smith E, Wolcott R, Dowd SE. Propagation of anaerobic bacteria within an aerobic multi-species chronic wound biofilm model. *J Wound Care* 2009; 18: 426-31.

Tack KJ, Sabath LD. Increased minimum inhibitory concentrations with anaerobiasis for tobramycin, gentamicin, and amikacin, compared to latamoxef, piperacillin, chloramphenicol, and clindamycin. *Chemotherapy* 1985; 31: 204-10.

Tammelinn A, Lindholm C, Hambræus A. Chronic ulcers and antibiotic treatment. *J Wound Care* 1998;7:435-7.

Tentolouris, N., Jude, E. B., Smirnof, I. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabetic Medicine* 199; 16: 767-71.

Thai TP, Keast DH, Campbell KE, Woodbury MG, Houghton PE. Effect of ultraviolet light C on bacterial colonization in chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2005; 51: 32-45.

Thomas DR. Prevention and treatment of pressure ulcers: what works? what doesn't? *Cleve Clin J Med* 2001; 68:704-7.

2012

Thompson P, Langemo D, Anderson J, et al. Skin care protocols for pressure ulcers and incontinence in long term care: a quasi- experimental study. *Adv Skin Wound Care* 2005;18: 422- 9.

Tleyjeh I, Berlowlitz D, Baddour LM Infectious complications of pressure ulcers. *UpToDate* 2011. www.uptodate.com.

Trengove NJ, Stacey, MC, McGeachie DF et al. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5: 277-80.

Tuomanen E, Cozens R, Tosch W, Zak O, Tomasz A. The rate of killing of *Escherichia coli* by b-lactam antibiotics is strictly proportional to the rate of bacterial growth. *J Gen Microbiol* 1986; 132: 1297-304.

Valtonen V, Karppinen L, Kariniemi AL. A comparative study of ciprofloxacin and conventional therapy in the treatment of patients with chronic lower leg ulcers infected with *Pseudomonas aeruginosa* or other gram-negative rods. *Scand J Infect Dis Suppl* 1989;60:79-83.

Wall BM, Mangold T, Huch KM, et al. Bacteremia in the chronic spinal cord injury population: risk factors for mortality. *J Spinal Cord Med* 2003; 26:248-53.

Walters MC III, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Stewart PS. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 317-23.

Washio M, Nishisaka S, Kishikawa K, et al. Incidence of methicillin-resistant *Sphylococcus aureus* (MRSA) isolation in a skilled nursing home: a third report on the risk factors for the occurrence of MRSA infection in the elderly. *J Epidemiol* 1996; 6: 69-73.

Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults, II: clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis.* 1983;5:54-70.

Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997;24:584-602.

Wipke-Tevis DD, Sae-Sia W. Management of vascular leg ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2005;18:437.

2012

Woo K, Ayello EA, Sibbald RG. The edge effect: current therapeutic options to advance the wound edge. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20:99–117.

Wysocki AB. Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection. *AACN Clin Issues* 2002;13:382-97.

Zaki I, Shall L, Dalziel KL. Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994;31:92-4.

Zhao G, Hochwalt PC, Usui ML, et al. Delayed wound healing in diabetic (db/db) mice with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm challenge: a model for the study of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 467-77.

Zmudzińska M, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Bacterial flora of leg ulcers in patients admitted to Department of Dermatology, Poznań University of Medical Sciences, during the 1998-2002 period. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 168-72.