

# Antibioterapia empírica en el pie diabético y no diabético

E. Doiz-Artázcoz <sup>a</sup>, A. González-Calbo <sup>c</sup>, J.A. Girón-González <sup>b</sup>,  
J.C. Bohórquez-Sierra <sup>a</sup>, E. Benítez-Rodríguez <sup>c</sup>, P. Marín-Casanova <sup>d</sup>,  
M. Rodríguez-Piñero <sup>a</sup>, C. Bohórquez-Sierra <sup>a</sup>

## ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EN EL PIE DIABÉTICO Y NO DIABÉTICO

**Resumen.** Introducción. La neuropatía, la isquemia y la infección son los tres factores directamente relacionados con la aparición y desarrollo de las úlceras en los pacientes diabéticos. La infección definida mediante parámetros clínicos y apoyada por cultivos microbiológicos es el principal factor pronóstico de la lesión. Objetivo. Estudiar la etiología infecciosa de las úlceras en pacientes diabéticos y no diabéticos, así como la sensibilidad in vitro a antimicrobianos de los microorganismos aislados, nos permitirá establecer la mejor pauta antibiótica empírica en nuestro medio asistencial. Pacientes y métodos. Estudio observacional, transversal y prospectivo de 200 pacientes consecutivos, diabéticos y no diabéticos, ingresados por la presencia de úlceras isquémicas o neuropáticas con signos locales de infección. Toma de tres muestras microbiológicas el día del ingreso previa administración del tratamiento empírico (ciprofloxacino + clindamicina) y valoración de su respuesta clínica y sus modificaciones a específico por resistencia de los microorganismos. Resultados. En la mayoría de los cultivos se aisló microbiota polimicrobiana con predominio de aerobios-anaerobios gramnegativos y aerobios grampositivos. *Staphylococcus aureus* (10,6%), *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados. La terapia empírica tuvo que modificarse en más del 50% de los casos por resistencia. La mayor sensibilidad in vitro para los microorganismos grampositivos fue para la vancomicina, seguida de cloxacilina y amoxicilina/clavulánico. En el caso de aerobios-anaerobios gramnegativos, fue para meropenem, tobramicina e imipenem, y para los anaerobios, imipenem, cefoxitina y amoxicilina/clavulánico. Conclusiones. La administración de amoxicilina/clavulánico solo o asociado a tobramicina constituye una pauta antibiótica con amplio espectro para los pacientes ambulatorios. En régimen de ingreso el antibiótico de elección sería imipenem, seguido de piperacilina/tazobactam. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 389-400]

**Palabras clave.** Antibiótico. Infección. Microbiota. Pie diabético.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones son uno de los principales problemas de salud pública a los que tendremos que enfrentarnos en los próximos años. Se calcula que en el año 2025 la DM afectará a

300 millones de personas en el mundo [1]. Su importancia radica no sólo en su elevada prevalencia, sino también en la cronicidad de sus complicaciones, que son de instauración y gravedad variables.

Las complicaciones crónicas pueden ser específicas de la DM, como la retinopatía, neuropatía y nefropatía (complicaciones microangiopáticas) o bien obedecer a una mayor incidencia de la enfermedad aterosclerótica de los grandes vasos, lo que se denomina macroangiopatía a nivel cerebral, cardíaco y vascular periférico. Etiopatogénica y clínicamente la aterosclerosis se manifiesta de forma similar en los enfermos diabéticos y no diabéticos, si bien la

<sup>a</sup> Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. <sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna. <sup>c</sup> Servicio de Medicina Preventiva. <sup>d</sup> Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>e</sup> Centro de Salud de San Benito. Jerez de la Frontera, Cádiz, España.

Correspondencia: Dra. Esther Doiz Artázcoz. Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. E-11009 Cádiz. Fax: +34 956 002 491. E-mail: edoiz@comcadiz.com

© 2005, ANGIOLOGÍA

afectación es mayor y precoz en los primeros y se manifiesta con lesiones bilaterales, multisegmentarias y con predilección por los vasos pequeños a nivel infragenicular.

Aunque sean las complicaciones secundarias a la macroangiopatía la principal causa de muerte en los enfermos diabéticos, son las complicaciones derivadas de la microangiopatía, sin duda, las más temidas por los diabéticos, sobre todo la retinopatía y la presencia de úlceras en los pies, por la gran implicación negativa que sobre su calidad de vida suponen [2].

Podemos considerar el pie diabético [3] como un síndrome de etiopatogenia multifactorial resultante de la interacción de factores sistémicos (angiopatía, neuropatía e infección) y factores externos o ambientales (modo de vida, higiene local, calzado inadecuado). La neuropatía periférica asociada generalmente a patología vascular periférica, y los microtraumatismos de repetición por el estrés de la deambulación, son los factores determinantes más importantes involucrados en la génesis de las úlceras en los miembros inferiores (MMII) de estos pacientes [4].

La presencia de una úlcera en un paciente diabético es el más importante precursor de forma aislada para las amputaciones, y es responsable del 85% de éstas [5,6]. El factor pronóstico más importante de estas lesiones ulceradas es la infección, y es motivo de ingreso hospitalario en más del 20% de los pacientes [7]. La infección en los diabéticos se define mediante parámetros clínicos, apoyada por cultivos microbiológicos, y es secundaria a la colonización, en primer lugar por la microbiota normal del organismo que posteriormente se infecta por patógenos.

Esta entidad clínica y sus complicaciones no sólo afectan a la calidad de vida de este grupo de enfermos, sino que además requiere tratamientos sistémicos y estancias hospitalarias prolongadas. Determinar y conocer la etiología infecciosa del pie diabético en nuestra área sanitaria, así como sus factores agravantes y pronósticos, nos permitirá establecer nuestro propio protocolo de antibioterapia

empírica para intentar aumentar la tasa de salvamento de la extremidad.

## Pacientes y métodos

---

Con este objetivo realizamos un estudio observacional, transversal y prospectivo de los pacientes diabéticos y no diabéticos ingresados de forma consecutiva, desde enero del 2001 hasta diciembre del 2003, en nuestra Unidad de Angiología y Cirugía Vascular, por la presencia de úlceras arteriales isquémicas o neuropáticas con signos clínicos de infección local, y que no hubieran requerido ingreso hospitalario por el mismo o distinto motivo ni hubieran comenzado con antibioterapia sistémica por su proceso infeccioso en los 30 días previos. Incluimos también los enfermos no diabéticos, ya que en nuestro medio asistencial no existen diferencias microbiológicas en cuanto a la microbiota aislada en ambos grupos de pacientes.

En total se estudiaron 200 pacientes. A todos ellos se les realizó, en el momento del ingreso, una anamnesis y una exploración clínica, que incluía palpación de pulsos a todos los niveles y exploración de anejos cutáneos, masa muscular, temperatura y movilidad de las extremidades. La clasificación clínica de Fontaine se empleó para agrupar los enfermos según la gravedad clínica, mientras que las lesiones ulceradas se agruparon según la clasificación clínica de Wagner, que valora tres parámetros: la profundidad, grado de infección y gangrena. A pesar de que ésta establece seis categorías, en nuestro estudio agrupamos las lesiones en superficiales –lesiones superficiales (LS) y profundas (LP) no complicadas– y profundas –LP complicadas y gangrena–, tras estudiar la microbiota aislada en cada úlcera y la sensibilidad *in vitro* de los distintos microorganismos a los antibióticos estudiados.

Una vez clasificada la lesión y realizado el diagnóstico topográfico arterial, se practicó a todos los

enfermos, y tras cumplir el ayuno establecido, una analítica básica que incluía hematimetría, bioquímica, estudio de coagulación y hemoglobina glicada. El resto de exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso incluían una radiografía del pie en dos proyecciones, índice tobillo/brazo y un estudio arteriográfico de aorta abdominal y ambos MMII.

Tras la valoración clínica de úlcera infectada basada en criterios clínicos, y previamente a la administración de antibioterapia empírica, se procedió a la toma de tres muestras de la lesión para su cultivo. Ésta se realizó en la mayoría de los casos y en condiciones de asepsia mediante la aspiración de 1 mL de contenido con jeringa y aguja estéril. En los casos en que no fue posible la toma de esta manera, se realizó mediante el barrido de 1 cm<sup>2</sup> de superficie de la úlcera con un hisopo estéril con torunda de fibras de Dacron y medio de transporte de Amies-Stuart. Posteriormente, comenzamos con la antibioterapia empírica, que en la mayoría de los casos se realizó con la asociación de ciprofloxacino y clindamicina por vía oral o parenteral. Esta terapéutica empírica se modificó a específica con la llegada del antibiograma según el cultivo en cada uno de los casos y se valoró la evolución clínica de las lesiones.

El transporte al laboratorio para la siembra de los cultivos se produjo en un plazo de 20-30 minutos. Una vez allí, una de las muestras se sometió a un examen por tinción mediante el método gram para la valoración de las características taxonómicas de los microorganismos, así como de la cantidad de células epiteliales y leucocitos.

La segunda muestra se sometió a un estudio cualitativo y la tercera a uno semicuantitativo mediante inoculación en estrías y siembra masiva.

La identificación y antibiograma de los microorganismos aerobios se llevó a cabo por el método de Wider mediante paneles de grampositivo y gramnegativo.

Cuando tanto por el examen directo como por el cultivo primario se sospechaba el crecimiento de un

microorganismo anaerobio, se procedía a un reaislamiento de la colonia sospechada y se sembraba en dos placas de agar sangre Columbia. Una de las placas se inoculaba en atmósfera de CO<sub>2</sub> y la otra en cámara de anaerobiosis. El crecimiento de microorganismos en la placa inoculada en condiciones de anaerobiosis y su ausencia en la de atmósfera de CO<sub>2</sub> confirmaba su presencia y se procedía a su identificación por el método de RapID<sup>®</sup> ANA II System, y el antibiograma se realizó por el método de difusión en placa mediante la técnica disco-placa.

Tanto para el estudio cualitativo como semicuantitativo los medios de cultivo empleados han sido sólidos (agar sangre Columbia, agar McConkey, agar manitol salado y agar sangre lacado con kanamicina) y líquidos (caldo de tioglicolato). Tras la inoculación, la incubación se realizó en estufa a 37 °C y con unas condiciones de humedad de 70-80%.

Los medios de agar sangre Columbia se incubaron en atmósfera de CO<sub>2</sub>, condición que se adquiría mediante una campana y el agar lacado con kanamicina en condiciones de anaerobiosis mediante una jarra Gaspak. El resto de medios se incubaron en atmósfera ambiente y con las condiciones de temperatura y humedad comentadas previamente.

Todos estos parámetros se recogieron en una base de datos con el empleo como programa informático Microsoft Access versión 8.0 y para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 11.0.

## Resultados

### *Características demográficas y clínicas de los pacientes*

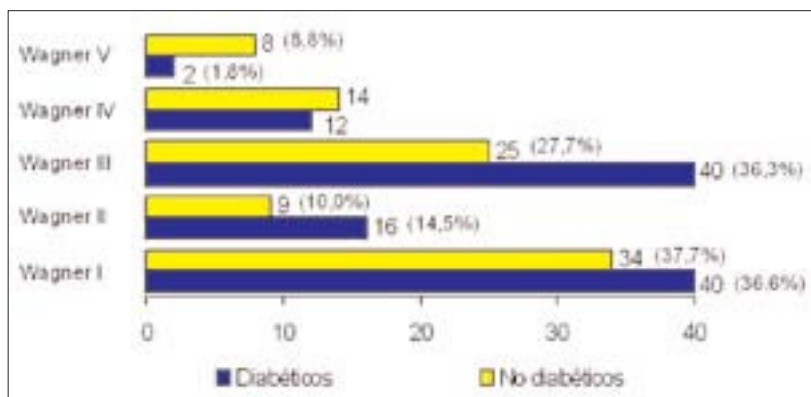
Se estudiaron un total de 200 pacientes, 110 diabéticos y 90 sin alteración del metabolismo hidrocarbónico. La mediana de edad del grupo de los diabéticos fue de 71 años (intervalo: 42-89) y de 66 años en los no diabéticos (intervalo: 40-90), con predominio del sexo masculino en ambos grupos.

De forma global los factores de riesgo más prevalentes fueron los propios de los eventos cardiovasculares: en el grupo de diabéticos, la hipertensión y la obesidad ( $p = 0,01$ ), mientras que el hábito tabáquico ( $p = 0,004$ ) y enólico fue más frecuente en el grupo de no diabéticos (Tabla I). La cardiopatía fue la patología asociada más frecuente en el grupo de diabéticos ( $p = 0,03$ ) y la patología pulmonar obstructiva crónica en los no diabéticos ( $p = 0,05$ ).

El dolor de reposo fue el síntoma más frecuente que los enfermos presentaban en el momento del ingreso (55,1%), seguido de la claudicación intermitente y dolor de reposo (41,4%). No se han encontrado diferencias entre ambos grupos de pacientes (Tabla II).

Con relación a las características de las úlceras, todos los enfermos no diabéticos y el 77% de los diabéticos presentaban lesiones de características isquémicas. Tan sólo 25 pacientes, todos ellos diabéticos, presentaban predominio de la neuropatía sobre la isquemia.

Del mismo modo, los pacientes diabéticos presentaban formas más graves de infección en forma de flemón y absceso ( $p = 0,0036$ ), y estas lesiones se correspondían con los estadios III, IV y V de Wagner (LP), mientras que la celulitis y la lin-



**Figura 1.** Distribución de las lesiones según la escala de Wagner en los pacientes diabéticos y no diabéticos ( $n = 200$ ). El porcentaje se expresa con relación a ambos grupos de pacientes.

**Tabla I.** Factores de riesgo en los pacientes diabéticos ( $n = 110$ ) y no diabéticos ( $n = 90$ ) ordenados por frecuencia. Un enfermo puede presentar más de un factor de riesgo.

	Total <i>n</i> (%)	Diabéticos <i>n</i> (%)	No diabéticos <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Pacientes ingresados	200 (100)	110 (100)	90 (100)	
Hipertensión arterial	108 (54,0)	67 (59,3)	41 (47,1)	NS
Obesidad	104 (52,0)	68 (60,2)	36 (41,4)	0,01
Habito tabáquico actual	69 (34,5)	29 (25,7)	40 (46,0)	0,004
Dislipemia	46 (23,0)	30 (26,5)	16 (18,4)	NS
Etilismo	21 (10,5)	6 (5,3)	15 (17,2)	NS
NS: no significativo.				

**Tabla II.** Clínica de isquemia crónica de los enfermos diabéticos y no diabéticos ordenado por frecuencia ( $n = 176$ ).

	Total <i>n</i> (%)	Diabéticos <i>n</i> (%)	No diabéticos <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Pacientes con clínica	176 (100)	90 (100)	86 (100)	NS
Dolor de reposo	97 (55,1)	47 (52,2)	50 (58,1)	NS
Claudicación intermitente + dolor de reposo	73 (41,4)	40 (44,4)	33 (38,3)	NS
Claudicación intermitente	6 (3,4)	3 (3,4)	3 (3,4)	NS
NS: no significativo.				

fangitis (LS) eran más prevalentes en el grupo de no diabéticos (Fig. 1).

Al dividir el pie en región anterior, dorso, talón y afectación extensa observamos que, de forma global, la afectación más frecuente fue la región anterior y, dentro de ésta, la afectación del 1.º y 5.º metatarsiano. En los diabéticos fue más frecuente la afectación de la parte anterior y dorso en relación con el factor predisponente típico de rozadura por calzado inadecuado.

Con relación a las exploraciones complementarias realizadas, destaca que el estudio arteriográfico mostró una mayor afectación del sector femoropoplíteo en los no diabéticos y distal en los diabéticos. El índice tobillo-brazo en este último grupo de enfermos fue discretamente superior, probablemente por la calcinosis de la media.

Todos los enfermos en el momento del ingreso comenzaron con tratamiento antibiótico empírico, así como agentes hemorreológicos y anticoagulación con heparina de poco peso molecular. En el 7% de los casos se empleó, además, terapia coadyuvante con prostaglandinas intravenosas. Ninguno de los pacientes incluidos había recibido antimicrobiano alguno por el mismo o distinto proceso en los 30 días previos, para evitar la selección en función de infección nosocomial y evitar los casos de microorganismos seleccionados.

De los 200 pacientes incluidos, en un 70,5% (141 pacientes) se realizó tratamiento quirúrgico. Los 59 restantes tan sólo precisaron de tratamiento conservador. Con relación al tipo de cirugía realizada, la cirugía revascularizadora fue más frecuentemente necesaria en el grupo de enfermos no diabéticos, mientras que la cirugía exéretica y la combinación de ambas fueron más empleadas en el grupo de pacientes diabéticos. No encontramos diferencias con relación al tipo de *bypass* realizado, aunque fue más frecuente la cirugía revascularizadora supragenicular. Con relación a las complicaciones generales durante el ingreso, que incluye las complicaciones en el postoperatorio y durante el tratamiento conservador, la fiebre, la

insuficiencia respiratoria, las complicaciones cardíacas y la mortalidad (7,5%) fueron más frecuentes en el grupo de diabéticos, mientras que la anemia grave ( $p = 0,005$ ), la hipotensión ( $p = 0,04$ ) y los accidentes cerebrovasculares ( $p = 0,006$ ) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de no diabéticos.

La cirugía exéretica se realizó en 101 pacientes (51%), y ésta fue la única técnica quirúrgica en el 72,3% de los casos y en el resto (27,7%) tras cirugía revascularizadora. Los diabéticos tipo 2 con más de 10 años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico y las lesiones con signos graves de infección local en forma de absceso y flemón (estadios III, IV y V de Wagner), de localización extensa y con manifestaciones sistémicas de infección, precisaron cirugía exéretica precoz en los siete primeros días del ingreso. Esto ocurrió en 74 pacientes (73%), y la amputación mayor fue la técnica quirúrgica más empleada (61%), mientras que la cirugía de amputación menor fue más frecuente de forma tardía ( $p < 0,001$ ).

### *Estudio descriptivo microbiológico*

El cultivo primario (día del ingreso) se tomó en 126 casos (63%) mediante aspiración y jeringa estéril, mientras que en el resto de los casos fue mediante hisopo (37%). En el 66,5% de los cultivos la microbiota aislada fue polimicrobiana, y correspondió además estos aislamientos de forma significativa a LP y graves según la clasificación clínica de Wagner ( $p < 0,001$ ) y con manifestaciones locales de infección en forma de absceso y flemón ( $p = 0,003$ ).

Se aislaron un total de 454 microorganismos, lo cual supone una media aproximada por cultivo de dos (2,27) microorganismos –desviación estándar (DE) 1,18–. Los microorganismos aerobios-anaerobios facultativos gramnegativos fueron los más frecuentemente aislados (51%), seguidos de los aerobios grampositivos (35,4) y de los anaerobios (13%).

De forma global, el *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado, seguido de la *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroi-*



*des fragilis* y *Escherichia coli*, tal y como se muestra en la tabla III.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al analizar los microorganismos más frecuentemente aislados en el grupo de diabéticos y no diabéticos (Tabla IV).

En los cultivos de los pacientes que requirieron cirugía exerética se aisló microbiota polimicrobiana con una media de 3,4 microorganismos por cultivo, superior a la media global, y con predominio de microorganismos aerobios-anaerobios gramnegativos y anaerobios (Tabla V). Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con mayor prevalencia en el grupo de pacientes amputados para los siguientes microorganismos: *Enterococcus faecalis* ( $p < 0,001$ ), *Proteus mirabilis* ( $p = 0,005$ ), *Citrobacter freundii* ( $p = 0,018$ ), *Peptostreptococcus prevotii* ( $p = 0,05$ ) y *B. fragilis* ( $p = 0,015$ ).

En las LS que correspondían a los estadios I y II de Wagner, se aisló una microbiota con predominio de aerobios grampositivos (51%), seguido de aerobios-anaerobios facultativos gramnegativos, a diferencia de las LP, donde predominaron los aerobios-anaerobios gramnegativos con un aumento no significativo de los anaerobios (Tabla VI). *E. faecalis* ( $p = 0,001$ ), *E. coli* ( $p = 0,002$ ), *P. mirabilis* ( $p = 0,004$ ) y *B. fragilis* ( $p = 0,08$ ) fueron más frecuentemente aislados y de forma significativa en las LP.

Tras la toma de este cultivo primario se comenzó en todos los pacientes con el tratamiento antibiótico empírico, que en el 93,5% fue con la combinación antibiótica de ciprofloxacino más clindamicina por vía oral o parenteral. Esta terapia empírica, empleada como inicial por nuestra unidad, tuvo que sustituirse en el 55,5% de los casos, tras recibirse el antibiograma del microorganismo aislado. La principal causa de esta modificación fue la observación *in vitro* de resistencia a ambas moléculas, y la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos fue la causa más frecuente (95% de los casos) de su modificación.

**Tabla III.** Descripción de los microorganismos más frecuentes, aislados y agrupados por orden descendiente de frecuencia ( $n = 454$ ).

	<i>n</i>	%
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a</sup>	113	24,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53	11,6
<i>Bacteroides fragilis</i>	29	6,3
<i>Escherichia coli</i> <sup>b</sup>	27	5,9
<i>Morganella morganii</i>	25	5,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	22	4,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	4,6
<i>Proteus mirabilis</i>	19	4,1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	15	3,3
<i>Citrobacter freundii</i>	13	2,8
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	13	2,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12	2,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>c</sup>	10	2,2

<sup>a</sup> De los 113 microorganismos aislados, 12 (10,6%) eran *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR). Este porcentaje está dentro de los valores normales detectados en nuestro centro hospitalario y no es mayor, al haber excluido de nuestro estudio aquellos casos con antibioterapia reciente (< 1 mes); por tanto, hemos evitado los casos de resistencias y de microbiota nosocomial. No se han aislado microorganismos GISA + (sensibilidad vancomicina o teicoplanina intermedia) ni tampoco GRSA + (resistentes a vancomicina o teicoplanina). <sup>b</sup> Se han aislado cinco productores de  $\beta$ -lactamasas y un 0% de BLEA + (amoxi/clavulánico R, ceftazidima R y cefoxitina S). <sup>c</sup> El 100% de *Stenotrophomonas maltophilia* eran sensibles a TMP/SMX.

La sensibilidad *in vitro* según las características morfológicas y tintoriales de los microorganismos se muestra en la tabla VII.

La sensibilidad *in vitro* obtenida en nuestra serie para las quinolonas fue mayor de la esperada y publicada por otros autores (para *P. aeruginosa*, 30% de resistencia del ciprofloxacino y 18,8% de levofloxacino).

**Tabla IV.** Descripción de los microorganismos más frecuentes, aislados y agrupados por orden descendiente de frecuencia en pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Diabéticos (%)	No diabéticos (%)	p
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a</sup>	53,9	46	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49	51	0,2
<i>Bacteroides fragilis</i>	38	62	0,4
<i>Escherichia coli</i>	59	41	NS
<i>Morganella morganii</i>	80	20	0,01
<i>Enterobacter cloacae</i>	54,5	45,5	NS
<i>Enterococcus faecalis</i>	38	62	0,1
<i>Proteus mirabilis</i>	63	37	0,6
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	60	40	NS
<i>Citrobacter freundii</i>	46	54	0,6
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	46	54	0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	66,6	33,3	0,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	60	40	NS

<sup>a</sup> De los 12 (10,6%) *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR), ocho se aislaron en pacientes diabéticos y cuatro en el de no diabéticos, sin encontrar significación estadística. NS: no significativo.

**Tabla V.** Relación de microorganismos aislados en los cultivos de pacientes que sufrieron o no amputación.

	Total n (%)	Amputación n (%)	No amputación n (%)
Aerobios G+	161 (100)	94 (58,3)	67 (41,7)
Aerobios-anaerobios facultativos G-	232 (100)	150 (64,6)	82 (35,4)
Anerobios G+	29 (100)	23 (79,3)	6 (20,7)
Anaerobios G-	61 (100)	47 (77)	14 (23)

La mayor sensibilidad obtenida para los microorganismos aerobios grampositivos (*S. aureus* aislado en un 67% de los casos) fue para la vancomicina (97,5%), seguido de la cloxacilina (89,4%) y la amoxicilina/clavulánico (83,2%).

En el caso de los *S. aureus* resistentes a la meticilina, el 100% fueron sensibles a la vancomicina, por lo que sería el tratamiento de elección en estos casos, en los pacientes con alergia a  $\beta$ -lactámicos y en aquellos en que, a pesar de tener LS, se opte por el tratamiento en régimen de ingreso.

En el caso de los microorganismos aerobios-anaerobios facultativos gramnegativos (23% de *P. aeruginosa* y 11,6% de *E. coli*), la mayor sensibilidad *in vitro* obtenida es para el meropenem y tobramicina (90,5%), seguido del imipenem y cefepime (89,2%). Y para microorganismos anaerobios (*B. fragilis* el más frecuentemente aislado en un 47,5%), la mayor sensibilidad *in vitro* obtenida fue para el metronidazol (98,6%), seguida del imipenem (98,3%), cefoxitina (86,6%) y amoxicilina/clavulánico (82%).

Por tanto, y conociendo que en las LS hay predominio de aerobios G+ y aerobios-anaerobios facultativos G-, la terapia de elección sería cloxacilina o amoxicilina/clavulánico asociado a amikacina o tobramicina por vía parenteral.

Si descartamos por uso restringido y servidumbre de aplicación parenteral los glicopéptidos y nos fijamos en los de uso libre de prescripción y aplicación oral, tendríamos

la cloxacilina y la amoxicilina/clavulánico como terapia empírica a prescribir de forma ambulatoria por los médicos de Atención Primaria en las LS, vigilancia a las 48-72 horas y asociación del glicopéptido si no mejora clínicamente.

El tratamiento de las LP debería realizarse en régimen de ingreso, y la mejor opción terapéutica es imipenem (96,8%) o piperacilina/tazobactam (89,5%). En caso de pacientes con LP que por su pluripatología se prefiera tratar en régimen ambulatorio en lugar de ingreso, la triple terapia de amoxicilina/clavulánico, tobramicina o amikacina parenteral y metronidazol nos cubriría el 95% de la microbiota aislada.

## Discusión

La importancia de la diabetes como riesgo para la salud se contempló ya en la declaración de St. Vincent [8,9], debido a su elevada prevalencia e incidencia por ser la causa de afecciones crónicas de salud y de muerte prematura. Las complicaciones secundarias a la macro y microangiopatía son las que requieren un mayor número de ingresos hospitalarios y, por tanto, un mayor coste sanitario.

La prevalencia de la DM en España se sitúa entre el 6 y el 14% de la población mayor de 30 años (2-3 millones de diabéticos), cifra que se estima siga en aumento debido al envejecimiento de la población, incremento de la obesidad y sedentarismo, así como a su mejor diagnóstico y a la disminución de la tasa de letalidad. En Andalucía, la prevalencia en la población de 18-65 años es del 14,6% [10].

**Tabla VI.** Relación de microorganismos aislados en los cultivos de pacientes con lesiones superficiales y profundas.

	Lesiones superficiales (%)	Lesiones profundas (%)
Aerobios G+	51	35
Aerobios-anaerobios facultativos G-	40	48
Anerobios	9	17

**Tabla VII.** Porcentaje de sensibilidad *in vitro* a los antibióticos según las características morfológicas y tintoriales de los microorganismos aislados en las lesiones infectadas según el cultivo del ingreso.

	Aerobios G+	Aerobios-anaerobios facultativos G-	Anaerobios
Vancomicina	97,5	NT	9,0
Cloxacilina <sup>a</sup>	89,4	NT	NT
Amoxicilina/clavulánico	83,2	60,3	82,0
Imipenem	77,8	89,2	98,3
Clindamicina	47,5	NT	9,5 <sup>b</sup>
Cefoxitina	43,4	52,4	86,6
TMP/SMX	33,7	30,2	NT
Cefotaxima	29,5	28,6	6,3
Amikacina	29,4	50,4	NT
Ciprofloxacino	19,0	39,7	NT
Piperacilina/tazobactam	3,5 <sup>c</sup>	85,0	NT
Amoxicilina	2,6	6,9	NT
Metronidazol	NT	NT	98,6
Meropenem	NT	90,5	NT
Cefepime	NT	89,2	NT
Tobramicina	NT	90,5	NT

NT: no testado. <sup>a</sup> Porcentaje de sensibilidad que corresponde únicamente a *Staphylococcus aureus*. <sup>b</sup> Esta cifra tan baja se debe a que los aerobios-anaerobios gramnegativos no se han testado para la clindamicina. <sup>c</sup> Este valor es probablemente tan bajo debido a que en la mayoría de los microorganismos aerobios grampositivos no se ha testado este antibiótico.



Casi el 100% de los enfermos con más de 25 años de evolución de la diabetes presentan arteriopatía, y su manifestación clínica más frecuente es la aparición de una úlcera [11]. Esta enfermedad vascular periférica, generada por la aterosclerosis, es fisiopatológicamente similar a la de los enfermos no diabéticos con isquemia crónica de las extremidades, aunque clínicamente se manifiesta de forma más precoz y difusa [12,13].

Cualquier alteración de la integridad de la piel puede ser la puerta de entrada de la infección, ya que existe una microbiota que coloniza de forma habitual la superficie de nuestro cuerpo [14,15].

Dado que la infección en el pie diabético es frecuente, al converger todos los condicionantes para su aparición (defectos de la función inmunitaria, alteración de la diapédesis leucocitaria, isquemia de los tejidos, pérdida de sensibilidad y agudeza visual, etc.), es importante conocer para tratar adecuadamente la infección, al menos de forma empírica, los microorganismos directamente implicados en ella, para prevenir las lesiones tardías como la gangrena y, por tanto, las amputaciones de los MMII.

Aunque la técnica de elección para la recogida de la muestra microbiológica es la punción y aspiración con jeringa, esto no fue posible en las LS (Wagner I y II), por lo que se optó por la recogida con hisopo. El inconveniente que presenta esta última técnica, ampliamente extendida en la práctica habitual clínica, es la posible contaminación de la muestra por los microorganismos comensales, ya que hay que asumir que la superficie de la úlcera no se trata de un territorio anatómico estéril. No obstante, y dado el escaso aislamiento en nuestros cultivos de *Corynebacterium sp.* (0%) y *Staphylococcus coagulasa* negativo (1,4%), no consideramos que la toma del cultivo constituya un sesgo. Con relación a los *S. aureus* tampoco se han encontrado diferencias significativas según la toma de muestra (59% con aspiración y 41% con hisopo).

Al igual que en otros trabajos publicados, la etio-

logía de las úlceras fue polimicrobiana en el 70%, si bien esta cifra puede variar en función de los autores [16], con una media de dos microorganismos por cultivo (mayor en los diabéticos con relación a los no diabéticos,  $p = 0,029$ ) y una ratio aerobios-anaerobios de 6,5 a 1. En nuestra experiencia, los aerobios-anaerobios facultativos gramnegativos han sido los más frecuentemente aislados, seguidos de los aerobios grampositivos. *S. aureus*, seguido de *P. aeruginosa*, y *B. fragilis* fueron, de forma individual, los más frecuentes, aunque generalmente lo son cuando forman parte de microbiota polimicrobiana. La frecuencia de *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR) ha sido inferior a la descrita en la bibliografía médica [17].

Dentro de los anaerobios, el porcentaje de microorganismos aislados ha sido discretamente superior al de otras series, a diferencia de los hongos y levadurasiformes, microbiota que no hemos aislado en ninguno de nuestros cultivos [18]. Del mismo modo, tampoco hemos aislado ningún *Corynebacterium sp.*, aunque para muchos autores este hecho no implica infección, por ser microbiota habitual en la piel, en ocasiones puede comportarse como un patógeno por sobrecrecimiento, al ser más resistente que otros microorganismos [17].

En nuestra serie la frecuencia de aislamiento de *E. faecalis* ha sido inferior a la de otras series [18], y, cuando se ha detectado, generalmente lo ha hecho acompañado de anaerobios del tipo *Bacteroides sp.* Se ha descrito que la patogenicidad de ambos se incrementa al compartir el lugar de infección [19].

Estas diferencias encontradas pueden depender de factores sociales y personales, del área geográfica habitual, así como de las resistencias que se hayan creado a la antibioterapia empírica administrada.

Al valorar la etiología infecciosa de las úlceras en función de la clasificación clínica de Wagner, observamos que las lesiones más avanzadas se caracterizan por el aislamiento de microbiota polimicrobiana con predominio de microorganismos aerobios-anae-

robios facultativos y anaerobios (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter cloacae* y *B. fragilis*), mientras que las lesiones iniciales se caracterizan por microbiota monomicrobiana con frecuente aislamiento de *S. aureus* [4].

La mayoría de los autores coinciden en la necesidad de un tratamiento prolongado [20] para las lesiones, dadas las dificultades para que se alcancen en el foco las concentraciones tisulares óptimas de antimicrobiano y a la escasa respuesta inflamatoria local por el déficit arterial periférico coexistente. En las LP, sobre todo cuando existe osteomielitis, debe administrarse antibioterapia de forma sistémica y prolongada –tiempo medio de 48 días en los pacientes no amputados– debido a la alta tasa de complicaciones que acaban en amputaciones [21,22].

A pesar de la multitud de pautas de antibioterapia empírica descritas y de los posibles tratamientos coadyuvantes para tratar la infección (antibioterapia local, cámara hiperbárica o factores de estimulación de granulocitos [14,23]), existe consenso a la hora de establecer la administración de antibioterapia oral y revisión a las 48-72 horas cuando las lesiones son superficiales no complicadas y, por el contrario, cuando la infección es grave, el tratamiento debe realizarse en régimen de ingreso y por vía parenteral o secuencial [24]. Por el contrario, no existe unanimidad de criterios en cuanto a la recomendación de administración profiláctica de antibióticos en lesiones no infectadas.

La mayoría de los autores coinciden en la administración de amoxicilina/clavulánico, cloxacilina, o clindamicina, en las infecciones superficiales, mientras que en las moderadas-graves las pautas antibióticas más extendidas se basan, bajo indicaciones de uso restringido, en la piperacilina/tazobactam, imipenem, vancomicina, teicoplanina, aminoglucósidos y/o metronidazol por vía parenteral [9,25].

La terapia empírica empleada como inicial por nuestra unidad (ciprofloxacino más clindamicina) tuvo que sustituirse en más de la mitad de los casos, tras recibirse el antibiograma del microorganismo

aislado. La principal causa de esta modificación fue la observación *in vitro* de resistencia a ambas moléculas, lo cual se asoció a la persistencia de cultivos positivos. Esta cifra probablemente se relaciona con la selección de cepas resistentes bacterianas debido al tratamiento de forma prolongada y repetida en el tiempo de la misma terapia empírica.

Al analizar la sensibilidad *in vitro* de forma independiente para los distintos grupos de patógenos, observamos que los porcentajes se modifican sustancialmente según el grupo valorado. De forma práctica agrupamos las lesiones en superficiales (estadios I-II de Wagner), subsidiarias de tratamiento ambulatorio y profundas (estadios III-IV y V de Wagner) que requerirían de ingreso según la necesidad de establecer unas bases para una opción de terapia empírica.

Por ello y al igual que otros autores, el tratamiento de elección de las LS con mayor prevalencia de aislamiento de ‘aerobios grampositivos’ sería la cloxacilina, seguida de amoxicilina/clavulánico, y se descartaría por su uso restringido y servidumbre de aplicación parenteral la vancomicina, que se reservaría para los *S. aureus* resistente a la meticilina y los casos de alergia a  $\beta$ -lactámicos. Si la lesión no evoluciona favorablemente en 48-72 horas, conviene asociar un glicopéptido para cubrir los aerobios-anaerobios facultativos gramnegativos.

Si tenemos en cuenta que en las LP se han aislado en nuestro estudio principalmente microorganismos aerobios/anaerobios facultativos gramnegativos y anaerobios que requieren ingreso hospitalario, y según la sensibilidad *in vitro* obtenida en nuestro estudio, podemos decir que una buena opción terapéutica empírica sería imipenem, seguido de piperacilina/tazobactam.

No obstante, la modificación de los patrones de resistencia de los microorganismos a antibióticos demostrados en nuestra serie, suscita la necesidad de una vigilancia evolutiva y periódica que obligue a modificar las pautas empíricas de tratamiento según los hallazgos en cada hospital.

En conclusión, en los cultivos de los pacientes con LP y complicadas (según escala de Wagner), con mayor número de complicaciones locales y sistémicas de infección, se aisló microbiota polimicrobiana con predominio de microorganismos aerobios-anaerobios facultativos gramnegativos y anaerobios, a diferencia de las LS (Wagner I y II), donde predominó una microbiota monomicrobiana a expensas de microorganismos aerobios grampositivos. No encontramos diferencias en los cultivos de pacientes diabéticos y no diabéticos.

La resistencia a la combinación clindamicina más ciprofloxacino empleada en nuestro centro como terapia empírica superó el 50%.

Según la sensibilidad antibiótica observada, el tratamiento empírico a administrar en los casos de úlceras en pacientes diabéticos y no diabéticos es: en LS (Wagner I-II) en régimen ambulatorio, cloxacilina o amoxicilina/clavulanico, en régimen de ingreso, vancomicina, y en LP complicadas en régimen de ingreso, imipenem intravenoso, y de segunda elección, piperacilina/tazobactam.

## Bibliografía

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Marinell-lo-Roura J, Blanes-Mompó JJ, Escudero-Rodríguez JR, Ibáñez-Esquembre V, Rodríguez-Olay J. Tratado del pie diabético. Madrid: Grupo Esteve; 2002. p. 11-9.
3. Shea KW. The diabetic foot. *Postgrad Med* 1999; 106: 73-94.
4. Akbari CM, Macsata R, Smith BM, Sidawy AN. Overview of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg* 2003; 16: 3-11.
5. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 3: 513-21.
6. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surgery* 1998; 176 (Suppl 2): 5S-10.
7. Gibbons GW, Eliopoulos GM. Infection of the diabetic foot. In Kozak GP, Campbell DR, Frykberg RG, Habershaw GM, eds. *Management of diabetic foot problems*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 121-9.
8. International Working Group on The Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Third International Symposium on the diabetic foot. Noordwijkerhout, P. Bajos; 1999.
9. Gody SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31: 1149-72.
10. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin* 1994; 102: 306-15.
11. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1655-62.
12. Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1999; 30: 373-84.
13. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854-60.
14. Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000; 23: 1551-5.
15. Gibbons G, Eliopoulos G. Infection of the diabetic foot. In Kozak GP, Hoar CS, Rowbotham JL, eds. *Management of diabetic foot problems*. Philadelphia: WB Saunders; 1984. p. 97-102.
16. Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, Grigoriadou M, Margariti G, Paniara O, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 346-52.
17. Dang CN, Prasad YDM, Boulton AJM, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003; 3: 288-90.
18. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroy K. Microbiological profile of infected foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19: 1032-5.
19. McGuckin M, Goldman R, Bolton L, Salcido R. The clinical relevance of microbiology in acute and chronic wounds. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 12-25.
20. Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 42-4.
21. Caputo GM, Ulbrecht JS, Cavanaugh PR. The role of cultures in mild cellulitis of the foot. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 1): 401.
22. Yadlapalli NG, Vaishnav A, Sheehan P. Conservative management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. *Wounds* 2002; 14: 31-5.
23. Rayman A, Stansfield G, Woollard T, Mackie A, Rayman G. Use of larvae in the treatment of the diabetic necrotic foot. *Diabetic Foot* 1998; 1: 7-13.
24. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernany R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: Comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 643-8.
25. Burke A, Cunha MD. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 2000; 39: 253-7.

# EMPIRICAL ANTIBIOTIC THERAPY FOR DIABETIC AND NON-DIABETIC FOOT

**Summary.** Introduction. Neuropathy, ischaemia and infection are the three factors directly related to the appearance and development of ulcers in diabetic patients. Infection defined by means of clinical parameters and backed up by microbiological cultures is the main prognostic factor of the lesion. Aims. To study the infectious causation of ulcers in diabetic and non-diabetic patients, in addition to the in vitro sensitivity to antimicrobials of the microorganisms that were recovered, in order to enable us to develop a better empirical antibiotic regimen in our health care area. Patients and methods. We conducted a prospective, cross-sectional, observational study involving 200 consecutive diabetic and non-diabetic patients who were admitted to hospital due to the presence of ischaemic or neuropathic ulcers with local signs of infection. Three microbiological samples were taken on the day of admission before administration of the empirical treatment (ciprofloxacin + clindamycin) and their clinical response and modifications in the specific due to resistance of the microorganisms were evaluated. Results. Polymicrobial microbiota were recovered from most of the cultures, with predominance of gram-negative aerobic-anaerobics and gram-positive aerobics. Staphylococcus aureus (10.6%), Pseudomonas aeruginosa and Bacteroides fragilis were the most frequently recovered micro-organisms. The empirical therapy had to be modified in over 50% of cases due to resistance. The highest sensitivity in vitro for the gram-positive micro-organisms was to vancomycin, followed by cloxacillin and amoxicillin/clavulanic acid. In the case of gram-negative aerobic-anaerobics, it was found to be meropenem, tobramycin and imipenem, while the anaerobics were seen to be more sensitive to imipenem, cefoxitin and amoxicillin/clavulanic acid. Conclusions. Administration of amoxicillin/ clavulanic acid alone or in association with tobramycin constitutes a wide-spectrum antibiotic regimen for outpatients. If the patient is hospitalised, the preferred antibiotic would be imipenem, followed by piperacillin/ tazobactam. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 389-400]

**Key words.** Antibiotics. Diabetic foot. Infection. Microbiota.