

# Eficacia de la monoterapia con piperacilina-tazobactam en las infecciones del pie diabético

J. Marinel-lo-Roura <sup>a</sup>, M.J. Martínez-Pérez <sup>b</sup>, J.I. Blanes-Mompó <sup>c</sup>, C. Vaquero-Puerta <sup>d</sup>, J.R. Escudero-Rodríguez <sup>e</sup>, J. Todolí-Faubell <sup>f</sup>, M. Matas-Docampo <sup>g</sup>

## EFICACIA DE LA MONOTERAPIA CON PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN LAS INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO

**Resumen.** Introducción. Las infecciones en el pie diabético constituyen un motivo habitual de consulta para los especialistas quirúrgicos y son en la actualidad el motivo más frecuente por el que los diabéticos ingresan en los hospitales, así como la causa principal de amputación no traumática. Objetivo. Estas infecciones son frecuentemente polimicrobianas, por lo que el objetivo del presente estudio ha sido evaluar la eficacia y la seguridad de un antibiótico de amplio espectro como la piperacilina-tazobactam en pacientes con infecciones graves del pie diabético. Pacientes y métodos. Estudio multicéntrico y prospectivo en donde 150 pacientes con infecciones del pie diabético recibieron piperacilina-tazobactam como tratamiento antibiótico. Resultados. La evolución clínica fue favorable en un 92,3% de los pacientes y la eficacia microbiológica obtenida al final del tratamiento fue del 89,9%. Se presentaron reacciones adversas al tratamiento en 10 pacientes (6,6%), y 84 necesitaron amputación (56%); se realizaron amputaciones menores en 78 enfermos y mayores en 6. Conclusiones. La eficacia clínica y microbiológica, junto con la escasez de efectos adversos presentados, hace de la piperacilina-tazobactam una alternativa eficaz en el manejo de estas infecciones. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 375-82]

**Palabras clave.** Eficacia clínica. Monoterapia. Pie diabético. Piperacilina-tazobactam. Seguridad. Tratamiento.

## Introducción

Las infecciones en el pie del diabético constituyen un motivo habitual de consulta para los especialistas

quirúrgicos, y son en la actualidad el motivo más frecuente por el que los diabéticos ingresan en los hospitales, así como la principal causa de amputación no traumática [1]. La vasculopatía, la neuropatía, los traumatismos, el mal control de la glucemia, las alteraciones de la inmunidad y, en ocasiones, la falta de higiene son los factores determinantes del desarrollo de infecciones del pie diabético.

Cuando se habla de infección del pie diabético se incluye en esta definición una gama amplia de procesos de diferente etiología, presentación clínica y gravedad. Pueden ser desde casos simples que son tratados de forma ambulatoria hasta entidades de gran morbilidad que precisan un tratamiento intrahospitalario precoz y agresivo.

Por motivos prácticos, las infecciones del pie del diabético se clasifican en dos categorías [2]: las que

Aceptado tras revisión externa: 07.06.06.

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Hospital de Mataró. Mataró, Barcelona. <sup>b</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña. <sup>c</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>d</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>e</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>f</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. <sup>g</sup> Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia: Dr. Josep Marinel-lo Roura, Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Mataró, CSdM. Ctra. de Cirera, s/n. E-08304 Mataró (Barcelona). Fax: +34 937 417 733. E-mail: jmarinel.lo@csm.scs.es

El estudio multicéntrico del que deriva este trabajo contó con el patrocinio de los laboratorios Wyeth Farma.

© 2006, ANGIOLOGÍA

no ponen en peligro la extremidad y las que la amenazan. Las primeras son procesos infecciosos superficiales no asociados con toxicidad sistémica, con grado mínimo de celulitis, que se extienden menos de 2 cm desde la puerta de entrada, con ulceración que no abarca todo el espesor de la piel y con ausencia de isquemia significativa. En este grupo de infecciones, el *Staphylococcus aureus* suele ser el patógeno más frecuentemente aislado, aunque miembros pertenecientes al género *Enterococcus* spp. se aíslan en un tercio de los pacientes. Los bacilos gramnegativos y los microorganismos anaerobios se aíslan con poca frecuencia.

En cambio, las infecciones que amenazan la extremidad se caracterizan por la presencia de zonas más extensas de celulitis, por ulceración profunda que alcanza el tejido subcutáneo y por isquemia pronunciada. En estos casos, la infección es habitualmente polimicrobiana. Los principales patógenos aislados son *S. aureus*, *Staphylococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp. y bacilos gramnegativos facultativos, junto con microorganismos anaerobios, entre los que se incluyen especies del género *Bacteroides*.

Todos estos procesos infecciosos requieren un diagnóstico y un tratamiento precoces. Se aceptan pautas diversas de tratamiento antibiótico empírico, tanto combinado como en monoterapia. La piperacilina-tazobactam es un betalactámico de amplio espectro de la familia de las ureidopenicilinas al que se le ha asociado un inhibidor de las betalactamasas, el tazobactam, para mejorar su acción frente a enterobacterias productoras de estas betalactamasas [3]. Este compuesto es muy activo frente a microorganismos grampositivos; se incluyen cepas que producen betalactamasas (entre otras, *S. aureus* sensibles a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos y enterococos) [4]. Además, la piperacilina-tazobactam muestra una gran actividad frente a los bacilos gramnegativos (BGN), incluida *Pseudomonas aeruginosa* [5]. El espectro se completa con su actividad frente a microorganismos anaerobios [6].

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia y la seguridad de un antibiótico de amplio espectro como la piperacilina-tazobactam en pacientes con infecciones graves del pie diabético.

## Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico, prospectivo y observacional efectuado durante tres años (julio 2001-julio 2004) en siete hospitales españoles. Se incluyó en el estudio a pacientes diabéticos hospitalizados (en los servicios de cirugía vascular) mayores de 18 años, con criterio clínico de terapia empírica y diagnóstico de celulitis/linfangitis grave con o sin ulceración o exudado purulento, sin necesidad de cirugía coadyuvante (grado 3 de Wagner) y con al menos tres de los signos siguientes: temperatura > 37 °C, leucocitosis > 10.000/mm<sup>3</sup>, eritema local, enema local, dolor o fluctuación.

Se consideraron criterios de exclusión la hipersensibilidad a betalactámicos, insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 20 mL/min, embarazo o lactancia, grado 1-2 y 4-5 de Wagner, nivel de gravedad bajo o muy alto definido por APACHE (sistema de puntuación para la evaluación de la salud con datos fisiológicos agudos y crónicos) < 8 y > 24, pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en fase de sida, así como la presencia de infección sistémica concomitante de otra localización documentada clínica o bacteriológicamente en el momento de inclusión del paciente.

Las muestras para el procesamiento microbiológico se obtuvieron por punción o aspiración y, en caso de no ser posibles las técnicas anteriores, se realizó una toma de exudado de la zona afectada. Se realizó cultivo en medios aerobios y anaerobios del material obtenido del área infectada previo al inicio del tratamiento antibiótico y posteriormente durante la evolución clínica del paciente. Si precisó desbridamiento quirúrgico, se tomó una muestra profunda de la zona de la lesión.

Los pacientes salieron del estudio ante toxicidad grave general según el criterio del médico responsable, pérdida de seguimiento o abandono voluntario.

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos donde se incluyeron las características demográficas, los factores predisponentes, los datos clínicos y analíticos, la microbiología de la lesión, los tratamientos médicos o quirúrgicos asociados y la evaluación de la respuesta clínica y microbiológica al quinto día, al décimo día y al final del tratamiento. Con relación a la aparición de reacciones adversas, se consideró su relación causal con el fármaco del estudio (definitiva, probable, posible y remota), su graduación en cuanto a la gravedad (leve, moderada, grave, amenazante para la vida), y el tipo de actuación empleado para eliminarla.

### Evaluación clínica

Las evaluaciones para determinar la respuesta clínica se basaron en el seguimiento de los signos clínicos de infección, como fiebre, leucocitosis, presencia o ausencia de celulitis, linfangitis, necrosis tisular y exudado purulento. Se realizó esta evaluación al quinto día desde el inicio del tratamiento antibiótico, al décimo día y al finalizar el tratamiento.

Así, se consideró la respuesta como curación si el paciente no necesitó más tratamiento antibiótico y hubo resolución de los signos y síntomas de la infección (ausencia de celulitis y desaparición de la situación amenazante para la vida o para el miembro). Se consideró la respuesta como mejoría si el paciente mostró mejoría en al menos tres de los parámetros siguientes con respecto a la exploración inicial: cantidad de exudado, eritema, gravedad del edema, dolor, fluctuación, linfangitis, fiebre o leucocitosis. El fracaso se definió como la persistencia o el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la infección, el agravamiento de uno o más signos o síntomas, la aparición de signos nuevos o síntomas asociados con la infección original, la amputación del miembro afectado debido a un fallo en el tratamiento antibiótico o la muerte a causa de la infección.

La respuesta se consideró no evaluable cuando la infección era de origen fúngico o viral o cuando el paciente no pudo valorarse clínicamente (pérdida de seguimiento, falta de información, violación de protocolo, aparición de microorganismos multirresistentes, etc.).

### Evaluación microbiológica

Se evaluó la eficacia microbiológica según los parámetros siguientes: definimos erradicación cuando se eliminaron todos los microorganismos aislados en la muestra inicial; presunta erradicación cuando existía mejoría clínica pero no se realizaron cultivos microbiológicos para confirmar la erradicación; persistencia cuando el microorganismo original se aisló en cultivos sucesivos; y la colonización se definió como la aparición de un nuevo microorganismo, distinto del causante de la infección inicial, si bien dicho aislamiento no se acompañaba de signos clínicos sugestivos de infección. Se consideró recaída la reaparición del mismo microorganismo una vez cesado el tratamiento, y reinfección la aparición de un nuevo microorganismo una vez concluido el tratamiento. Se definió la respuesta microbiológica como no evaluable cuando no se tomaron cultivos.

### Descripción del tratamiento

La piperacilina-tazobactam se presenta en viales de 4/0,5 g como polvo apirógeno liofilizado. La dilución se realizó con suero salino fisiológico y se administró por vía intravenosa en perfusión continua durante 30 minutos. La dosis aplicada fue de 4/0,5 g cada ocho horas. No se permitió la administración de otro antibiótico de manera simultánea al estudio. En caso de que el microorganismo responsable de la infección no fuese sensible a la piperacilina-tazobactam, se ajustó el tratamiento según el antibiograma. Cuando la evolución del enfermo lo permitió, se sustituyó la piperacilina-tazobactam por otro antibiótico que se pudiera administrar por vía oral.

Los criterios para el cambio o la sustitución del antibiótico en estudio fueron la mala evolución clínica, hallazgos microbiológicos no cubiertos, efectos secundarios y otras causas, como el cambio a vía oral de la antibioterapia.

## Resultados

Se incluyó en el estudio a 150 pacientes con una edad media de 65,9 años –desviación estándar (DE): 11,78 años; rango: 36-87 años–. La distribución por sexos fue de 66,6% varones ( $n = 100$ ) y 33,3% mujeres ( $n = 50$ ). El 76,7% de los pacientes estaba diagnosticado de diabetes mellitus tipo II, mientras que el 16% presentaba diabetes mellitus tipo I; en 11 casos, este dato era desconocido. El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico hasta el ingreso fue de 16,5 años (DE: 11,2 años).

En la exploración física en el momento del ingreso, todos presentaban lesiones correspondientes al grado III de la clasificación de Wagner Merrit del pie diabético. Las alteraciones halladas en la exploración vascular se resumen en la tabla I.

La duración media del tratamiento con piperacilina-tazobactam fue de 11,73 días (DE: 5,49 días). Seis (4%) y 48 (32%) pacientes recibieron menos de 5 y 10 días de tratamiento, respectivamente.

33 pacientes necesitaron un cambio de antibiótico debido al paso a vía oral del antibiótico (11 casos), cambio por aparición de microorganismos no cubiertos (siete casos, cinco por aislamiento de *S. aureus* resistente a la metilicina, uno por aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* y otro por *Klebsiella oxytoca*, resistentes ambos a la piperacilina-tazobactam), por mala evolución clínica (cinco

**Tabla I.** Exploración física, neurológica y vascular del pie diabético.

Exploración física al ingreso	Unilateral (%)	Bilateral (%)
Atrofia celular subcutánea	11,4	42,9
Piel seca	18,8	57
Fisuras en el talón/prominencias	10,7	39,6
Hiperqueratosis	14	50,3
Lesiones micóticas	3,3	2,7
Engrosamiento ungueal	5,3	36,2
Trastornos de la pilificación	38,2	55
Trastornos de la sudoración	10	38,9
Deformidades del pie	6	19,4
Deformidades de los dedos	6,7	32,9
Exploración neurológica y vascular	Alterado (%)	Normal (%)
Signo de Romberg	6	70,4
Coloración de la pierna	14,4	63
	Presente (%)	Ausente (%)
Frialdad cutánea	10,7	60,4
Soplo ilíaco	6,7	85,2
Soplo femoral	8	83,2
Pulsos distales	22,1	77,8

casos), por sensibilidad mayor del antibiótico nuevo (seis casos), por efectos secundarios –agranulocitosis y *rash* cutáneo– (dos casos), por falta de suministro del antibiótico objeto de estudio (un caso) y por error en el antibiograma (un caso).

La evolución clínica de los pacientes evaluables ( $n = 144$ ) al finalizar el tratamiento fue favorable en el 92,3% de los pacientes (133/144) y desfavorable en el 7,6% (11/144).

Hubo asimismo seis pacientes no evaluables (aparición de microorganismos resistentes a la piperacilina-tazobactam y *exitus* de un paciente). Las respues-

**Tabla II.** Evaluación clínica.

Evaluación 5.º día (n = 150)	Evaluación 10.º día (n = 150)	Evaluación final (n = 150)
Evaluables (n = 129)	Evaluables (n = 98)	Evaluables (n = 144)
Favorable: 115 (89,1%) Curación: 4 Mejoría: 111	Favorable: 90 (91,8%) Curación: 17 Mejoría: 73	Favorable: 133 (92,3%) Curación: 61 Mejoría: 72
Fracaso: 14 (10,8%)	Fracaso: 6 (6,1%)	Fracaso: 11 (7,6%)
	Recaída: 2 (2%)	
No evaluable: 15 (11,6%)	No evaluable: 4 (4%)	No evaluable: 6 (4,1%)
Desconocido: 6	Desconocido: 48	

Curación: resolución de los signos y síntomas de la infección. Mejoría: mejoría en al menos tres de los parámetros siguientes con respecto a la exploración inicial: cantidad de exudado, eritema, gravedad del edema, dolor, fluctuación, linfangitis, fiebre o leucocitosis. Fracaso: persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la infección, la aparición de signos o síntomas nuevos asociados con la infección original, la amputación del miembro afectado debida a un fallo en el tratamiento antibiótico o la muerte por la infección. No evaluable: cuando la infección era de origen fúngico o viral o cuando el paciente no pudo valorarse clínicamente (pérdida de seguimiento, falta de información, violación de protocolo, aparición de microorganismos multirresistentes, etc.). Desconocido: hubo 6 y 48 pacientes que no llegaron a cumplir 5 o 10 días de tratamiento antibiótico respectivamente, por lo que la evaluación clínica se catalogó como desconocida.

**Tabla III.** Microorganismos aislados.

	n	%
<i>S. aureus</i>	36	18,6
SCN	21	10,9
<i>P. aeruginosa</i>	19	9,8
<i>Proteus</i> spp.	16	8,3
<i>Escherichia coli</i>	13	6,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	12	6,2
<i>Enterococcus</i> spp.	10	5,3
<i>Enterobacter</i> spp.	10	5,3
<i>Streptococcus</i> spp.	7	3,6
<i>Bacteroides</i> spp.	7	3,6
<i>Enterobacter</i> spp.	7	3,6
Otros	35	18,1

tas clínicas al quinto y décimo día del tratamiento antibiótico se muestran en la tabla II.

Se intentó aislar la etiología en 133 pacientes (88,6%); se consiguió aislar algún microorganismo en 127 casos, de los que 73 (57,4%) eran polimicrobianos. El tipo de muestra más frecuentemente utilizado fue el exudado (70,4%) seguido del cultivo del absceso (13,9%) y la biopsia de tejido (1,4%). Con respecto a la evaluación microbiológica, los microorganismos grampositivos representaron el 52,8% de los aislados, seguidos de los gramnegativos (41%), los anerobios (5,7%) y los hongos (0,5%). El microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* (18,6%), seguido de *Staphylococcus* coagulasa negativo (10,9%), *P. aeruginosa* (9,8%) y *Proteus* spp. (8,3%). En la tabla III se exponen los microorganismos aislados más frecuentemente.

La eficacia microbiológica obtenida al final del tratamiento fue del 89,9%, distribuida en un 55,4% de casos de erradicación (eliminación de los micro-

organismos originales) y un 34,4% de casos de presunta erradicación (con mejoría clínica pero sin que se puedan aislar los microorganismos).

Sesenta y tres pacientes (42%) fueron diagnosticados de osteomielitis; el 87,3% de ellos fue diagnosticado por radiología simple de pie, el 11,1% por exploración clinicorradiológica y el 1,6% (un paciente) únicamente por exploración clínica. De estos enfermos, hubo 53 que requirieron amputación (4 mayor y 49 menor) y no hubo diferencias significativas en cuanto a los cambios de pauta antibiótica en estos pacientes con respecto al resto.

Asimismo, del total de enfermos incluidos en el estudio, 84 necesitaron amputación (56%); se realizaron amputaciones menores en 78 casos y mayores en 6.

Las reacciones adversas relacionadas con el empleo de la piperacilina-tazobactam se presentaron en 10 pacientes: aparecieron cinco casos de diarrea y vómitos (tres de ellos de intensidad moderada y los dos restantes leves), cuatro de *rash* cutáneo y eritema (uno de ellos de intensidad moderada y los tres restantes leves) y un caso de agranulocitosis que precisó la interrupción de la administración del fármaco.

La estancia hospitalaria media fue de 15,38 días (DE: 7,46 días). Hubo solamente un paciente que ingresó en la unidad de cuidados intensivos durante 10 días, y finalmente cuatro pacientes fallecieron en el curso del ingreso.

## Discusión

Uno de los problemas principales que en la actualidad puede afectar al paciente diabético es la aparición de complicaciones crónicas. Dentro de ellas, las infecciones del pie diabético son muy significativas debido a la gran cantidad de ingresos que suponen, así como al número elevado de amputaciones hacia las que conducen [7].

Hay varios aspectos que todavía precisan abordarse en el manejo del pie diabético: los métodos

diagnósticos empleados, el papel de los microorganismos responsables de la infección y finalmente las mejores opciones del tratamiento antibiótico.

Respecto a la actitud diagnóstica, la situación ideal sería aquella que permitiera conocer con exactitud los microorganismos implicados en cada proceso y adaptar de este modo el tratamiento antibiótico. Sin embargo, en las infecciones del pie diabético esto no es una tarea fácil. Por un lado, la gran variedad de microorganismos aerobios y anaerobios aislados y, por otro, la obtención de muestras clínicas contaminadas con flora comensal añaden dificultad al aislamiento microbiológico. Cuando se intenta la obtención de muestras para el diagnóstico microbiológico de las infecciones profundas, hay que prestar un cuidado especial a la contaminación con la flora habitual de la zona. Esto puede lograrse mediante las tomas del fondo de la úlcera (donde el potencial *redox* es más bajo), y mediante muestras obtenidas por punción-aspiración [1]. Sin embargo, y a pesar de sus limitaciones, el estudio microbiológico es fundamental y debe realizarse siempre que sea posible para un conocimiento mejor de los microorganismos implicados en esta patología. Esto permitiría un ajuste mejor del tratamiento antibiótico empírico, que es el habitual.

Durante las décadas pasadas se puso de manifiesto la naturaleza predominantemente polimicrobiana de la flora de las infecciones del pie diabético. Gerdling revisó seis series en las que se cultivaron microorganismos grampositivos en 2/3 de los casos y gramnegativos en 1/3; 2/3 eran aerobios y 1/3 anaerobios [8]. Nuestro estudio muestra una proporción especialmente baja de microorganismos anaerobios (5,7%); esto podría deberse a que la toma de la muestra no siempre se realizó en las condiciones adecuadas para el cultivo de microorganismos anaerobios.

Al igual que en otras series, destaca el *S. aureus* (18,6%) como microorganismo más frecuentemente aislado [1,7,9-13]. Siete de los aislamientos del *S. aureus* eran resistentes a la metilina (SAMR) (19,4%),

casuística que concuerda con la publicada por otros autores [14]. Parece ser que el papel del SAMR ha aumentado en los últimos años y casi ha duplicado su prevalencia en las infecciones del pie diabético, y ha alcanzado el 30% en el último período [14,15]. También es llamativo en nuestro estudio el aislamiento de la *P. aeruginosa*. Esta flora es más propia en casos de pacientes muy graves, con distintas patologías de base y que precisan ingreso. En nuestro estudio, *P. aeruginosa* representa el tercer microorganismo por orden de frecuencia aislado en estos pacientes. Por ello, en estos enfermos con cuadros más graves que precisan hospitalización y con patología de base, sería razonable cubrir *P. aeruginosa* en el tratamiento empírico inicial.

Otro de los hallazgos en nuestro estudio es la presencia de *Corynebacterium* spp. y *Enterococcus* spp. como sexto y séptimo microorganismo por frecuencia de aislamiento. En la actualidad no se sabe precisar con exactitud el significado clínico del hallazgo de estos microorganismos ya que, aunque en algunas ocasiones pueden ser meros contaminantes, también se ha sugerido que, solos o de forma sinérgica con otros agentes patógenos, pudieran ser los elementos causales del proceso [1].

El tratamiento de las infecciones en los pies de los diabéticos es complejo y requiere un abordaje multidisciplinario y coordinado de cirujanos vasculares, infectólogos, internistas, endocrinólogos, rehabilitadores, psiquiatras, psicólogos y asistentes sociales [1].

Con relación al tratamiento antimicrobiano empírico de las infecciones graves del pie diabético, como la infección es habitualmente polimicrobiana, involucra la administración de antibióticos de amplio

espectro por vía parenteral. La existencia de antibióticos de amplio espectro, como la piperacilina-tazobactam, ha posibilitado el empleo de monoterapia.

Nuestro estudio comunica resultados que alcanzan evolución clínica favorable en el 92,3%. En cuanto a la eficacia microbiológica al final del tratamiento, ésta fue del 89,9%.

Todos estos datos indican que los resultados de nuestra serie coinciden con los de otros estudios previamente publicados [7,9,10,16-20], lo cual pone de manifiesto la utilidad del tratamiento antibiótico en monoterapia en este tipo de infección, como ya se ha demostrado en otro tipo de patologías infecciosas. Se debe también considerar el ahorro económico que supone este tipo de antibioterapia [21].

Es importante destacar que la administración de antimicrobianos a domicilio constituye una buena alternativa en estos pacientes, por ser larga la duración de los tratamientos antimicrobianos. Mediante esta opción terapéutica se puede mejorar el aspecto psicológico de los enfermos, sin por ello interferir en la eficacia clínica de la antibioterapia.

En muchos casos, el tratamiento antibiótico no será suficiente para erradicar la infección, y por eso debe acompañarse de otras medidas como los desbridamientos amplios, necrosectomías o fasciotomías. En nuestro estudio, al igual que en otras series [9], el 56% de los casos precisó amputación; la mayoría de ellas fue amputación menor.

En conclusión, la eficacia clínica y microbiológica, junto con la escasez de efectos adversos presentados, hace de la piperacilina-tazobactam una alternativa eficaz en el manejo de este tipo de infecciones.

## Bibliografía

1. Barberán J, Gomis M. Pie del diabético: un camino hacia la amputación que puede evitarse. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 190-6.
2. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994; 14: 1-22.

3. Aronoff SC, Jacobs MR, Jochenning S, Yamabe S. Comparative activities of the beta-lactamase inhibitors YTR 830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 580-2.
4. Jones RN, Pfaller MA, Fuchs PC, Aldridge K, Allen SD, Gerlach EH. Piperacillin/tazobactam (YTR 830) combination. Comparative antimicrobial activity against 5,889 recent aerobic clinical isolates and 60 *Bacteroides fragilis* group strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12: 489-94.
5. Murray PR, Cantrell HF, Lankford RB. Multicenter evaluation of the in vitro activity of piperacillin-tazobactam compared with eleven selected beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin against more than 42,000 aerobic gram-positive and gram-negative bacteria. In *Vitro Susceptibility Surveillance Group*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19: 111-20.
6. Appelbaum PC. Comparative susceptibility profile of piperacillin/tazobactam against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl A): S29-38.
7. Gómez J. Las infecciones del pie diabético: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Esp Quimioter* 1994; 7: 191-4.
8. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 2): S283-8.
9. Carranque-Chaves G. Eficacia de la monoterapia con piperacilina-tazobactam en infecciones de piel y partes blandas. *Cir Esp* 2000; 68: 552-6.
10. Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncanson FP, Norden CW. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The Piperacillin/Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1580-6.
11. Jones ME, Schmitz FJ, Fluit AC, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from an International Surveillance Programme. SENTRY Participants Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 403-8.
12. Marvaso A, Esposito S, Noviello S, Ianniello F, Leone S, Maiello A, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) of diabetic foot infections with piperacillin/tazobactam. *Infez Med* 2002; 10: 230-5.
13. Doiz-Artázcoz E, Girón-González JA, Bohórquez-Sierra JC, Marín-Casanova P, Rodríguez-Piñero M. Antibioterapia empírica en el pie diabético y no diabético. *Angiología* 2005; 57: 389-400.
14. Martínez-Gómez D. Tratamiento de la infección en el pie diabético. *Cir Esp* 2004; 76: 9-15.
15. 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.
16. Tassler H, Cullmann W, Elhardt D. Therapy of soft tissue infections with piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl A): S105-12.
17. Zeillemaker AM, Veldkamp KE, Van Kraaij MG, Hoekstra JB, Hoyck van Papendrecht AA, Diepersloot RJ. Piperacillin/tazobactam therapy for diabetic foot infection. *Foot Ankle Int* 1998; 19: 169-72.
18. Connor RW, Kimbrough RC, Dabezies MJ. Hand infections in patients with diabetes mellitus. *Orthopedics* 2001; 24: 1057-60.
19. Siami G, Christou N, Eiseman I, Tack KJ. Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 525-31.
20. Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, et al. An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6: 27-40.
21. Torres-García A, Álvarez-Bravo J. Análisis farmacoeconómico de minimización de costes del tratamiento de las infecciones intraabdominales con piperacilina-tazobactam en comparación con cefotaxima más metronidazol. *Cir Esp* 1999; 65: 28-34.

### THE EFFECTIVENESS OF PIPERACILLIN-TAZOBACTAM MONOTHERAPY IN DIABETIC FOOT INFECTIONS

**Summary.** Introduction. Infections of the diabetic foot are a common reason for consulting surgical specialists, and are currently the most common cause of admission to hospital for diabetics and the main cause of non-traumatic amputation. Aim. These infections are often polymicrobial, therefore the objective of the present study has been to evaluate the efficacy and safety of a broad-spectrum antibiotic such as piperacillin-tazobactam in patients with severe infections of the diabetic foot. Patients and methods. Multi-centre, prospective study in which 150 patients with diabetic foot infection received piperacillin-tazobactam as antibiotic therapy. Results. Clinical outcome was favourable in 92.3% of patients and the microbiological efficacy obtained at the end of treatment was 89.9%. There were adverse reactions to treatment in 10 patients (6.6%) and 84 patients required amputation (56%), with minor amputations performed in 78 patients and major amputations in 6 patients. Conclusions. The clinical and microbiological efficacy and the lack of adverse events make piperacillin-tazobactam an efficacious alternative in the management of these infections. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 375-82]

**Key words.** Clinical efficacy. Diabetic foot. Monotherapy. Piperacillin-tazobactam. Safety. Treatment.