



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

“PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON ÚLCERAS POR PIE DIABÉTICO E ISQUEMIA CRÓNICA QUE AMENAZA LA EXTREMIDAD”

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

PRESENTA:

DR. FRADBELIN THOMAS ESTÉVEZ

Asesor de Tesis: Dr. Ignacio Escotto Sánchez
Profesor Titular del Curso: Juan Miguel Rodríguez Trejo
CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2020



REGISTRO 208.2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON ÚLCERAS POR PIE
DIABÉTICO E ISQUEMIA CRÓNICA QUE AMENAZA LA EXTREMIDAD”**

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

SUB DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DR. JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ TREJO

JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA
VASCULAR CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DR. IGNACIO ESCOTTO SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS.

DR. FRADBELIN THOMAS ESTÉVEZ

AUTOR

REGISTRO 208.2020

INDICE

<i>Agradecimientos</i>	1
<i>Dedicatorias</i>	2
<i>Resumen</i>	3
<i>Summary</i>	4
<i>Abreviaturas</i>	5
<i>Introducción</i>	6
<i>Antecedentes</i>	8
<i>Planteamiento del problema</i>	11
<i>Justificación</i>	11
<i>Descripción operacional de las variables</i>	12
<i>Hipotesis</i>	13
<i>Objetivo general</i>	14
<i>Objetivos específicos</i>	14
<i>Métodos</i>	14
<i>Resultados</i>	17
<i>Discusión</i>	32
<i>Conclusiones</i>	35
<i>Recomendaciones</i>	36
<i>Bibliografía</i>	37
<i>Anexos</i>	40

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a todos los profesores por aportar a mi formación calidad, ética y conocimiento de vanguardia, por ser verdaderos maestros a quienes les debo todo lo que he aprendido en el ámbito de la Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Agradezco además la oportunidad que me brindaron para realizar la subespecialidad en esta magnífica sede hospitalaria, la cual consta de excelentes recursos humanos y económicos de vanguardia.

De manera especial en este proceso de investigación y realización de tesis, agradezgo a los doctores Ignacio Escotto Sánchez y Gabriel U. Hernández De Rubín por su asesoría y orientación en todo el proceso de investigación llevado a cabo hasta finalizar la tesis, siempre mostrando receptividad, interés y aportando las claves para el éxito de la misma.

De igual manera mis agradecimientos a la Universidad Nacional Autónoma de México, a toda la Facultad de Medicina, al Hospital Nacional 20 de Noviembre, autoridades de enseñanza e investigación por haber formado parte del engranaje necesario para mi formación académica en esta etapa de subespecialista.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a todos los residentes pasados y presentes que de una forma u otra han colaborado en este proceso formativo y con la realización de este trabajo.

DEDICATORIAS

El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme fuerzas para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mi madre, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a tí he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido un orgullo y un privilegio ser uno de tus hijos, has sido la mejor madre con la que Dios me pudo haber bendecido.

A mi novia Miosoty E. Garrido, por siempre mostrar su interes, por motivarme cada día y por el apoyo incondicional que me brindó en todo este proceso.

A mis hermanos por estar siempre presentes y por el apoyo moral que me brindaron a lo largo de esta etapa tan sacrificada de mi vida.

Finalmente a todas aquellas personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial los que de forma desinteresada me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

RESUMEN

Fundamento y objetivos: El espectro de microorganismos aislados en los cultivos de las úlceras infectadas en los pacientes diabéticos con Isquemia Crónica que Amenaza la Extremidad (ICAE) puede ser muy variable de un centro hospitalario a otro, incluso en la misma ciudad, las recomendaciones de las guías internacionales relacionadas a infecciones por pie diabético como la IDSA, son que cada hospital conozca su perfil microbiológico para estandarizar la terapia antimicrobiana inicial.

Material y metodo: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, involucrando revisión de expedientes clínicos de pacientes del servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde enero 2015 hasta enero 2020 con pacientes diabéticos con ICAE que presentaban úlceras infectadas en miembros pélvicos y que recibieron tratamiento antibiótico empírico y toma de cultivo de secreción o tejido de la zona afectada.

Resultados: La edad promedio fue de 60 años, en su mayoría de sexo masculino y provenían de un medio hospitalario, el 56.9% de los pacientes presentaron infecciones polimicrobianas, con predominio de Gram negativos (68.4%). Los microorganismos que con más frecuencia se aislaron fueron *Enterococcus faecalis* con 19.4% seguido de MRSA y *E. coli* BLEE con 16.3% respectivamente. La combinación más frecuente fue MRSA más *Enterococcus faecalis* en 15.2%. En el 55.2% de los pacientes se realizó un cambio de la antibioterapia inicial por una más dirigida. La terapia empírica más utilizada fue ceftriaxona más clindamicina en 34.5%, estos antibióticos tuvieron un índice de resistencia general cercanas al 100% y en el análisis específico contra Gram negativos alcanzan índices de resistencia > a 60%.

Conclusiones: El perfil microbiológico de los pacientes con UPD e ICAE del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se caracteriza por una alta frecuencia de infecciones polimicrobianas, con predominio de Gram negativos. Los microorganismos que con más frecuencia se aislaron fueron *Enterococcus faecalis*, MRSA y *E. coli* BLEE. Hubo un cambio en la terapia antibiótica en más de la mitad de los casos debido a una incorrecta selección de los antibióticos empíricos los cuales tenían altos índices de resistencia y baja sensibilidad.

Palabras clave: Úlceras infectadas, pacientes diabéticos, isquemia crónica que amenaza la extremidad, perfil microbiológico

SUMMARY

Background and objectives: *The spectrum of microorganisms isolated in cultures of ulcer foot infection in diabetic patients with Chronic LimbThreatening Ischemia (CLTI) can be highly variable from one hospital to another, even in the same city, the recommendations of international guidelines related to diabetic foot infections, such as the IDSA, require that each hospital know its microbiological profile to standardize the initial antimicrobial therapy.*

Material and method: *A descriptive, retrospective and single-center study was carried out, involving a review of clinical records of patients from the Angiology and Vascular Surgery service of the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre from January 2015 to January 2020 with diabetic patients with CLTI who presented ulcer foot infection that received empirical antibiotic treatment and culture of secretion or tissue taken from the affected area.*

Results: *The average age was 60 years, mostly male and from a hospital environment, 56.9% of the patients had polymicrobial infections, with a predominance of Gram negatives (68.4%). The microorganisms that were most frequently isolated were Enterococcus faecalis with 19.4% followed by MRSA and E. coli ESBL with 16.3% respectively. The most frequent combination was MRSA + Enterococcus faecalis in 15.2%. In 55.2% of the patients, a change was made from the initial antibiotic therapy to a more targeted one. The most used empirical therapy was ceftriaxone + clindamycin in 34.5%, these antibiotics had a general resistance index close to 100% and in the specific analysis against Gram negatives they reach resistance indexes > 60%.*

Conclusions: *The microbiological profile of patients with diabetic foot ulcer and CLTI from the National Medical Center 20 de November is characterized by a high frequency of polymicrobial infections, with a predominance of Gram negative ones. The most frequently isolated microorganisms were Enterococcus faecalis, MRSA and E. coli ESBL. There was a change in antibiotic therapy in more than half of the cases due to an incorrect selection of empirical antibiotics which had high rates of resistance and low sensitivity.*

Key words: *Ulcer foot infection, diabetic patients, limb-threatening chronic ischemia, microbiological profile*

ABREVIATURAS

Isquemia Crónica que Amenaza la Extremidad (ICAE)

Diabetes Mellitus 2 (DM)

Metaloproteinasas de la Matriz (MMP)

Enfermedad Arterial Periférica (EAP)

Úlceras por Pie Diabético (UPD)

Infecciones por Pie Diabético (IPD)

Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT)

Infectious Disease Society of America (IDSA)

International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Staphylococcus Aureus Resistente a Meticilina (MRSA)

Proteína C Reactiva (PCR)

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes continúa aumentando en todo el mundo, lo que lleva a una mayor incidencia de complicaciones en el pie, incluidas las infecciones.¹ Cada año, mas de 1 millón de personas con diabetes sufren pérdida de extremidades. Esto significa que cada 20 segundos, se produce una amputación como resultado de las complicaciones de la DM. Aproximadamente el 80% de las amputaciones de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos están relacionadas con ulceraciones, una vez que esta se ha desarrollado, las infecciones y la EAP son los mayores factores que contribuyen a la consecuente amputación.^{2,6}

En una úlcera infectada en pacientes diabéticos existe un proceso de cicatrización distorsionado bien descrito, caracterizado por un extendido tejido necrótico, hiperproliferación de callosidades y una inflamación extensa, en caso del paciente que además tiene algún grado de EAP, predomina la isquemia tisular por falta de perfusión sanguínea. Todo esto conlleva a un lecho proteolítico rico en MMP, que impide la granulación, retrasa la vascularización y da como resultado un entorno local hipóxico. Por otro lado, las bacterias tienen una expresión variable en las úlceras de los pacientes diabéticos, desde signos clínicos locales evidentes de infección, respuesta inflamatoria sistémica, o bien, pasar totalmente inadvertidas, de cualquier forma, existe la probabilidad de que afecten directamente el entorno de la herida, alterando localmente el microclima y produciendo metabolitos que afectan directamente la curación celular.³ Existe evidencia de que la gravedad cada vez mayor de la infección se asocia con niveles de marcadores inflamatorios mas altos, en especial la velocidad de sedimentación globular.⁶

El manejo de infecciones complejas en UPDs incluye el uso prolongado de antibióticos intravenosos inicialmente de forma empírica hasta tener el resultado de los cultivos donde se puede aplicar una antibioterapia específica a los gérmenes causales.³

Las infecciones del pie diabético (IPD) están asociadas con morbilidades sustanciales, que requieren visitas frecuentes al proveedor de atención médica, cuidado diario de heridas, terapia antimicrobiana, procedimientos quirúrgicos, con altos costos de atención médica asociados. De particular importancia, las IPD siguen siendo la complicación diabética más frecuente que requiere hospitalización y el evento desencadenante más común que conduce a la amputación de las extremidades inferiores.¹

La mayoría de las úlceras crónicas por pie diabético tienen infección polimicrobiana y además poseen islas de biopelícula bacteriana, que le genera resistencias a los antibióticos haciendo aún más difícil su curación.¹⁰ Tradicionalmente el tratamiento antibiótico inicial se aplica de forma empírica basado en los tipos de gérmenes más probables debido a que los cultivos realizados tardan en promedio de 3-5 días en obtener sus resultados. Se sabe que en infecciones agudas por pie diabético, hay una proliferación de gérmenes Gram positivos. Cuando la infección se hace crónica contiene tejido desvitalizado y necrótico, con la subsecuente colonización de gérmenes Gram negativos. Este conocimiento permite al personal de salud empezar con una antibioterapia empírica de amplio espectro hasta obtener el resultado del cultivo y entonces dirigir la terapéutica hacia gérmenes específicos.^{4,7,9}

Se tenía la creencia de que el uso de antibióticos intravenosos era superior en la terapia de infecciones complejas en UPD y en osteomielitis, sin embargo, en la actualidad contamos con evidencia que sustenta que el uso de antibióticos orales no muestra inferioridad ante los parenterales en este tipo de infecciones, de hecho, la terapia oral se asocia con una estancia hospitalaria más corta y menos complicaciones relacionadas al uso prolongado de catéteres para la terapia parenteral.³

El manejo de las IPD requiere una atención cuidadosa para diagnosticar adecuadamente la afección, obtener muestras apropiadas para el cultivo, seleccionar cautelosamente la terapia antimicrobiana, determinar rápidamente

cuándo se requieren intervenciones quirúrgicas y proporcionar la atención necesaria a cualquier herida adicional.⁶ Este enfoque integral no solo garantiza mejores resultados para el paciente, sino que también disminuye estancia hospitalaria, resistencia microbiana y costos.

ANTECEDENTES

Se estima que, en los países de ingresos medios y altos, hasta el 50% de los pacientes con diabetes y ulceración del pie tienen EAP subyacente, mientras que las úlceras neuropáticas son posiblemente más prevalentes en los países de bajos ingresos. En pacientes con diabetes, la EAP puede permanecer sin diagnosticar hasta que el paciente presente una pérdida de tejido, ya que muchos pacientes generalmente carecen de los síntomas clínicos típicos como claudicación intermitente o dolor de reposo. Sin embargo, es importante identificar la EAP en pacientes con ulceración del pie diabético en la etapa más temprana posible, ya que su presencia está asociada con un mayor riesgo de úlceras no curativas, infección y amputación tanto mayores como menores, así como una elevación en el riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad general. El pronóstico de un paciente con diabetes, EAP y ulceración del pie que requiere amputación es peor que muchos tipos de cánceres comunes, hasta el 50% de los pacientes no sobrevivirán 5 años.

12,13,14,15

La preferencia por los antibióticos intravenosos refleja la creencia generalizada de que la terapia parenteral es inherentemente superior a la terapia oral. Sin embargo, la terapia intravenosa se asocia con riesgos sustanciales, inconvenientes y costos más altos que la terapia oral. El estudio OVIVA (Oral Versus Intravenous Antibiotics) demostró que la terapia antibiótica oral adecuadamente seleccionada no era inferior a la terapia intravenosa cuando se usaba durante las primeras 6 semanas en el tratamiento de la infección ósea y articular en pacientes diabéticos con úlceras. También encontraron que la terapia antibiótica oral se asoció con una estadía hospitalaria más corta y con menos complicaciones que la terapia intravenosa.²

En el estudio de Ndosí y colaboradores sobre el pronóstico de las úlceras por pie diabético infectadas arrojó una incidencia de curación y recurrencia de 45.5% y 9.6% respectivamente al año, con una tasa de amputaciones del 52%. Confirmando el efecto pronóstico adverso de las úlceras infectadas, esto se ve aún más agravado con otros factores como isquemia de las extremidades y la presencia de múltiples úlceras en la misma extremidad.⁵

El Grupo de trabajo internacional sobre el pie diabético (IWGDF) estableció un sistema de clasificación de severidad para la infección en el pie diabético, de ahí que signos de celulitis con un área de <2 cm de piel y solo tejidos superficiales se clasifican como leve, aquellos con >2 cm de celulitis o que involucran tejidos subcutáneos se consideran moderados, cuando aparece síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se cataloga como severa y también toman en cuenta la presencia o no de osteomielitis para cualquier grado de clasificación. Esto permite estandarizar de forma más adecuada el tratamiento y mejorar el pronóstico de las extremidades.⁶

Según la guía de práctica clínica de la sociedad de enfermedades infecciosas de América para el diagnóstico y tratamiento de infecciones del pie diabético, la terapia empírica inicial debe basarse en la gravedad de la infección y en los datos microbiológicos disponibles, como los resultados de cultivos recientes y la prevalencia local de patógenos, especialmente cepas resistentes a los antibióticos. La mayoría de las infecciones leves, y muchas moderadas, se pueden tratar con agentes que tienen un espectro relativamente estrecho, que generalmente cubren solo cocos Gram positivos aeróbicos. En países con climas cálidos, los aislamientos Gram negativos son más frecuentes, especialmente *P. Aeruginosa*. Los organismos anaerobios obligados se aíslan de muchas infecciones crónicas, previamente tratadas o graves. Aunque pueden ser más comunes de lo que se sospechaba anteriormente, no son patógenos importantes en la mayoría de las infecciones leves a moderadas. Hay poca evidencia para apoyar la necesidad de antibióticos antianaerobios en la mayoría de las IPD desbridadas adecuadamente.⁷

La naturaleza polimicrobiana de la IPD y la aparición de resistencia antimicrobiana han complicado su tratamiento. Las pautas actuales de tratamiento para IPD profundo recomiendan la cobertura de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterobacteriaceae* susceptibles. El estudio de Henig O y colaboradores sobre la epidemiología de las infecciones por pie diabético encontró que 56% de los pacientes tenían infecciones por patógenos multidrogoresistentes y 30 % de patógenos resistentes al tratamiento recomendado (PRRT). Los predictores independientes para IPD-PRRT incluyeron antecedentes de PRRT en una úlcera del pie diabético, exposición a antimicrobianos en los 90 días anteriores, enfermedad vascular periférica y enfermedad renal crónica.⁸

Mohamed A. Hassan y colaboradores realizaron un estudio para inspeccionar la preponderancia de microorganismos resistentes a múltiples fármacos en úlceras de pie diabético infectadas por microbios en el norte de Egipto. Los perfiles microbianos mostraron un predominio de infecciones monomicrobianas (77.3%), mientras que las infecciones polimicrobianas se encontraron en 22.7%. Identificaron además que especies de *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* mostraron resistencia a más de 6 antibióticos empíricos.⁹

La guía de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) para el diagnóstico y tratamiento de infecciones por biopelículas nos muestra que en las infecciones crónicas en los tejidos o en las superficies de los dispositivos médicos se desarrolla una biopelícula de gérmenes. Las infecciones por biopelículas persisten a pesar de la terapia con antibióticos y los mecanismos de defensa innatos y adaptativos del paciente. Las infecciones por biopelículas se caracterizan por una patología persistente y progresiva debido principalmente a la respuesta inflamatoria que rodea la biopelícula. Por esta razón, muchas infecciones de biopelículas pueden ser difíciles de diagnosticar y tratar de manera eficiente.¹⁰

En una revisión sistemática sobre diagnóstico de infección en el pie diabético realizada por Senneville E. y colaboradores encontraron que los niveles elevados de marcadores inflamatorios séricos seleccionados son de apoyo, pero no diagnósticos, especialmente en infección de tejidos blandos o de huesos. En pacientes con sospecha de osteomielitis del pie diabético, tanto una prueba positiva de "probe-to-bone" como una tasa de sedimentación globular elevada están fuertemente asociadas con su presencia. Esta última con una sensibilidad de 81% y especificidad de 90% resultó ser el marcador biológico mas útil en la asociación con osteomielitis.¹¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El espectro de microorganismos aislados en los cultivos de las úlceras infectadas en los pacientes diabéticos con ICAE puede ser muy variable de un centro hospitalario a otro, incluso en la misma ciudad, las recomendaciones de las guías internacionales relacionadas a infecciones por pie diabético como la IDSA, son que cada hospital conozca su microbiota mas frecuente para estandarizar la terapia antimicrobiana inicial, de ahí la importancia de conocer el perfil microbiológico de las úlceras infectadas en el tipo de población del estudio en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre y de esta manera favorecer una antibioterapia empírica inicial mas dirigida y con base a evidencia científica, en consecuencia mejorar el pronóstico, costos, resistencia microbiana y probablemente reducir tiempo de estancia hospitalaria.

JUSTIFICACIÓN

No hay un registro del perfil microbiológico de úlceras infectadas en pacientes diabéticos con ICAE en este hospital, generando resistencia de los gérmenes a múltiples drogas por el uso inapropiado de esquemas de antibioterapia empírica, causando dificultades para su manejo y erradicación.

Todo esto conlleva un aumento en la mortalidad e incidencia de amputaciones mayores y menores retrasando la rehabilitación de los pacientes, aumentando costos de salud e incapacidad laboral.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	TIPO	UNIDADES
Edad	Años cumplidos al diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Nominación de genotipo: masculino y femenino	Cualitativa Nominal	Femenino/Masculino
Comorbilidades	Presencia de enfermedades concomitantes o factores de riesgo asociados	Cualitativa Nominal	Hipertensión arterial Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardiaca Enfermedad arterial periférica Enfermedad renal crónica Dislipidemia Anemia Tabaquismo
Tinción de gram	Tipo de tinción diferencial empleado en bacteriología para la visualización de bacterias y su división en dos grupos grampositivas y gramnegativas	Cualitativa Nominal	Gram positivo Gram negativo
Microorganismos aislados	Tipo de microorganismo aislado en los cultivos de laboratorio	Cualitativa Nominal	Microorganismo especificado en el reporte del cultivo
Sensibilidad antibiótica	Tipos de antibióticos a los que el microorganismo reportado es sensible	Cualitativa Nominal	Antibióticos reportados como sensibles en los cultivos.
Antibióticos empíricos	Esquema de antibióticos utilizados inicialmente basados en el microorganismo más probable causante de la infección	Cualitativa Nominal	Esquema antibiótico prescrito al momento del ingreso del paciente

Cambio en el esquema de antibióticos	Condición que determinó que hubo un cambio en la terapéutica antibiótica utilizada inicialmente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Biomarcadores	Sustancia utilizada como indicador de un estado biológico relacionada con inflamación y/o infección	Cuantitativa Discreta	Proteína C reactiva (mg/L) Velocidad de sedimentación globular (mm/h) Procalcitonina (ng/ml) Leucocitos (mm ³)
Infección de herida	Al menos dos de estos elementos están presentes: <ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón o induración local. • Eritema > 0.5 cm alrededor de la herida. <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensibilidad o dolor local. ○ Aumento del calor local. ○ Descarga purulenta <p>Y ninguna otra causa (s) de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, traumatismo, gota, neuroartrosis aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venosa)</p>	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Procedencia	Designación el origen o lugar de donde vino el paciente ya sea medio hospitalario o su domicilio	Cualitativa Nominal	Hospital Domicilio

HIPÓTESIS

Si se analiza el perfil microbiológico úlceras infectadas de los pacientes diabéticos con isquemia crónica que amenaza la extremidad encontraremos una alta frecuencia de infecciones polimicrobianas.

OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil microbiológico de las úlceras infectadas de pacientes diabéticos con isquemia crónica que amenaza la extremidad en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que son vistos por primera vez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las variables sociodemográficas (edad, sexo, comorbilidades, procedencia, otras) de los pacientes del estudio.
2. Identificar los microorganismos aislados y el antibiograma en los cultivos de los pacientes del estudio.
3. Describir el esquema de antibióticos empíricos que utilizaron los pacientes del estudio.
4. Identificar cambios en la terapia antimicrobiana según los resultados de los cultivos.
5. Identificar alteraciones en los biomarcadores y cuentas celulares.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, involucrando revisión de expedientes clínicos de pacientes del servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde enero 2015 hasta enero 2020 con pacientes diabéticos con ICAE que presentaban úlceras infectadas en miembros pélvicos y que recibieron tratamiento antibiótico empírico y toma de cultivo de secreción o tejido de la zona afectada.

Criterios de inclusión:

- Pacientes diabéticos con isquemia crónica que amenaza la extremidad con herida o úlcera infectada hospitalizados por el servicio de Angiología, Cirugía Vasculare y Endovascular del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
- Contar con al menos un cultivo de la úlcera infectada.
- Pacientes vistos por primera vez

Criterios de Exclusión:

- Edad menor a 18 años
- Serán excluidos los expedientes de pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Se trata de un estudio descriptivo, con recolección de datos de manera retrospectiva, por lo que, se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el período de estudio comprendido.

Se realiza búsqueda de expedientes de manera electrónica en el servicio de estadística e informática con diagnóstico de diabetes mellitus e isquemia crónica que amenaza la extremidad con úlceras infectadas.

Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos en el programa SPSS versión 20 IBM mediante medidas de tendencia central (media, mediana, moda, porcentajes) y dispersión (desviación estándar, rangos, asimetría, curtosis) de las características de la población de estudio, así como también el reporte del perfil microbiológico de los cultivos de úlceras. Se realizará un análisis inferencial utilizando la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para identificar diferencias en el grado de infección

entre las distintas variables continuas y la prueba de X^2 de Pearson o exacta de Fisher según fue necesario para evaluar variables categóricas.

Aspectos éticos

1. Se respetó lo señalado en la Ley General de Salud para la investigación clínica.
2. Los datos se conservaron en confidencialidad y anonimato. Leyenda Propuesta para el rubro No. 14. Aspectos Éticos

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es transversal, retrospectivo y descriptivo, sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades (N 58)

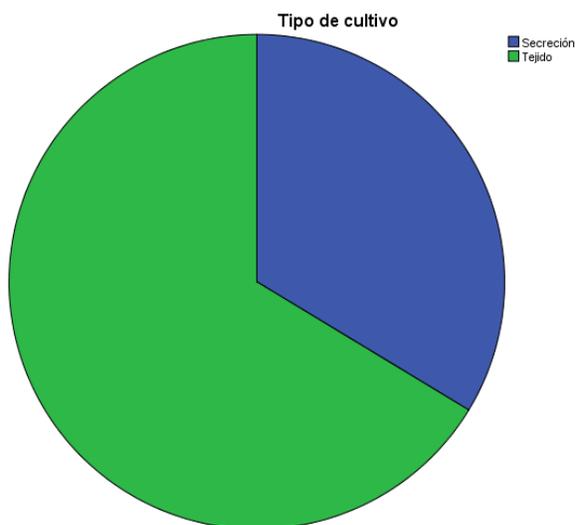
Características	N (%)
Edad	60 (57-63)
Masculino	39 (67.2)
Lugar de procedencia	
Medio hospitalario	36 (62.1)
Domicilio	22 (37.9)
Tabaquismo	34 (58.6)
Hipertensión arterial sistémica	42 (72.4)
Cardiopatía isquémica	9 (15.5)
Insuficiencia cardíaca	3 (5.2)
Enfermedad aortoiliaca	3 (5.2)
Enfermedad renal crónica	25 (44)
KDIGO 1	1 (1.8)
KDIGO 2	-
KDIGO 3	11 (19.3)
KDIGO 4	3 (5.3)
KDIGO 5	10 (17.5)
Enfermedad cerebrovascular	2 (3.4)
Estado funcional (Deambula)	51 (87.9)
Categoría Rutherford	
Categoría 5	45 (77.6)
Categoría 6	13 (22.4)
Localización de la úlcera	
Antepié	40 (69)
Mediopié	9 (15.5)
Retropié	9 (15.5)
Exámenes de laboratorio	Media (desviación estándar IC 95%)
Creatinina	1.7 (1.2-2.1)
Hemoglobina	10.3 (9.7-10.8)
Leucocitos	13.2 (11-15)
PCR	90 (68-112)
VSG	54 (50-59)
Procalcitonina	2.3 (0.2-4-5)
LDL	73 (63-83)
Hemoglobina Glicosilada	8.9 (8.1-9.6)

Dentro de las características sociodemográficas podemos resaltar que la población de estudio tuvo una edad promedio de 60 años, el 67% fueron de sexo masculino, el 62 % de los pacientes venían referidos de otro centro de salud al momento de su ingreso. El tabaquismo y la hipertensión arterial sistémica fueron las comorbilidades que con mayor frecuencia se reportó con un 58 y 72% respectivamente. Cabe destacar que hubo un elevado porcentaje (44%) de pacientes con ERCT de los cuales el estadio 3 y 5 de la clasificación de KDIGO fueron las mas prevalentes.

Solo se reportaron categorías 5 y 6 de la clasificación de Rutherford para EAP debido a que todos los pacientes del estudio fueron pacientes con ICAE con ulceraciones, de estos la mayoría fue categoría 5 con un 77 %, a la vez mencionar que la mayoría de estas úlceras se localizaron en el antepié en un 69%.

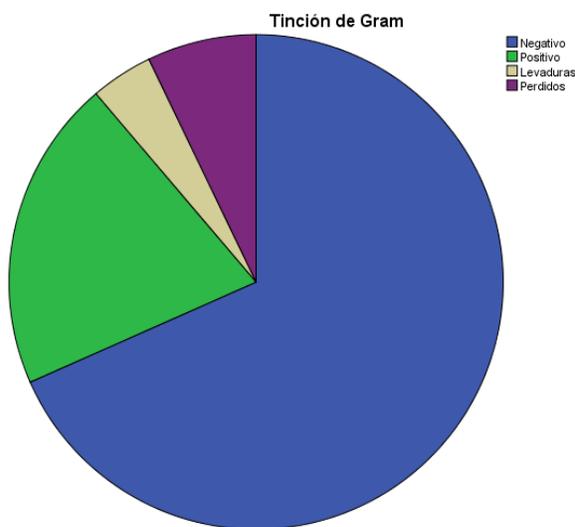
Dentro de los exámenes de laboratorio podemos destacar que los reactantes de fase aguda como leucocitosis, PCR, VSG y procalcitonina se reportaron elevados en promedio, mientras que niveles de hemoglobina bajas, creatinina y Hemoglobina glicosilada elevadas se asocian a pacientes diabéticos con ICAE con úlceras infectadas, en consecuencia, se pueden considerar factores pronósticos de importancia. Los niveles de LDL promedio se reportaron normales en esta población de estudio.

Gráfico 1. Tipo de cultivo realizado.



Este gráfico muestra el tipo de cultivo realizado en las úlceras de los pacientes del estudio siendo el cultivo de tejido el mas realizado representado por un 66.3% mientras que el cultivo de secreción se realizó en un 33.7%.

Gráfico 2. Tinción de Gram.



Aquí se muestra el tipo de tinción al que pertenecen los grupos de microorganismos, es así que la mayoría de los gérmenes representado por 68.4% fueron Gram negativos, el 20.4 % fueron Gram positivos, 4.1% correspondieron a algún tipo de levaduras y hubo un 7.1% de los cultivos en los que no se aisló ningún microorganismo.

Tabla 2. Frecuencia de infecciones polimicrobianas

Úlceras cultivadas	Frecuencia	Porcentaje
Infecciones polimicrobianas	33	56.9
Infecciones monomicrobianas	18	31.0
Úlceras sin desarrollo bacteriano	7	12.1
Total	58	100

Esta tabla nos muestra la alta frecuencia de infecciones polimicrobianas alcanzando el 56.9 % del total de las úlceras cultivadas, solo el 31 % fueron infecciones monomicrobianas y en un 12.1 % de las úlceras cultivadas no se desarrolló ningún microorganismo. Debido a la alta frecuencia de infecciones polimicrobianas el total de microorganismos aislados alcanzo una N de 98.

Tabla 3. Tipos de microorganismos aislados y su frecuencia.

Microorganismos	Frecuencia	Porcentaje
No aislado	7	7.1
P. aeruginosa	7	7.1
S. aureus	2	2.0
MRSA	16	16.3
E. faecalis	19	19.4
E. coli	2	2.0
E. coli BLEE	16	16.3
Proteus mirabilis	4	4.1
Candidas	4	4.1
M. morgani	4	4.1
Klebsiella	2	2.0
Klebsiella BLEE	4	4.1
S. epidermidis	2	2.0
Enterobacter	1	1.0
Acinetobacter	1	1.0
Achromobacter	2	2.0
Citrobacter	4	4.1
Corynebacterium	1	1.0
Total	98	100.0

El microorganismo que con mas frecuencia se aisló en los cultivos de la población de estudio fue el Enterococcus faecalis con 19.4 % seguido de MRSA y E. coli BLEE con 16.3 % respectivamente.

Tabla 4. Combinaciones de microorganismos reportados.

Microorganismos	Frecuencia	Porcentaje
Klepsiella BLEE+Enterococcus	3	9.1
MRSA+E. coli BLEE	2	6.1
E. coli BLEE+Citrobacter	1	3.0
E. coli BLEE+Proteus+P. aeruginosa	1	3.0
S. aureus+Enterococcus	1	3.0
E. coli BLEE+Enterococcus	3	9.1
MRSA+Enterococcus	5	15.2
S. epidermidis+Streptococcus agalactiae	1	3.0
P. aeruginosa+S. aureus	3	9.1
Acinetobacter+E. coli	1	3.0
MRSA+Achromobacter	1	3.0
E. coli BLEE+Enterococcus+Morganella	1	3.0
Citrobacter+Candida	1	3.0
MRSA+S. epidermidis	2	6.1
Proteus+Citrobacter+Enterococcus	1	3.0
E. coli BLEE+Proteus+Enterococcus	1	3.0
P. aeruginosa+Citrobacter	1	3.0
Morganella+Enterococcus	2	6.1
Enterococcus+Candida	1	3.0
P. aeruginosa+E. coli	1	3.0
Total	33	100.0

De todas las combinaciones de gérmenes reportadas en los diferentes cultivos examinados, los más frecuentes fueron MRSA+Enterococcus con un 15.2%, seguido de Klepsiella BLEE+Enterococcus, E. coli BLEE+Enterococcus y P. aeruginosa+S. Aureus con 9.1 % respectivamente, las demás combinaciones se presentaron en un porcentaje menor.

Tabla 5. Sensibilidad y resistencia general de los antibióticos analizados en los cultivos.

Antibiótico	Sensibilidad (% válido)	Resistencia (% válido)
Ampicilina/Sulbactan	20 (38.5)	32 (61.5)
Amikacina	38 (92.7)	3 (7.3)
Gentamicina	33 (43.4)	43 (56.6)
Ciprofloxacino	19 (24.7)	58 (75.3)
Levofloxacino	7 (20.0)	28 (80.0)
Linezolid	31 (100)	0
Cefepime	15 (35.7)	27 (64.3)
Piperacilina/Tazobactan	26 (72.2)	10 (27.8)
Meropenem	37 (88.1)	5 (11.9)
Ertapenem	11 (100)	0
Cefoxitina	22 (95.7)	1 (4.3)
Ceftriaxona	2 (9.5)	19 (90.5)
Clindamicina	6 (15.4)	33 (84.6)
Metronidazol	1 (9.1)	10 (90.9)
Vancomicina	18 (100)	0
Tigeciclina	42 (93.3)	3 (6.7)
Trimetoprin/Sulfametoxazol	40 (67.8)	19 (32.2)
Fluconazol	3 (75)	1 (25)

Esta tabla muestra la relación entre la sensibilidad y resistencia general de los antibióticos reportados en los antibiogramas de los cultivos analizados. Los antibióticos linezolid, ertapenem y vancomicina tienen un índice de sensibilidad general de 100 % y resistencia 0 en los análisis de datos, sin embargo, la amikacina, meropenem, cefoxitina y tigeciclina tienen índices de sensibilidad cercanos o mayores a 90% en consecuencia índices de resistencia < a 10%.

Tabla 6. Sensibilidad y resistencia de los antibióticos analizados en los cultivos frente a los microorganismos Gram positivos.

Antibiótico	Sensibilidad (% válido)	Resistencia (% válido)
Ampicilina/Sulbactan	0	2 (100)
Amikacina	-	-
Gentamicina	14 (73.7)	5 (26.3)
Ciprofloxacino	3 (15.8)	16 (84.2)
Levofloxacino	3 (16.7)	15 (83.3)
Linezolid	18 (100)	0
Cefepime	-	-
Piperacilina/Tazobactan	-	-
Meropenem	-	-
Ertapenem	-	-
Cefoxitina	0	1 (100)
Ceftriaxona	0	3 (100)
Clindamicina	0	9 (100)
Metronidazol	1 (10.0)	9 (90.0)
Vancomicina	7 (100)	0
Tigeciclina	16 (100)	0
Trimetoprin/Sulfametoxazol	14 (82.4)	3 (17.6)

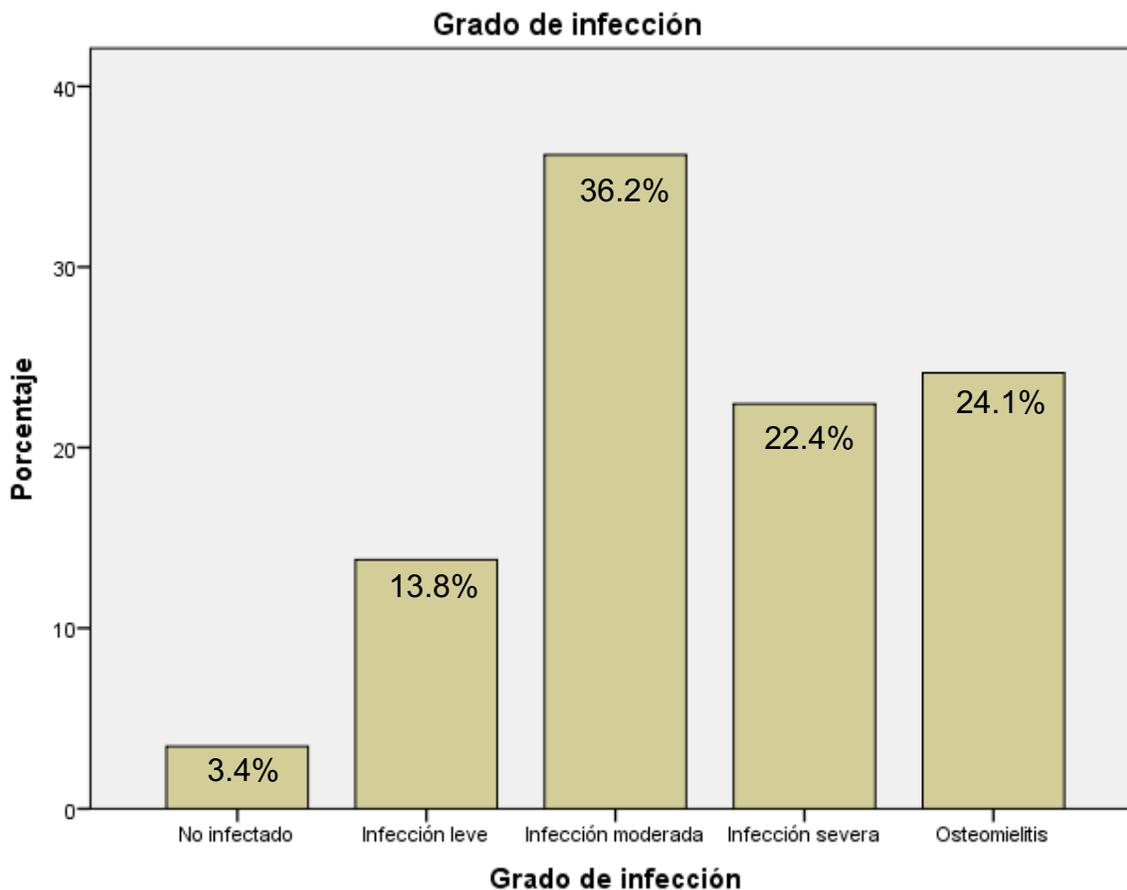
Aquí se muestra la relación entre la sensibilidad y resistencia de los antibióticos frente a los microorganismos Gram positivos evidenciando que la vancomicina, linezolid y la tigeciclina mostraron 100 % de sensibilidad con resistencia 0, sin embargo, las quinolonas, clindamicina y las cefalosporinas analizadas tienen alto índice de resistencia. La gentamicina y el trimetoprin sulfametoxazol mostraron tasas de resistencia bajas y sensibilidad cercanas al 80%.

Tabla 7. Sensibilidad y resistencia de los antibióticos analizados en los cultivos frente a los microorganismos Gram negativos.

Antibiótico	Sensibilidad (% válido)	Resistencia (% válido)
Ampicilina/Sulbactan	20 (40.0)	30 (60.0)
Amikacina	38 (92.7)	3 (7.3)
Gentamicina	19 (33.3)	38 (66.7)
Ciprofloxacino	16 (27.6)	42 (72.4)
Levofloxacino	4 (23.5)	13 (76.5)
Linezolid	13 (100)	0
Cefepime	15 (35.7)	27 (64.3)
Piperacilina/Tazobactan	26 (72.2)	10 (27.8)
Meropenem	36 (87.8)	5 (12.2)
Ertapenem	11 (100)	0
Cefoxitina	21 (100)	0
Ceftriaxona	2 (11.1)	16 (88.9)
Clindamicina	6 (20.0)	24 (80.0)
Metronidazol	1 (100)	0
Vancomicina	11 (100)	0
Tigeciclina	25 (89.3)	3 (10.7)
Trimetoprin/Sulfametoxazol	25 (61.0)	16 (39.0)

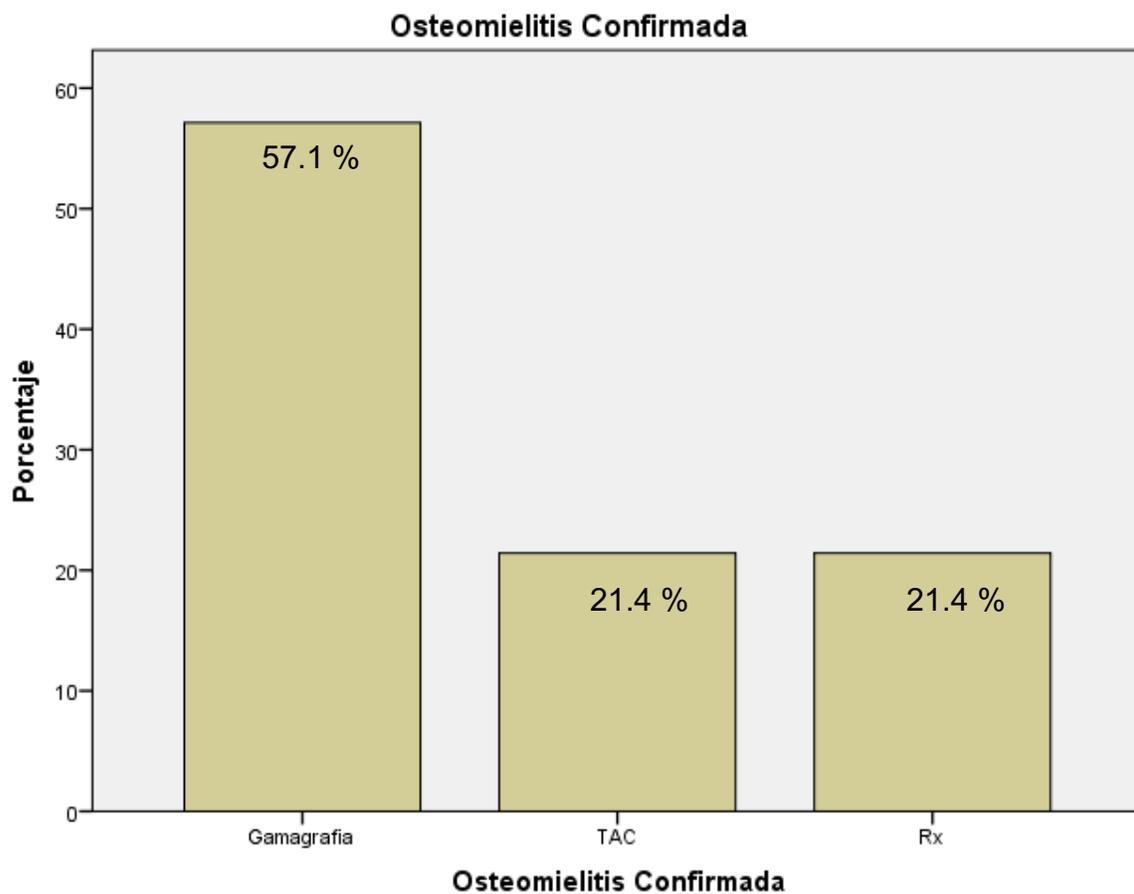
Esta tabla nos muestra la relación entre la sensibilidad y la resistencia de los antibióticos frente a los microorganismos Gram negativos donde podemos notar que los carbapenémicos, linezolid, vancomicina, cefoxitina, amikacina y tigeciclina tienen una tasa de sensibilidad elevada, muchos de ellos con el 100 % y resistencia 0. Por otro lado, la ceftriaxona, clindamicina, cefepime, quinolonas, gentamicina y ampicilina tienen tasas de resistencia elevados > 60 % y sensibilidad bajas.

Gráfico 3. Grado clínico de infección según la clasificación del IWGDF



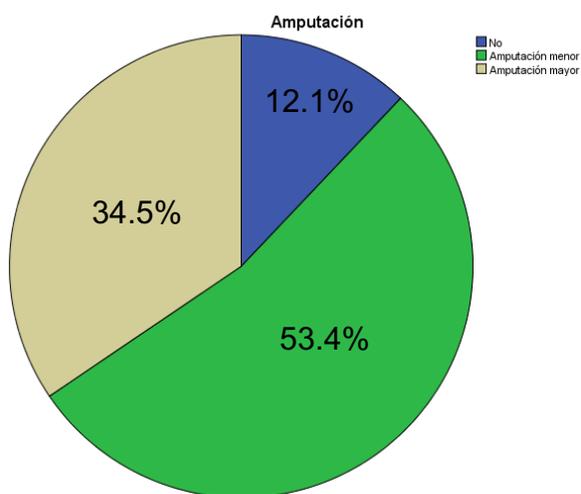
La mayor parte de los pacientes diabéticos con ICAE presentaron clínicamente infección moderada de la ulceración según la clasificación del IWGDF representado con un 36.2, además podemos notar que hubo un alto índice de infecciones severas y de osteomielitis.

Gráfico 4. Pacientes con osteomielitis confirmada (N 14).



De los pacientes con osteomielitis el 57.1 % se confirmó por estudios de medicina nuclear como gammagrafía con leucocitos marcados con ciprofloxacino.

Gráfico 5. Frecuencia de amputaciones en el seguimiento.



Esta trabajo de investigación no hace un análisis del seguimiento de los pacientes sin embargo en este apartado especial se tomó en cuenta la evolución de los mismos con relación a la necesidad de algún tipo de amputación donde pudimos observar que el 87.9 % de los pacientes requirieron algún grado de amputación, de estas el 53.4 % fueron amputaciones menores.

Tabla 8. Antibioterapia empírica utilizada.

Antibióterapia empírica	Frecuencia	Porcentaje
Meropenem+Vancomicina	15	25.9
Ceftriaxona+Clindamicina	20	34.5
Quinolona+Clindamicina	12	20.7
Ceftriaxona+Metronidazol	7	12.1
Vancomicina+Clindamicina	1	1.7
Metronidazol+Amoxicilina	1	1.7
Piperacilina+Tazobactam	1	1.7
Ertapenem	1	1.7
Total	58	100.0

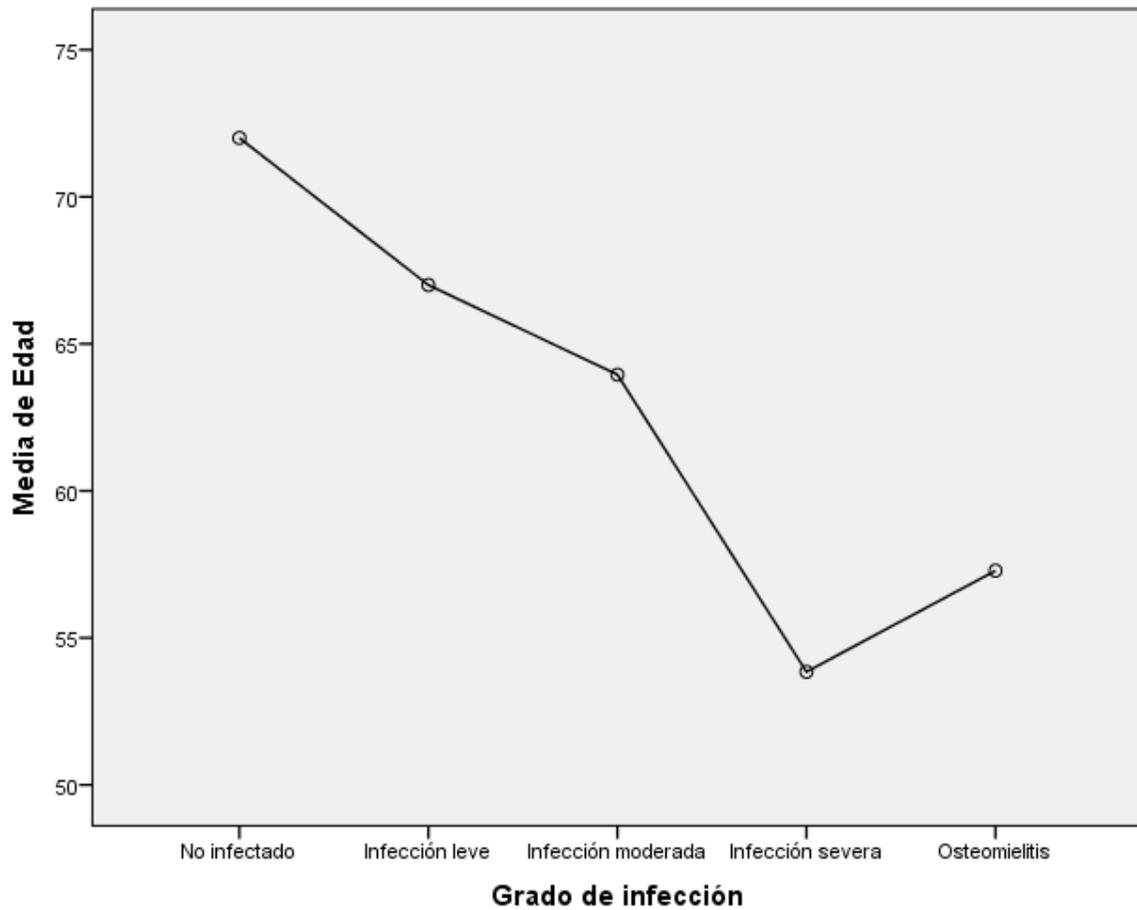
En todos los pacientes del estudio se utilizó algún tipo de antibioterapia empírica, la mas utilizada fue ceftriaxona+clindamicina en un 34.5 % de los casos seguida de meropenem+vancomicina y quinolona+clindamicina con 25.9 y 20.7 % respectivamente las demás combinaciones de antibióticos se utilizó en un porcentaje realmente bajo.

Tabla 9. Antibioterapia dirigida según los resultados de los cultivos.

Antibiótoterapia empírica	Frecuencia	Porcentaje
No uso	26	44.8
Meropenem	3	5.2
Imipenem+Linezolid	3	5.2
Trimetoprin Sulfametoxazol	1	1.7
Quinolonas	6	10.3
Ertapenem	1	1.7
Tigeciclina	3	5.2
Cefazidima+Linezolid	1	1.7
Quinolona+Clindamicina	1	1.7
Cefepime	1	1.7
Ceftazidima+Quinolona	1	1.7
Vancomicina+Metronidazol	2	3.4
Meropenem+Vancomicina	8	13.8
Meropenem+Amikacina	1	1.7
Total	58	100.0

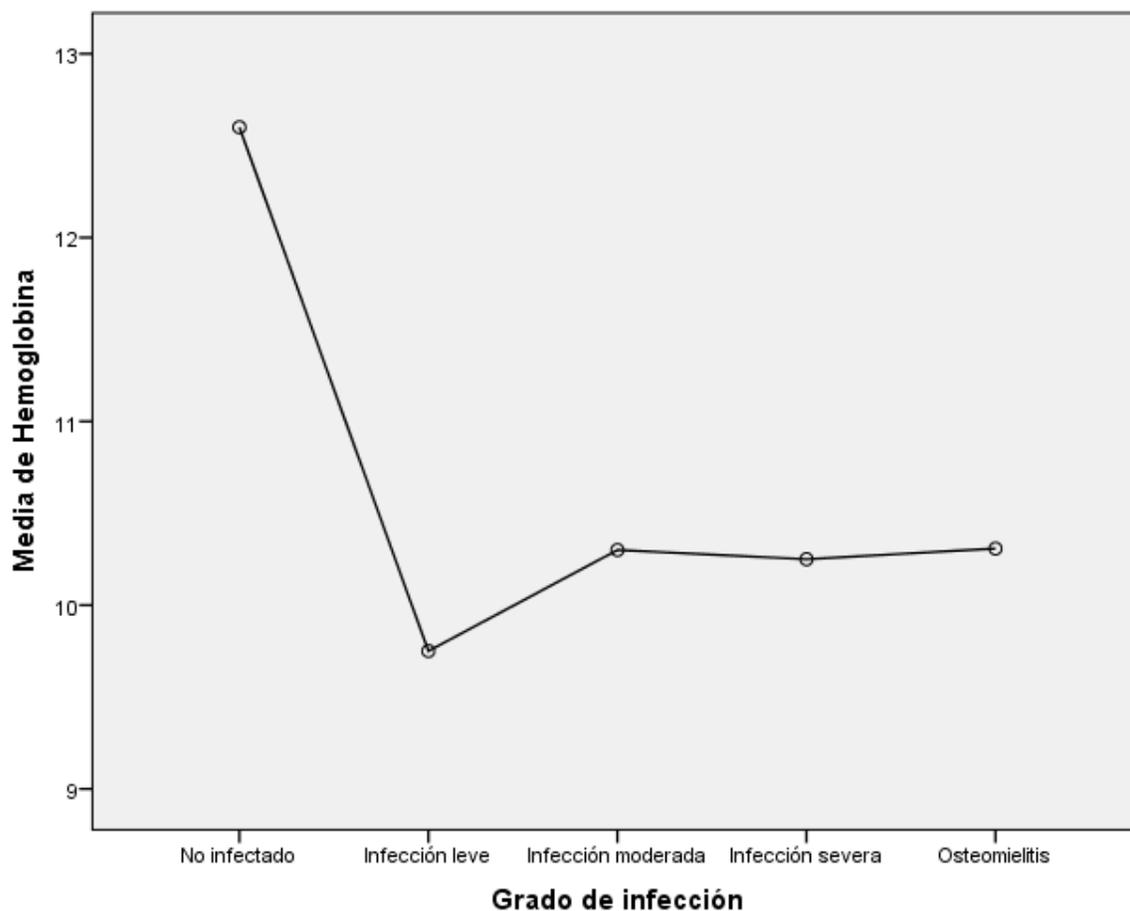
Aquí podemos observar que en el 55.2% de los pacientes se realizó un cambio de la antibiótoterapia inicial por una más dirigida, basada en los resultados de los cultivos y/o por decisión del servicio de infectología del hospital.

Gráfico 6. Análisis inferencial del grado de infección y la edad.



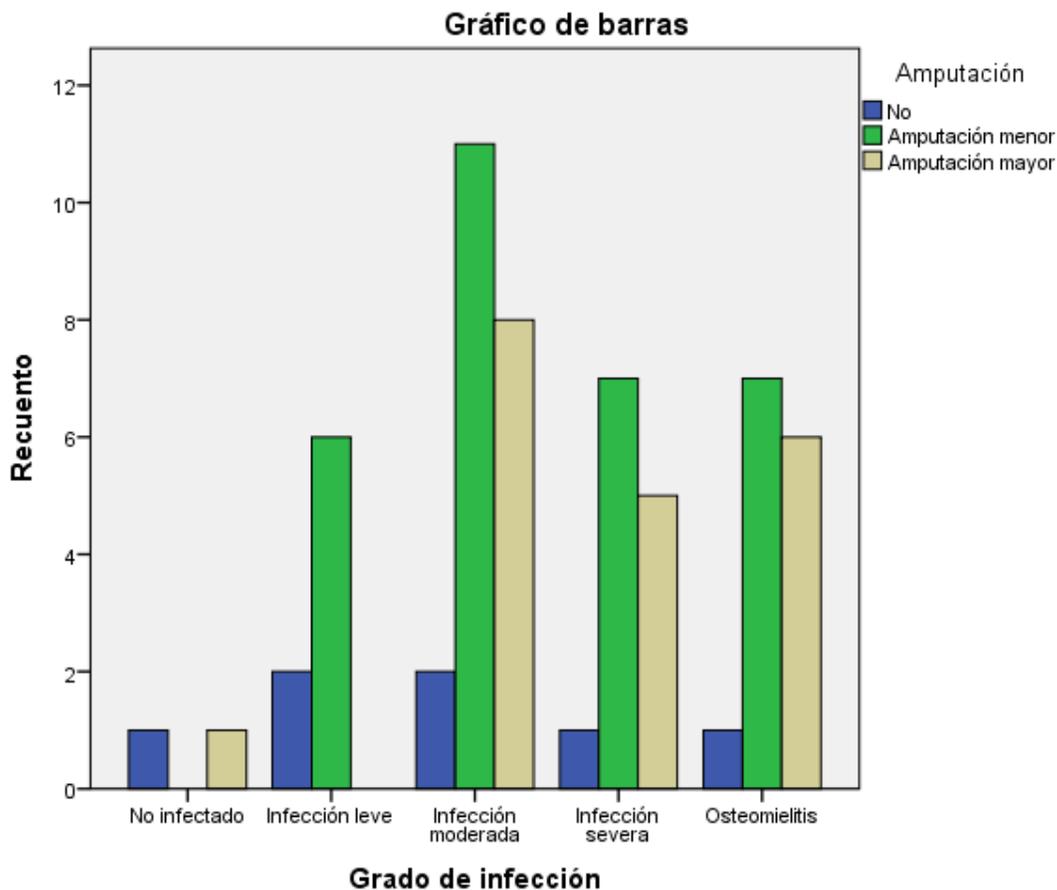
Este análisis inferencial nos muestra la relación entre los diferentes grados de infección y la edad donde podemos observar que los pacientes mas proclives a desarrollar infecciones severas y osteomielitis en este grupo poblacional son menores a 60 años.

Gráfico 7. Análisis inferencial del grado de infección y la hemoglobina glicosilada.



Este análisis inferencial demuestra que los pacientes con una hemoglobina glicosilada por encima de 8.5 gr/dl tienen tendencia a desarrollar algún grado de infección en las ulceraciones agravando así el pronóstico de las mismas.

Gráfico 8. Asociación entre el grado de infección y amputación.



Este gráfico nos muestra que existe una relación directa entre los diferentes grados de infección y la necesidad de algún tipo de amputación, quedando evidenciado que la presencia de infección en las úlceras de estos pacientes representa un factor de riesgo independiente para amputaciones mayores y menores.

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue describir el perfil microbiológico de los pacientes con UPD e ICAE. Las IPD son un problema clínico frecuente que con un tratamiento adecuado, la mayoría puede curarse, pero muchos pacientes se someten innecesariamente a amputaciones debido a enfoques diagnósticos y terapéuticos inadecuados. En término medio, el 35% de los pacientes con UPD requieren algún tipo de amputación de extremidades inferiores. La presencia de ICAE en este tipo de pacientes se asocia con un significativo peor pronóstico.¹⁶ Esto se ve reflejado en este estudio ya que el 87.9% de los pacientes requirieron algún tipo de amputación, de estas el 53.4% fueron amputaciones menores.

Las UPD en etapa aguda suelen estar colonizadas inicialmente por bacterias Gram positivas. En la medida en que una úlcera se convierte en crónica, puede contener tejido necrótico desvitalizado y colonizarse con bacterias Gram negativas y especies de bacterias anaeróbicas.^{1,17} En nuestra serie el 68.4% fueron Gram negativos, el 20.4% fueron Gram positivos, 4.1% correspondieron a algún tipo de levaduras y hubo un 7.1% de los cultivos en los que no se aisló ningún microorganismo. Lo que demuestra que estos pacientes llegan al hospital en su mayoría con úlceras crónicas y colonizadas por gérmenes resistentes a múltiples drogas lo que hace aun mas difícil su manejo.

Los pacientes que han estado ya hospitalizados y en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, la flora de la úlcera puede cambiar para incluir patógenos resistentes a los antimicrobianos como MRSA, Enterococcus resistente a la vancomicina y bacterias Gram negativas que producen beta-lactamasa de espectro extendido generando un ambiente polimicrobiano, característico de infecciones crónicas.^{18,19} Es así como en este trabajo resulta evidente que los microorganismos mas frecuentemente aislados fueron Enterococcus faecalis con 19.4% seguido de MRSA y E. coli BLEE con 16.3% respectivamente, alta frecuencia de infecciones polimicrobianas alcanzando el 56.9% del total de las úlceras cultivadas, de forma llamativa estos 3 gérmenes fueron los que más se combinaron entre sí, datos que

tienen concordancia con la procedencia del paciente ya que el 62.1 % provenía de un medio hospitalario.

La IDSA y el IWGDF entre otros organismos internacionales dedicados al manejo de IPD describen que las heridas clínicamente sin datos de infección no requieren terapia con antibióticos, las heridas infectadas sí. Los regímenes antibióticos empíricos deben basarse en las características clínicas, gravedad de la infección, resultados de cultivos recientes, antecedente de terapia antibiótica reciente, disponibilidad del antibiótico, función renal, biodisponibilidad y el conocimiento de los patrones locales de resistencia a los antibióticos. Sin embargo, el tratamiento definitivo debe basarse en cultivos de tejido infectado o en la respuesta clínica al esquema empírico.^{20,21,24} Basado en esas recomendaciones, los resultados de este trabajo de investigación demostraron que el linezolid, ertapenem y vancomicina tienen un índice de sensibilidad general de 100% y resistencia 0 en relación al análisis general de datos. Cuando se analizó por grupos se evidenció que la vancomicina, linezolid y la tigeciclina mostraron 100% de sensibilidad con resistencia 0 para los gérmenes Gram positivos mientras que las quinolonas, clindamicina y las cefalosporinas tuvieron alto índice de resistencia. La gentamicina y el trimetoprin sulfametoxazol mostraron tasas de resistencia bajas y sensibilidad cercanas al 80% por lo que pueden ser considerados en infecciones clínicamente leves. En el análisis de los microorganismos gramnegativos los carbapenémicos, linezolid, vancomicina, cefoxitina, amikacina y tigeciclina tienen una tasa de sensibilidad elevada, muchos de ellos con el 100% y resistencia 0. Por otro lado, la ceftriaxona, clindamicina, cefepime, quinolonas, gentamicina y ampicilina tienen tasas de resistencia elevadas > 60% y sensibilidad bajas por lo que no deben ser considerados para iniciar esquemas de antibioterapia empírica en esta población.

En todos los pacientes del estudio se utilizó algún tipo de antibioterapia empírica, la mas utilizada fue ceftriaxona+clindamicina en un 34.5% de los casos seguida de meropenem+vancomicina y quinolona+clindamicina con 25.9 y 20.7% respectivamente, sin embargo, de estas combinaciones, la ceftriaxona, la

clindamicina y las quinolonas mostraron índices de resistencia de 90, 85 y 80% respectivamente lo que evidencia la mala selección del esquema de antibioterapia empírica inicial en la mayoría de los pacientes y la posterior necesidad de realizar un cambio en la terapia una vez obtenido el resultado del cultivo, lo cual se observó en un 55%. Esto claramente representa un retraso en la mejoría clínica, hospitalizaciones prolongadas, mayor costo y lo mas importante, el impacto negativo que genera en la necesidad de amputaciones.

Un estudio observacional, multicéntrico realizado por Richard, JL. y colaboradores en 291 pacientes hospitalizados con un IPD mostró que la mayoría de las infecciones afectaron los dedos de los pies (45%) o el antepié (34%) y fueron de gravedad moderada según la clasificación de la IWGDF, es de destacar que en el 56% de los pacientes se cambió el régimen antibiótico inicial, principalmente debido a un desajuste con los resultados de susceptibilidad del cultivo.¹⁶ Estos resultados encajan perfectamente con los obtenidos en este trabajo de investigación donde 36.2% fueron infecciones moderadas con ese mismo sistema de clasificación, además podemos notar que hubo un alto índice de infecciones severas y de osteomielitis 22 y 24% respectivamente. De los pacientes con osteomielitis el 57.1 % se confirmó por estudios de medicina nuclear como gammagrafía con leucocitos marcados con ciprofloxacino. Las técnicas de imagen avanzadas, especialmente la resonancia magnética y la gammagrafía, pueden ser apropiadas para algunos pacientes en los que la presencia o ausencia de osteomielitis es incierta, o bien cuando se planifica una intervención quirúrgica.²²

Para todas las IPD, excepto las más leves, los médicos deben obtener un hemograma completo, así como radiografías simples para buscar cuerpos extraños, gases tisulares o anomalías óseas. Los niveles de marcadores inflamatorios, especialmente la PCR, la VSG y tal vez la procalcitonina, pueden ayudar a definir la gravedad y controlar el progreso de la infección.²³ En este trabajo de investigación podemos notar que los reactantes de fase aguda se reportaron elevados en promedio, sobretodo en pacientes con grados moderados y severos de infección.

Por otro lado, niveles de hemoglobina glicosilada elevadas (> 8.5 gr/dl) y edad menor o igual a 60 años se asociaron con grados severos de infección y osteomielitis, en consecuencia, se pueden considerar factores de riesgo y pronósticos de importancia en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

Los pacientes con UPD e ICAE vistos por primera vez en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre tienen un promedio de edad de 60 años, en su mayoría son de sexo masculino y provienen de un medio hospitalario, donde ya han recibido por lo menos un esquema de antibióticos. En estos existe una alta frecuencia de infecciones polimicrobianas alcanzando el 56.9% con predominio de microorganismos Gram negativos (68.4%). Los microorganismos que con mas frecuencia se aislaron fueron *Enterococcus faecalis* con 19.4% seguido de MRSA y *E. coli* BLEE con 16.3 % respectivamente. La combinación mas frecuente fue MRSA+*Enterococcus faecalis*. Este perfil microbiológico coincide con infecciones crónicas.

En el 55.2 % de los pacientes se realizó un cambio de la antibioterapia inicial por una más dirigida, basada en los resultados de los cultivos y/o por decisión del servicio de infectología del hospital lo que demuestra la mala elección de la terapia empírica seleccionada.

La terapia empírica mas utilizada fue ceftriaxona+clindamicina, sin embargo, estos antibióticos son de los que tienen mayor índice de resistencia general cercanas al 100% y en el análisis específico contra Gram negativos alcanzan índices de resistencia > a 60% lo que hace que sea probablemente el peor esquema de antibióticos empíricos a seleccionar basados en el perfil microbiológico de los pacientes que llegan a este hospital.

Dentro de los exámenes de laboratorio se puede destacar que los reactantes de fase aguda como leucocitosis, PCR, VSG y procalcitonina se reportaron elevados en pacientes con IPD e ICAE. La hemoglobina glicosilada por encima de 8.5 gr/dl se asocia de forma directa al desarrollo de IPD. Por último, los pacientes mas proclives a desarrollar infecciones severas y osteomielitis en este grupo poblacional son menores a 60 años, este análisis inferencial debe tomarse con cautela por el bajo número de casos y las 4 categorías del grado de infección. Sin embargo, es una buena aproximación para generar hipótesis que podrían ser probadas posteriormente.

RECOMENDACIONES

- El esquema de antibioterapia empírica de los pacientes diabéticos con ICAE que presentan ulceraciones debe estar basado en las características clínicas, gravedad de la infección, resultados de cultivos recientes, antecedente de terapia antibiótica reciente, disponibilidad del antibiótico, función renal, biodisponibilidad y el conocimiento de los patrones locales de resistencia a los antibióticos de cada hospital.
- Basados en el perfil microbiológico de los pacientes con UPD e ICAE del Hospital Nacional 20 de Noviembre, aquellos con infecciones leves se recomienda como antibioterapia empírica la utilización de esquemas que contengan tigeciclina, meropenem, amikacina, piperacilina mas tazobactan, trimetoprin/sulfametoxazol y metronidazol.
- Basados en el perfil microbiológico de los pacientes con UPD e ICAE del Hospital Nacional 20 de Noviembre, aquellos con infecciones moderadas

a severas se recomienda como antibioterapia empírica la utilización de esquemas que contengan linezolid, ertapenem, cefoxitina y vancomicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. IWGDF guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Diabet Metab Res Rev*. In press. Also available from iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf. Accessed 5 November 2019.
2. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of Vascular Surgery*, 2016-02-01, Volumen 63, Número 2, Páginas 3S-21S.
3. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *New England Journal of Med* 2019; 380:425-36.
4. Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, Byren I, Wyllie D, Athanasou NA, Berendt AR, McNally MA. The microbiology of chronic osteomyelitis: Prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. (2010) *Journal of Infection*, 60 (5) , pp. 338-343.
5. Ndosu M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med* 2018;35:78-88.
6. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. IWGDF guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Diabet Metab Res Rev*. In press. Also available from iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf. Accessed 5 November 2019.
7. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132–e173.
8. Henig O, Pogue JM, Cha R, Kilgore PE, Hayat U, Ja'ara M, et al. Epidemiology of diabetic foot infection in the metro-Detroit area with a focus on independent predictors for pathogens resistant to recommended empiric antimicrobial therapy. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy245.

9. Hassan MA, Tamer TM, RagehAA, Abou-Zeid AM, Abd El-Zaher EHF, Kenawy ER. Insight into multidrug- resistant microorganisms from microbial infected diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:1261–1270.
10. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al.; ESCMID Study Group for Biofilms and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(Suppl. 1):S1–S25.
11. Senneville E, Lipsky BA, Abbas ZG, Aragón- Sánchez J, Embil JM, Kono S, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3281.
12. Rigato M, Pizzol D, Tiago A, Putoto G, Avogaro A, Fadini GP. Characteristics, prevalence, and outcomes of diabetic foot ulcers in Africa. A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2018;142:63-73. doi:10.1016/j.diabres.2018.05.016.
13. Younis BB, Shahid A, Arshad R, Khurshid S, Ahmad M, Yousaf H. Frequency of foot ulcers in people with type 2 diabetes, presenting to specialist diabetes clinic at a Tertiary Care Hospital, Lahore, Pakistan. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):53. doi:10.1186/s12902-018-0282-y.
14. Elgyzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson K-F, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(1):110-117.doi:10.1016/j.ejvs.2013.04.013.
15. Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, Sprengers RW, Verhaar MC, van Eps RGS, de Vries J-PPM, Mali WPTM, van Overhagen H, Grp PS, Grp JS. Diabetes Is Associated With Decreased Limb Survival in Patients With Critical Limb Ischemia: Pooled Data From Two Randomized Controlled Trials. *Dia Care.*2016;39(11):2058-2064. doi:10.2337/dc16-0850.
16. Richard, JL, Lavigne, JP, Got, I, Hartemann, A, Malgrange, D, Tsirtsikolou, D, Senneville, E. (2011). Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: Results of the French OPIDIA study. *Diabetes & Metabolism,* 37(3), 208-215. doi:10.1016/j.diabet.2010.10.003.
17. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al.; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885–910.

18. Henig O, Pogue JM, Cha R, et al. Epidemiology of diabetic foot infection in the metro-Detroit area with a focus on independent predictors for pathogens resistant to recommended empiric antimicrobial therapy. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy245.
19. Hassan MA, Tamer TM, Rageh AA, Abou-Zeid AM, Abd El-Zaher EHF, Kenawy ER. Insight into multidrug-resistant microorganisms from microbial infected diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:1261–1270.
20. Peters, E. J., Lipsky, B. A., Aragón-Sánchez, J., Boyko, E. J., Diggle, M., ... Embil, J. M. (2016). Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32, 145–153. doi:10.1002/dmrr.2706.
21. Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Apr;32(2):95-101. doi: 10.1097/QCO.0000000000000530. PMID: 30664029.
22. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care* 2017;40:1111–1120.
23. Senneville E, Abbas ZG, Aragón- Sánchez J, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2019. In press.
24. Khalili H, Bairami S, Kargar M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):871-8. PMID: 24442542.

ANEXOS.

Sistema de clasificación para definir la presencia y la gravedad de una infección del pie en una persona con diabetes.⁶

Clasificación clínica de la infección, con condiciones	Clasificación IWGDF
No infectados	
Sin signos locales o sistémicos de infección	1 (no infectado)
Infectados	
Al menos dos de estos elementos están presentes: <ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón o induración local. • Eritema > 0.5 cm* alrededor de la herida. <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensibilidad o dolor local. ○ Aumento del calor local. ○ Descarga purulenta Y ninguna otra causa (s) de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, traumatismo, gota, neuroartrosis aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venosa)	
Infección sin manifestaciones sistémicas que involucra: <ul style="list-style-type: none"> • Solo la piel o el tejido subcutáneo (no los tejidos más profundos), y • Cualquier eritema presente no se extiende > 2 cm** alrededor de la herida 	2 (Infección leve)
Infección sin manifestaciones sistémicas y que implica: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema que se extiende ≥ 2 cm* desde el margen de la herida y / o • Tejido más profundo que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo, tendón, músculo, articulación, hueso,) 	3 (Infección moderada)
<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]), como se manifiesta por ≥ 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura > 38 ° C o < 36 ° C • Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto • Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones / minuto o PaCO₂ < 4.3 kPa (32 mmHg) • Recuento de glóbulos blancos > 12,000 / mm³, o < 4,000 / mm³, o > 10% formas inmaduras (banda) 	4 (Infección severa)
Infección que involucra el hueso (Osteomielitis)	Añadir "O" después de 3 ó 4***

Nota: * La infección se refiere a cualquier parte del pie, no solo de una herida o una úlcera; ** En cualquier dirección, desde el borde de la herida. La presencia de isquemia del pie clínicamente significativa hace que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la infección sean considerablemente más difíciles; *** Si se demuestra osteomielitis en ausencia de ≥ 2 signos / síntomas de inflamación local o sistémica, clasifique el pie como grado 3 (O) (si es < 2 criterio SIRS) o grado 4 (O) si es ≥ 2 criterio SIRS).