



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

Infecciones en Úlceras de Pie Diabético:

Epidemiología, factores predictivos de multirresistencia y pronósticos asociados con amputación. Estudio prospectivo 2008-2012.

**Dña. M<sup>a</sup> Victoria García Zafra**

2014

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1. Pie diabético.....	6
1.1.1. Epidemiología.....	6
1.1.2. Fisiopatología.....	8
1.1.2.1. Vasculopatía.....	9
1.1.2.1.1. Macroangiopatía.....	9
1.1.2.1.2. Microangiopatía.....	16
1.1.2.2. Neuropatía.....	17
1.1.2.3. Otros.....	20
1.2. Úlceras de pie diabético.....	20
1.2.1. Clasificación.....	21
1.3. Infecciones de pie diabético.....	23
1.3.1. Etiología.....	23
1.3.2. Diagnóstico etiológico.....	26
1.3.3. Clasificación de la gravedad de la infección.....	28
1.3.4. Osteomielitis.....	28
1.3.5. Tratamiento.....	30
1.3.5.1. Elección del antibiótico.....	32
1.3.5.2. Tratamiento quirúrgico de la infección.....	33
1.3.5.3. Otros.....	36
1.4. Infecciones de pie diabético por microorganismos multirresistentes.....	38
1.5. Factores predictivos de infección por microorganismos multirresistentes.....	39

1.6.	Factores pronósticos de infecciones por microorganismos multirresistentes. ....	40
1.7.	Tablas y figuras. ....	41
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>56</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>58</b>
<b>4.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODO .....</b>	<b>60</b>
4.1.	Diseño del estudio .....	61
4.2.	Características del hospital .....	62
4.3.	Estudio del paciente. ....	63
4.4.	Estudio de la infección. ....	67
4.5.	Estudio microbiológico .....	69
4.6.	Evaluación del tratamiento antibiótico .....	71
4.7.	Evaluación del tratamiento quirúrgico. ....	72
4.8.	Análisis de los factores predictivos de infección aguda por microorganismo multirresistentes. ....	76
4.9.	Análisis de los factores pronóstico de amputación. ....	77
4.10.	Análisis estadístico.....	78
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>79</b>
5.1.	Demografía.....	80
5.2.	Epidemiología.....	82
5.3.	Características de la infección.....	89
5.4.	Gravedad de la infección.....	91
5.5.	Muestras recogidas.....	93
5.6.	Microbiología. ....	95
5.7.	Resistencias bacterianas. ....	97
5.8.	Evaluación del tratamiento antibiótico. ....	99
5.9.	Tratamiento quirúrgico.....	101
5.10.	Estudio de los factores predictivos de infecciones por S. aureus meticilin resistente.....	103

5.11.	Estudio de los factores predictivos de infecciones por bacilos gram negativos productores de BLEE. ....	105
5.12.	Factores pronósticos de amputación en infecciones de pie diabético.....	107
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>109</b>
6.1.	Epidemiología de la infección de pie diabético en nuestro ámbito. ....	110
6.2.	Factores predictivos de infecciones por S. aureus meticilin resistente.....	113
6.3.	Factores predictivos de infecciones por bacilos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido. ....	116
6.4.	Factores pronóstico de amputación .....	118
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>120</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>123</b>

# ***1. INTRODUCCIÓN***

## **1.1. Pie diabético.**

En el año 1934 Joslin hacía referencia al pie diabético (PD) diciendo, “... la gangrena diabética no viene del cielo si no que nace en la tierra”. Posiblemente con esto se refería a que las úlceras del pie se producen en personas que no llevan un calzado adecuado, o aquellas que exponen los pies a lesiones, o quizás lo que realmente insinuaba es que es resultado del abuso de los placeres terrenales que nos llevan a desarrollar la diabetes y con ella sus complicaciones (1).

El pie diabético ha sido definido por la International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) como “una condición predisponente de infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos asociada a una anomalía neurológica y a varios grados de vasculopatía periférica en las extremidades inferiores”.

Esta definición propuesta en 1996 ha sido corroborada por numerosos estudios sucesivamente (2) (3) (4) (5). Pero también por un grupo de trabajo italiano que en el 2000 aportó una definición más restringida; “el pie con alteraciones anatómo-funcionales determinadas de la arteriopatía periférica y/o de la neuropatía diabética”, alegando que la versión de la IWGDF al ser tan extensa, expone a un número mayor de sujetos a ser susceptibles de un programa de prevención y por tanto, supone un coste muy elevado (6).

### **1.1.1. Epidemiología.**

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el número de personas con diabetes mellitus (DM) es de 347 millones, y además se prevé que para el 2025 el número de personas en el mundo con diabetes se duplique y que la mayoría sea diabetes mellitus tipo 2, por otro lado, un tipo de diabetes que se incrementa por la obesidad derivada de la adquisición de hábitos de vida sedentarios como la elevada ingesta calórica y el escaso ejercicio físico por parte de la población, y por tanto factores modificables (7).

En el último estudio realizado a más de 5000 personas y publicado en 2011 sobre la prevalencia de la diabetes tipo 2 conocida y desconocida mediante estudios de sobrecarga oral de glucosa en España, sitúa la prevalencia entorno al 12 %, la tasa de personas con intolerancia a la glucosa en el 7,9% y la glucemia basal alterada cerca del 4%, es decir que más del 30 % de la población tiene algún grado de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (7).

Tampoco son despreciables los datos sobre obesidad infantil reflejados en el último estudio realizado en España (enKid) en el que se refleja que más del 30,4 % de los niños tienen exceso de peso (sobrepeso u obesidad) y por tanto tienen más riesgo de desarrollar diabetes en un futuro. (8)

La prevalencia de DM en España se sitúa en torno a un 6,5% para la población entre los 30 y 65 años, oscilando en diferentes estudios entre el 6 y el 12%. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) muestran cómo, desde 1993 a 2003, la prevalencia de DM (conocida) ha aumentado del 4,1 al 5,9%, alcanzando en el rango de edad entre 65 y 74 años el 16,7%, y en los mayores de 75 años el 19,3%.

Además la carga económica sobre los sistemas de atención de la salud aumenta debido a los costes asociados con el tratamiento y las complicaciones de la diabetes puesto que esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de trastornos cardiovasculares, ceguera, insuficiencia renal terminal, amputaciones y hospitalizaciones (9).

Los pacientes diabéticos, al ver ampliada su expectativa de vida, presentan numerosos problemas, entre ellos el pie diabético. La úlcera en el pie es una de las complicaciones más frecuentes en las extremidades inferiores de los diabéticos. Aparece durante el curso de la enfermedad en aproximadamente el 15% de los casos (10) (11). Su incidencia anual es del 2-3% y del 7% en aquellos pacientes con neuropatía, y su prevalencia del 2-10% (12) (13).

Las infecciones del pie que afectan a la piel y tejidos blandos, y al hueso, con o sin repercusión sistémica, son la causa más frecuente de hospitalización de los diabéticos (25%), con estancias prolongadas (14).

La población diabética tiene entre 15 y 70 veces más posibilidades de amputación de las extremidades inferiores que la no diabética, además el pie diabético origina el mayor número de ingresos hospitalarios derivados de las complicaciones crónicas de la diabetes relacionadas principalmente con infecciones (15) (16) , incluyendo además estancias más prolongadas (14).

Los diabéticos con una úlcera en el pie requerirán una amputación en el 14-20% de las ocasiones y a su vez la úlcera del pie es la precursora de más del 85% de las amputaciones de las extremidades inferiores de estos pacientes (17) (18).

La supervivencia de los pacientes diabéticos amputados es significativamente menor que la del resto de la población y aún menor si han sufrido otra amputación previa (10).

Sólo el 50% y el 40% de los pacientes sobreviven a los 3 y 5 años de una amputación, respectivamente, y el pronóstico empeora conforme se eleva el nivel donde se realiza la misma (19) (20).

A pesar de que estas cifras son referidas a los estados unidos, existen estudios que comprueban una misma prevalencia, frecuencia de amputación y mortalidad en España (21) (22).

### **1.1.2. Fisiopatología**

La fisiopatología del pie diabético podría resumirse en que la hiperglucemia crónica provoca alteraciones biofísicas y bioquímicas en diferentes órganos y sistemas. En el caso del pie sobre todo la neuropatía y macroangiopatía, y menos la microangiopatía, exponen a un alto riesgo al pie diabético, sobre el que generalmente un traumatismo crónico y mantenido provoca una úlcera. El pronóstico de la úlcera y por tanto de la extremidad va a estar en función de la propia neuropatía, de la isquemia y de la infección que acompaña a la úlcera en mayor o menor grado (23).

### **1.1.2.1. Vasculopatía**

#### **1.1.2.1.1. Macroangiopatía**

La diabetes mellitus es una condición que predispone al desarrollo de complicaciones crónicas a nivel de las pequeñas y de las grandes arterias. El desarrollo de complicaciones en las arterias de gran tamaño se define como complicaciones macroangiopáticas, y constituyen la causa más frecuente de muerte en el paciente diabético tipo 1 y tipo 2, siendo responsable del 65-80% de los fallecimientos de estos pacientes (24).

La frecuente existencia de factores de riesgo tradicionales, como dislipemia o hipertensión arterial, en el paciente diabético, fundamentalmente en el que está afecto de DM tipo 2, puede explicar parte del aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes. No obstante, una parte importante del aumento de riesgo macrovascular de estos pacientes no se puede explicar por estos factores tradicionales, y se debe a otros factores de riesgo no tradicionales.

La célula endotelial poco a poco ha ido ganando espacio en los modelos de investigación de la enfermedad vascular, pasando a ser desde un simple endotelio que separa la sangre de los tejidos circundantes a ser el principal responsable, por su disfunción, de la mayoría de los fenómenos relacionados con la enfermedad arterioesclerótica y sus consecuencias. Además de tener una posición estructural anatómicamente estratégica en la interrelación de la sangre y la pared del vaso, y a través de ésta con los tejidos, cumple un conjunto de funciones destinadas a mantener la homeostasis del sistema estableciendo un delicado equilibrio mediante la activación de una maquinaria citoplasmática que es capaz de producir tanto sustancias biológicamente activas que modifican la hemodinámica del sistema, así como la expresión de receptores de membrana que modifican las capacidades de los elementos figurados para adherirse, migrar o aglutinarse. Por esto, disfunción endotelial en términos generales se traduce en alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo, migración anormal de células entre las capas de la pared del vaso, alteraciones en la diapédesis de células inmunológicas y fenómenos trombóticos (25) (26) (27) (28) (29) (30).

Óxido nítrico, endotelio y diabetes. Una de las moléculas principalmente sintetizadas por el endotelio es el óxido nítrico (NO). El NO deriva de la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina + NO, dicha reacción es catalizada por una familia de enzimas llamada óxido nítrico sintetasa (NOS) donde se genera la oxidación de un nitrógeno del grupo guanidino de L-arginina (28).

Una vez producido el NO difunde desde la célula endotelial hacia el músculo liso vascular subyacente. En el interior de la célula muscular lisa se une al hierro de la enzima guanilato ciclasa soluble activándola para catalizar la producción de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Éste al poseer actividad de segundo mensajero, activa diferentes procesos biológicos, en este caso dilatar arterias, ejerciendo su función a través de una cascada de proteinquinasas que reducen el calcio intracelular modulando los canales de calcio de membrana celular junto con estimular la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico.

De este modo la vía NO-GMPc es la mediadora de los efectos relajadores de muchas hormonas, incluyendo histamina, nitro-vasodilatadores, acetilcolina, estrógenos, isoproterenol e insulina (28) (30) .

Alteraciones en la biodisponibilidad del NO, hiperglucemia y óxido nítrico. La hiperglucemia reduce la cantidad total de óxido nítrico mediante varios mecanismos. Por una parte se produce la inhibición de la NOS por lo que existe una disminución en la producción de NO total y al mismo tiempo hay un incremento en la degradación por aumento en la disponibilidad de radicales libres con los que el NO reacciona, fundamentalmente el anión superóxido (O<sup>-</sup>), principal responsable de una cadena de eventos citoplasmáticos que se traducen en una mayor producción de radicales libres (por retroalimentación positiva) generando un stress oxidativo que se mantiene mientras persista el estado hiperglucémico. A esto hay que añadir que el aumento en la síntesis de anión superóxido por parte de la mitocondria estimula la producción de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE; advanced glycosylation end-products), y estos a su vez estimulan la producción de anión superóxido perpetuando el stress oxidativo hacia el tejido (26) (27).

Existen dos efectos notables en la reducción del NO. Por una parte se altera el efecto vasodilatador, el cual es inmediato y, en forma más tardía, actúa como un inhibidor de la mitosis de la célula muscular lisa del subendotelio, por lo que su reducción se traduce en un progresivo compromiso del lumen no sólo por la aterosclerosis sino por el crecimiento hiperplásico de la célula muscular lisa, especialmente de los vasos más distales, siendo ésta una de las explicaciones del por qué el enfermo con diabetes y enfermedad arterial oclusiva presenta patrones que comprometen territorios más distales (28) (29).

Ácidos grasos libres y NO endotelial. Un fenómeno que es consecuencia y al mismo tiempo potenciador de los efectos deletéreos de la hiperglucemia en la función endotelial es la participación de los ácidos grasos libres que al igual que ésta, estimula una proteína quinasa c que genera el aumento en la tasa de producción de anión superóxido y disfunción en la producción de NO por inhibición a través de la disminución de factores transcripcionales que actúan sobre la NOS y al mismo tiempo reducen la expresión de receptores de insulina en la membrana (27).

Resistencia a la insulina y NO. La insulina en condiciones fisiológicas genera aumento de la biodisponibilidad del NO a través del aumento de la actividad de la NOS por la activación de quinasas específicas. En los sujetos con resistencia a la insulina se observa una reducción de vasodilatadores dependientes de endotelio que tiende a mejorar con el uso de fármacos que aumenten la sensibilidad de la célula a la insulina, como es la metformina. Otros efectos de la insulina sobre la célula se mantienen intactos, como son las señales de estimulación de la mitosis vía quinasas activadoras, además hay aumento en la producción de endotelina y mayores niveles de inflamación y trombosis. Estos efectos se suman a los efectos que la hiperglucemia genera por sí sola (27).

Producción de vasoconstrictores. La disfunción endotelial en la diabetes no sólo se caracteriza por la reducción en la producción de óxido nítrico sino que también actúa sobre la síntesis de prostanoïdes vasoconstrictores y endotelina dado por un aumento en la expresión de la ciclooxigenasa 2. La endotelina es particularmente relevante en la

fisiopatología de la enfermedad vascular en la diabetes ya que promueve la inflamación, la contracción y crecimiento de la célula muscular lisa (27).

Alteración de la función de la célula muscular lisa de la pared del vaso. La participación de la célula muscular lisa en la patología vascular en la diabetes es debida fundamentalmente a una alteración en el equilibrio entre los mecanismos relajadores inducidos por el endotelio y la estimulación simpática con efecto vasoconstrictor. La existencia de una disfunción endotelial en los pacientes diabéticos da lugar a una mayor actividad simpática, por lo que se genera vasoconstricción, hiperplasia y migración anormal de miocitos como se ha visto en las placas de ateroma (28) (29).

Diabetes, trombosis y coagulación. No sólo la pared del vaso se ve alterada con la hiperglucemia y la resistencia insulínica. En la plaqueta se replican los fenómenos de stress oxidativo de la célula endotelial con alteración del metabolismo del NO, lo que afecta la homeostasis del calcio alterando la capacidad de la plaqueta en lo referente a la activación y agregación. Hay aumento de expresión de receptores Ib y IIb/IIIa y por lo tanto aumento en la interacción del factor von Willebrand con mayor tendencia a fenómenos trombóticos.

El equilibrio normal de los factores de la coagulación está alterado, observando aumento de factores que desencadenan o mantienen la coagulación y disminución de factores anticoagulantes que modulan el proceso; es así como hay aumento del factor VII y trombina así como del factor tisular y disminución de la proteína C y de la trombomodulina con aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y de inhibidores de la fibrinólisis; la sumatoria de estas condiciones establece un estado procoagulante que explica las tasas de accidentes de placa observados en los pacientes diabéticos (27).

Inflamación y diabetes en enfermedad vascular periférica. El papel de la inflamación en la enfermedad arterial periférica está claramente reconocido especialmente si se considera el sinergismo entre la inflamación, la diabetes y la resistencia insulínica. Se han reconocido una serie de marcadores inflamatorios relacionados con la arterioesclerosis y eventos cardiovasculares, estos son la proteína c reactiva (PCR), interleukina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , P-selectinas, moléculas de adhesión

intracelular soluble (sICAM-1) las moléculas de adhesión v sculo-celular (VCAM-1), E selectina y el ligando CD40 (31) (32) (33) (34) (35).

El ligando CD 40 es una proteína transmembrana expresada en una variedad de células que incluyen la célula endotelial, el musculo liso vascular, y las plaquetas activadas, títulos elevados de esta molécula se han asociado a tasas elevadas de eventos cardiovasculares y el control estricto de factores de riesgo cardiovascular se asocian a su disminución. Uno de los mecanismos propuestos en la arterioesclerosis en el contexto de la diabetes es que la hiperglucemia aumenta la expresión del ligando CD40 que participaría como activador de la célula endotelial y en el reclutamiento de monocitos hacia la pared arterial (35) (36).

La relación entre los marcadores inflamatorios y la diabetes es controvertida, está claro que la presencia de hiperglucemia con aumento de los títulos de marcadores inflamatorios est  asociada a aumento de eventos cardiovasculares y mayor tasa de fracasos en las iniciativas de revascularización (35).

### **Manifestaciones clínicas de la macroangiopatía en extremidades inferiores.**

La enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores (EAP) es la disminución de la perfusión sanguínea en las extremidades inferiores producto de la arterioesclerosis; ésta estrecha progresivamente el lumen arterial llegando finalmente a la oclusión y la consecuente isquemia del tejido. Es el segundo territorio arterial que se compromete en frecuencia después de las arterias coronarias.

La sintomatología descrita clásicamente de la EAP incluye la claudicación intermitente, la ausencia de pulsos, la frialdad de extremidades, posteriormente cambios tr ficos de la piel hasta llegar al dolor de reposo y la aparición de necrosis. A esta altura llegamos a una condición denominada isquemia crítica que implica derivación inmediata u hospitalización por la amenaza inminente de pérdida de la extremidad.

El problema en los pacientes con diabetes es que la clínica puede ser engañosa (37), y esto conlleva tanto una sobrederivaci n a atención especializada, como el envío del paciente en estados muy avanzados de la enfermedad.

En las guías de práctica clínica americanas se indica que la presentación clínica de los pacientes de más de 50 años a los que se diagnostica por primera vez EAP se distribuye de la siguiente forma: *a)* asintomáticos, 20-50%; *b)* síntomas atípicos, 40-50%; *c)* claudicación típica, 10-35%, y *d)* isquemia crítica de la extremidad, 1-2% (38).

Es importante tener claros los diferentes signos para hacer una valoración adecuada:

Ausencia de pulsos. Su exploración depende de la experiencia del médico a la hora de detectar un pulso, especialmente si el paciente es obeso o si existe edema, existiendo además cierta variabilidad anatómica que hace poco sensible el examen, lo que genera un volumen de falsos negativos no despreciable (37) (39) (40).

Un signo clásico en las radiografías de los pies de los pacientes diabéticos es el dibujo de los trayectos arteriales interdigitales. La correlación anátomo-patológica fue descrita por Johann G. Mönckeberg (1839-1908) en 1903, (por lo que se conoce como esclerosis de Mönckeberg) (*Fig. 1*) que es la calcificación de la capa media de las arterias sin que se produzca oclusión de la luz arterial, aunque sí disminución de la elasticidad de los vasos, reduciendo las probabilidades de palpación de los pulsos sin que necesariamente indique un grado de estenosis, y generando una intranquilizadora imagen radiopaca a la radiografía (41).

Claudicación intermitente. Sin duda, la presencia de este síntoma es determinante; sin embargo, con cierta frecuencia los pacientes diabéticos presentan neuropatía sensitiva y dolor neuropático que se confunde con claudicación intermitente. Existen dos escalas que son las más utilizadas en el diagnóstico de este síntoma, la de Fontaine (42) (*Tabla 1*) (más utilizada en España) y la de Rutherford (43). La primera de ellas no es únicamente una clasificación de la capacidad funcional del paciente, sino que tiene importantes implicaciones pronósticas: en los estadios I y II de Fontaine la mortalidad a los 5 años es de un 25-30%, mientras que en los estadios III y IV la mortalidad es del 25% al año y del 75% a los 5 años (44).

### **Diagnóstico de la macroangiopatía en miembros inferiores.**

- Índice tobillo-brazo.

Presenta mejor rendimiento diagnóstico, ya que se trata de una prueba incruenta, fácil de realizar a la cabecera del paciente y con una elevada sensibilidad (> 90%). Clasifica los resultados de la siguiente forma (45):

- ITB > 1,3: vaso no compresible (calcificado).
- ITB 1-1,29: normal.
- ITB 0,91-0,99: resultado equívoco.
- ITB 0,41-0,89: enfermedad arterial periférica ligera-moderada.
- ITB 0-0,4: enfermedad arterial periférica grave.

- Estudio de la presión segmentaria de las extremidades.

Puede usarse como complemento del ITB para determinar la extensión y la severidad de la EAP. Una reducción mayor o igual a 20 mmHg entre segmentos de una misma extremidad o en comparación con el mismo segmento de la extremidad opuesta se considera significativa. Se han empleado diversas posiciones de los manguitos de presión para determinar la localización de la enfermedad vascular. Tiene al igual que el ITB la limitación con aquellas arterias que estén calcificadas (46).

- Prueba de esfuerzo y test de 6 minutos de marcha.

Puede ser de utilidad en aquellos pacientes con alta sospecha clínica e ITB dudoso (0,9-0,99). La gran limitación de la prueba es la falta de estandarización del procedimiento (38).

- Eco-doppler

Es una técnica útil y ampliamente usada en el estudio de la enfermedad vascular periférica, tanto carotídea como de las extremidades. Permite la visualización dinámica de la pared y la luz arteriales e identificar fácilmente calcificaciones y/o dilataciones.

Combinándola con el estudio con Doppler podemos realizar el estudio de gradientes, que nos permite estimar la severidad de la obstrucción con notable fiabilidad (sensibilidad, 92-95%; especificidad, 97-99%) (47). Entre las limitaciones de la técnica, cabe destacar la presencia de lesiones en tándem o lesiones en localizaciones que impidan un estudio adecuado (48).

- Angiografía vascular mediante tomografía computarizada o resonancia magnética y arteriografía convencional

Técnicas de gran utilidad clínica para el diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad vascular (aterotrombótica, ateroembólica, aneurismas, etc.). Permiten determinar con precisión el grado y la extensión de las obstrucciones arteriales y la presencia de aneurismas y documentan con gran exactitud su diámetro externo, la luz real de las zonas aneurismáticas, la presencia de trombo intraluminal y la delimitación entre la arteria sana y el aneurisma (49).

#### **1.1.2.1.2. Microangiopatía.**

Existe una amplia controversia sobre la importancia real de la microangiopatía diabética en la fisiopatología del pie diabético (50). No hay disminución de la luz, pero sí un engrosamiento de la membrana basal capilar secundario a hiperglucemia, glicosilación no enzimática de colágeno y proteoglicanos, lo que conlleva fenómenos vasoactivos (51). Existen anomalías funcionales a nivel capilar, puesto que la última responsable de la necrosis tisular es el fracaso de la función de la microcirculación, en la diabetes, el fracaso a nivel microangiopático se debe a una interacción de la neuropatía, la macroangiopatía y la propia microangiopatía, lo que conlleva una

dificultad en el intercambio metabólico celular aumentando su permeabilidad y produciendo edema.

### **1.1.2.2. Neuropatía.**

La diabetes afecta de forma específica al sistema nervioso periférico (SNP) en su totalidad (somático y autonómico). También se han detectado alteraciones neuroquímicas, anormalidades neurofisiológicas y cambios estructurales en cerebro y médula, (incluso modificaciones en el comportamiento) en el animal de experimentación (52).

Tomando como base la historia natural clínica (53) (comienzo, curso, patrón de los nervios afectados y pronóstico), la población de neuronas lesionadas, la anatomía patológica, los mecanismos patogénicos implicados, los factores de riesgo identificados para padecerla y la respuesta a los diferentes tipos de tratamientos, es posible distinguir varios grupos de neuropatías bien diferenciados atribuidos a la diabetes. Sin embargo, sólo la polineuropatía diabética (PND) está en relación directa con la hiperglucemia crónica (54), es la más frecuente y sobre ella nos centramos.

La patogenia va a ser diferente dependiendo de la afectación en la longitud de la fibra y la duración de la diabetes (55).

En el caso de la polineuropatía diabética, esta se desarrolla con el antecedente de una exposición larga a hiperglucemia, asociada con alteraciones metabólicas (incremento de la vía de los polioles, acumulación de los productos de glicosilación avanzada, el estrés oxidativo y las alteraciones lipídicas acompañadas de otros factores de riesgo cardiovascular. La alteración de los microvasos, similar a aquella observada en la retinopatía diabética y la nefropatía también está asociada a las alteraciones encontradas en los nervios (56) (57) (58) (59).

### **Manifestaciones clínicas de la polineuropatía simétrica y distal.**

Entre sus características destaca el inicio insidioso (pero que en ocasiones puede ser rápido, posterior a estrés o al inicio de tratamiento para diabetes). Se acompaña de afectación sensitiva y motora e involucra fibras grandes y pequeñas (60).

Los síntomas sensitivos (afectación de fibras pequeñas), suelen ser distales y simétricos y frecuentemente asociados con exacerbaciones nocturnas y normalmente descritos como punzantes, profundos y afilados, como una descarga eléctrica, quemazón y frecuentemente presentan alodinia en la exploración física (61) (62).

Los síntomas motores (afectación de fibras largas) alteran la función motora, disminuyen la sensación vibratoria (palestesia), afectan a la sensibilidad posicional (propiocepción), e inducen termoalgesia. Este tipo de fibras, que deben conducir rápidamente impulsos desde la periferia hasta su primer relevo en el bulbo raquídeo, se caracterizan por ser mielinizadas. Son las fibras representadas en electromiografía permitiendo la detección de alteraciones subclínicas. Los pacientes pueden describir sensaciones como “caminar sobre algodón”, “sentir el suelo extraño” o incapacidad para ejecutar movimientos finos o para discriminar características de objetos (por ejemplo distinguir monedas).

La neuropatía de fibra larga presenta distribución en “guante y calcetín”, con grados variables de concurrencia de NFP y alteración de variedades sensitivas como apalestesia, anomalías de la propiocepción, dolor situado “profundamente”, parecido a “pellizcamiento” o como un calambre. Otras manifestaciones objetivas son reflejos tendinosos deprimidos, ataxia sensorial (marcha “de pato”), hipotrofia de músculos de los pies y manos con debilidad distal de las extremidades, así como acortamiento del tendón de Aquiles que provoca pie equino (63).

En la neuropatía autonómica, la circulación dirigida a piel y anexos es funcionalmente anormal y clínicamente resulta en piel fría, anhidrosis y formación de fisuras (64).

La neuroartropatía, o neuroartropatía de Charcot, es una forma crónica de artropatía degenerativa asociada a la pérdida de sensibilidad dolorosa, térmica o propioceptiva. En un diabético mal controlado se podrían unir varios factores: una neuropatía

sensorial con pérdida de la sensibilidad, una neuropatía motora con un desequilibrio muscular y una neuropatía autonómica con osteopenia, que desarrollan un pie insensible, donde los microtraumatismos continuos desarrollan una inestabilidad de la articulación, con microfracturas, fragmentación y esclerosis subcondral, características de la articulación de Charcot (65).

### **Diagnóstico de la polineuropatía simétrica y distal.**

Es necesario hacerlo clínicamente, realizando una exhaustiva anamnesis al paciente y una exploración física contundente con la ayuda de un monofilamento. La electromiografía puede estar indicada cuando haya dudas diagnósticas (66).

En el caso de la artropatía de Charcot existe una mayor dificultad de diagnóstico, puesto que con frecuencia se confunde con infección y se trata como tal, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento adecuados. Entidades como osteomielitis, celulitis, distrofia simpálicorrefleja, artritis séptica, osteoartritis o gota, entre otras, son parte del diagnóstico diferencial ya que causan cambios articulares parecidos a la osteoartropatía neuropática diabética.

La sospecha clínica (67) debe establecerse en el paciente diabético de larga evolución con hinchazón y edema unilateral del pie, ausencia o levedad del dolor y deformidad e inestabilidad de la articulación. Los cambios óseos asociados a la neuropatía se clasifican radiográficamente en atróficos e hipertróficos.

La forma atrófica se caracteriza por el aumento de densidad de las partes blandas y leves líneas de fractura o gran resorción ósea; la forma hipertrófica se caracteriza por fragmentación (*Fig. 3*), destrucción articular, dislocaciones óseas, osteofitos de gran tamaño y fracturas. La radiografía simple es útil cuando la enfermedad está avanzada. La gammagrafía ósea, la tomografía computerizada y la resonancia magnética (68) (*Fig. 4*) ayudan a diferenciar la neuroartropatía de otras enfermedades como la osteomielitis.

### **1.1.2.3. Otros.**

Aspectos inmunológicos. Generalmente todos los pacientes con diabetes tienen un riesgo incrementado de enfermedades infecciosas severas (69). Cambios en la función inmunológica de los polimorfonucleares juegan un rol en la causa de las úlceras de pie diabético. Estas alteraciones incluyen cambios en la migración de fagocitos, quimiotaxis y apoptosis intracelular (70).

Algunos estudios han demostrado que la respuesta inmune celular está alterada en la diabetes, lo que supone alteraciones en la formación de los granulomas, un retraso en la formación de un absceso y en la cicatrización de la herida (71) (72) (73) (74).

## **1.2. Úlceras de pie diabético.**

Aunque las lesiones del pie diabético pueden parecer diferentes, la vía de la ulceración del pie y sus complicaciones son muy similares, siendo diversos los factores que la determinan.

La neuropatía que provoca un pie insensible y deformado, altera la biomecánica de la marcha, desarrollando hiperqueratosis (callos), donde se concentra la presión plantar, y donde, por un pequeño traumatismo, se produce una úlcera. Cuando el paciente no es consciente de la misma por la pérdida de sensibilidad, continúa andando, alterándose la cicatrización. La isquemia, y la infección, son las que determinarán el pronóstico de la úlcera y de la extremidad.

Esquemmatizando (*Fig.2*), existen unos factores predisponentes, neuropatía asociada en mayor o menor grado a macro y microangiopatía, que provocan un pie vulnerable, de alto riesgo; unos factores precipitantes o desencadenantes, generalmente un traumatismo mecánico, que producen una úlcera o necrosis y unos factores agravantes que determinan el pronóstico de la extremidad, que son la infección, que provocará daño tisular extenso, la isquemia que retrasará la cicatrización y la neuropatía que evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante (75).

La afectación sensitiva suele ser asintomática. Produce inicialmente pérdida de la sensación de dolor y temperatura, y posteriormente de la percepción de vibración y la sensibilidad superficial. Debido a ella los diabéticos no son capaces de detectar los cambios de temperatura, el exceso de presión producido por zapatos ajustados o cualquier otro traumatismo mantenido.

La afectación motora provoca atrofia y debilidad de los músculos intrínsecos del pie, perdiéndose la función de estabilización de las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas, produciendo una contractura dinámica de los flexores y extensores largos, provocando dedos en martillo y dedos en garra, que conducen a la protrusión de las cabezas de los metatarsianos y a una distribución anormal de las cargas en el pie. La neuropatía autonómica (76) da lugar a anhidrosis, ocasionando piel seca o fisuras formando tejido calloso en áreas de carga, a apertura de *shunts* arteriovenosos cutáneos que, en ausencia de patología arterial obstructiva, disminuye la perfusión de la red capilar y aumenta la temperatura de la piel, provocando un trastorno postural en la regulación del flujo y una respuesta inflamatoria anormal a la agresión tisular (77) y a edema neuropático (78). Todo ello, a través del aumento de la actividad osteoclástica y mediante una reacción inflamatoria mediada por interleuquinas, puede dar lugar a una neuroartropatía de Charcot, una de las peores consecuencias de la diabetes en el pie (79).

La neuropatía, con o sin isquemia asociada, está implicada en la fisiopatología de la úlcera del PD entre el 85 y 90% de los casos (80) (81), y la isquemia por macroangiopatía diabética entre el 40 y 50%, generalmente asociada a neuropatía (80)

### **1.2.1. Clasificación.**

Son muchos los sistemas de clasificación de las lesiones del pie diabético que intentan evaluar el daño y servir como guía para el tratamiento y el pronóstico, pero ninguno ha sido aceptado universalmente.

Las úlceras se pueden clasificar desde un punto de vista fisiopatológico en neuropáticas, isquémicas o neuroisquémicas (*Tabla 2*).

Pie neuropático (Fig. 5). El pie tiene temperatura conservada, puede haber parestesia, hiperestesia, hipoestesia o anestesia, hiporreflexia o arreflexia, anhidrosis, piel fisurada y seca, deformidades podálicas, hiperqueratosis plantar, atrofia muscular, dilataciones venosas y úlceras generalmente en el talón, maléolo, cara superior de articulación de los dedos, cabeza del quinto y primer metatarsianos, ápice de los dedos; tiene borde circular con callo alrededor (82).

La lesión inicial puede ser un mal perforante plantar, asociado o no a sepsis o a osteoartropatía.

La osteoartropatía son los cambios destructivos óseos asépticos presentes en el pie de un paciente con DM, que puede interesar también a las articulaciones y se asocia a deformación podálica. Desde el punto de vista clínico puede comenzar de forma repentina con signos inflamatorios en las porciones distales de un pie o tobillo, a menudo con una historia de trauma menor, o como una artropatía lenta y progresiva con inflamación insidiosa en el transcurso de meses y años. En el pie hay caída del arco medio y prominencias óseas en zonas peculiares. Es relativamente dolorosa y puede ser bilateral. En ocasiones se acompaña de fracturas patológicas.

Pie isquémico (Fig. 6). El pie permanece frío, pálido, rubicundo o cianótico, doloroso durante el reposo, pueden existir cambios tróficos en uñas y piel, claudicación intermitente, soplo femoral, disminución o ausencia de vellos y pulsos, prolongación del tiempo de repleción venosa al bajar el pie (> 20 s) y úlcera localizada principalmente en la cara anterior de la tibia, en el talón, maléolo, cara superior de las articulaciones de los dedos y la cabeza del quinto y primer meta-tarsianos; tiene borde irregular y es dolorosa.

La lesión inicial suele ser una úlcera o gangrena isquémica acompañada o no de sepsis (82).

La úlcera neuroisquémica, combina síntomas y signos de las anteriormente descritas.

En cuanto a las clasificaciones que nos facilitan el tratamiento y el pronóstico, la de Wagner (*Tabla 3*) es la más extendida, vigente desde hace más de 20 años, aunque tiene limitaciones como la dificultad para diferenciar entre una úlcera isquémica y otra

que no lo sea y no especifica si hay infección asociada ni en qué grado, esta sólo se basa en la evaluación de la localización, profundidad de los tejidos involucrados y la posible presencia de infección.

Más completa que la anterior es la clasificación de Texas (83) (*tabla 4*) que incluye los parámetros de isquemia, infección y profundidad. Además se ha demostrado que a mayor grado y estadio de la lesión peor pronóstico y mayor probabilidad de amputación (84).

### **1.3. Infecciones de pie diabético**

Las infecciones de pie diabético se definen como cualquier infección inframaleolar de una úlcera en un paciente con diabetes, pero esto plantea un problema puesto que las características clásicas de infección (calor, rubor, tumor o dolor) pueden no estar presentes debido a la vasculopatía periférica que condiciona la respuesta a la invasión por microorganismos (85).

#### **1.3.1. Etiología**

Los microorganismos implicados en la etiología de la infección del pie diabético varían según el tipo de infección y determinadas situaciones del paciente (tratamiento antibiótico, manipulación u hospitalización previas) (*tabla 5*) (86), y por tanto dependen de las series revisadas.

Existen diferencias en los microorganismos aislados dependiendo también del área geográfica, el motivo todavía no se ha elucidado, pero podría estar relacionado con técnicas de laboratorio, uso previo de antibióticos, acceso a la automedicación, higiene etc.

En países desarrollados, las infecciones leves adquiridas en la comunidad en pacientes que no han recibido previamente antibióticos están principalmente causadas por cocos gram positivos, especialmente *Staphylococcus aureus* y, en menor grado, por

estreptococos del grupo B o *Staphylococcus coagulasa* negativos. Un estudio que utilizaba técnicas de microbiología molecular mostró que la profundidad de la úlcera está directamente relacionada con la presencia de *S. aureus* (87).

En otros estudios recientes de zonas subtropicales, se ha encontrado que el *S. aureus* es menos prevalente que en países desarrollados (30% vs 75%) a expensas de un aumento de microorganismos gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*.

Las úlceras crónicas, especialmente aquellas en las que el paciente ha recibido antibióticos previamente, suelen ser polimicrobianas, incluyendo Gram-negativos aeróbicos y anaerobios facultativos.

En infecciones complicadas (moderada-severa) un estudio reciente realizado en España ha mostrado unos resultados similares, salvo en el hecho de que hubo superioridad de la etiología monomicrobiana (59%). Aunque la mayoría de los pacientes habían recibido antibióticos el mes anterior. Los grampositivos fueron los más recuperados tanto en cultivos monomicrobianos como polimicrobianos. Entre los gramnegativos predominaron las enterobacterias sobre los bacilos gramnegativos no fermentadores. Las bacterias anaerobias se aislaron fundamentalmente en cultivos polimicrobianos. Por orden de frecuencia las especies halladas fueron: *S. aureus* (33%), *P. aeruginosa* (12%), *Escherichia coli* (8%) y *E. faecalis* (8%). El 38% de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina (SARM), lo que significa que esta bacteria estaba presente en el 12% de las muestras clínicas analizadas (88).

En las fascitis necrosantes y gangrenas se aíslan fundamentalmente cocos grampositivos facultativos, enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores y anaerobios (23) (89).

En las osteomielitis un importante número de muestras tomadas por biopsia o aspiración son estériles. En las que se obtiene crecimiento bacteriano se suelen encontrar pocas especies bacterianas, con frecuencia solamente una. Los microorganismos aislados son similares a los encontrados en las úlceras crónicas.

En un estudio reciente en alrededor del 50% de los casos se aislaron bacterias grampositivas, especialmente *S. aureus* sensible y resistente a la meticilina, a distancia de estafilococos coagulasa negativa, estreptococos del grupo B, enterococos y corinebacterias. Los bacilos gramnegativos se recuperaron en cerca un 40% de los casos, superando las enterobacterias a los no fermentadores. En aproximadamente un 10% de las ocasiones se encontraron bacterias anaerobias (90).

En ocasiones los cultivos son negativos (6-12%) (91) (88), este hecho puede deberse, entre otras circunstancias, a que los estudios microbiológicos son realizados a partir de muestras recogidas mientras el paciente está recibiendo antibióticos, las muestras no son representativas de la infección, la metodología microbiológica empleada no es adecuada o no se dispone de técnicas con la sensibilidad suficiente.

Las bacterias aisladas en las infecciones del pie diabético pueden ser multirresistentes.

Atendiendo a especies bacterianas concretas, *S. aureus* es la más frecuente, tanto en infecciones leves como en las graves, en las recientes y en las de larga evolución. En un 20% de las ocasiones se aísla en cultivo puro (91). Esta bacteria dificulta la curación y coloniza persistentemente las úlceras (92), especialmente la parte profunda y tejidos circundantes (93). Se estima que en la mayoría de las infecciones el *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), SARM y los estreptococos son los patógenos primarios y que el tratamiento dirigido hacia ellos las curaría independientemente de las bacterias acompañantes. Así, se ha formulado el concepto de la «cabeza de la serpiente» (cocos grampositivos), según el cual destruyéndola se mataría el cuerpo (bacilos gramnegativos y anaerobios) (94). Se ha descrito la existencia de diferencias genómicas entre las cepas colonizantes y las que producen infección. En estas últimas son más frecuentes los genes de resistencia a los aminoglucósidos (92) y los que codifican algunos determinantes de virulencia (92) (95). Un número importante de cepas producen capa mucosa y adhesina intercelular polisacárida, y un porcentaje variable son resistentes a la meticilina.

En una revisión (96) los SARM representan del 15 al 30%, detectándose tanto en el hospital como en la comunidad. En España y en el pie diabético con infecciones complicadas se ha comunicado hasta en un 38%(88). Así mismo hay que señalar que su presencia se ha incrementado con el paso del tiempo, pero no sólo el *S. aureus*, sino que cada vez son más los estudios que reflejan un aumento de microorganismos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido o carbapenemasas.

Un grupo de estudio francés encontró que el agente causal más frecuente en infecciones de pie diabético es el *S. aureus*, representando el 36.5% de los microorganismos aislados, y de ellos, el 37.4% eran *S. aureus* meticilin resistentes (SAMR) (97). En los hospitales de estados unidos, en las infecciones de pie diabético, la prevalencia de SAMR se ha incrementado desde el 11.6 % al 21.9% en sólo 4 años. (98). En otro estudio indio, el 50 % de los cultivos fueron positivos para *staphylococo aureus* y de ellos el 33% mostró resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (99). (Tabla 6)

Respecto a los gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), otro estudio en india encontró que del 20.3% de cultivos de úlceras positivos para *P. aeruginosa*, el 81,8% eran productoras de betalactamasas (100).

### **1.3.2. Diagnóstico etiológico.**

La colonización estándar de las úlceras crónicas hace que el diagnóstico microbiológico sólo esté indicado cuando hay criterios de infección clínica. La recogida de una muestra adecuada es determinante para que el diagnóstico microbiológico sea útil. El cultivo de muestras no representativas proporciona resultados sin valor que pueden conducir a tratamientos inadecuados. La toma de los tejidos debe incluir los agentes implicados en la infección y evitar el material superficial que puede reflejar tan solo la flora colonizante. Las opciones disponibles son la biopsia, el raspado, la aspiración percutánea y la recogida con torunda. Si la infección es grave, con manifestaciones sistémicas, se deben extraer y procesar hemocultivos (89).

La biopsia se realiza del fondo de la úlcera, eliminando en lo posible las bacterias colonizantes superficiales. Para ello, tras realizar un desbridamiento quirúrgico, se procede a una limpieza con una gasa empapada con suero fisiológico.

Opcionalmente tras el desbridamiento se puede hacer una desinfección con un desinfectante que se elimina con suero fisiológico (101). En la osteomielitis la biopsia ósea es la muestra de referencia. Puede ser tomada por cirugía abierta o por aspiración percutánea guiada por imagen (fluoroscopia o TC). Se lleva a cabo fuera de heridas o úlceras para evitar la contaminación por la flora que las coloniza. El primer método proporciona menos resultados negativos. El paciente debe haber estado, idealmente, sin recibir antibióticos de 2 a 4 semanas antes de la realización de la toma, porque los antimicrobianos pueden mantenerse prolongadamente en el hueso. Sin embargo, a veces la situación clínica no permite la suspensión del tratamiento tanto tiempo, por lo que hay que interpretar el cultivo en el contexto de la situación clínica (102).

El raspado se realiza preparando la úlcera como se ha descrito para la biopsia. Si se opta por una desinfección del fondo de la úlcera se puede emplear una solución de povidona yodada al 50% que se elimina con suero fisiológico. Tras dejarse secar se toma con una cureta estéril una muestra de tejido (1-1,5 mm<sup>3</sup>) del fondo. Este procedimiento es superior al hisopo, evita colonizantes y permite la recuperación de más anaerobios (103).

La aspiración percutánea con aguja fina se puede utilizar en casos de celulitis, colecciones purulentas y osteomielitis cuando haya hueso licuado (precisa guía por imagen). Requiere desinfección de la piel y limpieza ulterior con suero fisiológico antes de realizarse.

Aunque sería deseable no recoger las muestras con torundas es el método más empleado por su sencillez y amplia disponibilidad. Se puede utilizar en úlceras y cavidades que se puedan abrir. La preparación previa es la misma que para biopsia. La muestra se toma del fondo rotando con una cierta presión el hisopo para conseguir exprimir los tejidos. Si se quiere hacer un estudio cuantitativo o semicuantitativo, la rotación se hace en una superficie de 1 cm<sup>2</sup> durante 5 segundos (104).

### **1.3.3. Clasificación de la gravedad de la infección.**

Al igual que se ha comentado anteriormente, las clasificaciones tienen como objetivo facilitar la instauración del tratamiento empírico más adecuado.

La sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) ha creado un sistema simple de clasificación que divide a estas en leves, moderadas o graves. El objetivo principal de esta es reconocer rápidamente a los pacientes que son graves y por tanto requieren de una hospitalización inmediata con terapia antibiótica intravenosa, valoración mediante técnicas radiológicas y en algunos casos tratamiento quirúrgico (105) (106).

Otra escala similar (89) sobre severidad de la infección fue la propuesta en el congreso internacional del pie diabético en el año 2003 denominada PEDIS que valora la perfusión, extensión, tamaño o pérdida de tejido, infección y sensibilidad (*tablas 7 y 8*).

### **1.3.4. Osteomielitis.**

La osteomielitis se define como una infección localizada en el hueso (107). Esta puede darse tanto en el contexto de una úlcera diabética con infección de tejidos blandos o sin ella.

La diseminación de la infección por contigüidad desde los tejidos blandos puede afectar el hueso subyacente, y aunque la infección del hueso pueda ser debida a una herida penetrante o una úlcera isquémica, habitualmente aparece en úlceras neuropáticas que se hacen cada vez más profundas y acaban exponiendo el hueso. Por este motivo, los lugares más frecuentemente afectados son los dedos del pie, las cabezas de los metatarsianos y el calcáneo. La ulceración o infección del tejido blando suprayacente alcanza el periostio y provoca su destrucción, lo que desvitaliza el córtex superficial (osteítis). Cuando la infección llega al sistema de Havers, se produce la invasión del hueso medular y la médula ósea, extendiéndose con rapidez (osteomielitis). La lesión del periostio provoca la necrosis del hueso subyacente (secuestros) y la reacción

perióstica formando hueso nuevo (*involucrum*). La respuesta del huésped limita la infección dentro de un área del hueso, favoreciendo la separación de los sequestros, que pueden encontrarse en la base de la úlcera o eliminarse en forma de pequeños fragmentos hasta la superficie de la piel, consiguiendo a veces detener el proceso infeccioso con aparición de un tejido de granulación sano, siendo entonces posible la curación. Por el contrario, si persiste la infección ósea aparecen nuevas áreas de necrosis ósea con diseminación de la infección al tejido blando circundante. La persistencia de la infección en el hueso se asocia muchas veces a la adherencia de los microorganismos a los sequestros, en comunidades mono o polimicrobianas (biopelículas) que contienen fenotipos que resisten las defensas del huésped y la mayoría de los agentes antibióticos (108).

Aproximadamente un 10-20% de las infecciones de partes blandas del pie diabético clasificadas como leves se asocian a osteomielitis, mientras que la moderadas/graves lo pueden hacer hasta en un 50-60% (109).

Por este motivo, la posibilidad de que exista una osteomielitis debe ser considerada en todos los pacientes con úlceras infectadas con tejidos blandos profundos involucrados de forma crónica y particularmente aquellos que tienen exposición de hueso y que no cicatrizan a pesar de semanas de tratamiento y descarga de la articulación.

Clínicamente puede aparecer con signos inflamatorios agudos de las partes blandas adyacentes, bien limitados a un dedo, edematoso, rojo y caliente («dedo en salchicha»), bien afectando a todo el pie. En este último caso habrá que diferenciarlo del cuadro agudo de neuroartropatía de Charcot. También se puede presentar de forma subaguda o crónica, formando fístulas, desde el hueso a la piel, o impidiendo la curación de la úlcera suprayacente.

El diagnóstico definitivo se establece con el aislamiento de bacterias de biopsias estériles de hueso con evidencia histológica de inflamación y osteonecrosis, pero la biopsia ósea no se realiza de rutina en la práctica, en tal caso el diagnóstico de presunción se debe realizar con el asesoramiento de técnicas de imagen.

Algunos hallazgos clínicos pueden ayudar en el diagnóstico de la osteomielitis. En dos revisiones sistemáticas que evaluaban la precisión de la exploración determinaban que la presencia de los siguientes signos aumentaba la probabilidad del diagnóstico (110) (111):

- Hueso visible.
- Tamaño de la úlcera  $>2 \text{ cm}^2$
- Duración de la úlcera mayor de 1-2 semanas.
- Velocidad de sedimentación glomerular (VSG)  $>70 \text{ mm/h}$

Cuando el hueso es visible, puede ser innecesario pruebas diagnósticas para establecer el diagnóstico pero cuando este se basa en dos o más de los signos descritos, una radiografía convencional puede ayudar al diagnóstico. Si ésta es normal o indeterminada, está indicada la realización de una resonancia magnética que tiene mayor especificidad y sensibilidad que la radiografía, la tomografía computerizada y la gammagrafía ósea (112) (110) (111) (113) (114).

En el caso en que a pesar de las pruebas comentadas con anterioridad, el diagnóstico fuera incierto, podría estar indicada la biopsia ósea.

### **1.3.5. Tratamiento.**

Las úlceras de pie diabético requieren tratamiento antibiótico puesto que un fallo en el tratamiento está asociado a destrucción del tejido circundante y dificultad para su cicatrización. Puesto que el tratamiento antibiótico está asociado a efectos adversos, alto coste y creciente resistencias bacterianas (115), este debe ser reservado exclusivamente a las úlceras que estén infectadas. La utilización de antibiótico por sistema en las úlceras por el teórico beneficio en la reducción de la flora contaminante o colonizante no ha demostrado eficacia en la evolución de las úlceras, no acelera la cicatrización ni la probabilidad de desarrollo de infección (116) (117) (118) (119) (120).

### **Vía de administración.**

Para que un antibiótico alcance la concentración terapéutica en el lugar de la infección es preciso que antes alcance un nivel sérico adecuado (121).

Puesto que los antibióticos alcanzan los niveles séricos necesarios más rápido cuando se administran por vía parenteral, esta vía estará indicada cuando se trate de enfermos con una infección severa, también cuando los patógenos no respondan a tratamiento por vía oral. Una vez el paciente esté estable clínicamente y la infección remita, la mayoría de tratamientos se pueden convertir a vía oral.

Cuando comparamos la vía oral con la parenteral, la primera es mejor tolerada y menos cara. Las fluorquinolonas, en particular, alcanzan concentraciones mayores en los tejidos en úlceras de pie diabético (122), incluso en pacientes con gastroparesia (123).

La enfermedad vascular periférica puede limitar la llegada del antibiótico al lugar de acción y por ello la acción de los antibióticos (124), pero a pesar de ello, incluso en las lesiones isquémicas, el antibiótico previene de la extensión de la infección.

El problema de las úlceras isquémicas y la llegada del antibiótico a concentraciones suficientes se está intentando solventar con nuevas terapias como la inyección intravenosa retrógrada bajo presión (125) (126), administración intraarterial o desbridamiento con estilación a través de catéter con antibióticos (127), pero ninguna de estas técnicas ha demostrado todavía ser eficaz.

Otra opción estudiada es el tratamiento con antibiótico tópico que permite la administración de altas dosis en el lugar de la herida sin que ello suponga alcanzar dosis elevadas a nivel sistémico, y por tanto disminuyendo su toxicidad (128), pero todavía no hay datos suficientes que permitan recomendar el tratamiento con antibióticos tópicos (129).

### **1.3.5.1. Elección del antibiótico.**

La elección del antibiótico, en un principio, suele ser empírica, y el objetivo es que cubra los patógenos más comunes pero modificado por la severidad de la infección y los datos clínicos del paciente. Si la infección responde y el paciente tolera bien la medicación, no hay necesidad de cambiar, incluso si posteriormente el resultado del cultivo es compatible con la presencia de microorganismos multirresistentes al antibiótico prescrito (130).

Cuando la infección no responda, es necesario cambiar el tratamiento a uno que cubra los gérmenes aislados en el cultivo. Si a pesar del ajuste de medicación la infección empeora, es preciso considerara intervención quirúrgica, posiblemente el cultivo no muestre los gérmenes causantes o el paciente no cumple la adherencia al tratamiento y por tanto la concentración es subóptima.

Dependiendo del tipo de infección se sugieren varias pautas de tratamiento. *(Tabla 9)*

#### **Cuidado de la úlcera.**

En el caso de las infecciones de pie diabético, los antibióticos son necesarios pero no suficientes, muchas de ellas necesitan un lavado y desbridamiento para eliminar todo el tejido necrótico y los callos de alrededor. Aquellas úlceras que tengan exudado denso necesitarán apósitos que lo absorban, puesto que las úlceras secas cicatrizan con más facilidad. Es preciso revisar a diario la úlcera para ver la evolución y descargar cualquier presión que pueda dificultar la cicatrización.

#### **Tratamiento de la osteomielitis**

La elección del tratamiento antibiótico para la osteomielitis debe basarse en el resultado del cultivo de hueso, especialmente porque las terapias con antibiótico son más duraderas (131).

Mientras esto no sea posible, se debe iniciar tratamiento empírico con un régimen que cubra *S. aureus* y según las características del paciente otros patógenos. Algunos antibióticos no penetran bien en hueso, pero por la incapacidad para medir las concentraciones en hueso, no hay estudios que valoren el este efecto.

Tradicionalmente el tratamiento de la osteomielitis puede ser intravenoso y (al menos inicialmente) y prolongado (al menos 4 semanas), pero estas recomendaciones. En el caso de que la terapia conlleve amputación quirúrgica del hueso infectado, la duración del antibiótico puede reducirse a 14 días como máximo, dependiendo de la calidad de los tejidos circundantes (132).

En algunos pacientes en los que las úlceras no tengan cura aparentemente, terapia supresora prolongada o ciclos cortos de tratamiento ante el recrudecimiento de los síntomas puede ser el tratamiento más adecuado. Existen algunos estudios sobre el éxito del tratamiento con implantes ortopédicos impregnados en antibiótico (133) (134).

#### **1.3.5.2. Tratamiento quirúrgico de la infección**

Cuando la infección afecta a planos superficiales, el tratamiento local con desbridamiento y limpieza suele ser suficiente. Sin embargo, en presencia de infección grave es necesario realizar un desbridamiento quirúrgico más agresivo. Este tipo de desbridamiento quirúrgico debe hacerse en presencia de abscesos en campos profundos, fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, afectación extensa de partes blandas o el síndrome compartimental (135).

Los objetivos de este tratamiento serían evitar la progresión de la infección, preservar la vida del paciente, la extremidad y la funcionalidad del miembro.

Por todo ello, antes de realizar el desbridamiento debemos valorar la vascularización del pie. En ausencia de isquemia el desbridamiento será amplio para eliminar todo el

tejido necrótico presente en un solo tiempo, ya que en ausencia de isquemia la cicatrización se produce rápidamente.

Por el contrario, en presencia de isquemia se realizará drenaje de los abscesos y desbridamiento de tejido necrótico, dejando zonas dudosas para eliminarlas posteriormente, si es necesario, una vez realizada la revascularización.

Antes de realizar cualquier incisión debemos tener en cuenta los compartimentos del pie que pueden estar afectados y que pueden implicarse en el desbridamiento. Dada la posibilidad de que sea necesario realizar amputaciones parciales ante el hallazgo de osteomielitis, la incisión inicial nos coincidirá con la incisión necesaria para dicha amputación.

De esta manera planificaremos la incisión con vistas al tratamiento posterior que realizaremos para conservar la funcionalidad del pie en la medida de lo posible (136).

Por tanto, antes de entrar en quirófano el paciente debe ser informado del tratamiento al que va a ser sometido y firmar consentimiento que incluya la necesidad de eventuales amputaciones menores o de ampliación del nivel de amputación planificado inicialmente.

Ya en quirófano se realizará una incisión que permita alcanzar el tejido sano proximal y distal a la herida. En profundidad, debemos llegar hasta un plano de fascia o músculo libre de infección. Se explorará la presencia de fístulas y /o cavidades, se drenarán los abscesos presentes y se procederá al desbridamiento, aprovechando para tomar muestras para microbiología y biopsia ósea para anatomía patológica.

Tras el desbridamiento se procederá al lavado con solución salina o con solución antibiótica (aunque no hay estudios concluyentes que demuestren superioridad de una técnica frente a otra (136).

Completado el lavado se planificará el cierre con instrumental limpio que no se haya utilizado en la fase de desbridamiento. Antes del cierre algunos autores utilizan perlas impregnadas en antibiótico (vancomicina, tobramicina o gentamicina) (137) para

rellenar el espacio muerto que pueda quedar y permitir la liberación sostenida de antibiótico en zonas de resección de hueso con osteomielitis.

El cierre puede realizarse de forma directa, por segunda intención o directo diferido. El cierre directo no es recomendable en pacientes isquémicos ni en infecciones graves, para poder seguir vigilando el lecho de la herida con las curas. El cierre por segunda intención es el más utilizado; en ausencia de isquemia, el tejido de granulación consigue cubrir el defecto de forma rápida si no existen otras razones que lo impidan (zonas de hiperpresión o deformidades).

El cierre directo diferido se realiza aprovechando injertos cutáneos o colgajos musculares. Es el más empleado en los casos con gran pérdida de sustancia para favorecer el alta.

La última alternativa es la amputación (138). Las amputaciones de un dedo (fig. 7) o las transmetatarsianas (fig. 8) cerradas tras la revascularización permiten una buena funcionalidad del pie.

Por el contrario, si existe una gran pérdida de sustancia que impida la funcionalidad del pie, o si existen úlceras que no cicatrizan a pesar de permeabilidad del injerto o en los casos de sepsis que amenaza la vida del paciente, debe plantearse la amputación infracondílea (fig. 9). La amputación supracondílea (fig. 10) se reservará para pacientes muy debilitados sin capacidad para deambular (139).

Toda úlcera infectada debe ser desbridada. Si la úlcera es superficial bastará con un pequeño curetaje que elimine restos necróticos y ayude a estimular el crecimiento de los bordes. En los casos de infecciones que afecten a campos más profundos, el desbridamiento debe ser más agresivo e incluir resección de todos los tejidos necróticos e infectados, puesta a plano de abscesos y amputaciones menores.

Cicatrizan las úlceras, prevenir la pérdida de la extremidad, mejorar la función del paciente y la calidad de vida y prolongar la supervivencia, sin amputaciones.

En algunos pacientes que presentan comorbilidades graves o con una posibilidad muy limitada de revascularización satisfactoria, la amputación primaria puede ser el tratamiento más apropiado.

### **1.3.5.3. Otros.**

#### **Analgesia**

El control del dolor es esencial para mejorar la función y la calidad de vida. Lo ideal es que este alivio se consiga mediante la revascularización de la extremidad, pero mientras ésta se lleva a cabo y en aquellos casos en que no es posible, a menudo es necesario el uso de narcóticos. En función de la intensidad del dolor se administrará la analgesia de forma regular en lugar de a demanda, y se favorecerán medidas higiénico-posturales como la colocación de la extremidad en declive.

#### **Factores de crecimiento**

Sólo el G-CSF ha demostrado efectos positivos sin que exista evidencia clínica de efectividad en lo que se refiere a PDGF, EGF y TGF-beta.

En cualquier caso el grupo de revisión de NICE recomienda que el G-CSF debería aplicarse exclusivamente a heridas que estuvieran estabilizadas y sin signos de infección moderada o severa, por lo que no se debería utilizar en pacientes hospitalizados, sino en los pacientes ya ambulatorios. Por tanto, su uso hospitalario quedaría limitado a pacientes que participen en ensayos clínicos.

#### **Oxigenoterapia hiperbárica**

Varios estudios retrospectivos y descripción de casos abogan por el uso de oxigenoterapia hiperbárica (140) (141) (142), aunque no es hasta la última década cuando se realizan estudios prospectivos (143), demostrando beneficios tanto a nivel

individual como en un metaanálisis que concluye en una clara mejoría en la reducción de amputaciones mayores. Debido a problemas metodológicos en alguno de los estudios, a la dificultad de acceso al tratamiento en la mayoría de nuestros centros y a su coste, junto con la no demostrada eficacia en el tratamiento de las fascitis necrotizantes (144) (145), y la falta de estudios de coste-efectividad, hacen de la consideración de esta terapia una decisión individual en cada caso, hasta que se realice un ensayo prospectivo y aleatorizado que valide dicha actuación en estos enfermos (140).

### **Sustitutos cutáneos**

Tanto el Dermagraft como el Graftskin han demostrado efectos positivos en el cierre de la úlcera (50%) y en disminuir el tiempo de cicatrización, pero sin disminuir el riesgo de amputación. Sin embargo, dada la baja calidad de la evidencia, la falta de evidencia sobre prevención de amputaciones u otras intervenciones quirúrgicas y su alto coste, ambos autores, recomiendan no ofrecer dicho tratamiento para pacientes hospitalizados excepto que formen parte de un ensayo clínico.

### **Terapia de presión negativa**

Aunque con evidencia de baja calidad, los estudios han demostrado efectos positivos en reducir el número de amputaciones.

Falta por realizar estudios económicos a largo plazo para determinar el coste-efectividad de la terapia.

## **1.4. Infecciones de pie diabético por microorganismos multirresistentes.**

La resistencia bacteriana puede definirse como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas (146). Se determina mediante la realización de pruebas *in vitro* en el laboratorio que habrán de ser correlacionadas con la dosis, las características farmacocinéticas, la concentración plasmática y la localización del foco infeccioso.

Los diferentes factores que contribuyen al desarrollo de las resistencias bacterianas son: la excesiva sobreutilización de los antibióticos, ambulatoria y hospitalariamente, el uso de antibióticos en la agricultura y en la ganadería, las mayores expectativas de vida de los pacientes ancianos con el consiguiente uso de antimicrobianos, la escasa prevención de enfermedades infecciosas, el incremento de los procedimientos invasivos y el incremento en el uso de dispositivos protésicos y cuerpos extraños susceptibles de superinfecciones por bacterias resistentes (96).

En el caso del *S. aureus* meticilin resistente (SAMR), su resistencia depende de la presencia de una proteína de unión a penicilina (PBP) suplementaria que continúa funcionando cuando las PBPs normales han sido inactivadas por las betalactamasas (147). Estas PBP's alteradas están codificadas por el gen *mec-A* localizado en una región genómica denominada staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). Este SCC*mec* es un elemento genético móvil que se puede intercambiar entre las diferentes especies de staphylococos y puede ser responsable del aumento de la prevalencia de SAMR en las infecciones adquiridas en la comunidad (148).

Otro gen involucrado es la leucocidina panton-valentine, una citotoxina que se utiliza como marcador de infecciones por SAMR de la comunidad (149).

En el caso de la resistencia a los betalactámicos en enterobacterias el mecanismo enzimático puede ser diferente destacando la presencia de betalactamasas de espectro extendido, estas son enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y los monobactames, pero no las cefamicinas o

carbapenemes. Éstas son inhibidas por el ácido clavulánico, el sulbactam o el tazobactam.

## **1.5. Factores predictivos de infección por microorganismos multirresistentes.**

Las úlceras crónicas y el uso prolongado de antibióticos se han asociado con la presencia de SAMR (115). Otros estudios no han visto relación entre el uso previo de antibióticos y la hospitalización en la presencia de este microorganismo (150) (151).

Otros estudios sugieren que las infecciones multirresistentes, tanto el SAMR como los productores de betalactamasas de espectro extendido, no están asociadas con la duración de la úlcera, el control glucémico o la presencia de enfermedad arterial periférica (152), pero sí con la hospitalización previa y la presencia de osteomielitis (153).

En otro estudio, la obesidad, el mal control metabólico, la retinopatía proliferativa, nefropatía diabética, la profundidad de las úlceras recurrentes eran factores predisponentes para bacterias multirresistentes; pero en este estudio los pacientes eran excluidos si habían recibido antibiótico los tres meses previos, por lo que se excluye éste como factor (154).

En otro estudio, se demostró, en el análisis multivariante, que las úlceras crónicas eran el factor de riesgo más importante para las infecciones por SAMR. Además los pacientes ingresados tuvieron cultivos positivos para este microorganismo dos veces más que los ambulatorios y la enfermedad renal crónica fue otro factor de riesgo (155).

Sin embargo, en otro estudio se observó que, cuando el resultado positivo para el SAMR provenía de biopsia ósea, por tratarse de una osteomielitis, no existía asociación de este microorganismo en comparación con el meticilin sensible y el uso previo de antibióticos, la duración de la infección o el ámbito ambulatorio (156). Otros autores

no observan diferencias en la presencia de meticilin resistentes entre úlceras neuropáticas e isquémicas (157).

También se ha encontrado relación entre la infección del pie diabético y el aislamiento bacteriano en exudado nasal. Cuando éste es positivo, se observan un 58% de infecciones causadas por el frente al 8% cuando el exudado es negativo (158).

## **1.6. Factores pronósticos de infecciones por microorganismos multirresistentes.**

Cuando se comparan las infecciones de SAMR con el sensible, este presenta mayor frecuencia de fallo del tratamiento (159). Algunos estudios observan un retraso en la cicatrización (115), aunque otros no (160) pero todos coinciden en un aumento del riesgo de amputación cuando este patógeno está presente (161) (162). Además aquellos pacientes con SAMR requieren más procedimientos quirúrgicos y una estancia hospitalaria más prolongada.

En un estudio prospectivo, la presencia de SAMR fue predictor de amputación en el análisis univariante, aunque no así en el multivariante donde si lo fueron la infección y la presencia de enfermedad arterial periférica (163).

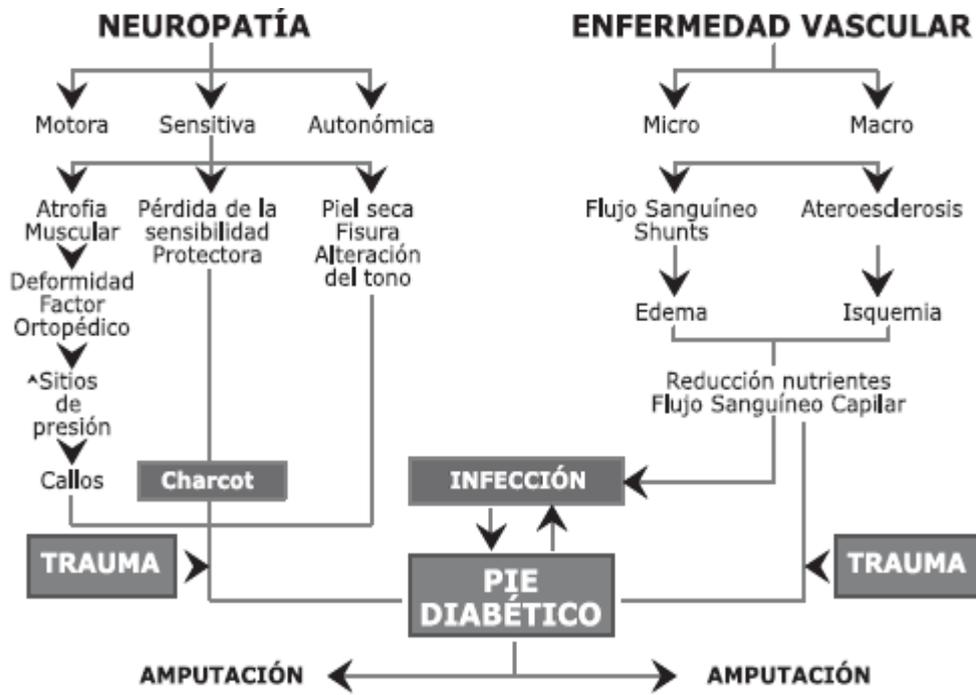
En el caso de las infecciones por microorganismos productores de BLEE, son pocos los estudios prospectivos diseñados para valorar la evolución clínica en presencia de BLEE, pero parece que estas se asocian con más frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado, lo que al final se traduce en mayor tasa de fallos de tratamiento y mayor mortalidad (164).

## 1.7. Tablas y figuras.

Figura 1. Esclerosis de Monckeber en radiografía simple.



Figura 2. Fisiopatología del PD (165).



**Tabla 1. Severidad de la claudicación: clasificaciones de Fontaine y Rutherford.**

Clasificación de Fontaine		Clasificación de Rutherford	
<i>Estadio</i>	<i>Clínica</i>	<i>Estadio</i>	<i>Clínica</i>
<b>I</b>	Asintomático	<b>0</b>	Asintomático
<b>Ila</b>	Claudicación ligera (>200 m)	<b>1</b>	Claudicación ligera
<b>Ilb</b>	Claudicación moderada-severa (<200m)	<b>2</b>	Claudicación moderada
<b>III</b>	Dolor isquémico en reposo	<b>3</b>	Claudicación severa
<b>IV</b>	Ulceración o gangrena	<b>4</b>	Dolor isquémico en reposo
		<b>5</b>	Pérdida de tejido menor
		<b>6</b>	Importante pérdida tisular

Figura 3. Osteoartropatía de Charcot. Forma hipertrófica. Radiografía simple (166).



Figura 4. Osteoartropatía de Charcot. Resonancia magnética que muestra edema e hiperemia interlíneas sin focos de osteomielitis (166).



**Tabla 2. Clasificación fisiopatológica de las úlceras de pie diabético.**

**Diagnóstico diferencial entre úlceras neuropáticas y neuroisquémicas**

Úlcera neuropática	Úlcera neuroisquémica
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausentes
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localizada en la planta del pie	Localizada en los dedos
Presencia de callosidades	Callosidades ausentes o infrecuentes
Pérdida de sensibilidad, reflejos y sentido vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Deformidades óseas	No deformidades óseas

**Figura 5. Mal perforante plantar.**



**Figura 6. Úlcera isquémica.**



**Tabla 3. Clasificación de Wagner.**

<b>Grado 0</b>	No ulceración activa, deformidad o celulitis.
<b>Grado 1</b>	Úlcera superficial
<b>Grado 2</b>	Úlcera profunda hasta el tendón, la cápsula articular o el hueso
<b>Grado 3</b>	Úlcera profunda con absceso, osteomielitis o artritis séptica
<b>Grado 4</b>	Gangrena localizada en antepie o talón
<b>Grado 5</b>	Gangrena de todo el pie

**Tabla 4. Clasificación de Texas.**

Estadío	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

**Tabla 5. Microorganismos más frecuentes en base a la clasificación IDSA y otras consideraciones (112).**

<b>Severidad de la infección</b>	<b>Patógeno esperado</b>
<b>Leve</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococos</i>
<b>Moderada</b>	Similar a la anterior más Enterobacterias
<b>Graves</b>	Todos los patógenos incluyendo anaerobios, <i>Pseudomona aeruginosa</i> y MRSA
<b>Antecedentes de antibiótico</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y MRSA
<b>Bacteriemia</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> pero otros también posibles
<b>Osteomielitis</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococos</i> y enterobacterias

**Tabla 6. Prevalencia de SAMR en las infecciones de pie diabético (167).**

<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Prevalencia (%) de SAMR</b>
<i>USA</i>	-	Ambulatorio	825	<b>12</b>
<i>Santa Mónica</i>	1993-4	Ambulatorio	25	<b>20</b>
<i>Emiratos Árabes</i>	1997-9	Ambulatorio	111	<b>8.1</b>
<i>Reino Unido</i>	1998	Ambulatorio	75	<b>15.2</b>
<i>Reino Unido</i>	2001	Ambulatorio	63	<b>30.2</b>
<i>Brasil</i>	2000-1	Ambulatorio	141	<b>11.6</b>
<i>Kuwait</i>	2002-3	Ambulatorio	86	<b>5.9</b>
<i>Grecia</i>	-	Ambulatorio	84	<b>18.6</b>
<i>Reino Unido</i>	-	Ambulatorio	65	<b>19</b>
<i>USA</i>	1999-2001	Hospitalizado	103	<b>18.2</b>
<b><u>España</u></b>	<b><u>1999-2001</u></b>	<b><u>Hospitalizado</u></b>	<b><u>90</u></b>	<b><u>5.3</u></b>
<i>USA</i>	2001-4	Hospitalizado	454	<b>11.7</b>
<b><u>España</u></b>	<b><u>2001-5</u></b>	<b><u>Hospitalizado</u></b>	<b><u>62</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>España</u></b>	<b><u>2001-5</u></b>	<b><u>Hospitalizado</u></b>	<b><u>176</u></b>	<b><u>19.9</u></b>
<i>Francia</i>	2003-4	Hospitalizado	188	<b>19.7</b>
<i>India</i>	2003-4	Hospitalizado	77	<b>10.3</b>
<i>Francia</i>	-	Hospitalizado	180	<b>16</b>
<i>India</i>	-	Hospitalizado	80	<b>17.5</b>
<i>Malasia</i>	2004-5	Ambos	194	<b>5</b>
<i>Australia</i>	2005-7	Ambos	379	<b>23</b>

**Tabla 7. Clasificaciones de gravedad de infecciones de úlceras de pie diabético. IDSA y PEDIS.**

<b>IDSA</b>	<b>Signos clínicos de infección</b>	<b>IWGDF grado PEDIS</b>
<b>No infección</b>	Ausencia de signos inflamatorios y supuración	<b>GRADO 1</b>
<b>Infección leve</b>	Ausencia de signos sistémicos de infección.  Úlcera con pus o 2 más signos de inflamación, o celulitis alrededor de la úlcera <2 cm limitada a dermis	<b>GRADO 2</b>
<b>Infección leve-moderada</b>	Ausencia de signos sistémicos de infección.  Celulitis >2 cm. Infección profunda (cruza el tejido celular subcutáneo, pero sin absceso, linfangitis, artritis, osteomielitis, miositis o isquemia crítica)	<b>GRADO 3</b>
<b>Infección moderada-grave</b>	Ausencia de signos sistémicos de infección.  Celulitis >2 cm. Infección profunda (cruza el tejido celular subcutáneo, con absceso, linfangitis, artritis, osteomielitis, miositis o isquemia crítica)	<b>GRADO 3</b>
<b>Infección grave</b>	Cualquier infección asociada con toxicidad sistémica (fiebre, escalofríos, vómitos, confusión, inestabilidad metabólica, shock)	<b>GRADO 4</b>

**Tabla 8. Clasificaciones de gravedad de infecciones de úlceras de pie diabético. IDSA y PEDIS con imágenes.**

IDSA	Signos clínicos de infección	PEDIS
No infección		GRADO 1
Infección leve		GRADO 2
Infección leve-moderada		GRADO 3
Infección moderada-grave		GRADO 3
Infección grave	Cualquier infección asociada con toxicidad sistémica (fiebre, escalofríos, vómitos, confusión, inestabilidad metabólica, shock)	GRADO 4

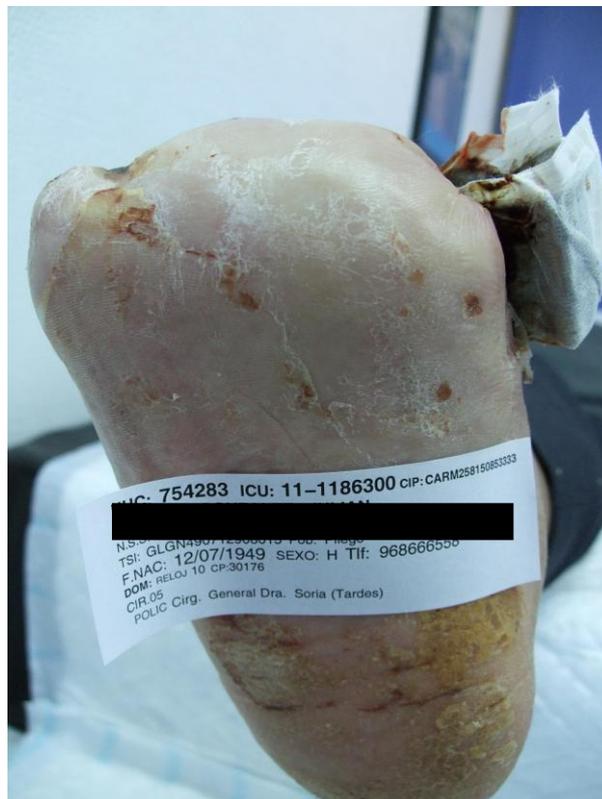
**Tabla 9. Tratamiento empírico en función de la clasificación de la úlcera.**

<b>Severidad de la infección</b>	<b>Factores adicionales</b>	<b>Tratamiento empírico</b>
<b>Leve</b>		
	<b>No complicada</b>	Penicilina o cefalosporinas de 1 <sup>º</sup> generación.
	<b>Antecedentes de antibiótico previo</b>	Amoxicilina-clavulánico o ampicilina sulbactam o trimetropin sulfametoxazol o fluorquinolonas
	<b>Alergia a betalactámicos o intolerancia</b>	Clindamicina, fluorquinolonas, trimetropin sulfametoxazol o macrólidos
	<b>Alto riesgo de SAMR</b>	Linezolid, trimetropin sulfametoxazol o doxiciclina
<b>Moderada y severa</b>		
	<b>No complicadas</b>	Amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de 3 <sup>ª</sup> generación
	<b>Con antibiótico previo</b>	Piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de 2 <sup>ª</sup> /3 <sup>ª</sup> generación más ertapenem
	<b>Úlceras maceradas, clima cálido</b>	Fluorquinolonas o piperacilina-tazobactam más imipemen o meronem
	<b>Úlceras isquémicas, necrosis o gas</b>	Amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de 2 <sup>ª</sup> o 3 <sup>ª</sup> generación más clindamicina o metronidazol
	<b>Factores de riesgo de SAMR</b>	Considerar adicionar linezolid, daptomicina, ácido fusídico, trimetropin sulfametoxazol o doxiciclina
	<b>Factores de riesgo para microorganismos productores de betalactamasas</b>	Piperacilina tazobactam, cabapenemes, fluorquinolonas, aminoglucósidos o colistina

**Figura 7. Amputación digital.**



**Figura 8. Amputación transmetatarsiana.**



**Figura 9. Amputación infracondílea.**



**Figura 10. Amputación supracondílea.**



## **2. *HIPÓTESIS***

Puesto que las infecciones de pie diabético son una complicación frecuente en las personas con diabetes y su principal problema es la elección del tratamiento antibiótico empírico, pensamos que es necesario conocer los patógenos causantes de las infecciones de pie diabético de nuestro entorno.

A pesar de que muchas de las series coincidan en la etiología de las úlceras de pie diabético, son evidentes las diferencias entre las regiones y dentro de estas las diferencias entre hospitales, debido en parte a la variabilidad de la recogida de muestras, criterios de gravedad y estrategias de prevención.

Además el uso previo de antibióticos de forma ambulatoria sin ningún control específico y la inmunosupresión que produce una enfermedad como la diabetes mal controlada, hace a estos pacientes más vulnerables a enfermedades por microorganismos multirresistentes que suponen un riesgo aumentado de infecciones graves y complicaciones como las amputaciones así como estancias hospitalarias más prolongadas y mayores costes, cuando se retrasa un tratamiento antibiótico adecuado a la etiología de la infección.

Otra causa importante de mal pronóstico en estos pacientes es la falta de criterios estandarizados para la aplicación de un tratamiento quirúrgico adecuado lo que puede derivar en un uso ineficaz del antibiótico, un aumento de las estancias hospitalarias y la necesidad de cirugías más agresivas finalmente.

Por ello, en un intento de poder adaptar el tratamiento empírico antibiótico precozmente y así como una intervención quirúrgica con el objetivo de disminuir la morbilidad, mortalidad y alcanzar una excelente calidad asistencial establecemos los siguientes objetivos.

# **3. *OBJETIVOS***

- Estudio descriptivo de las infecciones de pie diabético en nuestro ámbito.
- Identificar aquellos factores predictivos de infecciones multirresistentes.
- Valoración de los factores pronósticos asociados con la amputación.

# **4. PACIENTES Y MÉTODO**

## **4.1. Diseño del estudio**

Hemos realizado un estudio prospectivo observacional durante los años 2004-2012 de pacientes ingresados por infección de pie diabético en los servicios de Cirugía General o Enfermedades Infecciosas en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Todos ellos fueron valorados a su entrada al servicio de Urgencias por el servicio de Cirugía general y posteriormente ingresados en este mismo servicio o en el servicio de Medicina Interna Infecciosas.

A su llegada al Servicio de urgencias, a todos los pacientes se les realizó la historia clínica y una exploración física completa. Además fueron evaluados mediante una analítica, análisis de orina, radiografía del pie afecto, radiografía de tórax y se les tomó muestras de la úlcera. En el momento en que el paciente presentó fiebre se extrajeron hemocultivos seriados.

El seguimiento del paciente se hizo durante el ingreso y hasta el alta hospitalaria valorando su evolución así como las pruebas diagnósticas que se fueron realizando de forma programada.

Se excluyeron los pacientes que presentaban al ingreso otro tipo de infección que pudiera interferir en los parámetros analíticos o la gravedad del paciente.

## **4.2. Características del hospital**

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca está dotado de 873 camas y atiende a una población de 426.661 personas.

Se trata del hospital de referencia para toda la Región de Murcia en múltiples especialidades como Neurocirugía, Cirugía Cardiovascular, trasplantes y quemados.

### 4.3. Estudio del paciente.

A través de la anamnesis en el Servicio de urgencias o posteriormente durante el ingreso, se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, tipo de diabetes (DM1, DM2), años de evolución de la diabetes, años de tratamiento con antidiabéticos orales, años de tratamiento con insulina, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, tabaquismo activo, índice de Quetelet o IMC calculado mediante la fórmula  $\text{Kg/m}^2$  y clasificado según el documento emitido por la SEEDO en 1998 y que modificaba el hasta entonces vigente de la OMS (168), sin especificar el tipo de obesidad de los pacientes (normopeso, sobrepeso, obesidad).

Se investigó sobre el uso previo de antibióticos en los últimos 3 meses (fluorquinolonas en el caso de Gram positivos y cefalosporinas en el caso de Gram negativos) y la comorbilidad asociada a la diabetes:

Neuropatía diabética. Estudiada mediante valoración electrofisiológica de velocidad de conducción nerviosa, ondas F, amplitudes sensitivas y amplitudes motoras. Su diagnóstico se establece de acuerdo con el Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy que la define como polineuropatía simétrica sensitivo motora atribuible a alteraciones metabólicas de la microcirculación como resultado de la exposición crónica a la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovascular (57).

Retinopatía diabética. Evaluada por Oftalmología mediante fondo de ojo con lámpara de hendidura y clasificada según la escala clínica internacional de retinopatía diabética y edema macular (169).

- a. No retinopatía diabética
- b. Retinopatía diabética no proliferante (RDNP) leve; sólo microaneurismas.
- c. Retinopatía diabética no proliferante moderada: más microaneurismas, pero menos que la RDNP grave.
- d. Retinopatía diabética no proliferante grave: cualquiera de las siguientes: más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuadrantes,

venas arrosariadas evidentes en dos o más cuadrantes, alteraciones microvasculares intrarretinianas prominentes en uno o más cuadrantes, y ausencia de RDP).

- e. Retinopatía diabética proliferante: uno o más signos de neovascularización retiniana, hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana.

Nefropatía diabética o tasa de filtración glomerular (TFG) calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault  $TFG = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en Kg}}{72 \times \text{Cr (mg/dL)}}$ ; para mujeres multiplicado por 0.85) y clasificado según la American Diabetes Association (ADA) (170).

- a. TFG > 90
- b. TFG 60-89
- c. TFG 30-59
- d. TFG 15-29
- e. <15 o diálisis/transplante

Vasculopatía periférica. evaluada según el índice tobillo-brazo (ITB) realizado a todos los pacientes tomando como indicativo de arteriopatía ocliterante y con repercusión hemodinámica se tomó el  $ITB < 0.9$ . O si presenta ausencia de pulsos a la palpación y la valoración mediante la presencia de obstrucción en la ecografía doppler (38).

Otras manifestaciones de vasculopatía. Según la anamnesis dirigida previamente:

0: No vasculopatía

1: Cardiopatía isquémica en todas sus formas: angina estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca de origen isquémico.

2: Arteriopatía periférica: signos, síntomas o test anormales invasivos en una o las dos piernas debido a arteriosclerosis obstructiva. Se presenta de diversas formas:

- Asintomático sin pulsos

- Claudicación intermitente.
- Pie diabético con úlcera dolorosa y gangrena.

### 3: Enfermedad cerebrovascular (historia clínica)

Además, los pacientes fueron clasificados según comorbilidad y pronóstico de su enfermedad de base mediante los índices de Charlson (171) y McCabe-Jackson (172).

El índice de comorbilidad de Charlson atribuye una puntuación de cero a seis a diecisiete entidades nosológicas asociadas con mortalidad. Para facilitar el análisis estadístico, los resultados de puntuación obtenidos en cada caso se dicotomizaron, eligiendo como punto de corte  $\geq 3$ , tal y como recomiendan Charlson et al. Según los criterios clásicos de McCabe-Jackson, clasificamos a los pacientes según su situación como:

- McCabe I o “rápidamente fatal” riesgo de muerte inferior a un año.
- McCabe II o “últimamente fatal, cuando la gravedad hace probable la muerte en un plazo de 1 a 5 años.
- McCabe III o “no fatal”, en pacientes sin enfermedad de base o cuando ésta es improbable que evolucione hasta el fallecimiento en los próximos 5 años.

La gravedad clínica inicial del paciente se evaluó de acuerdo a los criterios de Winston et al (173), clasificándola de forma subjetiva según criterio clínico en:

- I Crítica: cuando la situación clínica del paciente se deterioraba rápidamente y la probabilidad de fallecimiento en las primeras 24 horas era alta.
- II Mala: cuando la situación clínica se deterioraba, con inestabilidad hemodinámica, y la muerte era probable pero no inminente.
- III Regular: cuando la situación se deterioraba, sin estabilidad hemodinámica, y la muerte no era probable.
- IV Estable: cuando la situación clínica no se modificaba, por lo que el fallecimiento tampoco era probable.

En cuanto a parámetros de laboratorio, se recogieron: glucemia al ingreso (mg/dL), HbA1c (en el ingreso o en los tres meses previos) realizada utilizando el método estandarizado por la DCCT (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) expresado en %, leucocitos/mm<sup>3</sup>, porcentaje de PMN, parámetros sugestivos de infección (PCR, VSG), creatinina, urea.

#### 4.4. Estudio de la infección.

El diagnóstico de infección de pie diabético se realizó de acuerdo a los criterios de la International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), es decir, la presencia de al menos dos de las siguientes características, calor, rubor, tumor o dolor o secreción purulenta en una ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos asociada a una anomalía neurológica y a varios grados de vasculopatía periférica en las extremidades inferiores.

Las úlceras son clasificadas según su gravedad de acuerdo con la IDSA (International Diseases Society of America) (112):

- 1: Leve: ausencia de signos y síntomas de infección sistémica. No representa un riesgo para la extremidad, celulitis de menos de 2 cm y úlceras superficiales.
- 2: Moderadas o graves: representan una amenaza para la extremidad, como una celulitis más extensa y úlceras profundas.
- 3: Muy graves: amenazan la vida del paciente, celulitis masiva, abscesos profundos, fascitis necrosante y mionecrosis.

Y según su clínica de la siguiente forma (138):

1. Neuropáticas: indolora con pulsos normales, aspecto de sacabocados, localizada en la planta del pie, presencia de callosidades, pérdida de sensibilidad y reflejos, flujo sanguíneo aumentado, venas dilatadas, piel seco, caliente, de aspecto rojizo y con deformidades óseas.
2. Neuroisquémicas: dolorosa, pulsos ausentes, márgenes irregulares, localizada distalmente (digital), con hallazgos sensoriales variables, flujo sanguíneo disminuido, venas colapsadas, pie frío, aspecto pálido, cianótico y sin deformidades óseas.

Además se han evaluaron las características clínicas de las úlceras tales como la localización (digital, plantar o en muñón), el tamaño mayor de 2 cm (diámetro medido en cm.), profundidad mayor de 2 cm (profundidad medida en cm.), supuración, olor

fétido y linfangitis y la vascularización del miembro afectado mediante ecografía doppler de miembros inferiores teniendo en cuenta como diagnóstico la evidencia de algún grado de obstrucción vascular medida mediante la velocidad de flujo sistólico o flujo turbulento.

La afectación ósea se clasificó como osteomielitis (174), utilizando radiografías de pie, gammagrafía ósea o resonancia magnética y se estableció:

*Diagnóstico probable.*

- Hueso esponjoso visible en una úlcera.
- Resonancia Magnética: edema de tejidos blandos con edema óseo y otros signos de osteomielitis
- Muestra ósea con cultivo positivo pero histología negativa o ausente.
- Muestra ósea con histología positiva pero cultivo negativo o ausente.

*Diagnóstico posible.*

- Radiografía simple: destrucción cortical.
- Resonancia Magnética: muestra edema óseo o cloaca.
- Prueba de sondaje de hueso positiva.
- Cortical del hueso visible.
- VSG>70 sin otra explicación.
- Úlcera que no cura a pesar de adecuada descarga y perfusión tras 6 semanas de tratamiento o úlcera de más de 2 semanas con evidencia clínica de infección.

## 4.5. Estudio microbiológico

A todos los pacientes se les realizan de 3-5 cultivos de la herida después de realizar lavado y desbridamiento tomando una muestra mediante raspado del fondo de la úlcera (1-1.5 mm<sup>3</sup>) con torunda o con hisopo, o enviando muestras óseas en el caso de sospecha de osteomielitis.

Una vez recogido el material se envía con los datos del paciente al servicio de Microbiología donde se realiza el cultivo de la siguiente forma:

Si la muestra se recoge con torunda, siempre que sea posible, se deben utilizar dos torundas para tomar la misma muestra; una se empleará para inocular en los medios de cultivo y la otra para realizar la extensión para tinción de Gram. En caso de utilizar una sola torunda se inocularán primero los medios de cultivo y en último lugar se realizará la extensión para la tinción de Gram.

Las muestras se introducen en contenedores estériles con cierre hermético que son apropiados a su tamaño y que permite mantenerlas en condiciones adecuadas de humedad. Las tomas se envían al laboratorio lo antes posible, preferiblemente en las 2 horas posteriores.

Cada ejemplar se somete al pretratamiento que le corresponde como se indica a continuación:

Las muestras de gran tamaño no precisan trituración, se fracciona la muestra con bisturí y se realiza una impronta con el borde de la muestra recién cortado en los medios y posteriormente la extensión sobre porta.

Las muestras muy pequeñas se inoculan directamente en el caldo de enriquecimiento.

Las muestras de tejidos duros o adheridos a tejidos duros plantean más dificultades. Siempre que la muestra lo permita se procede a la homogenización o a la extracción de pequeños fragmentos de muestra, procesándose seguidamente como se ha descrito.

En el caso de fragmentos óseos se inoculan directamente en caldo de enriquecimiento.

En cuanto a la interpretación de los resultados:

Los cultivos cualitativos evalúan la microbiota presente en las heridas con infección clínica o que no cicatrizan adecuadamente. Además proveen información sobre la diversidad de cepas existentes y sobre la posibilidad de sinergia entre ellas. Se ha visto que la presencia de microbiota polimicrobiana en una herida tiene más importancia en sí que la presencia de un determinado patógeno, ya que esta microbiota mixta aerobia-anaerobia determina el desarrollo de sinergia entre los distintos microorganismos, lo que facilita el desarrollo de la infección.

Los cultivos semicuantitativos y cuantitativos ofrecen información acerca de la densidad o carga bacteriana de la herida. Si se asume que la microbiología de una herida, en términos cualitativos, permanece constante, se ha visto que la probabilidad de infección aumenta a medida que la carga bacteriana aumenta, hasta un dintel crítico en el que la infección o la ausencia de cicatrización son inevitables.

La presencia de microorganismos en la extensión de Gram de las muestras recogidas para cultivo semicuantitativo o cuantitativo se debe informar, ya que se correlacionan con recuentos bacterianos significativos.

Una vez aisladas las bacterias se procede a su identificación y antibiograma.

Además se han extraído dos hemocultivos coincidiendo con un pico febril en aquellos analizándose la muestra según los protocolos habituales del servicio de microbiología.

En cuanto a las resistencias, se consideraron resistentes aquellos cocos gram positivos respecto a ciprofloxacino y los bacilos gram negativos a cefixima.

## 4.6. Evaluación del tratamiento antibiótico

Los pacientes recibieron, después de recoger las muestras de la herida y a su llegada al Servicio de urgencias, un tratamiento empírico basado en la gravedad, las características clínicas y antecedentes según el siguiente esquema (16).

*Infección de gravedad moderada (IDSA):* Situación clínica preocupante, pero sin antecedente de infección, cirugía o antibioterapia reciente. Clindamicina por vía intravenosa, 600 mg cada 6 h, asociado a piperacilina + tazobactam, 4 g intravenosos cada 6 u 8 h, o bien con cefepima, 2 g cada 6 u 12 h por vía intravenosa. Si se sospechan bacilos gramnegativos con betalactamasas de espectro ampliado, se usó ertapenem, 1 g por vía intravenosa cada 24 h.

*Infección de alta gravedad, estado crítico o refractario a tratamientos previos (IDSA):* El tratamiento consiste en: linezolid, 600 mg por vía intravenosa u oral cada 12 h, asociado a carbapenem (meropenem) 1 g por vía intravenosa cada 8 h. En alergias tipo I a betalactámicos con sospecha de infecciones por bacilos gramnegativos, se usó ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h, mas amikacina, 1 g por vía intravenosa cada 24 h. Si hay alergia de tipo II o bacilos gramnegativos resistentes a las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, se usó aztreonam, 1 g por vía intravenosa cada 6 h, mas amikacina 1g por vía intravenosa diario.

Posteriormente se ajustó el tratamiento según los resultados microbiológicos y antibiograma.

## 4.7. Evaluación del tratamiento quirúrgico.

Todas las úlceras se sometieron a un desbridamiento quirúrgico previo a la toma de muestras para cultivo por el servicio de Cirugía General.

Las amputaciones que se realizaron fueron las siguientes:

### **Amputaciones menores.**

#### **a) Amputaciones distales de los dedos**

Cuando las lesiones necróticas se circunscriben a las zonas acras de los dedos

- Extirpación de todos los tejidos desvitalizados
- Resección de forma total o parcial de falanges (recubiertas por tejido blando, eliminando carillas articulares que queden al descubierto)
- Si existe infección se realiza cierre por segunda intención.

#### **b) Amputación transfalángica**

- Resección mínima de tejido
- No requiere de rehabilitación

Indicaciones:

- Lesiones localizadas en falange media y distal (siempre que en la base reste zona de piel como para recubrir herida)
- Por tipo de lesión
  - Gangrena seca bien delimitada
  - Ulceraciones neurotróficas
  - Osteomielitis

### **c) Amputación digital transmetatarsiana**

- Deformidad de pie mínima
- No requiere rehabilitación

#### Indicaciones

- Lesiones necróticas de los tejidos que recubren la falange proximal con indemnidad del espacio interdigital, del pliegue cutáneo y de la articulación metatarso-falángica.

#### Contraindicaciones

- Artritis séptica de la articulación metatarsofalángica.
- Celulitis que penetra en el pie.
- Afección del espacio interdigital.
- Lesiones de varios dedos del pie.

### **d) Amputación transmetatarsiana**

#### Indicaciones

- Lesión que incluya varios dedos y los espacios interdigitales
- En los procesos que afectan al dorso del pie, en su tercio anterior, sin sobrepasar el surco metatarso-falángico en la planta del mismo.

#### Contraindicaciones

- Infección profunda del antepié.
- Lesiones que afecten a la planta del pie.

#### Variantes

- Lisfranc

- Desarticulación tarso – metatarsiana
- Chopart
- Mediotarsiana

## **Amputaciones mayores**

### **e) Amputación de Syme**

- A nivel de tobillo

#### Indicaciones

- Fracaso de la amputación transmetatarsiana.
- Gangrenas o úlceras bien delimitadas del antepié, tanto dorsales como plantares, que imposibiliten la realización de una amputación transmetatarsiana

### **f) Amputación infracondílea**

- Preserva articulación de rodilla

#### Indicaciones

- Fracaso de la amputación transmetatarsiana.
- Gangrena de pie que invade la región metatarsiana e impide realizar una amputación a este nivel.

#### Contraindicaciones

- Gangrena extensa de la pierna.
- Articulación de la rodilla en flexión irreductible de más de veinte grados.
- Enfermos a que, por sus condiciones generales, no va a ser fácil colocar una prótesis.

### **g) Amputación supracondílea**

- Carga protésica en zona isquiática
- Adecuada longitud del muñón

#### Indicaciones

- Fracaso de cicatrización en la amputación infracondílea.
- Contractura de los músculos de la pantorrilla con flexión en la articulación de la rodilla.

#### Contraindicaciones

- Extensión de la gangrena o la infección a nivel del muslo.

#### **4.8. Análisis de los factores predictivos de infección aguda por microorganismo multirresistentes.**

Se han estudiado las diferencias clínico-epidemiológicas en dos grupos; el primero compara *cocos gram positivos meticilin* sensibles con meticilin resistentes y el segundo enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación con aquellas no resistentes.

#### **4.9. Análisis de los factores pronóstico de amputación.**

Se han evaluado los factores clínico-epidemiológicos de todos los pacientes comparando el grupo que se trataron con amputación y aquellos que no precisaron amputación.

Se ha realizado un análisis bivariante y multivariante de ambos grupos.

## 4.10. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se han expresado los datos como media (desviación estándar y rango). Los estadísticos empleados para las variables cualitativas han sido los porcentajes.

Se ha tratado los datos con el programa estadístico SPSS 18.0.

La relación o asociación entre pares de variables cualitativas se ha efectuado mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la chi cuadrado de Pearson, complementado con un análisis de residuos con el objeto de determinar el sentido de la dependencia, y con el test exacto de Fisher.

En el caso de variables cuantitativas se han comparado medias con el test de la t-student. Se consideró que la diferencia era significativa cuando la  $p < 0.05$ .

Se ha realizado un análisis multivariante para detectar los factores predictivos de infecciones de pie diabético por microorganismos multirresistentes así como para identificar los factores pronóstico de amputación de la extremidad.

El análisis consiste en una regresión logística no condicionada, en la que se consideró como variable dependiente la amputación o no y el tipo de amputación y como variables independientes se incluyeron todas las que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante o que se consideran relevantes para nuestro estudio.

# ***5. RESULTADOS***

## **5.1. Demografía.**

Se estudiaron 167 pacientes ingresados en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca entre los Mayo de 2004 y Mayo de 2012 con diagnóstico de infección de pie diabético y en los que se había obtenido un resultado para el cultivo de la herida, 133 (79,6%) eran hombres y 34 (20,4%) eran mujeres. La edad de los pacientes varió entre los 30 y 84 años siendo la media  $62 \pm 12$  años. La estancia media fue de  $17,08 \pm 10,11$  días y la media de evolución de la diabetes fue de  $20 \pm 8,39$  años.

**Tabla del estudio demográfico.**

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Típica</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>
<b>Días de estancia</b>	167	17,08	10,114	2	52
<b>Edad (años)</b>	167	62,69	12,185	30	84
<b>Evolución de la DM (años)</b>	166	20,08	8,391	1	40

## 5.2. Epidemiología.

Todos los pacientes estudiados padecían diabetes, de ellos, 18 (10,8%) estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 y 149 (89,2%) de diabetes mellitus tipo 2.

De estos pacientes 148 (88,6%) recibían tratamiento con insulina y 19 (11,4%) sólo con antidiabéticos orales. Respecto al control metabólico de la diabetes, 14 (8,4%) tenían un control metabólico adecuado entendido como la HbA1c menor o igual a 7% mientras que 112 (67,1%) tenían la HbA1c >7%.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, 136 (89,4%) pacientes padecían hipertensión arterial y 83 (49,7%) eran fumadores. Además 88 (52,7%) pacientes tenían algún grado de obesidad y 51 (30,5%) sobrepeso grado I o II.

Entre las afectaciones de otros órganos por la diabetes, 151 (90,4%) pacientes presentaban neuropatía diabética, 78 (46,8%) padecían retinopatía diabética no proliferante grado leve-moderado y 56 (33,5%) retinopatía diabética proliferante, 14 (8,4%) tenían una insuficiencia renal crónica estadio 1, 53(31,7%) estadio 2, 39(23,4%) un estadio 3, mientras que 23 (13,8%) pacientes estaban en diálisis o tenían enfermedad renal terminal.

Respecto a otras comorbilidades cardiovasculares, 13 (7,8%) habían tenido algún episodio isquémico cardíaco, 51 (30,5%) estaban diagnosticados de arteriopatía periférica, 31 (18,6%) tenían encefalopatía vascular y 52 (31,1%) habían tenido más de una de las anteriores.

**Tabla sobre características epidemiológicas I.**

<b>Características</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
<b>DM</b>	
Tipo 1	18(10,8%)
Tipo 2	149(89,2%)
<b>Tratamiento</b>	
Insulina +/- ADO	148(89,2%)
ADO	19(11,4%)
<b>Control DM</b>	
HbA1c≤7%	14(8,4%)
HbA1c>7%	112(67,1%)
<b>HTA</b>	<b>Sí</b> 136(89,4%)
<b>Tabaquismo activo</b>	<b>Sí</b> 83(49,7%)
<b>Obesidad</b>	
IMC≥30	88(52,7%)
IMC 25-29,9	51(30,5%)

**Tabla sobre características epidemiológicas II.**

<b>Característica</b>		<b>Pacientes</b>
		<b>n (%)</b>
<b>Neuropatía diabética</b>	Presente	151 (90,4%)
<b>Retinopatía diabética</b>	Leve-Moderada (no proliferativa)	78(46,8%)
	Proliferante	56(33,5%)
<b>Nefropatía diabética</b>	Estadío 1	14(8,4%)
	Estadío 2	53(31,7%)
	Estadío3	39(23,4%)
	Estadío 4	23(13,8%)
	(terminal o en diálisis)	
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Presente	13(7,8%)
<b>Enfermedad arterial periférica</b>	Presente	51(30,5%)
<b>Accidente cerebrovascular</b>	Presente	31 (18,6%)

Según el pronóstico de la enfermedad de base medido con el índice de McCabe-Jackson, tenían un pronóstico no fatal 142 (85%) pacientes, últimamente fatal 23 (13,8%) pacientes y ninguno tenía un riesgo rápidamente fatal.

Todos los pacientes tenían un índice de comorbilidad con una puntuación  $\geq 3$  puesto que todos tenían diabetes con complicaciones crónicas (2 puntos) y además diabetes leve-moderada (1 punto).

La gravedad clínica de los pacientes al ingreso fue según el índice de Winston mala en 7 pacientes (4,1%), regular en 121 (72,4%) y estable en 39 pacientes (23,3%), ninguno presentó una gravedad crítica.

**Tablas clasificación pronóstico de gravedad clínica.**

<b>Características</b>		<b>Pacientes</b>
		<b>n (%)</b>
<b>McCabe</b>	I	142(85%)
	II	23(13,8%)
	III	0
<b>Charlson</b>	≥3	167(100%)
<b>Winston</b>	Crítico	0
	Mala	7(4,1%)
	Regular	121(72,4%)
	Estable	39(23,3%)

En cuanto a los parámetros analíticos en su entrada a urgencias, la glucosa media fue de  $240\pm 96,6$  mg/dl, los leucocitos fueron  $13435\pm 4390/\mu\text{l}$  siendo el porcentaje de neutrófilos de  $83,27\pm 64,16$ . La PCR media al ingreso fue de  $15,5\pm 9,915$  U/L y la VSG de  $97,78\pm 40,38$  mm/h .

**Tabla parámetros analíticos**

<b>Parámetros analíticos</b>	<b>n</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Típica</b>
<b>Glucosa</b>	166	40	577	240,87	96,630
<b>Leucocitos/ μl</b>	165	4770	28150	13435,22	4390,022
<b>PMN (%)</b>	163	45	887	83,27	64,166
<b>VSG  (mm/h)</b>	82	3	179	97,78	40,384
<b>PCR  (mg/L)</b>	134	1	54	15,50	9,915

### **5.3. Características de la infección.**

En cuanto a las características de la úlcera, 122(73,1%) eran digitales, 40(24%) plantares y 5(3%) se encontraban en el muñón. De todas ellas, 71 (42,5%) tenían un tamaño menor a 2cm y 96 (57,5%) mayor o igual a 2 cm. En cuanto a la profundidad, 24 (14,4%) fueron superficiales, y 143 (85,6%) profundas. De la muestra, 112 (67,1%) supuraban, 108 (64,7%) presentaban olor fétido y 157 (94%) linfangitis.

De los 167 pacientes, 69 (41,3%) se diagnosticaron de posible osteomielitis y 98 (58,8%) presentaban algún grado de obstrucción de flujo sanguíneo en la ecografía doppler arterial. Un 91 % de los pacientes (152) habían tenido una úlcera previa y 113 (67,7%) habían recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses anteriores al ingreso.

**Tabla de características de la infección.**

<b>Característica</b>		<b>Pacientes</b>
		<b>n (%)</b>
<b>Localización</b>	Digital	122(73,1%)
	Plantar	40(24%)
	Muñón	5(3%)
<b>Tamaño</b>	<2 cm	71(42,5%)
	≥2 cm	96(57,5%)
<b>Profundidad</b>	Superficial	24(14,4%)
	Profunda	143(85,6%)
<b>Supuración</b>	Presente	112(67,1%)
<b>Olor fétido</b>	Presente	108(64,7%)
<b>Linfangitis</b>	Presente	157(94%)
<b>Eco doppler</b>	Patológica	98(58,8%)
<b>Osteomielitis</b>	Posible	69(41,3%)
<b>Úlcera previa</b>	Sí	152(91%)
<b>Antibiótico 3 meses previos</b>	Sí	113(67,7%)

#### **5.4. Gravedad de la infección.**

De todos los pacientes ingresados, tan sólo dos de ellos tenían una infección leve según la clasificación de la IDSA (1,2%). En cuanto a las infecciones moderadas o graves encontramos 108 casos (64,6%), y muy graves 57 casos (34,1%).

En aquellas úlceras muy graves encontramos como microorganismo más frecuente los bacilos gram negativos con 27 casos (47,3%), a continuación el *S. aureus* meticilin resistente con 12 casos (21%), posteriormente los bacilos gram negativos productores de BLEE con 11 casos (19,2%) y por último el *S. aureus* meticilin sensible con 7 casos (12,2%).

**Tabla clasificación etiológica según gravedad.**

<b>Gravedad de la IDSA</b>	<b>SAMS</b> n=35 (%)	<b>SAMR</b> n=45 (%)	<b>BGN</b> n=68 (%)	<b>BGN productor de BLEE</b> n=17 (%)	<b>TOTAL</b> (%)
<b>Moderada-Grave</b>	28(25,9)	33(30)	41(48,7)	6(0,05)	108(100)
<b>Muy Grave</b>	7(12,2)	12(21)	27(47,3)	11(19,2)	57(100)

## 5.5. Muestras recogidas.

De todas las muestras recogidas, 85 (51%) se obtuvieron mediante torunda del fondo de la úlcera tras desbridamiento quirúrgico. A los 82 pacientes restantes (49%) el cultivo se realizó por biopsia ósea.

En el caso de las muestras de exudado recogidas mediante desbridamiento y torunda, el microorganismo más frecuentemente aislados fueron los bacilos gram negativos en 38 cultivos (44,7%), seguido del *S. aureus* meticilin resistente que se observó en 27 cultivos (31,7%), a continuación el *S. aureus* meticilin sensible fue el más frecuente con 19 muestras (22,3%) y por últimos los bacilos gram negativos productores de betalactamasas observados en 1 sólo cultivo (0,05%).

En cuanto a las muestras analizadas tras biopsia, el microorganismo más frecuente fueron los bacilos gram negativos con 30 cultivos (36,5%), seguidos del *S. aureus* meticilin resistente con 20 casos (24,3%), y por último los bacilos gram negativos productores de betalactamasas y el *S. aureus* meticilin sensible, ambos con 16 casos cada uno (19,5% respectivamente).

**Tabla clasificación etiológica según tipo de muestra.**

<b>Tipo de muestra</b>	<b>SAMS</b> n=35 (%)	<b>SAMR</b> n=45 (%)	<b>BGN</b> n=68 (%)	<b>BGN</b> productores de BLEE n=17 (%)	<b>TOTAL</b>
<b>Exudado</b>	19 (22,3)	27(31,7)	38(44,7)	1(0,01)	85
<b>Biopsia ósea</b>	16(19,5)	20(24,3)	30(36,5)	16(19,5)	82

## 5.6. Microbiología.

De todas las muestras recogidas, 72 fueron monomicrobianas (43,2%) y 95 polimicrobianas (56,8%).

El microorganismo aislado con más frecuencia fue el *S. aureus*, 82 aislamientos del total (36%), seguido de *E. coli* (40 aislamientos-17,6%), *Streptococcus beta hemolítico* (14 casos-6,2 %), *E. faecalis* (13 casos-5,7%), *P.aeruginosa* y *M. morgani* (12 casos respectivamente- 5,3%), *P. mirabilis* (11 casos-4,8%), *K. pneumoniae* (10 casos-4,4%), *E. cloacae* (7 casos-3%), *K. oxytoca*, *A. baumannii*, *P stuartii* y *bacteroides ureolyticus* todos ellos aislados en 3 casos (1,3%) y por último, *S. hominis*, *Peptoestreptococcus sp*, *C. perfringens*, *C. koseri* y hongos tan sólo en 1 caso respectivamente (0,4%).

**Tabla de resultados microbiológicos de la herida.**

<u>Aeróbicas</u>		
<u>Cocos gram +</u>	110	
<i>Staphylococcus aureus</i>	82	36%
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	5.7%
<i>Streptococcus β hemolítico</i>	14	6,2%
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0,4%
<u>Bacilos gram -</u>	101	
<i>Escherichia coli</i>	40	17,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	5,3%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	4,4%
<i>Proteus mirabilis</i>	11	4,8%
<i>Proteus retgeri</i>	1	0,4%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	1,3%
<i>Morganella morganii</i>	12	5,3%
<u>Anaeróbicas</u>		
<u>Cocos gram +</u>	1	
<i>Peptoestreptococcus sp</i>	1	0,4%
<u>Bacilos gram +</u>	1	
<i>Clostridium perfringes</i>	1	0,4%
<u>Bacilos gram -</u>	14	
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0,4%
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	3%
<i>Providencia stuartii</i>	3	1,3%
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	3	1,3%
<u>Hongos</u>		
<i>Candida albicans</i>	1	0.4%

## 5.7. Resistencias bacterianas.

En cuanto a las resistencias bacterianas, el *S. aureus* mostró sensibilidad a meticilina en 35 casos (21%) y resistencia en 47 casos (28%), respecto al resto de antibióticos fue resistente a ciprofloxacino en 13 casos (15.8%), clindamicina en 15 casos (18,2%) , a rifampicina en 20 casos (24,4%) y a cotrimoxazol en 7 casos (8,5%).

En el caso de las bacterias gram negativas; *E.coli* fue resistente a amikacina en 12 casos (30%), amoxicilina-clavulánico en 9 casos (22,5%), carbapenemes en 3 casos (7,5%), ceftazidima en 7 casos (17,5%), ciprofloxacino en 10 casos (25%) y piperacilina en 21 casos (52,5%).

Respecto a la *P. aeruginosa* se encontró resistencia a amikacina en 6 casos (50%), a amoxicilina-clavulánico en 7 casos (58%), a carbapenemes en 5 casos (41,6%), a ceftazidima en 2 casos (16,6%), a ciprofloxacino en 3 casos (75%) y a piperacilina tazobactam en 9 casos (75%).

En cuanto a *K. pneumoniae*, se obtuvieron resistencias a amikacina en 5 casos (50%), a amoxicilina-clavulánico en 3 casos (30%), a carbapenemes en 7 casos (70%), a ceftazidima en 5 casos (50%), a ciprofloxacino en 4 casos (20%), y a piperacilina-tazobactam en 3 casos (30%).

En el antibiograma encontramos que *P. mirabilis* fue resistente a amikacina en 7 casos (63,6%), a amoxicilina-clavulánico en 5 casos (45,4%), a carbapenemes en 3 casos (27,2%), a ceftazidima en 6 casos (54,5%), a ciprofloxacina en 2 casos (18,1%) y a piperacilina-tazobactam en 1 caso (9%).

Por último *M. morgani* presentó resistencia a amikacina en 10 casos (83,3%), a amoxicilina-clavulánico en 9 casos (75%), a carbapenemes en 7 casos (58%), a ceftazidima en 2 casos (16,6%), a ciprofloxacino en 2 casos (16,6%) y a piperacilina-tazobactam en 9 casos (75%).

**Tabla resistencias bacterianas S. aureus**

<i>Antimicrobiano</i>	<b>S. aureus (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
	<b>82</b>	
<i>Meticilin sensible</i>	35	<b>21%</b>
<i>Meticilin resistente</i>	47	<b>28%</b>
<i>Ciprofloxacino</i>	13	<b>15,8%</b>
<i>Clindamicina</i>	15	<b>18,2%</b>
<i>Rifampicina</i>	20	<b>24,4%</b>
<i>Cotrimoxazol</i>	7	<b>8,5%</b>

**Tabla resistencias bacterianas bacilos gram negativos**

<i>Antimicrobiano</i>	<b>E. coli (n=40)</b>	<b>P. aeruginosa (n=12)</b>	<b>Klebsiella pneumoniae (n=10)</b>	<b>Proteus mirabilis (n=11)</b>	<b>Morganella morgani (n=12)</b>
<i>Amikacina</i>	12 (30%)	6 (50%)	5 (50%)	7 (63,6%)	10 (83,3%)
<i>Amoxicilina – clavulánico</i>	9 (22,5%)	7 (58%)	3 (30%)	5 (45,4%)	9 (75%)
<i>Carbapenemes</i>	3 (7,5%)	5 (41,6%)	7 (70%)	3 (27,2%)	7 (58%)
<i>Ceftazidima</i>	7 (17,5%)	2 (16,6%)	5 (50%)	6 (54,5%)	2 (16,6%)
<i>Ciprofloxacino</i>	10 (25%)	3 (25%)	4 (20%)	2 (18,1%)	2 (16,6%)
<i>Piperacilina- tazobactam</i>	21 (52,5%)	9 (75%)	3 (30%)	1 (9%)	9 (75%)

## **5.8. Evaluación del tratamiento antibiótico.**

Todos los pacientes al ingreso recibieron tratamiento empírico hasta que se recibió el resultado del cultivo de la herida, de modo que 2 pacientes (1,2%) recibieron tratamiento con Clindamicina y levofloxacino, 118 (70,7%) Clindamicina asociado a piperacilina-tazobactam o cefepima o ertapenem y 47 (28%) linezolid asociado a carbapenem.

**Tabla resultado del tratamiento antibiótico empleado**

<b>Antibiótico</b>	<b>Pacientes n=167</b>
	<b>(%)</b>
<b>Clindamicina y levofloxacino</b>	<b>2(1,2%)</b>
<b>Clindamicina y piperacilina-tazobactam</b>	<b>118(70,7%)</b>
<b>o cefepima o ertapenem</b>	
<b>Linezolid y meropenem o</b>	<b>47(28%)</b>
<b>ciprofloxacino y amikacina.</b>	

## **5.9. Tratamiento quirúrgico.**

De todos los pacientes ingresados, 54 (32,3%) de ellos no requirieron tratamiento quirúrgico, del resto a 100 (59,9%) se les practicó una amputación digital, a 6 (3,6%) una amputación tipo Syme, a 5 de ellos ( 3%) una amputación infracondílea y a los restantes (1,2%) una supracondílea.

**Tabla de tratamiento quirúrgico mediante amputación.**

		<b>n=167</b>	<b>%</b>
<b>TIPO DE AMPUTACIÓN</b>	<i>No amputación</i>	54	32,3
	<i>Digital</i>	100	59,9
	<i>Syme</i>	6	3,6
	<i>Infracondílea</i>	5	3,0
	<i>Supracondílea</i>	2	1,2

## 5.10. Estudio de los factores predictivos de infecciones por *S. aureus* meticilin resistente.

El análisis univariante que compara las infecciones de *S. aureus* meticilin resistente con *S. aureus* meticilin sensible muestra que hay diferencias significativas entre ambos grupos, siendo más frecuente en las infecciones por meticilin resistente el tabaquismo –SAMS 16 (45,7%) vs SAMR 38 (80,8%);  $p=0,002$ -, la obesidad –SAMS 16(45,7%) vs SAMR 32 (68%);  $p=0,05$ -, la retinopatía proliferativa –SAMS 21 (60%) vs SAMR 36 (76,5%);  $p=0,023$ -, la vasculopatía periférica –SAMS 18 (51,4%) vs SAMR 38 (80,8%);  $p=0,05$ -, el tamaño de la úlcera mayor de 2 cm –SAMS 17 (48,5%) vs SAMR 38 (80,8%);  $p= 0,002$ -, la úlcera profunda – SAMS 29(82,2%) vs SAMR 46 (97,8%);  $p= 0.022$ -, el uso previo de fluorquinolonas en los tres meses anteriores – SAMS 21 (60%) vs SAMR 38 (82,9%);  $p=0,019$ -, las úlceras en el pie izquierdo –SAMS 15 (42,8%) vs SAMR 32 (68%);  $p= 0,04$ %. El resto de variantes no mostró diferencias significativas.

El análisis multivariante mostró que la vasculopatía periférica [OR 2,47; IC 95% (1.068-4.727)], el uso previo de fluorquinolonas [OR 2,78; IC 95% (1,156-6,685)] y la profundidad [OR 8,563; IC 95% (1,068-4,727)] permiten explicar el 71,8 % de las infecciones por *staphylococcus aureus* meticilin resistentes.

**Tablas estudio bivalente y multivalente sobre factores predictivos de infecciones  
por S. aureus meticilin resistente**

VARIABLE	SAMS n=35 (%)	SAMR n=47 (%)	SIGNIFICACIÓN (p)
Sexo varón	28 (80)	35 (74,4)	p=0.376
DM tipo 2	32 (91,4)	43 (91,4)	p=0.645
HTA	16 (45,7)	44 (93,6)	p=0.119
TABAQUISMO	<b>16 (45,7)</b>	<b>38 (80,8)</b>	<b>p=0.002*</b>
IMC Obesidad	<b>16 (45,7)</b>	<b>32 (68)</b>	<b>p=0.05*</b>
Neuropatía	31 (88,5)	45 (95,7)	p=0.157
Retinopatía proliferativa	<b>21 (60)</b>	<b>36 (76,5)</b>	<b>p=0.023*</b>
Nefropatía grado 4 o diálisis	5 (14,2)	7 (14,8)	p=0.173
Vasculopatía periférica grave	<b>18 (51,4)</b>	<b>38 (80,8)</b>	<b>p=0.05*</b>
Úlcera neuroisquémica	25 (71,4)	28 (59,5)	p=0.191
Localización digital	29 (82,8)	29 (61,7)	p=0.111
Tamaño mayor de 2 cm	<b>17 (48,5)</b>	<b>38 (80,8)</b>	<b>p=0.002*</b>
Úlcera profunda	<b>29 (82,8)</b>	<b>46 (97,8)</b>	<b>p=0.022*</b>
Úlcera muy grave (IDSA)	7 (20)	12 (25,5)	p=0.558
Infección previa	31 (88,5)	35 (74,4)	p=0.210
Antibiótico 3 meses previos	<b>21 (60)</b>	<b>39 (82,9)</b>	<b>p=0.019*</b>
Supuración	25 (71,4)	29 (61,7)	p=0.248
Olor fétido	24 (68,5)	28 (59,5)	p=0.274
Linfangitis	32 (91,4)	46 (97,8)	p=0.206
Rx patológica (osteomielitis)	16 (45,7)	20 (42,5)	p=0.563
Eco doppler patológico	16 (45,7)	34 (72,3)	p=0.07
Pie izquierdo	<b>15 (42,8)</b>	<b>32 (68)</b>	<b>p=0.04*</b>

VARIABLE	Significación(p)	OR	IC 95%
Vasculopatía periférica	0.033	2.247	(1.068-4.727)
Antibiótico 3 meses previos	0.022	2.780	(1.156-6.685)
Profundidad	0.041	8.563	(1.068-4.727)

### **5.11. Estudio de los factores predictivos de infecciones por bacilos gram negativos productores de BLEE.**

En el caso de los bacilos gram negativos resistentes o no, el análisis univariante mostró diferencias significativas en las úlceras mayores de 2 cm – BGN 38 (55,8%) vs BLEE 13 (76,4%);  $p= 0,04$ -, el uso previo de cefalosporinas – BGN 48 (70,5%) vs BLEE 15(88,2%);  $p=0.05$ -, las úlceras muy graves (IDSA) –BGN 27 (39,7%) vs BLEE 11 (64,7%);  $p= 0,05$ ; y la osteomielitis –BGN 30 (44,1%) vs BLEE 16 (94,1%);  $p=0.012$ .

El análisis multivariante mostró que la osteomielitis [OR 6,351; IC 95% (1,609-25,068)] y el uso previo de cefalosporinas [OR 5,824; IC 95% (1,517-22,361)] permiten explicar el 80,9% de las infecciones por bacilos gram negativos productores de BLEE.

**Tablas estudio bivalente y multivalente sobre factores predictivos de infecciones por bacilos gram negativos productores de betalactamasas.**

VARIABLE	BGN n=68 (%)	BLEE n=17 (%)	SIGNIFICACIÓN (p)
Sexo varón	57 (83,8)	13(76,4)	0.346
DM tipo 2	60 (88,2)	14(82,3)	0.382
HTA	53 (77,9)	10(58,8)	0.09
TABAQUISMO	22 (32,3)	7(41,1)	0.576
IMC Obesidad	33 (48,5)	7(41,1)	0.640
Neuropatía	59 (86,7)	16(94,1)	0.614
Retinopatía moderada-grave	33 (48,5)	7(41,1)	0.636
Nefropatía grado 4 o diálisis	8 (11,7)	3(16,6)	0.331
Vasculopatía periférica	37 (54,4)	10(58,8)	0.161
Úlcera neuroisquémica	45 (66,1)	10(58,8)	0.383
Localización digital	52 (76,4)	12(70,5)	0.413
Tamaño mayor de 2 cm	<b>38 (55,8)</b>	<b>13(76,4)</b>	<b>0.04*</b>
Úlcera profunda	57 (83,8)	11(64,7)	0.081
Úlcera muy grave (IDSA)	<b>27 (39,7)</b>	<b>11(64,7)</b>	<b>0.05*</b>
Infección previa	61 (89,7)	15(88,2)	0.575
Antibiótico 3 meses previos	<b>48 (70,5)</b>	<b>15(88,2)</b>	<b>0.005*</b>
Supuración	45 (66,1)	13(76,4)	0.306
Olor fétido	46 (67,7)	10(58,8)	0.339
Linfangitis	65 (95,5)	14(82,3)	0.091
Rx patológica (osteomielitis)	<b>30 (44,1)</b>	<b>16(94,1)</b>	<b>0.012*</b>
Eco doppler patológico	42 (61,7)	6(35,2)	0.134
Pie izquierdo	24 (35,2)	7(41,1)	0.444

VARIABLE	Significación(p)	OR	IC 95%
Osteomielitis	<b>0.008</b>	<b>6,351</b>	<b>(1,609-25,068)</b>
Antibiótico los 3 meses previos	<b>0.01</b>	<b>5,824</b>	<b>(1,517-22,361)</b>

## 5.12. Factores pronósticos de amputación en infecciones de pie diabético.

En el análisis univariante, la amputación se vio asociada de manera significativa a la retinopatía grave – 7 casos (12,9%) vs 63 casos (55,7%);  $p < 0,01$ -, la nefropatía grado 4 - 3 casos (5,5%) vs 20 casos (17,6%);  $p = 0,022$ -, la vasculopatía periférica – 13 casos (24,1%) vs 39 casos (34,5%);  $p = 0,028$ -, la úlcera profunda – 21 casos (38,8%) vs 92 casos (81,4%);  $p = 0,018$ -, la úlcera muy grave (IDSA) – 10 casos (18,5%) vs 37 casos (32,7%)-;  $p = 0,025$ -, la supuración – 13 casos (24,1%) vs 69 casos (61,1%);  $p = 0,012$ , la osteomielitis – 17 casos (31,4%) vs 52 casos (75%);  $p = 0,024$  y el resultado patológico en la ecografía doppler – 25 casos (46,2%) vs 69 (61,1%);  $p = 0,05$ .

En el estudio multivariante mostró que la vasculopatía grave [OR 2,7; IC 95%(1,142-6,377)] y la supuración [OR 3,4; IC 95% (1,331-8,642)] permiten explicar el 70,7 % de las amputaciones.

**Tablas estudio bivariante y multivariante de factores pronósticos de amputación.**

VARIABLE	SIN AMPUTACIÓN n= 54 (%)	CON AMPUTACIÓN n= 113 (%)	SIGNIFICACIÓN (p)
Sexo varón	39 (72,2)	94 (83,1)	0.77
DM tipo 2	46 (85,1)	103 (91,1)	0.184
HTA	41 (75,9)	95 (84,1)	0.146
TABAQUISMO	30 (55,5)	53 (46,9)	0.233
IMC Obesidad	32 (59,2)	56 (49,5)	0.291
Neuropatía	45 (83,3)	106 (93,8)	0.131
Retinopatía moderada-grave	<b>7 (12,9)</b>	<b>63 (55,7)</b>	<b>&lt;0.01*</b>
Nefropatía grado 4 o diálisis	<b>3 (5,5)</b>	<b>20 (17,6)</b>	<b>0.022*</b>
Vasculopatía periférica	<b>13 (24,1)</b>	<b>39 (34,5)</b>	<b>0.028*</b>
Úlcera neuroisquémica	31 (57,4)	77 (68,1)	0.118
Localización digital	36 (66,6)	86 (76,1)	0.056
Tamaño mayor de 2 cm	34 (62,9)	62 (54,8)	0.206
Úlcera profunda	<b>21 (38,8)</b>	<b>92 (81,4)</b>	<b>0.018*</b>
Úlcera muy grave (IDSA)	<b>10 (18,5)</b>	<b>37 (32,7)</b>	<b>0.025*</b>
Infección previa	47 (87)	105 (92,9)	0.169
Antibiótico 3 meses previos	40 (74,1)	73 (64,6)	0.165
Supuración	<b>13 (24,1)</b>	<b>69 (61,1)</b>	<b>0.012*</b>
Olor fétido	32 (59,2)	76 (67,2)	0.2
Linfangitis	49 (90,7)	108 (95,5)	0.187
Rx patológica (osteomielitis)	<b>17 (31,4)</b>	<b>52 (46)</b>	<b>0.024*</b>
Eco doppler patológico	<b>29 (53,7)</b>	<b>69 (61,1)</b>	<b>0.05*</b>
Pie izquierdo	25 (46,2)	53 (46,9)	0.412

VARIABLE	Significación(p)	OR	IC 95%
Vasculopatía grave	<b>0,009</b>	<b>2,7</b>	<b>(1,142-6,377)</b>
Supuración	<b>0,004</b>	<b>3,4</b>	<b>(1,331-8,642)</b>

# **6. *DISCUSIÓN***

## **6.1. Epidemiología de la infección de pie diabético en nuestro ámbito.**

En nuestro estudio observamos que las infecciones de úlceras de pie diabético ingresadas en nuestro hospital son más frecuentes en varones (79,6%) como se ha observado en otras series (175), con una media de edad de 62 años y en aquellos pacientes con diabetes de larga evolución (media de 20 años). Además, nuestros pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 17 días de media (rango de 7-27 días), algo más elevada que en otro estudio de un centro de nuestra región que tuvo una estancia media de 11 días (rango 7-35) (175).

Además se ha visto que es considerablemente más frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 (89,2%) y mal control metabólico (Hba1c >7% en dos tercios de la muestra), debido posiblemente a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión (89,4%) y el exceso de peso (52,7% obesidad y 30,5% sobrepeso). También se observa que el tabaquismo, otro factor de riesgo de arterioesclerosis, estaba presente en casi el 50% de los pacientes (38).

Las úlceras infectadas estudiadas son predominantemente digitales (73,1%), mayores de 2 cm (57,5%) y profundas (85,6%). Además el 40 % de las úlceras tenían una posible afectación ósea.

Casi la totalidad de la muestra (90,4%) había sido diagnosticada de neuropatía diabética complicación microvascular que se encuentra en otras series en el mismo porcentaje (174), pero tan solo el 30,5 % de arteriopatía periférica, puntos claves en la fisiopatología del pie diabético. A pesar de este último dato, en la ecografía doppler que se realizó durante el ingreso, se observó que el número de pacientes con compromiso vascular en miembros inferiores objetivado con ecografía doppler, fue mayor (58,8%) porcentaje similar a lo descrito previamente en otros estudios (174), por lo tanto las úlceras más frecuentes fueron aquellas neuroisquémicas, que según estaba recogido en otros estudios oscila entre el 85-90% de los pacientes.

En cuanto al estudio microbiológico de la muestra, observamos que en la mitad de los casos el cultivo fue monomicrobiano y en el resto los patógenos más frecuentes son los cocos gram + y *S. aureus* (36%) con el mayor porcentaje seguido del *Streptococcus B* hemolítico (6,2%).

De todos los ingresos, el 91.2 % presentaba úlceras crónicas como describe Boulton (62) en su serie y dos tercios de ellos habían recibido tratamiento antibiótico los tres meses previos, dato junto con el anterior que se han identificado como de riesgo para el desarrollo de infecciones graves y por microorganismos multirresistente (167). El 64,4% tenían una gravedad moderada según la IDSA y muy grave en el 34,1% de los casos.

En aquellas úlceras más graves, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los bacilos gram negativos seguido del SAMR.

En las muestras recogidas de exudado mediante torunda (51%), los microorganismos más frecuentemente hallados fueron los bacilos gram negativos (44,7%) dato que concuerda con otro estudio de nuestra región (175) seguido de los cocos gram positivos, principalmente *S. aureus*.

En el caso de la biopsia ósea también hubo prevalencia de BGN (36,5%) seguidos del SAMR (24,3%), lo que concuerda con la gravedad de estas úlceras, en este caso los datos difieren del estudio previamente citado, en el que los cocos gram positivos fueron los más frecuentes en la biopsia ósea, esta diferencia posiblemente se deba a que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia ósea no sea tan elevada (175).

El resultado del cultivo microbiológico fue monomicrobiano en 72 casos (43,2%) y polimicrobiano en 95 casos (56,8%), igual que Martínez-Gómez et al (175).

Se hallaron 211 (92,5%) microorganismos aeróbicos, 16 (0,07%) anaerobios y 1 (0,004%) hongo.

Entre los aeróbicos, el más frecuente fue *S. aureus* como en la mayoría de series estudiadas, excepto en algunas zonas como la India en que los bacilos gram negativos son los más frecuentes (174).

A continuación las enterobacterias con *E. coli* a la cabeza (17,6%), y seguido de *P. aeruginosa* (5,3%). Entre los anaerobios, el más frecuente fue *E. cloacae* (7%).

Todos estos datos coinciden con los descritos en la literatura (175), excepto una mayor prevalencia de *E. coli* en nuestra serie frente a *P. aeruginosa*, que es a la inversa en el estudio Martínez-Gómez et al (175)

## **6.2. Factores predictivos de infecciones por *S. aureus* meticilin resistente.**

Dentro de las infecciones por cocos gram positivos, nuestros resultados demuestran una prevalencia del SAMR del 28,1% (47/167), datos que se ajustan a los de otros estudios, en los que la prevalencia oscila entre el 15-30% (176), aunque con datos dispares en países como la India, en que la prevalencia es del 56%, o Polonia (157), donde ésta varía entre 36%-68,4%. Estos porcentajes elevados podrían estar asociados, como discutiremos a continuación, a un mayor número de pacientes portadores de SAMR en frotis nasales.

La presencia de infecciones por SAMR se ha incrementado (150), así en España, la prevalencia en pacientes hospitalizados en 2003 era del 5,3% (178) mientras que 6 años más tarde otro estudio lo cifra en el 12% (14), lo cual puede relacionarse con distintas variables presentes en este tipo de pacientes y que los estudios deben tener en cuenta especialmente al estudiar la prevalencia general de multirresistencias en cada hospital y el patrón de uso de antibióticos.

Si bien diversos estudios corroboran este incremento de la frecuencia de infecciones por SAMR en las úlceras del pie diabético, existe controversia sobre la causa de este incremento, que a veces puede estar relacionado con el tipo de hospital así como con el incremento de su frecuencia en la población general (176) (157).

Así en el estudio de Stanaway (158), se observó que el 58% de los pacientes con infecciones por SARM eran portadores de este microorganismo en el frotis nasal, mientras que sólo un 8% de los pacientes con infecciones de pie diabético sin participación de SARM lo eran, confirmándose la asociación entre portador y desarrollo de infecciones por meticilin resistente en las úlceras de pie diabético.

En nuestro estudio intentamos determinar la influencia de éste y otros factores en el desarrollo de infección por SARM. El análisis estadístico demostró que la vasculopatía periférica, con una OR 2,242 (1,068-4,726), la úlcera profunda (OR 8,563 (1.069-4.727)) y el uso de antibióticos los tres meses previos (OR 2.780 (1.156-6.685)) son los factores predictivos asociados de forma independiente con el desarrollo de infecciones por

SAMR. Nuestro análisis multivariante permite explicar el 71,8% de los casos de infección por SAMR

La presencia de úlcera profunda, es el principal factor que encontramos asociado de forma independiente con infecciones por SAMR, siendo este hallazgo semejante a otros estudios prospectivos (161), aunque Aragón Sánchez et al. no encontraron diferencias significativas entre el grupo de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS) y meticilin resistente en relación con la profundidad de la úlcera, o el uso previo de antibióticos. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el tipo de pacientes incluidos y también con los criterios diagnósticos de úlcera profunda, que no se definen en este último análisis; además no se realizó un estudio multivariante.

En cuanto al uso previo de antibióticos también encontramos división de opiniones; al igual que en nuestro estudio, Tentolouris N et al. (151) encontró que la duración prolongada de la úlcera plantar y el uso previo de antibióticos se asociaban con la infección por SAMR. De la misma manera, Goldstein et al. (179) observaron cómo los pacientes hospitalizados por úlceras de pie diabético que habían recibido previamente antibióticos tenían mayor facilidad para desarrollar infecciones por SAMR.

Sin embargo, Yates C. et al. (155) así como Aragón Sánchez J. et al (156), en sus respectivos estudios, no encontraron influencia del uso previo de antibióticos como factor de riesgo significativo asociado con SAMR, observando como principales factores, la ulceración profunda y crónica y la estancia hospitalaria previa larga.

En relación con la presencia de vasculopatía encontrada como factor independiente asociado a SAMR en nuestro estudio, estos datos no se ajustan a los descritos en los estudios anteriores, donde no encuentran diferencias significativas de vasculopatía entre el grupo de infecciones por SAMS y el grupo de SAMR. Estos defectos pueden posiblemente explicarse por el tipo de pacientes estudiados, área geográfica, mayor prevalencia de tabaquismo, obesidad y microangiopatía (retinopatía) como se observó en el análisis bivariante que no se señala en los estudios previos.

Por todo ello, se precisan estudios que permitan definir con mayor precisión los factores de riesgo asociados a SARM, aunque en nuestra opinión, los factores geográficos y de hábito de estudio de este tipo de pacientes serán los apartados de mayor interés en su producción y su mejor conocimiento.

Además, la estructuración de un programa multidisciplinar de enfoque clínico de estos pacientes sería fundamental en la prevención, diagnóstico y tratamiento más adecuado de estas infecciones y nos posibilitarán una disminución de su morbimortalidad.

### **6.3. Factores predictivos de infecciones por bacilos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido.**

En los últimos años diversas series (177) (151) han puesto de manifiesto la mayor prevalencia de BGN como etiología fundamental de las úlceras de pie diabético oscilando entre el 5.1% y el 51.4% respectivamente.

En ambos estudios, la presencia de BGN productores de BLEE es del 37.5% y 44.7% respectivamente, lo que influye de forma importante en el mayor porcentaje de tratamiento inadecuado, que se traduce a su vez en una estancia más prolongada, elevación de los costes con mayor tasa de morbilidad y posible influencia en la mortalidad.

En nuestra serie, 85 de 167 aislados (el 50%) pertenecen al grupo de BGN y de ellos 17 de 85 (20%) eran BGN con resistencia a cefalosporinas de 3ª generación.

Nuestro análisis multivariante de los factores de riesgo asociados de forma independiente con BGN resistentes a cefalosporinas que explica exactamente el 80,9% de los casos, pone de manifiesto que a diferencia de lo que ocurre con el SAMR, la osteomielitis [OR 6.351 (1.609-25.068)] y el uso previo de antibióticos de amplio espectro como la cefotaxima [OR 5.824 (1.527-22.361)], son los factores que influyen más en la aparición de estas resistencias.

Yates en su serie (155), con el 23% de las infecciones por BGN, encontró la hospitalización y la larga duración de las úlceras como factores relacionados con la presencia de BGN, siendo *Pseudomonas aeruginosa* el microorganismo más común en las úlceras de larga evolución.

Gadepalli R et al. (177) observó que la presencia de osteomielitis, las úlceras >4cm y la neuropatía diabética se asociaron con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a cefotaxima, no así la duración de la úlcera, aunque la duración de la estancia en el hospital sí influían en su desarrollo.

En estos estudios no fue evaluado el uso previo de antibióticos como factor de riesgo, pero es lógico pensar que influyen en su aparición.

En nuestros estudios no encontramos relación entre el control glucémico y las infecciones multirresistentes ya que la presencia de estos está en relación con un conjunto de factores que va a depender especialmente de factores geográficos y los hábitos y procedimientos terapéuticos.

La osteomielitis, presente en el 30% de los casos, se considera como una expresión de la gravedad y evolución tórpida de estas infecciones en diversos grupos de pacientes. Además otras comorbilidades también se relacionan, como el tabaquismo, cardiopatía, enfermedad arterial periférica, obesidad, insuficiencia renal crónica etc.

El diagnóstico precoz de estas infecciones puede significar un apoyo considerable para mejorar la calidad de vida de esos pacientes al disminuir su morbilidad, aunque en las infecciones multirresistentes no se ha encontrado que influyan significativamente en su peor pronóstico, pero precisan mayor número de procedimientos quirúrgicos.

## 6.4. Factores pronóstico de amputación

Las infecciones de las úlceras de pie diabético representan una de las principales complicaciones médicas de la diabetes, con una elevada morbilidad y mortalidad que varía según los países.

La amputación constituye la expresión más significativa del fallo del tratamiento médico, con una mortalidad que oscila entre el 20,5% y el 70% (180).

El 70-80% de las amputaciones no traumáticas están precedidas por úlceras de pie diabético (181). En un estudio multicéntrico (182) se observó que hasta el 35,3% de las úlceras presentaban enfermedad arterial periférica, lo cual contribuye al desarrollo de infecciones más severas y extensas, lo que conlleva mayor riesgo de mortalidad y amputaciones.

Ante esta problemática hemos estudiado los factores pronósticos asociados con amputaciones con el objetivo de estructurar medidas que posibiliten su mejor manejo y prevención.

En nuestro estudio, la presencia de vasculopatía grave (OR 2,7) y la supuración (OR 3,4) son los factores que se asociaron de forma independiente y significativa con la necesidad de amputación.

Diversos estudios (183) (184) observan la presencia de vasculopatía entre un 35.5% y 70% de aquellos pacientes que precisan amputación, datos superponibles a los de nuestro estudio; estos concluyen que la isquemia asociada a las infecciones supone un riesgo de amputación mayor que en el caso de úlceras sin evidencia de isquemia .

La asociación entre la supuración y el riesgo de amputación, no se observa en el resto de estudios, probablemente en relación con un problema metodológico de clasificación de las úlceras donde no se señala la presencia o no de supuración.

Así, Barberán encuentra la úlcera grado 4 de Wagner asociada independientemente (20 veces más) con amputación, pero no cita la supuración, que en nuestro análisis multivariante es más significativa que la úlcera profunda (P=0,018), en posible relación con la duración más larga de la úlcera y otros factores sobreañadidos.

Al igual que otros autores, encontramos otros factores asociados significativamente al riesgo de infección en el estudio bivariante, tales como la presencia de nefropatía ( $p=0,022$ ) y la presencia de osteomielitis ( $p=0,024$ ).

En contraste con estos otros estudios no encontramos sin embargo una mayor frecuencia en relación con el mal control metabólico.

La predicción de amputación en nuestro análisis fue del 70,7% por el método de la regresión logística, lo cual es semejante al 76,9% señalado por Barberán quien encontró que la úlcera de Wagner grado 4 o 5, obstrucción vascular periférica y elevación de VSG eran los factores independientes asociados a la amputación.

Ante estos resultados podemos señalar que la amputación es el punto final de las infecciones del pie diabético, y representa un marcador negativo de la calidad asistencial en estos pacientes.

La elevada tasa de amputaciones va a depender de diversos factores como la prevalencia de enfermedad, presentación tardía, manejo inadecuado y puede reducirse con un cirujano de gran experiencia en este campo y la corrección de un tratamiento conservador inadecuado.

El conocimiento de estos factores predictivos en nuestro estudio, la obstrucción vascular, la supuración y las úlceras graves, son de gran importancia en la mejoría del enfoque clínico terapéutico de estos pacientes, ya que en líneas generales el manejo de esos procesos está basado más en opiniones que en hechos científicos.

Por tanto, en los últimos años diversos grupos de estudio de estas infecciones han elaborado programas y guías de diagnóstico y tratamiento que se han traducido en protocolos consensuados médico-quirúrgicos con el objetivo de disminuir el aumento de amputaciones, una mejora de calidad de la asistencia y los costes.

# **7. CONCLUSIONES**

- **Estudio descriptivo.** Hemos estudiado 167 pacientes por infecciones de úlcera de pie diabético con una edad media de 62 años y con diabetes tipo 2 mayoritariamente. Las úlceras más frecuentes son crónicas, de más de 2 cm de diámetro y profundas, en las cuales el microorganismo más frecuentemente hallado es *S. aureus* seguido de *E. coli* y *P. aeruginosa* en las más graves.
- **Estudio predictivo.** Como factores predictivos asociados de forma independiente a las infecciones por *S. aureus* meticilin resistente encontramos la vasculopatía periférica, el uso previo de antibiótico y las úlceras profundas. En el caso de los bacilos gram negativos productores de BLEE, encontramos asociados de forma independiente la afectación ósea y el uso previo de antibióticos.
- **Estudio pronóstico.** Como factores pronósticos asociados de forma independiente a la amputación encontramos la vasculopatía grave y la supuración prolongada de la úlcera.

### **Corolario.**

Las infecciones de pie diabético son una complicación habitual por lo que es preciso estructurar programas multidisciplinares para optimizar su tratamiento y poder así reducir las amputaciones, la mortalidad y los costes.

# **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Joslin Elliott Proctor. Ronald Kahn C. , C. Weir G., L. King G., M. Jacobson A., C. Moses A., J. Smith R. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Boston (MA): Linnincott Williams & Wilkins; 2006.
2. Apelqvist J., Bakker K., van Houtum W.H., Schaper N.C. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot:based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) prepared by the international Working group on the diabetic foot. Diabetes Metab. Res. Rev. 2008 Junio; Supl. 1(24): p. S181-7.
3. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005 Nov; 366(9498): p. 1719-24.
4. Lavery L.A., Armstrong D.G., Murdoch D.P., Peters E.J., Lipsky B.A. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin. Infect. Dis. 2007 Abril; 4(44): p. 562-5.
5. J., Apelqvist. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Endocrine. 2012 Junio; 3(41): p. 384-97.
6. Renato Pascale, Mario Vitale, Pio Zeppa, Enrico Russo, Silvano Esposito. Il piede diabético: definizioni. Le infezioni in Medicina. 2012; 20(Suppl. 1): p. 5-7.
7. Soriguer F., Goday A., Bosch-Comas A., Bordiú E., Calle-Pascual A.L., Carmena R., et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes.es Study. Diabetología. 2011 Jan; 55(1): p. 88-93.
8. Serra Majem L., Ribas Barba L., Aranceta Bartrina J., Pérez Rodrigo C., Saavedra Santana P., Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Medicina Clin (Barc). 2002 Oct; 121(19): p. 725-32.
9. Ruiz Ramos M., Escolar-Pujolar A., Mayoral-Sánchez E., Corral-San Laureano F., Fernández-Fernández I. Mellitus diabetes in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. Gac Sanit. 2006; 20(Suppl.1): p. 15-24.
10. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. In Diabetes in America. 2nd ed. MI Harris CCaMS, editor. Washington DC: US Government Printing office; 1995.

11. Frykberg RG, Habershaw GM, Chrzan JS. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv wound care*. 1999 Apr; 12(3): p. 139-41.
12. Moss SE, Klein R, Klein B. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med*. 1992; 3(152): p. 610-6.
13. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM. Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998; 21(7): p. 1071-5.
14. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. Washington DC: US Government Printing Office; 1995.
15. Association, American Diabetes. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Jan; 23(Suppl.1): p. 555-6.
16. Tébar Massó J., Gómez Gómez J. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del paciente diabético con infección en los pies. *Pie diabético*. *Endocrinol Nutr*. 2006 Oct; 53(Suppl.2).
17. Services, US department of Health and Human. Diabetes Surveillance. Atlanta:, Centers for disease Control and prevention; 1997.
18. Association., American Diabetes. Diabetes facts and Figures. Alexandria (VA): American Diabetes Association; 2000.
19. Association, American Diabetes. Vital statistics. Alexandria (VA):, American Diabetes Association; 1996.
20. Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenstrom A. Long term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop*. 1998 May; 350(35): p. 149-58.
21. Aragón Sánchez J, García Rojas A, Lázaro Martínez JL, Quintana Marrero Y, Maynar Moliner M, Rabellino M, et al. Epidemiology of diabetes-related lower extremity amputations in Gran Canaria. *Diabetes Res Clin Prac*. 2009 Oct; 86(1).
22. Mundet X, Pou A, Piquer N, Sanmartin MI, Tarruella M, Gimbert R et al. Prevalence and incidence of chronic complications and mortality in a cohort of type 2 diabetic patients in Spain. *Prim Care Diabetes*. 2008 Sept; 2(13): p. 135-40.

23. (AEC), Asociación Española de Cirujanos; (SEACV), Sociedad Española de Angiología y Cirugía vascular; (SEMI), Sociedad Española de Medicina Interna; (SEQ), y Sociedad Española de Quimioterapia. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie diabético. *Rev Esp Quimioterap.* 2007 Mar; 20(1): p. 77-92.
24. Aguillo E, Calvo F, Carramiñana F. Enfermedad cardiovascular en la diabetes. In *Diabetes Gdtddmyecdlsed. Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.* Barcelona: Mayo; 2006. p. 3-22.
25. R., Klein. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 1995 Feb; 18(2): p. 258-68.
26. Velarde MS., Prado MM, Carrizo TR., Abregú AV, Sánchez SS. Evaluación de disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2. *Act Bioquím Clín Latinoam.* 2007 Oct; 41(4).
27. Creager M. A., Lüscher T. F, Cosentino F., Beckman J. A. Diabetes and vascular disease pathophysiology, Clinical consequences and Medical therapy. *Circulation.* 2003 Sep; 108(13): p. 1655-61.
28. Arnal J.-F., Dinh-Xuanb A.T., Pueyoc M., Darbladea B., Ramia J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999 Jul; 55(8-9): p. 1078-87.
29. Furchgott R. F., Zawadski J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980 Nov; 228(5789): p. 373-6.
30. Boucher J. L., Moali C., Tenu J. P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999 Jul; 55(8-9): p. 1015-28.
31. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000 Apr; 101(18): p. 2149-53.
32. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis

- factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000 May; 101(18): p. 2149-53.
33. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001; 103: p. 491-5.
  34. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto et al. Circulation adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997 Dec; 96(12): p. 4219-25.
  35. L., Nguyen. Percutaneous treatment of peripheral vascular disease: The role of diabetes and inflammation. *J Vasc Surg*. 2007 Jun; 45(Suppl A): p. 149-57.
  36. Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother*. 2004 Sept; 38(9): p. 1500-8.
  37. Lüscher T F., Creager M A., Beckman J A., Cosentino F. Diabetes and Vascular disease Pathophysiology, clinical consequences and Medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003 Sept; 108(13): p. 1655-61.
  38. Guindo J. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009 Dec; 9: p. 11-17.
  39. R, Jaff M. Lower extremity arterial disease. Diagnostic aspects. *Cardiol Clin*. 2002 Nov; 20(4): p. 491-500.
  40. Setacci C, Ricco JB, Apelqvist J et al. Management of critical limb ischemia and diabetic foot. Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Dec; 42(Suppl.2): p. 1-3.
  41. Valdivielso, J.M. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología*. 2011 Nov; 31(2).
  42. Fontaine R, Kieny R, Gangloff JM. Long-term results of restorative arterial surgery in obstructive diseases of the arteries. *J Cardiovasc Surg*. 1964 Nov-Dec; 5: p. 463-72.
  43. Fontaine R, Kieny R, Gangloff JM. Long-term results of restorative arterial surgery in obstructive diseases of the arteries. *J Cardiovasc Surg*. 1964; 5: p. 463-8.

44. Guindo J, MRM,GG,PJ,BP. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009; 9: p. 11-17.
45. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux BB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004; 109: p. 733-9.
46. Heintz SE, Bone GE, Slaymaker EE. Value of arterial pressure measurements in the proximal and distal part of the thigh in arterial occlusive disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1978 Mar; 146(3): p. 337-43.
47. Kohler TR, Nance DR, Cramer MM, Vandenburghe N, Strandness DE Jr. Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: A prospective study. *Circulation.* 1987 Nov; 76(5): p. 1074-80.
48. Whelan JF, Barry MH, Moir JD. Color flow Doppler ultrasonography: comparison with peripheral arteriography for the investigation of peripheral vascular disease. *J Clin Ultrasound.* 1992 Jul-Aug; 20(6): p. 369-74.
49. Goldman CK, Chi YW. Magnetic resonance, computed tomographic and angiographic imaging of peripheral arterial disease. In Mohler ER JM, editor. *Peripheral arterial disease.* Philadelphia; 2008. p. 53-72.
50. Logerfo FW CJ. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N. Engl J Med.* 1984 Dec; 311(25): p. 1615-19.
51. Jennings PE, Barnett AH. New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy. *Diabetic Med.* 1988 Mar; 5(2): p. 111-7.
52. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravemboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1994 Jul; 37(7): p. 643-50.
53. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In Dyck PJ TP. *Diabetic neuropathy.* Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 255-278.
54. Group, DCCT Research. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995 Apr; 122(8): p. 561-8.

55. JD, Ward. Improving the prognosis in type 2 diabetes: diabetic neuropathy is in trouble. *Diabetes Care*. 1999 Mar; 22(Suppl 2): p. 84-8.
56. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999 Sept; 22(9): p. 1479-86.
57. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan; 352(4): p. 341-50.
58. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct; 29(10): p. 2282-8.
59. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol*. 1994 Sep; 36(3): p. 408-15.
60. Tesfaye S, Malik R, Harris N et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia*. 1996 Mar; 39(3): p. 329-35.
61. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Chalk CH, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci*. 2001 Aug; 189(1-2): p. 3-5.
62. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004 Jun; 27(6): p. 1458-86.
63. Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM, Liuzzi FJ et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 1992 Dec; 15(12): p. 1926-75.
64. Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M, Yilmaz A, Kusterer K, Haak T. The effect of alpha-lipoic on the neurovascular reflex are in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res*. 1999 Jul; 58(1): p. 28-34.

65. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002 Aug; 45(8): p. 1085-96.
66. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006 Feb; 29(2): p. 340-4.
67. Sommer TC, Lee TH. Charcot foot: the diagnostic dilemma. *Am Fam Physician*. 2001 Nov; 64(9): p. 1591-8.
68. Beltran J, Campanini DS, Knight C, Calla M. The diabetic foot: magnetic resonance imaging evaluation. *Skeletal Radiol*. 1990; 19(1): p. 37-41.
69. Pozzilli P, Leslie RDG. Infections and diabetes. Mechanisms and prospects of prevention. *Diabet Med*. 1994 Dec; 11(10): p. 935-41.
70. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*. 1992 Feb; 15(2): p. 256-60.
71. Balasubramanyam M, Premanand C, Mohan V. The lymphocyte as a cellular model to study insights into the pathophysiology of diabetes and its complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Apr; 958: p. 399-402.
72. Orié NN, Zidek W, Tepel M. *Am J Hypert*. Reactive oxygen species in essential hypertension and noninsulin-dependent diabetes mellitus. 1999 Dec; 12(12): p. 1169-74.
73. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus. Analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab*. 1992 May-Jun; 18(3): p. 187-201.
74. Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, Masurel N, Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, Masurel N. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1992 Feb; 19(2): p. 77-80.
75. I., Faris. Mechanisms for the development of foot lesions. In ed. FI. *The management of the Diabetic Foot*. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1991. p. 5-8.

76. ME., Edmonds. The neuropathic foot in diabetes. Part I: Blood. *Diabet Med.* 1986 Mar; 3(2): p. 111-5.
77. Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabet Med.* 1995 Apr; 12(4): p. 298-301.
78. Purewal TS, Goss DE, Watkins PJ, Edmonds ME. Lower limb pressure in diabetic neuropathy. *Diabetes care.* 1995 Mar; 18(3): p. 377-81.
79. Baumhauer JF, O'Keefe RJ, Schon LC, Pinzur MS. Cytokineinduced osteoclastic bone resorption in charcot arthropathy: An immunohistochemical study. *Foot Ankle Int.* 2006 Oct; 27(10): p. 797-800.
80. ME., Edmonds. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. In Connor H BAWJ. *The foot in diabetes.* Chichester: Wiley & Sons; 1987. p. 121-33.
81. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med.* 1986 Jul-Aug; 3(4): p. 335-337.
82. BE., Sumpio. Foot ulcers. *N Engl J Med.* 2000 Sep; 14(343): p. 787-93.
83. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. *Diabetes Care.* 1998 May; 21(5): p. 987-91.
84. MacFarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of the diabetic foot ulcers: The S(AD) SAD System. *The diabetic foot.* 1999; 2(4): p. 123-31.
85. Apelqvist J., Bakker K., van Houtum W.H., Schaper N.C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 May-Jun; 24(Suppl. 1): p. 181-7.
86. B.A, Lipsky. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(Suppl. 2): p. 104-14.
87. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes.* 2013 Mar; 62(3): p. 923-30.

88. Alcalá Martínez-Gómez D, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo Albasini JL. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Jun; 27(6).
89. Lipski BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun; 39(7): p. 885-910.
90. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr; 48(7): p. 888-93.
91. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents. *J Clin Microbiol*. 2007 Sept; 45(9): p. 2819-28.
92. Sotto A, Richard J-L, Jourdan N, Combescure C, Bouziges N, Lavigne J-P. Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2007 Aug; 30(8): p. 2051-6.
93. Sotto A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Schuldiner S, Bouziges N, et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2010 Oct; 53(10): p. 2318-24.
94. Joseph WS, Lipsky BA. Medical therapy of diabetic foot infections. *J Vasc Surg*. 2010 Sep; 52(Suppl 3): p. 67-71.
95. Sotto A, Lina G, Richard JL, Combescure C, Bourg G, Vidal L, et al. Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care*. 2008 Dec; 31(12): p. 2318-24.
96. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs*. 2010 Oct; 70(14): p. 1785-97.
97. Nitzan O, Low M, Lavi I, Hammerman A, Klang S, Raz R. Variability in outpatient antimicrobial consumption in Israel. *Infection*. 2010 Feb; 38(1): p. 12-18.

98. Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, Vo L, Hyde L, Weigelt JA. Skin and soft tissue infections in hospitalized patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia*. 2010 May; 53(5): p. 563-8.
99. Rawat V, Singhai M, Kumar A, Jha PK, Goyal R. Bacteriological and resistance profile in isolates from diabetic patients. *N. Am. J. Med. Sci*. 2012 Nov; 4(11): p. 563-8.
100. Vinodkumar CS, Hiresave S, Kandagal, Giriyaal B, Bandekar N. Metallo- $\beta$  lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and its association with diabetic foot. *Indian J. Surg*. 2011 Aug; 73(4): p. 291-4.
101. SPILF. Management of diabetic foot infections. *Med Mal Infect*. 2007 Jan; 37(1): p. 1-25.
102. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab*. 2008; 34(2): p. 87-95.
103. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2000 Nov; 17(11): p. 814-5.
104. Ratliff C, Rodeheaver G. Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds. *Wounds*. 2002; 14(9).
105. Powlson A.S., Coll A.P. The treatment of diabetic foot infections. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010 Nov; 65(Suppl. 3).
106. B.A., Lipsky. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 39(Suppl.2): p. 104-114.
107. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In al MGe. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1322.
108. Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun; 24(Suppl. 1): p. 145-61.
109. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995 Feb; 299(7): p. 806-13.

110. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA*. 2008 Septiembre; 299(7): p. 806-13.
111. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug; 47(4): p. 519-27.
112. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun; 54(12): p. 132-73.
113. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Urbančič-Rovan V, Jeffcoate WJ. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Febrero; 28(Suppl.1): p. 163-78.
114. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007 Jan; 167(2): p. 125-32.
115. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med*. 1999; 16(9): p. 767-71.
116. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg*. 1999; 178(5): p. 399-402.
117. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg*. 2001; 88(1): p. 4-21.
118. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med*. 1996; 13(2): p. 156-9.
119. Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy*. 1992; 38(4): p. 275-80.

120. Foster AVM, Bates M, Doxford M, Edmonds ME. Should oral antibiotics be given to “clean” foot ulcers with no cellulitis? In Abstract International Working Group on the Diabetic Foot. :Noordwijkerhout, Netherlands. 1999..
121. Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper S, et al. Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(2): p. 135-42.
122. Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper et al. Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(2): p. 135-42.
123. Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Sep; 39(9): p. 2161-3.
124. Raymakers JT, Houben AJ, van der Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med.* 2001 Mar; 18(3): p. 229-34.
125. Sarky, el Sherif el. Local intravenous therapy in chronic inflammatory and vascular disorders of the foot. *Int Surg.* 1997 Apr-Jun; 82(2): p. 175-81.
126. de Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A, Stecca C, Dal Pizzol V, Fallani S, Periti. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Dec; 37(12): p. 2693-8.
127. Dorigo B, Cameli AM, Trapani M, Raspanti D, Torri M, Mosconi G. Efficacy of femoral intra-arterial administration of teicoplanin in gram-positive diabetic foot infections. *Angiology.* 1995 Dec; 46(2): p. 1115-22.
128. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov; 49(10): p. 1541-9.
129. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan; 24(1).

130. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005 Nov; 366(9498): p. 1695-703.
131. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2008 Apr; 31(4): p. 637-42.
132. Peters EJ, Lavery LA, Urbancic V, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb; 28(Suppl.1): p. 142-62.
133. Roeder B, Van Gils CC, Maling S. Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2000 Mar; 39(2): p. 124-30.
134. Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K. Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop*. 1998; 22(4): p. 247-51.
135. Bevilacqua N, Rogers L, Armstrong D. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun; 24(Suppl.1): p. 81-3.
136. Fisher T, Scimeca C, Bharara M, Mills Sr JL, Armstrong DG. A step-wise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Vasc Surg*. 2010 Sept; 52(Suppl.3): p. 725-755.
137. Zgonis T, Stapleton J, Roukis T. Advanced plastic surgery techniques for soft tissue coverage of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2007 Jul; 24(3): p. 547-68.
138. Lipsky B, Berendt A, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun; 117(Suppl.1): p. 212-238.
139. Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg*. 2010 Feb; 51(2): p. 476-86.
140. Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs*.

2007; 67(2): p. 195-214.

141. Lee SS, Chen CY, Chan YS, Yen CY, Chao EK, Ueng SW. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot infection. *Chang Gung Med J.* 1997 Mar; 20(1): p. 17-22.
142. DJ., Bakker. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000 Sep-Oct; 16(Suppl.1): p. 55-8.
143. Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care.* 2000 Oct; 23(10): p. 1551-5.
144. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, et al. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect.* 2009 Feb; 10(1): p. 21-8.
145. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 2005 Apr; 189(4): p. 462-6.
146. Rubio C, Gil J, Gómez-Lus R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. In Gómez J GM. *Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos.* Madrid: Ergon; 2006. p. 27-36.
147. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Apr; 16(2): p. 103-24.
148. Rozgonyi F, Kocsis E, Kristof K et al. Is MRSA more virulent than MSSA? *Clin Microbiol Infect.* 2007 Sept; 13(9): p. 843-5.
149. Ho PL, Chuang SK, Choi YF, et al. Community-associated methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: skin and soft tissue infections in Hong Kong. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Jul; 61(3): p. 245-50.
150. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med.* 2003 Feb; 20(2): p. 159-61.
151. Tentolouris N, Petrikos G, Vallianou N, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clin Microbiol*

- Infect. 2006; 12(2): p. 186-9.
152. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med.* 2004; 21(7): p. 710-5.
153. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008; 34(1): p. 363-9.
154. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabet Metab.* 2008 Sep; 34: p. 363-9.
155. Yates CJ, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, et al. Wound chronicity, inpatient care and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009 Oct; 32(10): p. 1907-9.
156. Aragon-Sanchez FJ, Lazaro-Martinez JL, Quintana-Marrero Y. et al. Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med.* 2009 May; 26(5): p. 552-5.
157. Galkowska H, Podbielska A, Olszewski WL, et al. Epidemiology and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in patients with diabetic foot ulcers: focus on the differences between species isolated from individuals with ischemic vs. neuropathic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 May; 84(2): p. 187-93.
158. Stanaway S, Johnson D, Moulik P, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jan; 75(1): p. 47-50.
159. Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Jun; 80(3): p. 344-5.
160. Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Armstrong DG. Outcome of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia.* 2008 Nov; 51(11): p.

1962-70.

161. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, Lavigne JP. Risk factors and healing impact of multidrug resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008; 34: p. 363-9.
162. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JL, Lin CB, Neo S, Sim EJ. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complicat.* 2008 Mar-Apr; 22(2): p. 77-82.
163. Nather A, Bee CS, Huak CY, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications.* 2008 Mar-Apr; 22(2): p. 77-82.
164. Du b, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D. Extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2002 Dec; 28(12): p. 1718-23.
165. Valerio K MDTMRGCR. Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Revista Venezolana de Endocrinología y Nutrición.* 2012; 10.
166. al. ACCe. Neuroartropatía de Charcot. *Reumatol Clin.* 2005;(1).
167. Eleftheriadou I TNAVJEB. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Diabetic Foot Infections. *Drugs.* 2010; 14(70).
168. Rubio Miguel A., Salas-Salvadó J., Barbany M., Moreno B., Aranceta J. et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención quirúrgica. *Rev Esp Obes.* 2007;; p. 7-48.
169. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R.. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004; 27: p. 2540-2553.
170. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: p. 139-147.
171. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: p. 373-83.

172. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteraemia. Etiology and ecology. Arch Intern Med. 1962; 110: p. 847-855.
173. Winston DJ MWYLea. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. Am J Med. 1980; 69: p. 255-61.
174. Blanes JI, Clará A., Lozano A., Alcalá D, Doiza E., Merino R. et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones. Angiología. 2012; 64(1): p. 31-59.
175. Martinez-Gómez Alcalá D., Ramirez Almagro C., Campillo Soto A., Morales-Cuenca G., Aguayo-Albasini JL. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(6): p. 317-321.
176. Eleftheriadou I., Tentolouris N., Argiana V., Jude E., Boulton A.J.. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in diabetic foot infections.. Drugs. 2010; 70(14).
177. Gadepalli R DBSV,KA,AAC,ea. A clinic-microbiological Study of Diabetic Foot Ulcers in an Indian Tertiary Care Hospital. Diabetes care. 2006 Aug; 29(8).
178. Candel Gonzales FJ AMMMMDAGRFCICAea. Infections in diabetic foot ulcers. Eur J Intern Med. 2003;(14).
179. Goldstein EJ CDNC. Diabetic foot infections: bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. Diabetes Care. 1996; 19(6): p. 638-41.
180. Ruiz Ramos M., Escolar-Pujolar A., Mayoral-Sánchez E., Corral-San Laureano F., Fernández-Fernández I. Gac Sanit. 2006; 20(Suppl 1): p. 15-24.
181. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection program. Diabetic Medicine. 1998; 15: p. 80-4.
182. Vishwanathan V, Kumpatla S. Pattern and causes of amputation in diabetic patients-a multicentric study from India. Journal of the Association of Physicians of India. 2011; 59: p. 148-51.
183. Barberán J, Granizo J-J, Aguilar L, Alguacil R, Sainz F, et al. Predictive model of short-term amputation during hospitalization of patients due to acute diabetic foot infections.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(10): p. 680-684.

184. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Barbano P, et al. Change in Major Amputation Rate in a Center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: Prognostic Determinants for Major Amputation. *Journal of Diabetes and Its Complications.* ; 12: p. 96-102.