

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio de las características clínicas, microbiológicas e  
histológicas en pacientes con úlcera de pie diabético  
complicado con osteomielitis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**José Luis García Klepzig**

Directores

David Martínez Hernández  
Juan Vicente Beneit Montesinos  
Elpidio Calvo Manuel

**Madrid, 2015**



**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

---

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
MICROBIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS EN  
PACIENTES CON ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO  
COMPLICADO CON OSTEOMIELITIS.**

---

**TESIS DOCTORAL**

**JOSÉ LUIS GARCÍA KLEPZIG**

**Madrid, 2015**



**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

---

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
MICROBIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS EN  
PACIENTES CON ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO  
COMPLICADO CON OSTEOMIELITIS.**

---

**TESIS DOCTORAL**

**JOSÉ LUIS GARCÍA KLEPZIG**

**Madrid, 2015**





**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

---

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
MICROBIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS EN  
PACIENTES CON ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO  
COMPLICADO CON OSTEOMIELITIS.**

---

**TESIS DOCTORAL**

**JOSÉ LUIS GARCÍA KLEPZIG**

**Directores:**

**Dr. David Martínez Hernández**

**Dr. Juan Vicente Beneit Montesinos**

**Dr. Elpidio Calvo Manuel**

**Madrid, 2015**



**A mi abuelo José Luis.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

A los directores de esta tesis, por su confianza, apoyo y consejos constantes e incondicionales.

A José Luis Lázaro Martínez, Esther García Morales y Carmen García Carrión por las continuas facilidades prestadas para que esta tesis pudiera llevarse a cabo con éxito y por ser fuente de motivación para el crecimiento personal y profesional

A Pedro Chana Valero, Irene Sanz Corbalán y Yolanda García Álvarez por ayudar a facilitar la labor diaria, no sólo en la realización de esta tesis, sino en el día de la actividad conjunta.

A mi familia por ser una referencia personal, por el apoyo diario, por el aliento en los momentos más duros y por crear siempre un fondo de tranquilidad.

A Jana por compartir conmigo los buenos y malos momentos del día a día y por ser mi luz en los momentos de mayor oscuridad.

A mis amigos Edu, Jaime, Carlos y Jörn por ser mis hermanos en la vida.

Al servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos de Madrid por haber contribuido a mi formación médica y docente.

A la Clínica Universitaria de Podología y a todo su personal sanitario, administrativo y de servicios por su ayuda, disponibilidad y amabilidad diarias.

A los pacientes, ya que ellos son la principal motivación en nuestro día a día.

A todas las persona que de un modo u otro, directa o indirectamente han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral.

A todos: MUCHAS GRACIAS.

## INDICE:

### A. THESIS SUMMARY.

### B. DESARROLLO DE CONTENIDOS.

#### 1. INTRODUCCION

1.1.	Definición, clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus.....	8
1.1.1.	Definición de Diabetes Mellitus.....	9
1.1.2.	Clasificación de la Diabetes Mellitus.....	9
1.1.3.	Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus.....	12
1.2.	Epidemiología, importancia y costes de la Diabetes Mellitus.....	13
1.2.1.	Situación actual a nivel global.....	13
1.2.2.	Situación actual en España.....	15
1.3.	Complicaciones de la Diabetes Mellitus.....	16
1.3.1.	Complicaciones microvasculares.....	16
1.3.1.1.	Retinopatía diabética.....	16
1.3.1.2.	Nefropatía diabética.....	17
1.3.2.	Complicaciones macrovasculares.....	18
1.3.2.1.	Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.....	18
1.3.2.2.	Enfermedad vascular periférica.....	19
1.3.3.	Neuropatía diabética.....	29
1.3.4.	Síndrome del pie diabético.....	33
1.3.4.1.	Concepto y fisiopatología.....	33
1.3.4.2.	Importancia y costes.....	35
1.3.4.3.	Clasificación de las úlceras del pie diabético.....	36
1.3.4.4.	Tratamiento del pie diabético.....	40
1.4.	La infección en el pie diabético.....	40
1.4.1.	Definición del pie diabético infectado.....	40
1.4.2.	Epidemiología e impacto socioeconómico de la infección del pie diabético.....	42
1.4.3.	Fisiopatología de la infección en el pie diabético.....	43
1.4.4.	Clasificación de las infecciones en el pie diabético.....	44
1.4.5.	Principales microorganismos implicados en las infecciones del pie diabético.....	48
1.4.5.1.	Principales microorganismos de manera general.....	48
1.4.5.2.	Papel de microorganismos específicos.....	49
1.4.6.	Diagnóstico de la infección en el pie diabético.....	60
1.4.7.	Tratamiento de la infección en el pie diabético.....	66

1.4.7.1.	Tratamiento médico del pie diabético infectado.....	67
1.4.7.2.	Tratamiento quirúrgico del pie diabético infectado.....	75
1.4.7.3.	Otros tratamientos.....	79
1.5.	Osteomielitis.....	80
1.5.1.	Concepto y tipos de Osteomielitis.....	80
1.5.2.	Prevalencia de la osteomielitis en pacientes con úlceras de pie diabético.....	80
1.5.3.	Clasificación de la osteomielitis.....	80
1.5.4.	Fisiopatología de la osteomielitis en el pie diabético infectado.....	82
1.5.5.	Principales agentes etiológicos en a osteomielitis en pacientes con pie diabético infectado.....	83
1.5.6.	Clínica y diagnóstico de la osteomielitis en pacientes con pie diabético infectado.....	84
1.5.7.	Tratamiento de la osteomielitis en pacientes con pie diabético infectado.....	90
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>95</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>97</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>99</b>
<b>5.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>101</b>
5.1.	Descripción del estudio.....	102
5.2.	Población de estudio.....	102
5.3.	Método.....	104
5.3.1.	Registro de datos.....	104
5.3.2.	Recogida y procesamiento de material para estudio histopatológico.....	107
5.3.3.	Recogida de muestras biológicas.....	109
5.3.4.	Procesamiento y cultivo de muestras biológicas.....	110
5.3.5.	Cura local de la lesión.....	111
5.4.	Análisis estadístico.....	113
5.5.	Descripción demográfica de la muestra.....	114
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>124</b>
6.1.	Descripción y análisis de los microorganismos específicos aislados en las muestras de tejido blando y óseo de pacientes con pie diabético complicado con osteomielitis.....	125
6.1.1.	Cultivo de úlceras.....	125
6.1.1.1.	Descripción general.....	125
6.1.1.2.	Distribución de los diferentes tipos de <i>Staphylococcus</i> .....	126
6.1.1.3.	Distribución de los microorganismos gram negativos.....	128
6.1.2.	Cultivo óseo	

6.1.2.1.	Descripción general.....	129
6.1.2.2.	Distribución de los diferentes tipos de <i>Staphylococcus</i> .....	131
6.1.2.3.	Distribución de los microorganismos gram negativos.....	133
6.2.	Relación entre el resultado de la tinción de gram llevada a cabo en las muestras tisulares y los diferentes aspectos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.....	135
6.2.1.	Análisis de tejido obtenido de la úlcera.....	135
6.2.1.1.	Análisis de la relación entre la tinción de gram y variables clínicas relacionadas con el control de la enfermedad de base.....	135
6.2.1.2.	Relación entre el sexo y la tinción de gram.....	136
6.2.2.	Análisis de las muestras obtenidas de tejido óseo.....	137
6.2.2.1.	Análisis de la relación entre la tinción de gram y variables clínicas relacionadas con el control de la enfermedad de base.....	137
6.2.2.2.	Relación entre el sexo y la tinción de gram.....	138
6.3.	Relación entre las diferentes comorbilidades presentadas por los pacientes incluidos en el estudio y el resultado de la tinción de gram...138	
6.3.1.	Análisis de la relación en muestras obtenidas de tejido ulcerado...138	
6.3.2.	Análisis en muestras de tejido óseo.....	142
6.4.	Relación entre el tipo histológico de osteomielitis y la tinción de gram.146	
6.4.1.	Análisis de la relación en tejido ulcerado.....	146
6.4.2.	Análisis de la relación en tejido óseo.....	148
6.5.	Análisis de la infección por <i>Staphylococcus aureus meticilín resistente (MRSA)</i> .....	150
6.5.1.	Análisis de la relación entre la situación clínica global de los pacientes y la infección por MRSA.....	150
6.5.1.1.	Valoración de la relación tras obtener cultivo de úlcera.....	150
6.5.1.2.	Valoración de la relación tras obtener cultivo óseo.....	151
6.5.2.	Relación del sexo y de las diferentes comorbilidades que presentan los pacientes incluidos en el estudio con la infección por MRSA.....	152
6.5.2.1.	Estudio de la relación en muestras obtenidas de tejido ulcerado.....	152
6.5.2.2.	Estudio de la relación en muestras obtenidas de tejido óseo.....	156
6.5.3.	Relación entre el tipo histológico de osteomielitis y la infección por MRSA.....	161
6.5.3.1.	Análisis de la relación a partir de cultivos de úlcera.....	161
6.5.3.2.	Análisis a partir de cultivos óseos.....	163
6.5.4.	Análisis de la relación entre diferentes localizaciones de la afectación y la infección por MRSA.....	164
6.5.4.1.	Estudio de la relación en base a cultivos de la úlcera.....	164

6.5.4.2.	Estudio de la relación en base a los cultivos óseos.....	165
6.5.5.	Relación de la presencia o no de signos clásicos de infección con la infección por MRSA.....	166
6.6.	Análisis de la infección por otros microorganismos de interés.....	167
6.6.1.	Estudio de la infección por <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	168
6.6.1.1.	Relación entre los antecedentes cardiovasculares previos y la infección ósea por <i>S.epidermidis</i> .....	168
6.6.1.2.	Relación entre el estado vascular y la infección ósea por <i>S.epidermidis</i> .....	168
6.6.1.3.	Relación entre el tipo histológico de osteomielitis y la infección por <i>S.epidermidis</i> .....	169
6.6.1.4.	Relación entre el uso o no de antibiótico previo y la infección por <i>S.epidermidis</i> .....	170
6.6.1.5.	Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la infección por <i>S.epidermidis</i> .....	171
6.6.2.	Estudio de la infección por <i>Pseudomonas spp.</i> .....	171
6.6.2.1.	Relación entre los antecedentes cardiovasculares previos y la infección ósea por <i>Pseudomonas spp.</i> .....	171
6.6.2.2.	Relación entre el estado vascular y la infección ósea por <i>Pseudomonas spp</i> .....	172
6.6.2.3.	Relación entre el tipo histológico de osteomielitis y la infección por <i>Pseudomonas spp</i> .....	172
6.6.2.4.	Relación entre el uso o no de antibiótico previo y la infección por <i>Pseudomonas spp</i> .....	174
6.6.2.5.	Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la infección por <i>Pseudomonas spp</i> .....	174
6.7.	Análisis de la evolución de las lesiones post-tratamiento.....	175
6.8.	Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la presencia o no de signos clásicos de infección.....	178
<b>7.</b>	<b>DISCUSION</b> .....	<b>179</b>
7.1.	Análisis de las características demográficas y clínicas de la muestra....	180
7.2.	Tipos de osteomielitis.....	183
7.3.	Discusión general de los resultados microbiológicos.....	184
7.4.	Discusión de los resultados obtenidos al analizar el papel de microorganismos específicos.....	187
7.4.1.	Infección por <i>Staphylococcus aureus meticilin resistente</i> (MRSA)...	187
7.4.2.	Infección por <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	190
7.4.3.	Infección por <i>Pseudomonas spp</i> .....	191
7.5.	Otros aspectos importantes.....	192
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>194</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>196</b>

10. ANEXOS.....	210
10.1. ANEXO 1: consentimiento informado	
10.2. ANEXO 2: registro de datos de osteomielitis	
10.3. ANEXO 3: registro de datos anatomopatológicos.	



## THESIS SUMMARY:

### TITLE:

Analysis of clinical, microbiological and histological features in patients with diabetic foot ulcers complicated with osteomyelitis.

### INTRODUCTION:

Osteomyelitis is an inflammatory infectious disease that involves bone marrow and surrounding cortical bone. It is one of the most invalidating and life-threatening complications in patients with infected diabetic foot ulcers. In addition, osteomyelitis is frequently the underlying process in non-healing wounds.

It is accepted that infectious agents reach the bone by first affecting soft tissue structures. This means that the bacteria responsible for these processes are similar. Therefore, gram-positive bacteria, especially *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, are the most common etiological agents among patients with diabetic foot and osteomyelitis. *Staphylococcus epidermidis* is considered a Methicillin-resistant pathogen. Furthermore, there are some strains of *Staphylococcus aureus* against which usual antimicrobial drugs are not effective. Since some of these bacteria are aggressive and all of them need expensive antibiotics to be treated, identifying patients at risk for infections caused by *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus epidermidis* is an important challenge for physicians.

Previous hospitalization and/or antibiotic use, invasive procedures, long-time nonhealing and big ulcers, age older than 65 years, chronic renal disease, dysfunctional immune system, nasal colonization or high local rate of resistance are factors associated with MRSA infections in several studies. Thus, this pathogen could be considered a nosocomial agent.

As for the risk of being infected by *Staphylococcus epidermidis*, there are probably two main factors, which reinforce its role in development of osteomyelitis. These are the ischemic involvement in ulcer's pathophysiology and wound chronicity.

Although gram-positive agents are more frequently involved, bone is considered a deep structure, and infection caused by other agents, as gram-negative or anaerobic microorganisms, is also possible. The first of these two groups is probably more important. Among gram-negative bacteria, there are many agents, which could infect bone structures of patients affected by diabetic foot, and it is not easy to determine the most frequent of them. However, some of these agents are also aggressive and/or multiresistant and its treatment may be difficult. Therefore, the challenge is not to establish which the most frequent gram-negative bacteria are. Clinicians should rather pay attention to the presence of risk factors for being infected by multiresistant strains. Probably, the most important of these agents is *Pseudomonas aeruginosa*. Previous use of antimicrobial drugs and wound chronicity are also risk factors for being infected by this dangerous microorganism. However, the most important feature which classically contributes to its infection is the presence of macerated ulcers.

Other important challenge in suspected diabetic foot osteomyelitis (DFO) is how to confirm this diagnosis. Although microbiological culture of bone specimens is the easiest method, sometimes it is not possible to obtain positive cultures because of many factors, such as previous antibiotic treatment, bone destruction, etc. Advanced imaging studies may be necessary for diagnosis, but definitive confirmation requires removing bone samples for either microbiological or histopathological studies. Therefore, bone biopsy is considered nowadays the gold standard for diagnosing DFO.

Choice of treatment is based on the anatomical site of infection, the local vascular supply, the extent of soft tissue and bone destruction, presence of necrosis, systemic signs of infection and the most probable infectious agents. The role of surgery and antibiotic is not sufficiently clarified, but it seems that both strategies are complementary for DFO adequate management.

**HYPOTHESIS:**

Diabetic patients suffering infected neuroischemic ulcers complicated with osteomyelitis present some clinical and/or histopathological factors that stimulate the growth of some bacterial agents, some of them with increased virulence. In the absence of these stimulating factors, these bacteria would not lead to disease.

**OBJECTIVES:**

- To describe the most relevant features observed among patients with diabetic foot ulcers complicated with osteomyelitis.
- To determine the most important histopathological features of these patients.
- To analyze the most frequent infectious agents implicated in this disease.
- To assess the relationship between patient's histopathological and clinical characteristics and the causative microorganisms.
- To outline how to apply our findings in clinical practice in order to improve the efficiency of empiric antimicrobial therapy.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS:**

We designed an observational, descriptive and retrospective study.

The sample were 287 ulcerated diabetic patients with clinical suspicion of osteomyelitis who were attended in the Diabetic Foot Unit at the University Podiatric Clinic of the Complutense University of Madrid during the period between October 2008 and October 2014.

**INCLUSION CRITERIA:**

- Patients with diagnosed Diabetes mellitus, regardless of type 1 or type 2, regardless of the treatment they received and with suspicion of osteomyelitis.

- Patients of both sexes older than 18 years.
- Patients with ulcer located at inframaleolar region.
- Patients who agreed to participate in the study by signing an informed consent.

#### EXCLUSION CRITERIA:

- Patients with critical limb ischemia based on Fontaine's classification (ankle-braquial index less than 0.5, transcutaneous oxygen pressure less than 20 mmHg. rest pain or absence of pedal and posterior tibial pulses.
- Patients with severe infections according to Infectious Diseases Society of America classification.
- Patients with necrotizing soft tissue infections accompanying osteomyelitis.
- Patients with Charcot foot.
- Patients with end-stage chronic renal disease.
- Patients with hepatic insufficiency.
- Patients with glycosylated hemoglobin levels above 10%.
- Pregnant patients.
- Patients who were allergic to any antibiotic.
- Patients who did not understand the purpose of the study or refused to be included.

#### **RESULTS:**

The most common type of Osteomyelitis among patients included in this study was Chronic Osteomyelitis (42%). Agudization of prior chronic bone infection was present in 7.4% of all osteomyelitis cases. Bone fibrosis, the latest stage of previous chronic disease was present in 27.7% of cases. 22.9% of affected patients presented acute osteomyelitis.

The most frequent bacterial type among patients with diabetic foot osteomyelitis (DFO) and cultured bone samples was the gram-positive group. 81.98% of positive bone cultures were positive for them.

*Methicillin sensible Staphylococcus aureus* was the most common specific microorganism. It was isolated in 41.4% of all positive cultures. *Staphylococcus epidermidis* and *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) were also frequently isolated (13% and 5% of total cases respectively). *Streptococcus spp.* was responsible for development of disease in 1% of cases only.

In our study, MRSA infection was associated with shorter evolution of Diabetes ( $p=0.012$ ), previous cardiovascular events ( $p=0.008$ ), sedentary lifestyle ( $p=0.029$ ) and ulcer located at Hallux region ( $p=0.012$ ). Among patients with previous cardiovascular events, 22.5% had positive cultures for MRSA (only 4.41% in the group without any prior event). 18.18% of patients with sedentary lifestyle were infected by this agent, while only 3.77% in the non-sedentary group were. Patients with ulcer located at Hallux region were positive for MRSA in 28.57% of cases. When ulcers were located at other sides, this percentage was 6.9%.

*Staphylococcus epidermidis* was associated with limb ischemic disease ( $p=0.005$ ) but not with the wound chronicity. Among patients with peripheral vascular disease, 16.67% had positive cultures for *Staphylococcus epidermidis* (only 6.9% in the non-peripheral vascular disease group)

Gram-negative bacteria were not as common as gram-positive pathogens, but were also present. In 10.81% of cases these microorganisms were the unique causative agent isolated. The most frequent gram-negative bacterium was *Pseudomonas spp*, which was present in 5% of all DFO cases.

Gram-negative bone infection was associated with wound chronicity ( $p=0.024$ ), prior antibiotic treatment ( $p=0.003$ ) and exacerbated chronic osteomyelitis, also called OMCA ( $p=0.015$ ).

Among particular bacteria, *Pseudomonas spp* infection was also associated with OMCA ( $p=0.029$ ) but not with other current risk factors, such as prior antimicrobial treatments. 11.76% of patients presenting OMCA had positive cultures for *Pseudomonas spp*. This pathological agent infected only 2.34% of cases among other types of osteomyelitis.

## CONCLUSIONS:

1. Most of the patients with infected ulcers complicated with osteomyelitis have been diabetic for a long time. Most of them were also poorly controlled.
2. Chronic osteomyelitis is the predominating histopathological type.
3. The most prevalent group that causes osteomyelitis among patients with diabetic foot is the gram-positive one. *Staphylococcus aureus* is the most frequent individual agent.
4. Previous cardiovascular events, sedentary lifestyle and ulcer located at Hallux region are associated with an increased risk of *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* infections
5. An ischemic pathophysiology during ulcer formation is directly related to an increased risk of *Staphylococcus epidermidis* infections.
6. Wounds with larger evolution are more often infected by gram-negative bacteria. In the same way, patients with exacerbated chronic osteomyelitis have higher risk of being infected by gram-negative bacteria, particularly by *Pseudomonas spp*.
7. Patients with diabetic foot complicated with osteomyelitis who also present prior cardiovascular events and/or peripheral vascular disease should be treated with antimicrobial agents against methicillin-resistant bacteria.
8. Patients with exacerbated chronic osteomyelitis should be treated with systemic antipseudomonal agents.

## **B. DESARROLLO DE CONTENIDOS**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definición, clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus

### 1.1.1. Definición de Diabetes Mellitus:

La organización mundial de la salud (OMS) define en 1.999 la Diabetes Mellitus (DM) como una enfermedad metabólica de etiología múltiple, que se caracteriza por presentar una hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Estas alteraciones son resultantes de defectos en la secreción de insulina, en la acción de ésta o en ambas (1).

En 2014 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) vuelve a definir esta enfermedad como una afección crónica que se desencadena cuando el organismo pierde la capacidad de producir insulina y/o de utilizarla. Como resultado, una persona con Diabetes Mellitus no procesará adecuadamente la Glucosa, de modo que ésta quedará circulando en la sangre, en lugar de ser incorporada al interior de la célula. Este aumento de los niveles plasmáticos llevará, a medio-largo plazo a un daño en diferentes tejidos. Este daño, en diferentes tejidos del organismo, hace que la Diabetes Mellitus no sea considerada sólo una enfermedad endocrina, sino una entidad sistémica, que como tal debe ser abordada (2).

Esta enfermedad supone uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, tanto por su alta prevalencia y morbilidad asociada, como por las implicaciones sociales y económicas que conlleva (3).

### 1.1.2. Clasificación de la Diabetes Mellitus:

Desde el punto de vista etiopatogénico, podemos clasificar la DM en (4, 5):

- DM tipo 1: antes llamada Diabetes Insulinodependiente o Diabetes juvenil (6). Constituye el 5-10% de los casos de diabetes. Se caracteriza por un proceso destructivo de las células beta del páncreas que desencadena un déficit absoluto o cuando menos muy importante de insulina, de modo que su administración exógena es imprescindible. Suele comenzar antes de los 40 años

de edad. Su etiología parece autoinmune aunque no está totalmente demostrado, ya que hay distintas variantes de esta afección. Así, existe un subtipo de Diabetes Mellitus tipo 1, llamada inmunomediada en la que se identifican autoanticuerpos específicos. Estos son los anticuerpos anti células del islote (ICAs), los anticuerpos anti-insulina (IAAs), los anticuerpos anti ácido glutámico decarboxilasa (anti GAD 65) y los anticuerpos frente a fosfatasas de tiroxina (IA-2 e IA-2beta).

El tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 se basa desde el inicio en insulinoterapia. Asimismo, debido a que se diagnostica a edades más tempranas, requiere un control mucho más estricto de los niveles de glucosa en plasma, precisando una mayor agresividad en el tratamiento y un seguimiento más estrecho, desde el punto de vista médico, nutricional y educacional del paciente (4).

- **DM tipo 2:** antes llamada InsulinoIndependiente. Constituye el 90-95% de los casos diagnosticados de DM, y se caracteriza por la coexistencia en mayor o menor medida de un déficit en la acción periférica de la insulina (resistencia insulínica) y un defecto de secreción parcial, que se desarrolla de forma tardía, de las células beta pancreática. Tiene una evolución progresiva, de modo que la mayoría de los pacientes acaban necesitando insulina para el correcto control metabólico. Se da más frecuentemente en individuos obesos, sedentarios y con otros factores de riesgo cardiovascular. No obstante, también tiene un componente genético y hereditario no del todo conocido, sobre el que actúan estos factores ambientales (4).

En las fases iniciales, cuando todavía no hay un déficit en la secreción de insulina, los niveles de esta hormona pueden estar aumentados, llegando en algunos casos a constituir la única alteración encontrada. Incluso, en estas fases iniciales, la elevación de insulina puede normalizar los niveles de glucemia. En el abordaje terapéutico de la fase sin déficit de insulina son útiles los antidiabéticos orales. En líneas generales, estos fármacos tienden a mejorar la utilización de la insulina por los tejidos periféricos con el fin de mejorar la

entrada en la célula de glucosa. Otros de los fármacos, simplemente bajan la absorción de glucosa a nivel intestinal, con el consiguiente descenso en los niveles plasmáticos de la misma (4).

- DM secundarias: Son diabetes asociadas a endocrinopatías, fármacos, anomalías genéticas, infecciones, etc. Cuantitativamente poco importantes.
- DM gestacional.

La siguiente tabla resume la clasificación de la Diabetes Mellitus (4):

Tabla 1. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus.

Clasificación etiológica de la Diabetes <i>Mellitus</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes tipo 1</li></ul>
Autoinmune (1A)
Idiopática (1B)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes tipo 2</li></ul>
Obesos
No obesos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes gestacional</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Otros tipos de diabetes</li></ul>
Anomalías en la función de la célula beta (tipo MODY)
Anomalías genéticas en la acción de la insulina
Enfermedades del páncreas exocrino
Secundaria a fármacos
Endocrinopatías

### 1.1.3. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus:

En sus últimos documentos de consenso de 2014 y 2015 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) define los siguientes criterios diagnósticos de Diabetes:

- Hemoglobina glicada HbA1C mayor o igual a 6.5% junto con presencia de hiperglucemia inequívoca. El resultado debe ser confirmado mediante la repetición de un segundo test.
- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica al menos en las últimas 8 horas. También precisa presencia de hiperglucemia inequívoca. Igualmente, el resultado también debe ser confirmado mediante la repetición de un segundo test.
- Niveles de Glucosa dos horas después de un test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) mayores o iguales de 200 mg/dL (11.1. mmol/L). Dicho test se realiza administrando al paciente 75 gramos de glucosa oral. También precisa presencia de hiperglucemia inequívoca. Igualmente, el resultado también debe ser confirmado mediante la repetición de un segundo test.
- Paciente con crisis hiperglucémica (cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar) o síntomas clásicos de hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso) niveles de glucosa plasmáticos mayores o iguales a 200 mg/dL en una muestra al azar. No requiere repetir los resultados.

Niveles de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL se consideran glucosa alterada en ayunas o glucosa basal alterada (GBA) y niveles dos horas después de la ingesta oral de 75 gramos de glucosa entre 140 y 199 mg/dL se consideran intolerancia a la glucosa (TAG). Es lo que antes se conoce como prediabetes y conlleva un riesgo aumentado de padecer Diabetes Mellitus con respecto a la población general sin estas alteraciones. En estos pacientes se debe llevar a cabo un seguimiento más estrecho. Igualmente, se deben implementar medidas higiénico dietéticas adecuadas, ya que esta

condición se suele asociar a obesidad y mal control lipídico, entre otras circunstancias (4, 5, 7, 8).

## **1.2. Epidemiología, importancia y costes de la Diabetes Mellitus:**

### **1.2.1 Situación actual a nivel global:**

Según la IDF se estima que actualmente hay 387 millones de personas en el mundo con Diabetes, lo que supone una prevalencia global del 8.3% de la población. Llama la atención que, según sus estimaciones un 46.3% de estos enfermos permanecen sin diagnóstico. Esto es preocupante, ya que supone un grupo de pacientes en los cuales la enfermedad puede debutar con alguna de sus complicaciones, lo cual ensombrece el pronóstico de los enfermos afectados.

La zona geográfica más afectada por esta enfermedad es la zona oeste del Pacífico con 138 millones de personas con Diabetes, con una prevalencia de 8.5%. En Europa se estima que hay 52 millones de personas con Diabetes, lo que se corresponde con una prevalencia del 7.9%. La siguiente figura ilustra la distribución mundial de la Diabetes por zonas geográficas según los datos más recientes de la IDF (2).

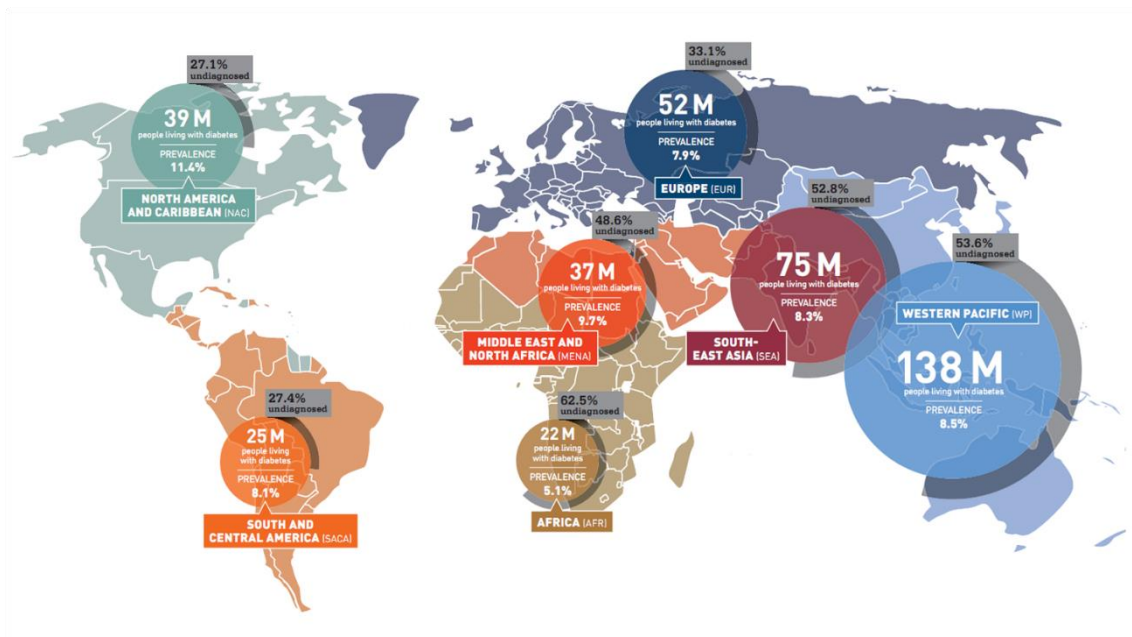


Figura 1. Distribución mundial de la Diabetes Mellitus (2).

Las predicciones para 2035 estiman un aumento de la prevalencia de esta enfermedad, que puede llegar a situarse en el 10.1% de la población.

Igualmente, esta organización estima que cada 7 segundos una persona muere por esta enfermedad en el mundo. Con este modelo, se espera que en 2014 haya en el mundo 4.9 millones de muertes secundarias a esta enfermedad. Además, un 50 % de estas muertes ocurrirán en personas menores de 60 años (2).

Los cambios en el estilo de vida están produciendo un aumento exponencial en la incidencia de Diabetes hasta convertirla en una auténtica epidemia del siglo XXI. Esta enfermedad conlleva un importante impacto sobre la morbilidad y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes (9). Por un lado, las complicaciones macrovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad del paciente diabético y exigen un abordaje amplio desde las diferentes esferas del riesgo cardiovascular. Por otro lado, las complicaciones microvasculares condicionan de forma decisiva la calidad de vida de los enfermos diabéticos (9-12).

Actualmente la Diabetes es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, sobre todo en países desarrollados donde esta categorizada como las séptima causa de

muerte, sin tener en cuenta su papel en la mortalidad cardiovascular, que es el principal motivo de muerte precoz en los diabéticos. No obstante, el impacto socioeconómico que conlleva va a ser de gran importancia en cualquier país. Así, se espera que en 2030 el gasto sanitario global asociado a la Diabetes se sitúe entre 490 y 893 millones de dólares, aumentando un 30-34% el gasto sanitario mundial (13).

En Estados Unidos el coste medio anual en el tratamiento de una úlcera de pie diabético sin infección es de 9036 \$. Para una úlcera con osteomielitis es superior a 45.000 \$. El coste anual estimado en este país para el tratamiento de la neuropatía diabética y sus complicaciones oscila entre 1.5 y 13 billones de dólares (3, 14).

### **1.2.2. Situación actual en España:**

En España, la situación es concordante con lo descrito en las series descritas en este capítulo. Según la IDF, la prevalencia estimada de Diabetes en España en 2013 es algo mayor del 8% (8.2%) lo que supone que actualmente hay en España 3.7 millones de personas con Diabetes. Estos datos sitúan a nuestro país entre los cinco países europeos con mayor número de personas con Diabetes. No obstante, en términos porcentuales España no se encuentra entre los países europeos con mayor prevalencia, ya que países como Turquía, Portugal o Serbia, entre otros, tienen mayor prevalencia, siendo ésta cercana al 10%. La máxima prevalencia europea la tiene Turquía con un 14.8% (2).

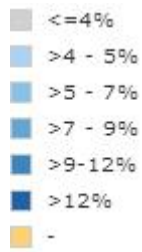


Figura 2. Prevalencia de Diabetes en Europa (2).

En lo referente al coste, según un estudio realizado en España en 2002, entre el 6.3% y el 7.4% del gasto sanitario es atribuible a la Diabetes. Este gasto sanitario de pacientes diabéticos es aproximadamente el doble que el de un paciente no afectado por esta enfermedad (15).

### 1.3. Complicaciones de la Diabetes Mellitus

#### 1.3.1. Complicaciones microvasculares

##### 1.3.1.1. Retinopatía diabética:

En los países occidentales la Diabetes Mellitus es la primera causa de pérdida de visión en los pacientes jóvenes. También es la primera causa de ceguera en jóvenes. Su presencia

se correlaciona con la duración de la Diabetes, el mal control de la misma, la presencia de nefropatía, la presencia de Hipertensión arterial mal controlada y la presencia de enfermedad cardiovascular (16-19).

La retinopatía diabética se define como una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusiones de pequeños vasos retinianos en personas con Diabetes Mellitus. Las alteraciones patológicas más tempranas son el engrosamiento de la membrana basal endotelial capilar y la alteración del endotelio en los vasos de la retina. Esto produce un aumento de la permeabilidad capilar que producirá filtración de líquidos y lípidos, los cuales formarán exudados en la retina que serán visibles al practicar un fondo de ojo. En fases más avanzadas puede asociarse una isquemia retiniana con formación de neovasos y hemorragias (18).

#### **1.3.1.2. Nefropatía diabética:**

La nefropatía diabética puede evolucionar desde una fase precoz asintomática determinada por la presencia de microalbuminuria hasta fases más avanzadas con mayor grado de proteinuria y fracaso renal establecido. En el primer caso, hablaremos de nefropatía diabética incipiente y en el segundo de nefropatía diabética establecida. En estas fases más avanzadas hay un progresivo aumento de la permeabilidad renal que puede llevar a un síndrome nefrótico y/o nefrítico con importantes edemas, pérdida de proteínas, hiperlipidemia, hipertensión arterial y finalmente insuficiencia renal con disminución de la tasa de filtrado glomerular progresiva (20).

Dependiendo del daño generado, la nefropatía diabética se clasifica en 5 estadios (21):

1. Hiperfiltración glomerular y crecimiento renal.
2. Lesiones glomerulares precoces.
3. Nefropatía diabética incipiente: presencia de microalbuminuria, definida como la excreción de entre 30 y 299 mg de albúmina en orina de 24 horas.

4. Nefropatía diabética de significación clínica. Presencia de proteinuria, definida como la excreción de más 300 miligramos de albúmina en 24 horas) y disminución de la tasa de filtrado glomerular.
5. Insuficiencia renal terminal.

Como screening se utiliza la detección de microalbuminuria, ya que ésta, en un paciente con Diabetes, indica un daño en la membrana basal glomerular, lo cual constituye un hecho fisiopatológico precoz en el desarrollo de nefropatía diabética. La importancia de este screening radica en que la nefropatía diabética incipiente o precoz es reversible con unas adecuadas medidas higiénico dietéticas y con el uso de fármacos que disminuyan la tasa de filtrado glomerular, como IECAS y ARA II (22-24)

La presencia de nefropatía diabética se considera un marcador de riesgo para enfermedad renal, cardiovascular y ocular. Así, la presencia de nefropatía diabética eleva la mortalidad, tanto general como cardiovascular, en pacientes con Diabetes (23).

### **1.3.2. Complicaciones macrovasculares:**

#### **1.3.2.1. Enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular:**

El paciente con Diabetes Mellitus está expuesto a sufrir eventos cardiovasculares potencialmente mortales, como la enfermedad coronaria o el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico.

Angina, infarto agudo de miocardio, muerte súbita e insuficiencia cardiaca, que puede ser consecuencia de alguno de los primeros, son entidades cuyo origen se encuentra con mucha frecuencia en la formación de una placa de ateroma. Este proceso es subclínico en las fases iniciales y es el principal hecho fisiopatológico en la enfermedad e insuficiencia coronarias (25). El ACV isquémico se define como aquel déficit neurológico focal de causa vascular, excluida la hemorragia, que puede conllevar la muerte del paciente o causar una invalidez de mayor o menor grado a medio largo plazo (26).

En el estudio Framingham, tras 20 años de seguimiento, se registró que los pacientes con Diabetes Mellitus tienen entre 2 y 3 veces más posibilidades de sufrir enfermedad aterosclerótica que los individuos no diabéticos (27).

Estudios más recientes, pero con similar metodología, coinciden en la duplicación del riesgo de padecer enfermedad coronaria y también, como se expondrá más adelante, de sufrir enfermedad vascular periférica, ya que ésta también tiene su origen en la arterioesclerosis que asienta en arterias periféricas (28-31).

Se piensa que, actualmente, los pacientes diabéticos tienen también el doble de posibilidades de fallecer a causa de una enfermedad cardiovascular que los individuos sin Diabetes (32).

La prevención primaria y el control de los factores de riesgo son los elementos esenciales en el abordaje de estas enfermedades. No obstante, una vez que se ha producido un evento cardiovascular, existen abordajes terapéuticos médicos, intervencionistas y quirúrgicos con el fin de evitar nuevos eventos (prevención secundaria) y de mejorar el pronóstico y funcionalidad del enfermo (33).

#### **1.3.2.2. Enfermedad vascular periférica:**

Si bien clásicamente se ha considerado un daño macrovascular y hoy en día las clasificaciones siguen encuadrando a la enfermedad vascular periférica dentro de la macroangiopatía diabética, realmente en la actualidad se sabe que el daño microvascular, igual que ocurre en la enfermedad coronaria, también puede contribuir a esta entidad.

La isquemia, en cualquier lugar del organismo, se define como el déficit de aporte de oxígeno tisular secundario a una obstrucción, disminución del calibre arterial o a un aumento de las demandas de oxígeno que no pueden ser satisfechas (3).

La enfermedad vascular periférica (EVP) comprende varias entidades cuya causa fundamental es la obstrucción del flujo sanguíneo en las arterias periféricas. Es decir, se excluyen las arterias coronarias y las arterias que irrigan al sistema nervioso central. Aunque técnicamente la definición incluye obstrucciones, tanto agudas como crónicas, de las arterias de las extremidades superiores, las mesentéricas, las renales, las carótidas extracraneales y las arterias de extremidades inferiores, nos referiremos sólo a la oclusión crónica de éstas últimas (34).

La prevalencia de la EVP en Europa, entre los pacientes con lesiones en el pie, es del 49% (35). Además, se ha visto que uno de cada cuatro pacientes diagnosticados de Diabetes, desarrollará EVP tras siete años de enfermedad (36).

En España se detectó presencia de EVP en el 26.2% de los pacientes con Diabetes asintomáticos (37). Estas tasas pueden aumentar en pacientes sintomáticos y/o con otras comorbilidades asociadas, llegando a más del 70% en aquellos pacientes mayores de 70 años (38).

El principal síntoma de la EVP crónica es la claudicación intermitente. Presenta las siguientes características (39):

- Dolor en una o en las dos piernas durante la marcha. El dolor aparece normalmente al deambular una distancia más o menos fija, dependiendo de la velocidad de la marcha y la pendiente. No obstante, al progresar la enfermedad, el dolor se desencadenará con esfuerzos menores o incluso en reposo, llegando a ocasionar un impacto sobre las actividades cotidianas que habitualmente realiza el enfermo en su vida.
- Dolor localizado en la pantorrilla.
- Desaparece al detener la marcha.

Sin embargo, se ha visto que pacientes con Diabetes Mellitus pueden padecer graves problemas isquémicos sin que el paciente haya manifestado esta sintomatología (40). Además, la presencia de neuropatía periférica puede disminuir la percepción del dolor isquémico. Si a todo esto sumamos la gran diversidad de pruebas diagnósticas a disposición de clínicos e investigadores, se puede afirmar que la prevalencia de la EVP está infravalorada e infraestimada en individuos diabéticos (41, 42).

La presencia de EVP aumenta la mortalidad en individuos con Diabetes, duplicando la probabilidad de desarrollo de otros eventos cardiovasculares y ensombreciendo el pronóstico después de la aparición de una úlcera (40).

### **1.3.2.2.1. Fisiopatología de la enfermedad vascular periférica:**

A consecuencia de los trabajos realizados por Goldberg a mediados del siglo XX, la oclusión de los pequeños vasos sanguíneos se consideró clásicamente la causante de las lesiones isquémicas. Estudios posteriores demostrarán que la causa de la isquemia en los pacientes diabéticos son las lesiones ateroscleróticas que ocluyen grandes vasos (43).

La enfermedad vascular en las personas diabéticas está asociada a cambios estructurales y funcionales en las arterias de mayor calibre, que llevan a un aumento de la rigidez y disminución de su distensibilidad (44).

La obstrucción crónica, secundaria al proceso de arterioesclerosis y a una mayor rigidez arterial, generará una hipoperfusión progresiva de los tejidos con un déficit en el aporte de oxígeno, que en los casos más avanzados provocan úlceras isquémicas y gangrena, lo cual supone un elevado riesgo de pérdida de la extremidad inferior, cosa que aumenta enormemente la morbimortalidad de estos pacientes (34).

Aunque no está totalmente demostrado, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, parecen contribuir a acelerar la formación de placas de ateroma a través de la alteración de la cascada de la coagulación, la función endotelial, la adherencia plaquetaria, la adhesividad de los monocitos la función de los macrófagos y de la fibrinólisis (45, 46). La disfunción endotelial se considera un hecho central en los mecanismos fisiopatológicos que llevarán a un diabético a padecer una EVP (44).

La distribución de la oclusión arterial en Los pacientes diabéticos es algo diferente a la que acontece en la población general. Las diferencias más relevantes son:

- Afectación más difusa y mayor calcificación, que contribuye a una mayor rigidez arterial.
- Cambios ateroscleróticos de predominio distal. Si además presentan afectación a nivel de la femoral,
- ésta tiende a ser difusa, sin ninguna lesión focal dominante.
- Mayor predilección por arterias tibiales y peroneas.
- Cuando la evolución de la diabetes en mayor a 35 años, aproximadamente el 94% de los enfermos vasculares presentan calcificación de la capa media arterial

o esclerosis de Mönckerberg, observándose una degeneración de la capa media de las arterias de calibre mediano, con aparición de fibrosis y calcificación, producida por una denervación simpática secundaria a una neuropatía autónoma. Las arterias se vuelven más duras e incompresibles, sin que se afecte nada o casi nada la luz del vaso (47).

Por tanto, también se ha implicado al sistema nervioso autónomo como causante de la distribución distal de la arterioesclerosis en diabéticos. El deterioro del mismo implica una capacidad para generar y regular el proceso de vasoconstricción-vasodilatación en las arterias del miembro inferior, lo que, unido a que es un territorio de alto flujo y a la fuerza gravitacional, aumenta la presión en estos vasos y fomenta el daño endotelial y la formación de placas de ateroma (48).

Como hemos dicho, a pesar de que la arterioesclerosis es el hecho central, a nivel microangiopático también se producen cambios en el endotelio vascular de arteriolas y capilares que, entre otras cosas, retrasan la cicatrización en caso de existir heridas o lesiones (43).

Por tanto, la representa para el paciente diabético un riesgo de producir una úlcera y/o un retraso en la cicatrización (49). Además de contribuir a ello, la neuropatía puede agravarlo estableciéndose así una especie de biofeedback con consecuencias potencialmente fatales para el enfermo (50).

#### **1.3.2.2.2. Clasificación de la enfermedad vascular periférica:**

Existen diferentes sistemas de clasificación de la EVP. Clásicamente, se han utilizado las clasificaciones de Fontaine y de Rutherford, la cual tiene importancia, ya que hace referencia al impacto que la EVP tiene sobre la actividad del enfermo. De este modo, estadios IIb, III y IV de Fontaine son indicación de Cirugía. Otra clasificación, elaborada en el segundo encuentro entre sociedades para el manejo de la enfermedad vascular periférica (TASC II) es algo más compleja, pero tiene en cuenta el tipo de lesiones y su localización, además de la severidad de las mismas, de cara a ofrecer un mejor abordaje terapéutico (51).

A continuación se exponen estas clasificaciones, recogidas en el citado documento de consenso (51):

Tabla 2. Clasificaciones de Fontaine y Rutherford.

CLASIFICACION FONTAINE		CLASIFICACION DE RUTHERFORD		
ESTADIO	CLINICA	GRADO	CATEGORIA	CLINICA
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada	I	2	Claudicación moderada
IIb	Claudicación severa	I	3	Claudicación severa
III	Dolor isquémico en reposo	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Pérdida de tejido menor
		III	6	Pérdida de tejido severa

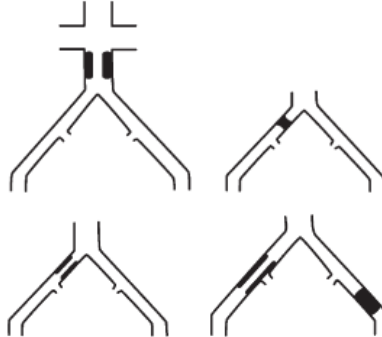
#### Type A lesions

- Unilateral or bilateral stenoses of CIA
- Unilateral or bilateral single short ( $\leq 3$  cm) stenosis of EIA



#### Type B lesions:

- Short ( $\leq 3$ cm) stenosis of infrarenal aorta
- Unilateral CIA occlusion
- Single or multiple stenosis totaling 3–10 cm involving the EIA not extending into the CFA
- Unilateral EIA occlusion not involving the origins of internal iliac or CFA



#### Type C lesions

- Bilateral CIA occlusions
- Bilateral EIA stenoses 3–10 cm long not extending into the CFA
- Unilateral EIA stenosis extending into the CFA
- Unilateral EIA occlusion that involves the origins of internal iliac and/or CFA
- Heavily calcified unilateral EIA occlusion with or without involvement of origins of internal iliac and/or CFA



#### Type D lesions

- Infra-renal aortoiliac occlusion
- Diffuse disease involving the aorta and both iliac arteries requiring treatment
- Diffuse multiple stenoses involving the unilateral CIA, EIA, and CFA
- Unilateral occlusions of both CIA and EIA
- Bilateral occlusions of EIA
- Iliac stenoses in patients with AAA requiring treatment and not amenable to endograft placement or other lesions requiring open aortic or iliac surgery



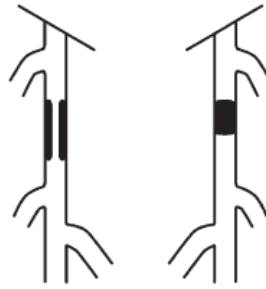
Figura 3. Clasificación TASC II para lesiones en el sector aortoiliaco.

CIA: Common Iliac Artery, EIA: Externa Iliac Artery, CFA: Common Femoral Artery,

AAA: Abdominal Aortica Aneurysm.

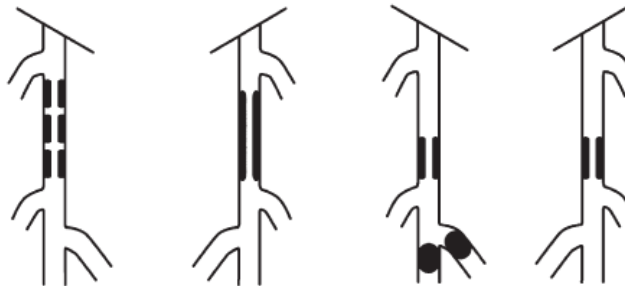
Type A lesions

- Single stenosis  $\leq 10$  cm in length
- Single occlusion  $\leq 5$  cm in length



Type B lesions:

- Multiple lesions (stenoses or occlusions), each  $\leq 5$  cm
- Single stenosis or occlusion  $\leq 15$  cm not involving the infrageniculate popliteal artery
- Single or multiple lesions in the absence of continuous tibial vessels to improve inflow for a distal bypass
- Heavily calcified occlusion  $\leq 5$  cm in length
- Single popliteal stenosis



Type C lesions

- Multiple stenoses or occlusions totaling  $>15$  cm with or without heavy calcification
- Recurrent stenoses or occlusions that need treatment after two endovascular interventions



Type D lesions

- Chronic total occlusions of CFA or SFA ( $>20$  cm, involving the popliteal artery)
- Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels

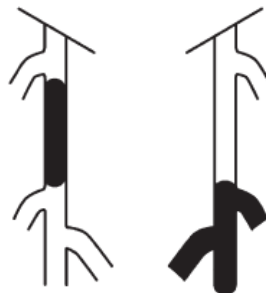


Figura 4. Clasificación TASC II de lesiones en el sector fémoro-poplíteo.

CFA: Common Femoral Artery, SFA: Superficial Femoral Artery

### **1.3.2.2.3. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular periférica:**

Las guías clínicas recomiendan obtener una historia clínica detallada y realizar una minuciosa exploración física como medida inicial de screening para valorar la presencia de isquemia. Los datos más importantes que deben ser recogidos son los siguientes (3, 52):

- Historia previa de síntomas o eventos cardiovasculares.
- Claudicación intermitente.
- Presencia de úlcera.
- Presencia o ausencia de pulsos pedios.
- Cambios en el aspecto de la piel (palidez, cianosis, eritema, rubor, atrofia, adelgazada, brillante, etc.
- Cambios en anejos cutáneos, como la ausencia de vello, la onicogriposis, etc.
- Disminución de la temperatura.

La palpación de los pulsos pedio y tibial posterior pueden infradiagnosticar esta entidad, ya que su realización requiere estar familiarizado con la técnica exploratoria (53).

A pesar de que la claudicación intermitente es uno de los síntomas característicos, sólo 1 de cada 5 diabéticos con obstrucción arterial objetivada van a referirla (54).

Por estos motivos, las guías de consenso elaboradas por expertos recomiendan también, además de las pruebas anteriores, realizar alguna otra prueba de screening más. Entre ellas, la más recomendada es el índice tobillo brazo (ITB), aunque existen otras a nuestra disposición.

#### Índice tobillo-brazo (ITB):

El ITB es la relación entre la presión sistólica medida en la arteria pedia o en la tibial posterior y la presión sistólica de las arterias braquiales. Se evalúa habitualmente con un manguito de presión o esfigmomanómetro de 10-12 cm situado por encima del tobillo y una sonda doppler de alta frecuencia (55).

Una guía de consenso elaborada en 2005 recomienda tomar como valores normales de ITB los comprendidos entre 0.9 y 1.29. Las cifras que se encuentren entre 0.41 y 0.9 indican isquemia leve-moderada y por debajo de 0.4 se considera isquemia crítica. Además, estos valores tienen implicación pronóstica (56).

Otro grupo de sociedades científicas en 2007, a través de su documento de consenso entre sociedades para el manejo de la enfermedad vascular periférica (TASC II), redefinió los valores normales en pacientes diabéticos. Los valores normales se consideraron entre 0.9 y 1.4. De esta manera, mediciones por debajo de 0.9 indican isquemia y por encima de 1.4 indican calcificación extensa y hacen que el resultado no sea valorable (51, 57).

Este cambio en los valores de referencia se debe a la elevada prevalencia de calcificación arterial entre los enfermos de Diabetes (58), que impiden la compresión de las arterias con el manguito y generan una falsa elevación de la presión a ese nivel (59, 60).

#### Índice dedo-brazo (IDB):

El índice dedo-brazo es la relación existente de dividir la presión sistólica en el dedo entre la presión sistólica braquial (61). Para esta exploración se utiliza un manguito especial, proximalmente al primer o segundo dedo del pie y un sensor del flujo sanguíneo situado en el pulpejo del dedo (62)

Dado que la presión en el dedo es aproximadamente 30 mmHg menor que en el tobillo, los expertos recomiendan tomar como normales valores de IDB mayores de 0.7. La principal limitación es la imposibilidad de realizarla en presencia de lesiones en el dedo o por pérdida de tejido. Sin embargo, ofrece la ventaja de la menor calcificación de las arterias a este nivel (51).

#### Presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>):

Es un método no invasivo que refleja la oxigenación de la piel y el flujo sanguíneo arterial local (63). Utiliza un transductor generalmente sobre la piel del dorso del pie en el primer espacio intermetatarsal y que está en contacto con líquido conductor (64).

Esta prueba ha mostrado una sensibilidad y una especificidad del 85% y 92% respectivamente para un valor de 25 mmHg en el pronóstico de curación de las úlceras, superando al IDB como indicador de cicatrización (65). Valores por debajo de 40 mmHg reducen la posibilidad de éxito en una amputación (66).

#### Otros métodos:

Existen otros métodos para medir la circulación y la microcirculación en el pie como son el ECO Doppler, el Doppler láser, la microscopía video-flujo y las medidas de presión capilar (43).

Esto son pruebas de screening. Normalmente para localizar correctamente una obstrucción con fines terapéuticos suele ser necesaria una prueba de imagen, como una angiografía.

En general, valores de ITB menores de 0.9, de IDB menores de 0.7 o de TcPO<sub>2</sub> menores de 20 mmHg, así como una presión arterial en el dedo menor de 40 mmHg son indicadores de isquemia y de retraso en la cicatrización y requieren consultar con un especialista en cirugía vascular (3), ya que además del tratamiento local, puede ser necesaria una revascularización, ya sea por procedimientos endovasculares (angioplastia y colocación de stents) o puramente quirúrgicos (cirugía abierta con implantación de bypass) (67, 68). Además, actualmente se investigan métodos endovasculares alternativos, como la crioplastia, terapia láser, etc. (69).

No obstante, además del tratamiento intervencionista de la EVP, existen tratamientos médicos que pueden mejorar el resultado funcional en algunos pacientes y que también pueden ofrecerse como prevención primaria y/ o secundaria de eventos isquémicos agudos. Los medicamentos con mayor evidencia científica son los antiagregantes (Ácido Acetil Salicílico, Clopidogrel, etc.), las estatinas y los vasodilatadores periféricos (Pentoxifilina, Bosentán, etc.) (70).

### 1.3.3. Neuropatía diabética:

Las neuropatías diabéticas son un proceso heterogéneo que afecta a diferentes partes del sistema nervioso y presenta diversas manifestaciones clínicas. La más común de todas estas entidades es la polineuropatía sensitivo-motora simétrica y distal acompañada de la neuropatía autonómica (71).

La Asociación Americana de Diabetes define en 1996 la neuropatía diabética como “aquella alteración en la función de los nervios periféricos que ocurre en pacientes con Diabetes Mellitus en ausencia de otras causas de neuropatía periférica” (72). En 1998, Boulton et al. confirman esta definición (73). Se deduce, por tanto, que es muy importante el excluir otras causas de neuropatía, aparte de la Diabetes. Según *The Rochester Diabetic Neuropathic Study*, más del 10% de pacientes diabéticos padecen una neuropatía periférica no debida a esta enfermedad de base. Entre las etiologías más frecuentes en estos pacientes se encontraban el consumo de alcohol, intoxicación por metales pesados y causas inflamatorias e infecciosas (74).

La polineuropatía periférica es una complicación común de la Diabetes. Según series la incidencia en población diabética puede ser de hasta un 60% a lo largo del curso de su enfermedad. Asimismo, se estima que puede estar presente hasta en un 80% de los procesos ulcerosos del pie (75).

Esta complicación se ha relacionado con diferentes factores de riesgo, incluyendo el mal control metabólico, el grado de hiperglucemia, la dislipemia, la hipertensión, la duración de la Diabetes, el exceso de peso y el consumo de tabaco y alcohol (71).

La distribución más frecuente de la polineuropatía diabética es en el miembro inferior y de forma simétrica y distal. Es decir, comienza a nivel digital y progresa de forma proximal, adoptando una distribución en calcetín. Lo más usual es que se trate de una neuropatía mixta con afectación sensitiva (parestesia, hipoestesia, anestesia), motora y autonómica (76, 77).

En lo referente a la patogenia de esta complicación, lo más aceptado hoy en día es que multitud de factores contribuyen a su desarrollo. Así, existe una combinación de causas metabólicas e inflamatorias y defectos microvasculares. Por tanto, las diversas teorías

que explican la neuropatía diabética no son necesariamente excluyentes. Más bien parece que se trata de teorías complementarias. Las teorías más aceptadas son:

- Vía de los polioles (78-80): sugiere que el aumento de sorbitol intraneuronal es la base fisiopatológica de esta complicación. Esto producirá un daño en el interior de la fibra nerviosa, secundario a un edema intraneuronal, que además disminuirá el flujo sanguíneo del nervio, lo que provocará un estado de hipoxia tisular a dicho nivel. La disminución del flujo sanguíneo se debe a que el edema y el daño neuronal provocan un metabolismo anormal que llevará finalmente a una disminución en la producción de óxido nítrico (NO). Se ha demostrado además que el aumento del Sorbitol disminuye los niveles intracelulares de Mioinositol, lo cual provoca un enlentecimiento de la conducción nerviosa (78).
- Otras teorías basan sus hipótesis en la afectación de los vasa nervorum. Esto es una alteración en la microcirculación que irriga las fibras nerviosas y que, por tanto, afectará al funcionamiento de éstas últimas. Así, a pesar de considerarse una entidad propia, en la génesis de la neuropatía diabética también participa de manera importante, aunque no únicamente, la microangiopatía, ya que produce una alteración en la regulación del flujo sanguíneo local (81).

Los vasa nervorum pueden ver disminuido su flujo sanguíneo por diferentes mecanismos. Destacan:

1. Activación de la Protein Kinasa C que produce vasoconstricción.
2. Disminución del NO en el endotelio.
3. Por la formación de productos derivados de la glicosilación no enzimática de proteínas tras la producción de radicales libres (82-84). Este efecto está directamente relacionado con el mal control glucémico.
4. Por la disminución de prostanoïdes en estos vasos.

La **afectación sensitiva** daña inicialmente las fibras más pequeñas no mielinizadas, responsables de la sensibilidad termoalgésica superficial. Posteriormente se afectan fibras más gruesas y largas, mielinizadas, que son encargadas de conducir la sensibilidad

profunda (vibratoria y propioceptiva). La sintomatología es muy heterogénea y varía desde la anestesia y la hipoestesia (lo más frecuente) hasta otros síntomas como parestesias, calambre, dolor lancinante, etc. El problema es que los síntomas más llamativos sólo están presentes en el 25% de los pacientes. La evolución de esta neuropatía terminará por generar una pérdida de la sensibilidad protectora. Así, el paciente pierde la capacidad de defensa ante traumatismos y agresiones externas, que podrán causar lesión sin que el paciente lo perciba. Aumentará por tanto el riesgo de ulceración en el pie, sobre todo en las zonas de mayor presión (71, 85).

La **neuropatía motora** contribuye también a este riesgo, ya que, debido a la hipotonía y atrofia en la musculatura intrínseca del pie, provocará un desequilibrio con la musculatura extrínseca, que desembocará en una alteración de la biomecánica del pie, que podría llevar a su vez a deformidades como el dedo en garra y en martillo y a zonas sobre las que se ejercerá mayor presión de la normal en la pisada. Estas zonas son, por ejemplo, las cabezas metatarsales. Una manifestación frecuente de este trastorno es la aparición de contracturas digitales (86).

La neuropatía motora se relaciona también con una limitación de la movilidad articular, que también contribuye a la deformidad (por ejemplo, deformidad en equino por alteraciones en la musculatura extensora de la pierna) (87)

La **neuropatía autonómica** afecta a todos los componentes del sistema nervioso autónomo, pudiendo producir alteraciones cardiovasculares, digestivas, disfunción eréctil, sequedad cutánea por ausencia de sudoración con riesgo de fisuras, etc. (88). A su vez, esta neuropatía induce una pérdida de tono simpático y un incremento de los shunts arterio-venosos, lo cual provoca un flujo nutritivo defectuoso que puede resultar en un incremento de la resorción ósea y una subsecuente osteopenia que puede contribuir, a pesar de no ser el único factor, a la aparición de Osteoneuroartropatía diabética de Charcot (ONADC) o Pie de Charcot (89). Ésta es una de las complicaciones más devastadoras de la neuropatía diabética caracterizada por una desestructuración de la arquitectura anatómica del pie, con desarticulaciones y fracturas. Si no es detectada precozmente, lo cual no es sencillo, producirá estas deformidades que serán un factor de riesgo muy importante para ulceraciones, infecciones e incluso amputaciones (90, 91). Si bien es una afección rara, ya que afecta a menos del 1% de los

diabéticos (92, 93), existen estudios que revelan una asociación de la ONADC con el padecimiento de una úlcera plantar.

El **diagnóstico** de la neuropatía periférica se basa principalmente en un buen interrogatorio y en la exploración de las diferentes sensibilidades. Se utilizará el monofilamento de Semmes-Weinstein para la sensibilidad protectora. Para discriminar la sensibilidad vibratoria se utilizará el neurobiotensiómetro o un diapasón de Rudel Seiffer (94, 95).

La exploración de la sensibilidad térmica se puede realizar de forma cuantitativa con un sistema calibrado a 25 °C y 40 °C, como el Roll temp. Cabe destacar que esta sensibilidad es la primera en alterarse en estos pacientes, lo cual conlleva un riesgo de lesiones por quemadura (96).

Para recoger todos los datos existen diferentes escalas, como la de Boulton (97-100), que recoge los datos de la sintomatología relacionada con las distintas sensibilidades mediante el Neuropathy System Score (NSS). También analiza el componente objetivo con la Neuroapthy Disability Score (NDS).

### **1.3.4. Síndrome del pie diabético:**

#### **1.3.4.1. Concepto y fisiopatología:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el Pie diabético como la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y diferentes grados de enfermedad vascular periférica, resultados de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglicemia mantenida (101). Mientras que la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) en el consenso publicado sobre pie diabético de 1997, lo definió como: una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie (102).

Aunque las lesiones del PD pueden parecer diferentes, la vía a la ulceración del pie y sus complicaciones son muy similares, siendo diversos los factores que la determinan. La neuropatía, presente en más del 90% de las úlceras, tiene un papel fundamental en el desarrollo y progresión del pie diabético. Provoca un pie insensible y deformado, alterando la biomecánica de la marcha, desarrollando hiperqueratosis donde se concentra la presión plantar y se produce una úlcera por un pequeño traumatismo. Si el paciente no es consciente de la misma, debida a la pérdida de sensibilidad, continúa andando y alterando la cicatrización. La isquemia por obstrucción arterial, que existe en el 50% de las úlceras, y la infección son las que determinarán el pronóstico de la úlcera y de la extremidad.

De forma esquemática, existen unos factores predisponentes, fundamentalmente la neuropatía diabética asociada en mayor o menor grado a la macro y microangiopatía, que dan lugar a un pie vulnerable o de alto riesgo. Otros factores son precipitantes o desencadenantes. De ellos, el más importante es el traumatismo mecánico. Estos factores precipitantes pueden actuar desencadenando una úlcera y/o necrosis. Por último, existen unos factores agravantes que determinan el pronóstico de la extremidad. Estos últimos incluyen la infección, la isquemia y la neuropatía que provocan respectivamente un daño tisular extenso, un retraso en la cicatrización y una menor percepción tanto de la lesión como del factor precipitante (102).

Existen dos mecanismos por los cuales la deformidad y la neuropatía pueden llevar al desarrollo de lesiones (3):

- La presión baja, pero prolongada, sobre las prominencias óseas en pacientes insensibles. Suele causar heridas en las zonas medial, lateral y dorsal del pie. Se asocian al uso de calzado mal ajustado o apretado.
- Estrés mecánico moderado y repetitivo de forma prolongada. Suele acontecer en la planta del pie y se relaciona con cabezas metatarsales prominentes, grasa plantar atrofiada o desplazada anteriormente, deformidad estructural de la extremidad y deambulación prolongada. El estrés mecánico prolongado va a generar un aumento de las presiones plantares, que en personas insensibles puede provocar hiperqueratosis, ampollas y úlceras.

Las amputaciones parciales y la limitación en la movilidad articular suelen asociarse también con el aumento de presiones en el pie (103, 104).

Los paciente afectados de osteoneuroartropatía de Charcot son probablemente los que presentan un mayor riesgo de ulceración, siendo este riesgo hasta 3.5 veces mayor que el resto de los pacientes diabéticos (96, 105).

También cabe destacar que otros traumatismos diferentes de los microtraumatismos anteriormente citados, como son las heridas por punción o por quemadura también pueden generar úlceras en el Pie diabético, incluso con peores consecuencias (106-108).

El último consenso español sobre el manejo del pie diabético infectado propone el siguiente esquema para entender la fisiopatología del Pie diabético (102).

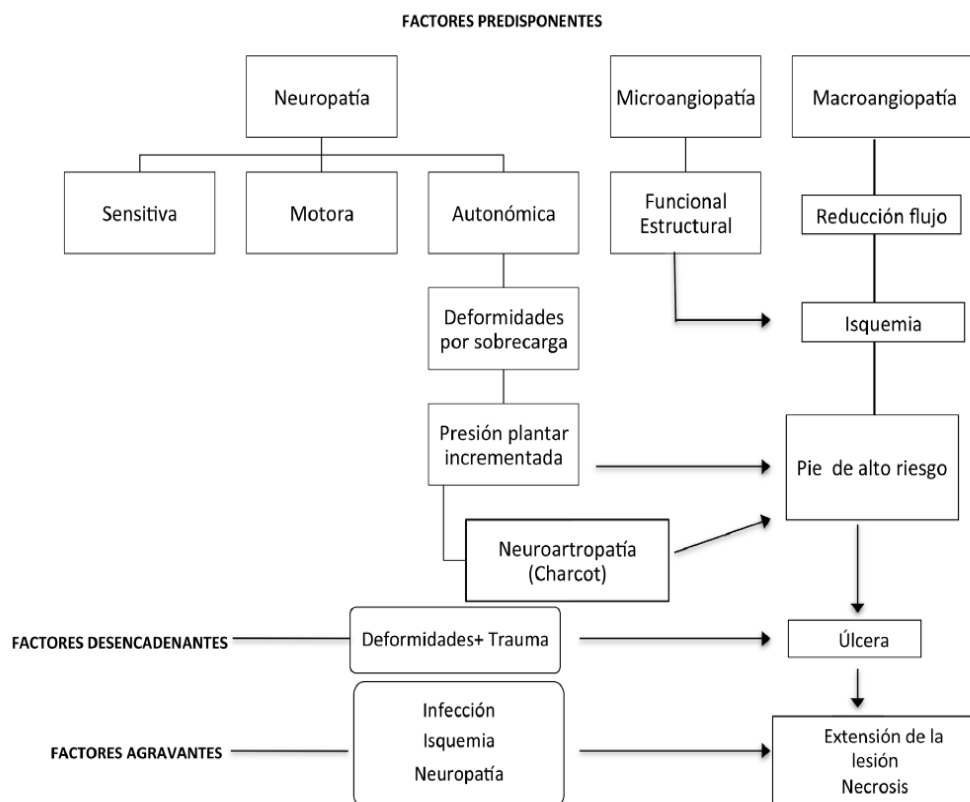


Figura 5. Fisiopatología del Pie diabético (102)

#### 1.3.4.2. Importancia y costes del Pie diabético:

El hecho de padecer una úlcera entre las personas diagnosticadas de Diabetes dispara el gasto sanitario. Se estima que más del 20% del gasto total en Diabetes, en países industrializados, se destina a costear asuntos relacionados con el Pie diabético, incluyendo aquellos gastos relacionados con la rehabilitación y con los cuidados domiciliarios (109, 110).

Uno de los eventos que contribuye de manera desproporcionada a aumentar los costes sanitarios es la amputación de la extremidad inferior, ya que provoca un aumento de la estancia hospitalaria y una mayor morbilidad. Además, ensombrece el pronóstico vital del paciente (111, 112). El padecer una reulceración también empeora el pronóstico del paciente, aumentando la proporción de amputaciones y la mortalidad en este grupo de afectados por el síndrome del Pie diabético (113).

Un enfoque integral de cuidados basado en las guías clínicas actuales, con programas de screening, educación de pacientes y continuidad de cuidados requiere bajos gastos y tiene el potencial de reducir costes, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir las tasas de complicaciones (109, 114, 115).

#### **1.3.4.3. Clasificación de las úlceras del Pie diabético:**

No existe ningún sistema de clasificación aceptado universalmente. Lo más intuitivo es clasificarlas en neuropáticas, isquémicas o mixtas en función de los datos obtenidos durante la exploración (116). Con respecto a este modelo de clasificación, es importante resaltar que en los últimos años ha existido un cambio en el paradigma de la neuropatía como principal factor etiológico en el Pie diabético. Si bien nadie discute su papel, se observa un incremento en la proporción de úlceras isquémicas o neuroisquémicas, estando presente en uno de cada dos pacientes ulcerados. Esto se puede explicar por el cambio en los hábitos higiénico-dietéticos de la sociedad, pero también por un mejor diagnóstico de la enfermedad vascular periférica en los pacientes diabéticos (35, 117)

La siguiente tabla compara las diferencias entre úlceras puramente neuropáticas y neuroisquémicas:

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre las úlceras neuropáticas y neuroisquémica.

ÚLCERA NEUROPÁTICA	ÚLCERA NEUROISQUEMICA
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausenta
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localización en la planta del pie	Habitualmente localizada en dedos
Presencia de hiperqueratosis	Hiperqueratosis ausente o infrecuente
Pérdida de sensibilidad, reflejos y sentido Vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado (shunts arteriovenosos)	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frio
Aspecto rojizo	Aspecto pálido
Deformidades óseas	No deformidades ósea

Otras clasificaciones de las úlceras buscan facilitar el tratamiento. En este sentido las más utilizadas son la de Wagner-Merrit y la de la Universidad de Texas. Ninguna ha mostrado suficiente capacidad de predicción (118).

La clasificación de Wagner-Merrit es la más sencilla. Evalúa la tendencia a la cicatrización estableciendo grados de 0 a 5, en función de la profundidad de las úlceras y de la extensión de la necrosis (119).

La siguiente tabla muestra la clasificación de Wagner de las lesiones del pie diabético

Tabla 4. Clasificación de Wagner.

GRADO	LESION	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna. Pie en riesgo	Callos gruesos, cabezas metatarsales prominentes, deformidades en garra, deformidades óseas.
I	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor de toda la piel con o sin infección.
II	Úlcera profunda	Afección de piel, grasa y ligamentos sin llegar al Hueso. Destruye todos los tejidos. Siempre infectada.
III	Úlcera profunda más absceso y/o osteomielitis	Úlcera extensa y profunda, secreción, mal olor. Infección grave
IV	Gangrena localizada	Necrosis de un área del pie o de los dedos, talón o planta.
V	Gangrena extensa	Afección de todo el pie. Efectos sistémicos.

La clasificación de la Universidad de Texas, algo más compleja, recoge las siguientes variables:

- Isquemia
- Profundidad de la herida
- Infección

Para obtener el resultado de la úlcera, utiliza una matriz que divide en grados de profundidad el eje horizontal y en estadios (isquemia y/o infección) el eje vertical (120).

La siguiente tabla muestra la clasificación de la Universidad de Texas:

Tabla 5. Clasificación de la Universidad de Texas.

ESTADIO	GRADO DE AFECTACIÓN			
	0	I	II	III
<b>A</b>	Lesión preulcerosa o postulceración completamente epitelizada	Herida superficial que no afecta a estructuras profundas	Herida que penetra al tendón o cápsula articular	Herida que penetra al hueso o articulación
<b>B</b>	Infección	Infección	Infección	Infección
<b>C</b>	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
<b>D</b>	Infección e Isquemia	Infección e Isquemia	Infección e Isquemia	Infección e Isquemia

Otra clasificación extendida es la de PEDIS (Perfusión, Extent/size, Depth, Infection, Sensation (121), que se describe en la siguiente tabla.

Tabla 6. Clasificación PEDIS.

	1	2	3	4
<b>PERFUSIÓN</b>	Normal	EVP moderada	EVP grave o isquemia crítica	
<b>EXTENSIÓN cm2</b>				
<b>PROFUNDIDAD</b>	Superficial (epidermis y dermis)	Involucra músculo o tendón	Involucra hueso y/o articulación	
<b>INFECCIÓN</b>	Ausencia	Leve/Moderada	Moderada/Grave	Sistémica
<b>SENSIBILIDAD</b>	Presente	Ausente		

Independientemente del tipo de clasificación utilizada lo que es claro es que la presencia de enfermedad vascular periférica y/o de infección se comporta como un factor de

pronóstico negativo. Pacientes con estos dos factores tiene hasta 90 veces más posibilidades de sufrir una amputación, ya sea menor a o mayor (35).

#### **1.3.4.4. Tratamiento del Pie diabético:**

El éxito del tratamiento en el Pie diabético radica en abordar correctamente cada uno de los factores implicados en sus génesis y en el control de los factores agravantes. Para ello es preciso un equipo especializado y multidisciplinar.

Los cuatro principios básicos del tratamiento son:

- Control de la infección, la cual probablemente es la complicación más frecuente de las úlceras del Pie diabético.
- Abordaje de la isquemia.
- Tratamiento de descarga para reducir al mínimo las presiones sobre la úlcera.
- Mejorar las condiciones de la úlcera mediante la preparación del lecho de la herida, la aplicación de apósitos y la retirada de la hiperqueratosis (50, 122-124)

### **1.4. La infección en el pie diabético:**

#### **1.4.4. Definición del pie diabético infectado**

La infección del pie diabético es un problema altamente prevalente en estos pacientes. La práctica totalidad de estos cuadros tienen su origen en heridas, que sirven a los diferentes microorganismos como puerta de entrada a los tejidos (125). Estas heridas, en la gran mayoría de los casos, son debidas a úlceras neuropáticas, si bien la isquemia también juega un papel muy importante (126). De hecho, la presencia de vasculopatía periférica se asocia con peor cicatrización de las úlceras y con peor respuesta a la infección, lo cual hace necesaria la revascularización como parte importante del tratamiento de estos pacientes (127).

Dado que la úlcera suele estar colonizada por microorganismos, la simple presencia de éstos no es suficiente para definir el cuadro de pie diabético infectado. Este diagnóstico se establece clínicamente. Para ello es necesario encontrar signos locales, sistémicos y/o metabólicos de infección.

Las alteraciones locales que hacen sospechar la infección de una úlcera son la presencia de al menos dos de los signos clásicos de inflamación -calor, eritema o rubor, dolor, sensibilidad, edema e induración-. Asimismo, la purulencia de la herida también es un buen indicador. Otros signos, como la larga evolución de la herida, la presencia de tejido friable, olor fétido o la existencia de enfermedad vascular periférica son menos sensibles y específicos, pero también pueden contribuir a la sospecha del cuadro infeccioso, fundamentalmente cuando los signos locales no están presentes. Éstos últimos no siempre son visibles, por lo que su presencia es muy sugestiva de infección, pero su ausencia no permite descartarla totalmente (125-127).

Entre los signos sistémicos de infección, probablemente el más importante es la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o de alguno de sus componentes. Este síndrome se define por la aparición de dos o más de las siguientes alteraciones (128):

- Temperatura mayor de 38.0 °C o menor de 36 °C
- Leucocitosis (mayor de 12.000/mm<sup>3</sup>), leucopenia (menor de 4.000/mm<sup>3</sup>) o presencia de más de un 10% de cayados en sangre
- Taquicardia mayor de 90 latidos por minuto.
- Taquipnea mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg.

Otros signos sistémicos, pueden incluir la confusión, el bajo nivel de consciencia, la hipotensión o los síntomas gastrointestinales, como náuseas y vómitos.

Los signos metabólicos, derivados del daño tisular causado por la propia infección, del aumento de los requerimientos del organismo para combatir la infección o de ambos, también ayudan a establecer el diagnóstico. Dentro de estas alteraciones, las más destacadas son la hiperglucemia, la acidosis, la insuficiencia renal y la uremia o la insuficiencia hepática (128, 129).

La presencia de alteraciones sistémicas y metabólicas derivadas de la infección, además de ayudar a establecer el diagnóstico de la misma, también nos puede indicar una mayor severidad del cuadro, si bien existen otros factores, abordados más adelante, que también contribuyen a evaluar la gravedad.

Cuando los signos sistémicos y metabólicos se combinan con los signos locales de infección el diagnóstico es sencillo. No obstante, la ausencia de éstos últimos obligaría a descartar otros posibles focos de infección, lo cual no siempre es fácil (126).

Dependiendo de la lesión inicial y su localización anatómica, la infección del pie diabético puede adoptar diferentes escenarios. Entre estos encontramos, desde los cuadros superficiales, como la celulitis (necrosante o no) y la erisipela, hasta los más profundos, como son la afectación articular (artritis séptica) u ósea (osteítis y osteomielitis infecciosa). Otros cuadros profundos, sin llegar a la afectación ósea incluyen las fascitis necrotizantes del tejido celular subcutáneo, las tenosinovitis necrotizantes, las miositis, las mionecrosis y los abscesos sobre la fascia o sobre el músculo (102). También existen abscesos subepidérmicos o subcutáneos que, al ser más superficiales, tienen un abordaje más sencillo.

#### **1.4.2 Epidemiología e impacto socioeconómico de la infección del pie diabético**

Las infecciones del pie que afectan a la piel, tejidos blandos y al hueso, con o sin repercusión sistémica, son la causa más frecuente de hospitalización en pacientes diabéticos (126). Además, el 60% de las amputaciones realizadas en diabéticos están precedidas por una úlcera infectada en el pie (130).

Por otro lado, según un estudio realizado en el Reino Unido por S. Powlson, la proporción de pacientes diabéticos que en un año desarrollará una o varias infecciones en el pie es de un 2%, con una prevalencia anual de estas infecciones del 5% en esta misma población (131).

Las infecciones de Pie diabético causan una gran morbilidad en estos pacientes. Igualmente provocan un gran número de visitas a los profesionales sanitarios. Estos

episodios incrementan el riesgo de amputación, lo cual supondrá un mayor coste en el manejo de estos pacientes (132).

La infección de la úlcera, sobre todo si el tratamiento no se realiza correctamente, supone un aumento en el riesgo de pérdida del miembro, el cual es todavía mayor si existe arteriopatía periférica (133). Si finalmente la amputación es necesaria, esto desembocará en un gran aumento del gasto sanitario asociado al tratamiento de estos pacientes. Así lo recogen en un estudio Tennvall et al. En él se demuestra que el coste por paciente en el tratamiento de una úlcera que precisa amputación es el doble que en los pacientes que no necesitan esta intervención.

Según estos mismos autores, el coste del tratamiento antibiótico no debe ser utilizado como variable a la hora de elegir una determinada estrategia terapéutica, ya que el gasto derivado de no tratar correctamente una infección en estos pacientes es, a medio y largo plazo, mucho mayor que el ocasionado por el uso del antibiótico (134).

De aquí se deduce la importancia de una apropiada prevención de la infección, así como de, una vez establecida ésta, un correcto tratamiento médico y/o quirúrgico lo más precozmente posible.

Además, la elevada morbilidad y mortalidad asociadas a la infección requieren un tratamiento precoz y agresivo una vez detectados los signos de infección, aunque éstos sean sutiles. Esta estrategia está más justificada en estos pacientes que en los que presenten heridas de otras etiologías, a excepción de las que afecten, sea cual sea la causa, a pacientes inmunodeprimidos (135)

### **1.4.3. Fisiopatología de la infección en el pie diabético**

El principal hecho fisiopatológico en la infección del pie diabético es la ulceración, que actuará como puerta de entrada para los microorganismos.

Un amplio porcentaje de las infecciones permanecen superficiales, pero aproximadamente un 25% de ellas se extenderá por contigüidad a tejidos más profundos, pudiendo incluso afectar al hueso. La afectación ósea probablemente sea uno de los factores que más complica el curso evolutivo de la infección.

La ulceración, a la cual los diabéticos tienen una mayor predisposición, no es el único factor implicado en la infección. Otras circunstancias contribuyen a la misma y, sobre todo, a hacerla más severa y difícil de controlar. Estas alteraciones, también más frecuentes en diabéticos y favorecidas por el mal control glucémico y la cetosis, llevan a un cierto estado de inmunodepresión caracterizado por los siguientes hechos:

- Alteración en la quimiotaxis.
- Alteración en la migración y función de leucocitos polimorfonucleares, así como en su efecto bactericida.
- Alteración en la fagocitosis.
- Posible reducción en la inmunidad celular, función monocitaria y activación del complemento (136, 137).

Además de estos factores inmunológicos, la anatomía del pie y sus diferentes compartimentos también pueden contribuir a la extensión proximal de la infección a través, por ejemplo, de las vainas tendinosas. Esto a su vez podría favorecer la isquemia y la necrosis de los tejidos, estableciéndose así un biofeedback que tendería a perpetuar la infección al impedir alcanzar una buena concentración tisular de antibiótico y al provocar una mayor disminución en la llegada de células inmunológicas, plaquetas, factores de crecimiento favorecedores de la cicatrización, etc. Todos estos mecanismos son aún más marcados en los pacientes con compromiso vascular de base, el cual como se ha relatado anteriormente, también es una complicación directamente relacionada con la Diabetes Mellitus (138).

También es importante resaltar que la presencia de necrosis en un paciente con pulsos distales presentes debe considerarse un signo clínico de infección que origina una trombosis de pequeñas arterias y arteriolas, que será la responsable de dicha necrosis (50).

#### **1.4.4. Clasificación de las infecciones en el pie diabético**

Al tener un potencial impacto negativo sobre la calidad de vida y sobre el coste socio-sanitario, ambos derivados del aumento en la morbimortalidad, las infecciones en el Pie diabético requieren ser correctamente valoradas con el fin de instaurar un tratamiento

adecuado. Para ello no sólo será necesario evaluar el estado de la úlcera, sino que además es fundamental una valoración integral del enfermo prestando atención a su estado físico general, así como a la historia clínica. En ésta última se deberá incidir en las patologías asociadas, la cronología de la lesión, el padecimiento de infecciones previas y en el uso previo de antibióticos, ya que estos factores pueden cambiar el abordaje terapéutico, por ejemplo a la hora de la elección de un fármaco antimicrobiano u otro. Para esta valoración es recomendable la actuación de un equipo multidisciplinar (131, 132).

En lo referente a la valoración local de la lesión infectada, probablemente el aspecto más importante sea el establecer la gravedad de la infección. Esta clasificación es necesaria para conocer la evolución de las distintas lesiones, para comparar resultados de distintos tratamientos y para mejorar la comunicación y atención interdisciplinar. Además de ayudar a elegir el mejor tratamiento, el conocer la gravedad de la infección, también ayuda a determinar el pronóstico. Por todo ello, es fundamental el realizar una adecuada valoración (102).

La infección puede ser clasificada, según su profundidad, en superficial (piel y tejido celular subcutáneo) y profunda (fascia superficial y estructuras profundas). También puede ser dividida, valorando sus manifestaciones clínicas locales, en leve (celulitis menor de 2 cm, sin riesgo para la extremidad), moderada (celulitis más extensa, con osteomielitis frecuente y riesgo para la extremidad) y grave (sepsis asociada, riesgo vital, celulitis extensa, abscesos profundos, fascitis necrotizante y/o mionecrosis. Éstas últimas generalmente requieren cirugía urgente (102, 126).

En este sentido, existen dos sistemas de clasificación que permiten estandarizar de alguna manera la valoración del pie diabético infectado, de tal forma que se pueda homogeneizar la atención a estos pacientes. Los más utilizados hoy en día son el del International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), creado en el marco del consenso internacional de Pie diabético del año 2003, junto con la clasificación de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) modificado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar (SEACV) (102, 126).

La primera de ellas clasifica la gravedad de la infección en 4 grados, atendiendo a la perfusión de la lesión, así como a su extensión, profundidad, tejido infectado y sensibilidad en la zona. Este sistema, debido a sus iniciales en inglés, recibe el nombre de sistema PEDIS (Perfusion, Extent/size, Depth, Infection and Sensation). Se establecen cuatro grados de severidad (139):

- a) GRADO 1: sin infección.
- b) GRADO 2: infección leve que afecta a piel y tejido celular subcutáneo.
- c) GRADO 3: infección moderada con celulitis extensa y/o afectación profunda.
- d) GRADO 4: infección grave, con signos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica, lo cual constituye una sepsis.

La clasificación de la IDSA modificada por la SEACV es similar y ha sido validada con valor pronóstico (140) . Este sistema divide la infección del Pie diabético en cinco grados:

- a) NO INFECCIÓN: sin signos inflamatorios o supuración en la lesión, ni signos sistémicos de la misma.
- b) INFECCIÓN LEVE: ausencia de signos sistémicos de infección. Úlcera con pus, o bien dos o más signos inflamatorios. Puede existir celulitis alrededor de la lesión, pero siempre menor de 2 cm. Asimismo, la infección debe estar limitada a la dermis.
- c) INFECCIÓN LEVE-MODERADA: ausencia de signos sistémicos de infección. Úlcera con pus, o bien dos o más signos inflamatorios, junto con celulitis mayor de 2 cm o infección profunda que cruza el tejido celular subcutáneo pero sin absceso, linfangitis, artritis séptica, osteomielitis, miositis o isquemia crítica.
- d) INFECCIÓN MODERADA-GRAVE: mismos aspectos que la leve-moderada, pero con presencia de absceso, linfangitis, artritis séptica, osteomielitis, miositis o isquemia crítica.
- e) INFECCIÓN GRAVE: cualquier infección que asocie toxicidad sistémica, la cual viene definida por la presencia de fiebre, escalofríos, vómitos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, confusión, inestabilidad hemodinámica o shock.

En las situaciones de enfermedad grado PEDIS 2 e infección leve, según el sistema de clasificación empleado, no existe amenaza para la extremidad, mientras que en las afecciones PEDIS 4 o graves existe, además de una amenaza para la extremidad, un riesgo vital.

La infección moderada o grado PEDIS 3 supone un riesgo aumentado de amputación. No obstante, el clasificar ésta como moderada supone encuadrar al paciente en un grupo con un espectro muy amplio y muchos posibles escenarios clínicos con diferente pronóstico para cada uno de ellos. Ésta es probablemente la mayor ventaja que ofrece el sistema de la IDSA modificada frente al del IWGDF, ya que el primero subdivide la infección moderada en dos, leve-moderada y moderada-grave, de tal manera que el padecer la más leve de éstas dos permite incluso un manejo ambulatorio, aunque con reevaluaciones precoces y frecuentes. Por el contrario, el abordaje terapéutico de la infección moderada-grave será muy similar al de la infección severa (102, 126).

Hay que destacar que la modificación que la SEACV realiza sobre la clasificación inicial de la IDSA del año 2012 pretende precisamente subdividir la infección moderada con el fin de facilitar la estandarización del tratamiento, en la medida de lo posible, en el escenario clínico más complejo dentro de la infección del Pie diabético. En la clasificación inicial de la IDSA se define la infección moderada como aquella afectación local, con eritema y celulitis mayor de 2 cm y que cruza el tejido celular subcutáneo, junto con absceso, osteomielitis, fascitis o artritis. También es destacable que esta clasificación inicial de la IDSA hace una llamada de atención sobre la presencia de isquemia en la lesión. De este modo, la existencia de este dato siempre incrementará la severidad de la infección. Pero además, si la isquemia es crítica, la infección se debe considerar severa (126).

Uno de los factores que contribuyen a que la presencia de isquemia empeore el pronóstico de la lesión es la dificultad para que el antibiótico alcance buenas concentraciones en el tejido infectado, ya que no alcanza bien este lugar, debido a la mala perfusión (42).

La siguiente tabla resume la clasificación del pie diabético infectado:

Tabla 7. Clasificación IDSA modificada y clasificación PEDIS (101).

<b>IDSA (adaptada por SEACV)</b>	<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	<b>IWGDF GRADO PEDIS</b>
<b>NO INFECCION</b>	Ausencia de signos inflamatorios y supuración	<b>GRADO 1</b>
<b>INFECCION LEVE</b>	Úlcera con pus o 2 o más signos sistémicos de infección o celulitis alrededor de la úlcera < 2cm o limitada a dermis  Sin signos sistémicos de infección	<b>GRADO 2</b>
<b>INFECCION LEVE – MODERADA</b>	Celulitis > 2 cm. Infección profunda que cruza el tejido celular subcutáneo, pero sin absceso, linfangitis, artritis, osteomielitis, miositis o isquemia crítica  Sin signos sistémicos de infección	<b>GRADO 3</b>
<b>INFECCION MODERADA – GRAVE</b>	Celulitis > 2 cm. Infección profunda que cruza el tejido celular subcutáneo, pero sin absceso, linfangitis, artritis, osteomielitis, miositis o isquemia crítica  Sin signos sistémicos de infección	<b>GRADO 3</b>
<b>INFECCION GRAVE</b>	Presencia de toxicidad sistémica (fiebre, confusión, shock, inestabilidad metabólica....)	<b>GRADO 4</b>

#### 1.4.5. Principales microorganismos implicados en las infecciones del pie diabético

##### 1.4.5.1. Principales microorganismos implicados de manera generalizada

Sería muy difícil, en términos generales, saber cuáles son los microorganismos más frecuentemente implicados en la infección del pie diabético. Así, mientras el papel de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus beta hemolítico* está claramente definido como patógenos más probables en infecciones superficiales y recientes, la importancia de otras bacterias aisladas de manera inconstante, pero no excepcional, no está tan claramente establecida (126).

Estudios previos demuestran que, con técnicas de aislamiento adecuadas, es posible aislar numerosos microorganismos de una úlcera infectada. Incluso se piensa que podrían existir interacciones entre estas bacterias que llevarían a la producción de factores de virulencia, como hemolisinas, proteasas, colagenasas, etc. que conllevarían una mayor inflamación y un retraso en la cicatrización y curación del proceso, contribuyendo a la cronicidad de la infección (102, 141, 142).

Por tanto, el agente infeccioso responsable de la infección del pie diabético variará en función de la severidad y cronología del cuadro. Asimismo, existen otros factores que pueden influir en la etiología de la infección. De ellos, probablemente los más importantes son la hospitalización o manipulación recientes y el uso previo de antibióticos, ya que estos aspectos podrían modificar la flora bacteriana habitual en estas zonas (102, 132).

En general, las infecciones leves y superficiales, de corta evolución y sin presencia de los factores anteriormente mencionados suelen estar producidas por bacterias gram-positivas, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, y resistente a meticilina, así como *Streptococcus* beta hemolíticos de los grupos A, B, C y G. las bacterias (143).

Por otro lado, la infección de úlceras más graves, profundas y/o de más larga evolución es generalmente de etiología polimicrobiana, pudiéndose aislar gérmenes aerobios y anaerobios, con una mayor importancia de otros gram-positivos, como *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN) o *Enterococcus spp*, así como de bacilos gram-negativos fermentadores de lactosa y no fermentadores de la misma, como enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, etc. No obstante, en estos casos sigue siendo muy frecuente encontrar positividad para las bacterias implicadas en los cuadros leves y superficiales (102, 143).

#### **1.4.5.2. Papel de algunos microorganismos específicos**

Debido a la complejidad de esta entidad, es de enorme importancia el tener un esquema general referente a la etiología de las infecciones en el pie diabético con el fin de poder llevar a cabo un tratamiento adecuado, el cual muchas veces se instaura sin disponer

todavía de información sobre el microorganismo causante. Dicho esquema, que ha sido abordado en el punto anterior, servirá para instaurar un tratamiento empírico y será válido para un amplio grupo de pacientes. Sin embargo, es preciso conocer algunas situaciones concretas que pueden hacer que la infección sea causada por un microorganismo específico que requiera un tratamiento antibiótico diferente. Así, es claro que para infecciones recientes, leves y superficiales bastará con elegir de manera empírica un fármaco antimicrobiano con actividad frente a gram-positivos. En el otro extremo se encuentran las infecciones de larga evolución, severas o profundas que requieren ampliar esta cobertura a gram-positivos y gram-negativos, tanto aerobios como anaerobios. En ocasiones, aunque no de forma generalizada, puede ser incluso necesario instaurar un tratamiento antifúngico (144). Es importante resaltar que la gravedad de la infección no es el único dato que nos indica la necesidad de realizar un tratamiento de amplio espectro, siendo también importante la valoración de la duración de la infección, el uso previo de antibióticos y el estado general del enfermo.

Además, existen algunas situaciones, debidas a características especiales de la lesión y/o a comorbilidades inherentes al propio paciente, que favorecen la infección por uno o varios tipos de microorganismos multirresistentes que pueden no responder a los antibióticos de amplio espectro más frecuentemente utilizados. En muchas ocasiones, estas bacterias tienen también una mayor virulencia, por lo que es esencial tenerlas presentes a la hora de establecer el agente etiológico más probable en un paciente diabético con infección de una úlcera del pie.

Los exponentes más importantes de estos microorganismos particulares son, entre los gram-positivos, los *Staphylococcus aureus* metilín resistentes (MRSA), *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN), en particular *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp* y *Corynebacterium spp*.

Entre las bacterias gram-negativas, las cuales causan infección mayoritariamente sobre úlceras profundas o de larga evolución, también hay algunas que merecen especial atención. Estas son *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Acinetobacter spp*. y *Stenotrophomonas maltophilia*.

El principal problema que tienen la mayor parte de estas bacterias, al no ser sensibles de manera generalizada a los tratamientos antibióticos habituales, es que el coste sanitario derivado del tratamiento antibiótico se verá sensiblemente incrementado. Dicho aumento del gasto se justifica claramente a largo plazo, ya que el gasto derivado de un tratamiento incorrecto sería todavía mayor. Sin embargo, actualmente no se considera una actitud coste-eficiente el tratar sistemáticamente estas bacterias, debiéndose instaurar tratamiento empírico frente a ellas sólo cuando exista algún factor de riesgo. Por eso es importante conocer las situaciones que hacen más probables la participación de alguno de estos microorganismos, así como algunas de las características que los hacen característicos:

#### **Staphylococcus aureus resistente a Meticilina (MRSA):**

Según Lavery et al, hasta un 46% de las infecciones de la úlcera en diabéticos en las que se aísla *Staphylococcus aureus*, son ocasionadas por una cepa resistente a Meticilina (145). La infección por este microorganismo se ha considerado tradicionalmente una infección nosocomial. Sin embargo, cada vez es más frecuente encontrar enfermedad, y no sólo de partes blandas, adquirida en la comunidad y producida por esta bacteria (146). Los principales factores de riesgo descritos para presentar una infección por MRSA son los siguientes:

- Ingreso hospitalario previo o institucionalización crónica.
- Uso previo de fármacos antibióticos.
- Procedimientos invasivos, como catéteres urinarios, accesos arteriales, venosos centrales, etc.
- Larga evolución de la úlcera.
- Tamaño de la úlcera.
- Presencia de osteomielitis.
- Edad mayor de 65 años.
- Insuficiencia renal crónica, fundamentalmente en programa de diálisis.
- Inmunodepresión.
- Colonización nasal por MRSA.

- Malas condiciones higiénico-sanitarias o asepsia inadecuada.
- Alta tasa local de cepas resistentes a Meticilina (145-148)

De todos estos factores, probablemente los más importantes sean la colonización o infección previas por este agente y la alta prevalencia local de resistencia a Meticilina.

El resto de los factores influyen en menor medida, aunque no todos tienen el mismo peso a la hora de valorar una posible infección por esta bacteria.

La infección por este microorganismo supone un biofeedback que, si no se trata de manera precoz y adecuada, supondrá un ensombrecimiento del pronóstico vital y funcional del paciente.

Por un lado, esta bacteria suele infectar a pacientes con un peor estado general basal, más debilitados globalmente. Por otro lado, ayudado por este último aspecto, pero también por las características intrínsecas de este agente infeccioso, muchas cepas de MRSA producen una mayor cantidad de factores de virulencia, como adhesinas, toxinas (PVL, alfa-hemolisina) o súperantígenos (TSST-1 y enterotoxina) que provocan cuadros severos en los pacientes afectados por esta bacteria (148, 149). La mayoría de cepas de MRSA comunitario tienen los genes productores de la leucocidina de Panton-Valentine (PVL) determinante de la necrosis tisular y la formación de abscesos y causante en gran medida de su mayor virulencia.

Además, MRSA es un agente con ciertas peculiaridades que lo hacen todavía más peligroso. Destaca su elevada tendencia a formar abscesos y a producir bacteriemia con riesgo de metástasis sépticas. Asimismo, MRSA es una bacteria capaz de formar biopelículas en el punto de infección, lo cual, unido a su mayor virulencia, hacen de esta bacteria un agente peligroso que debe ser sospechado precozmente para mejorar la respuesta al tratamiento (148)

Los aislados de MRSA comunitario poseen el gen de resistencia *SCCmec* de tipo IV y con menor frecuencia de tipo V, que contienen el gen *mecA*, implicado en la resistencia a meticilina. Las cepas de MRSA nosocomial, muchas veces portadoras del gen *SCCmec* de tipo II, tienen mayor resistencia a clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas o rifampicina. Esto último no suele ocurrir en las cepas comunitarias (148).

### **Staphylococcus coagulasa negativo:**

Probablemente el máximo exponente de este grupo de bacterias sea el *Staphylococcus epidermidis*. Éste es un microorganismo habitual como flora normal de la piel, por lo que su aislamiento en estos pacientes siempre está sujeto a controversia. Sin embargo, en los casos en los que es responsable de la infección, su importancia radica en su resistencia constante a Meticilina, así como en la producción de capa mucosa y de adhesina intercelular polisacárida que facilita la formación de biofilms. Estos biofilms son uno de los principales factores implicados en la cronicidad y mala respuesta terapéutica de la infección (150). Además, según algunos estudios, cepas de *Staphylococcus epidermidis* pueden actuar como reservorio de genes de resistencia a Meticilina que, por mecanismos de transferencia genética horizontal, podrían transmitirse a cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a Meticilina, adquiriéndose así la resistencia a este fármaco (151). Esto ocurre, por ejemplo, con la adquisición del gen SSCmec IV (152)

Estudios recientes indican que el aislamiento de *S. epidermidis*, cuando se realiza tras una correcta toma de cultivo, debe ser tenido en cuenta a la hora de pautar el tratamiento de forma adecuada (153).

Probablemente, el principal factor de riesgo para pensar en una infección por esta bacteria sean la larga evolución de la úlcera y la presencia de isquemia – se han descrito más casos de infección por *S. epidermidis* en úlceras isquémicas que en neuropáticas-, si bien ambos hechos pueden estar íntimamente unidos (151).

### **Enterococcus spp:**

Dos microorganismos, también considerados nosocomiales y oportunistas, son los principales integrantes de este grupo. Estos son *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. Ambos son intrínsecamente resistentes a Cefalosporinas y poco sensibles a carbapenémicos. Además presentan una alta tasa de resistencia a Penicilinas y creciente a glucopéptidos, como la Vancomicina (154). Todo ello complica de manera importante su tratamiento. No obstante, su papel en el pie diabético infectado es controvertido, como evidencia el hecho de que se exista una buena respuesta clínica de las úlceras con

este microorganismo cuando se tratan con Ertapenem, un antibiótico al que también son intrínsecamente resistentes (155). En estos casos se comportarán como simples colonizadores. El problema viene dado porque estos colonizadores en algún momento pueden alcanzar un nivel de colonización crítica a partir del cual, a pesar de no tener una gran virulencia, pueden comenzar a causar enfermedad y ser uno de los verdaderos responsables de la infección. Esto suele ocurrir sobre úlceras de larga evolución y que han sido tratadas previamente con otros antibióticos, los cuales han favorecido el mayor crecimiento de este germen, habitualmente resistente a los antibióticos más usados. Además, también son capaces de formar biopelículas, si bien las formas mucho más frecuentemente sobre dispositivos médicos (156, 157).

Existen datos que apoyan el que una de estas bacterias sea la verdadera responsable de la infección, como son el hecho de que sea la única especie aislada, que los cultivos sean positivos de manera repetida y/o el inmunocompromiso del huésped (157).

#### **Corynebacterium spp:**

Si bien es un microorganismo gram positivo y anaerobio facultativo de baja patogenicidad, sí tiene una importancia mayor en úlceras de larga evolución o tratadas previamente con antibióticos, lo que es su principal factor de riesgo. Su aislamiento siempre debe ser tenido en cuenta.

El hecho más relevante de estas bacterias es que forma parte de los biofilms, que en parte contribuyen a la cronicidad y son parte del mecanismo responsable de una mala respuesta terapéutica, a pesar de un tratamiento antibiótico aparentemente correcto, al impedir la entrada de dicho fármaco (158, 159).

Asimismo, algunas de estas bacterias también pueden ser multirresistentes (157).

#### **Streptococcus agalactiae:**

Éste es el estreptococo betahemolítico del grupo B, un coco Gram positivo anaerobio facultativo y con cierta frecuencia implicado en las infecciones del pie diabético. Si bien

la infección por esta bacteria se ha asociado tradicionalmente a la época neonatal, los pacientes añosos, sobre todo con patologías crónicas debilitantes, también pueden verse afectados por ella. Por ello, este microorganismo sí que se puede considerar como uno de los causantes de infección del pie diabético. Su importancia radica en que la Diabetes Mellitus es en sí misma un factor de riesgo mayor para presentar una infección por este agente (160).

Otros factores de riesgo, frecuentemente asociados a la Diabetes, son la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, el sobrepeso, la enfermedad arterial grave y la inmunodepresión. Probablemente los dos últimos son los que juegan un papel más importante en estos pacientes, ya que son complicaciones directas de la Diabetes Mellitus (160, 161). También se ha descrito un mayor número de casos en pacientes geriátricos, afectados por procesos neoplásicos, encamados y en alcohólicos crónicos. Este agente si suele responder de manera adecuada a los antibióticos usualmente empleados frente a gram-positivos, como por ejemplo Penicilina o macrólidos (161, 162).

#### **Pseudomonas aeruginosa:**

Bacilo gram-negativo, no fermentador de la lactosa y oxidasa positivo. Se considera un germen oportunista, ya que a pesar de estar ampliamente presente en el medio, no suele causar patología, salvo que exista algún factor favorecedor. No obstante, cuando causa enfermedad, ésta puede llegar a ser grave y precisa para su tratamiento antibióticos antipseudomónicos específicos, ya que es considerado un germen multirresistente (163). De hecho, las resistencias a esta bacteria siguen siendo crecientes, existiendo ya cepas que son resistentes a Carbapenémicos, un grupo de antibióticos para el que hasta hace poco no existían resistencias (164, 165).

En el contexto del pie diabético infectado los mayores factores de riesgo para presentar una infección por este agente son la cronicidad de la lesión, así como la maceración y humedad de la herida (102, 166).

Otras circunstancias que deben hacer pensar en la posibilidad de que *Pseudomonas aeruginosa* esté implicada en la etiología de la infección son:

- Uso previo de antibióticos en el mes anterior.
- Hospitalización previa o estancia en centros especializados en enfermedades crónicas.
- Inmunodepresión severa, fundamentalmente neutropenia.
- Adicción a drogas por vía parenteral.
- Grandes quemados.
- Dispositivos y catéteres vasculares (163, 166).

Su papel en infecciones mixtas en las que se aísla tampoco está del todo establecido, ya que en éstas hay estudios con similar respuesta terapéutica a Ertapenem y Piperazilina/Tazobactam, siendo *Pseudomonas aeruginosa* resistente de manera intrínseca al primero de ellos (155).

Aun así, ante un paciente con factores de riesgo para presentar una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, está justificado el iniciar un tratamiento empírico frente a este agente. Además, como la gran mayoría de bacterias que pueden infectar úlceras de larga evolución, ésta puede estar involucrada en la formación de biopelículas.

Más controvertidos son los casos en los que, sin factores de riesgo y tras iniciar un tratamiento antibiótico empírico no dirigido a *Pseudomonas*, exista una buena evolución pero además se aísla esta bacteria. La controversia es todavía mayor si esta bacteria no es el único microorganismo aislado, ya que además de poder causar infección hay casos de colonización cutánea por *Pseudomonas aeruginosa* (164, 166) .

#### **Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs):**

Dos bacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, son los máximos exponentes de este grupo de microorganismos. Son bacilos gram-negativos fermentadores de lactosa, encuadrados dentro de las enterobacterias. Otros gram-negativos, incluso no fermentadores, pueden producir también betalactamasas de este tipo, aunque lo hacen más raramente (102).

La aparición de estas cepas es un problema relativamente reciente en el mundo de la medicina. Inicialmente, su producción se atribuyó al uso extendido de Cefalosporinas de

tercera generación, como Cefotaxima y Ceftazidima. De hecho, las primeras betalactamasas de espectro extendido que se descubrieron (TEM y SHV) fueron encontradas en pacientes previamente tratados con alguno de estos fármacos. No obstante, a lo largo de los años se han ido identificando otros fármacos antibióticos, cuyo uso se asocia con un riesgo mayor de producción de betalactamasas de espectro extendido, siendo las quinolonas el máximo exponente de este grupo (167).

La prevalencia de *E. coli BLEE* en Europa es de entre el 1% y el 5% de todos los aislamientos de esta bacteria. En España, esta cifra es algo mayor, oscilando entre un 10 y un 15%. Más del 50 % de estos aislamientos se dan en el medio extracomunitario (167).

Por otro lado, este grupo de patógenos se ha considerado tradicionalmente como un ejemplo de infección nosocomial. Sin embargo, hoy en día se observan cada vez más frecuentemente en el medio extrahospitalario, produciendo enfermedad adquirida en la comunidad en determinados pacientes con otros factores de riesgo, generalmente asociados a la utilización de recursos sanitarios.

Además, recientemente se han identificado portadores sanos de estas bacterias, que podrían contribuir a la transmisión y propagación sostenidas de las mismas en la comunidad. En ellos, las bacterias colonizan de forma asintomática el intestino y, si bien no causan enfermedad, si pueden ser transmitidas por vía fecal-oral a otras personas (167-169).

No suelen causar infección en úlceras de corta evolución con infección leve y superficial. De la misma manera, las cepas que no producen betalactamasas de espectro extendido suelen infectar sólo a úlceras de larga evolución con infecciones profundas y graves (170). Por tanto, la gravedad de la infección no tiene relación directa con que la enterobacteria que infecta sea o no productora de betalactamasas de espectro extendido. El mayor factor de riesgo para su producción es el uso previo de antibióticos, siendo la utilización de quinolonas el antecedente epidemiológico más importante. Otros factores de riesgo son el uso de otros betalactámicos, el padecimiento de enfermedades severas, hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasores, presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, gastrostomía, yeyunostomía o sonda

nasogástrica, edades extremas de la vida, hemodiálisis, úlceras de decúbito, desnutrición y bajo peso al nacimiento. De ellos, los más importantes son:

- Adquisición nosocomial.
- Sondaje urinario.
- Terapia previa con betalactámicos.
- Terapia previa con quinolonas.
- Edad mayor de 60 años (167, 171).

También se debe tener en cuenta que la Diabetes Mellitus es ya en si misma un factor de riesgo para presentar infecciones por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (172).

Otro problema creciente, dentro de estas enterobacterias, es la producción de carbapenemasas, ya que los carbapenémicos siguen siendo hoy en día uno de los antibióticos más útiles frente a gran parte de las infecciones por bacterias multirresistentes, debido a su gran espectro de actuación, actividad bactericida y potencia (173). De hecho, en el tratamiento de infecciones producidas por cepas productoras de carbapenemasas (KPC) siguen jugando un papel central los carbapenémicos, lo cual da una idea de la magnitud del problema y de la necesidad de un uso racional de los antibióticos.

#### **Stenotrophomonas maltophilia y Acinetobacter spp:**

Si bien no se aíslan con mucha frecuencia en la infección del pie diabético, sí que pueden, en ocasiones ser el agente causal en el contexto de infecciones graves y polimicrobianas. Su importancia estriba en su gran multirresistencia, incluyendo carbapenémicos en el caso de *Stenotrophomonas maltophilia*, ya que presenta una betalactamasa cromosómica inducible de clase B que inactiva estos antibióticos. En el caso de *Stenotrophomonas maltophilia*, el uso previo de carbapenémicos y el ser portador de un catéter venoso central son factores de riesgo para presentar una infección por este agente (174).

En el caso de *Acinetobacter spp*, su importancia radica en la resistencia que presenta a prácticamente todos los antibióticos y en la posibilidad de provocar brotes epidémicos

en el ámbito hospitalario. Si bien este patógeno puede crecer más frecuentemente tras haber utilizado otros antibióticos de amplio espectro, su mayor factor de riesgo es la estancia en UCI y la entidad clínica más temida es la neumonía asociada al ventilador. No obstante, en los pacientes con pie diabético infectado puede cobrar protagonismo en determinadas situaciones al poder ser colonizador de la piel (175).

Ambos se consideran patógenos oportunistas y nosocomiales (174, 175).

### **Hongos:**

De momento los datos son escasos y discordantes, aunque parece que se pueden encontrar en el contexto de infección mixta grave. Cabe resaltar que los hongos no suelen ser con mucha frecuencia los causantes de las lesiones iniciales y su presencia parece obedecer más bien a la complicación de la infección bacteriana grave, de larga evolución o politratada. Tampoco está totalmente probado que el hecho de padecer una micosis superficial aumente el riesgo de celulitis en el pie diabético (144, 176, 177). No obstante, según Björnsdottir et al., en su estudio de casos y controles, la presencia de grietas dérmicas en los espacios interdigitales, además infectadas con dermatofitos como *Trichophyton rubrum*, se asoció con un mayor riesgo de celulitis, al observarse una mayor probabilidad de aislar cocos gram-positivos de la piel en estas lesiones (178).

Lo que sí parece posible es que determinados factores del huésped, como por ejemplo un mal control glucémico, la inmunodepresión o el uso previo de antibióticos, pueden aumentar la patogenicidad y virulencia de los hongos implicados, fundamentalmente de *Candida spp*, pudiendo favorecer la infección por estos agentes (177).

### **Papel de los biofilms:**

Los biofilms se definen como un conjunto de microorganismos adheridos a una superficie, la cual puede ser de carácter biótico o abiótico. La formación de la biopelícula conlleva una serie de etapas. En la primera de ellas, las células bacterianas o fúngicas se adhieren a una superficie. Posteriormente, los propios microorganismos son los que producen una matriz extracelular, con alto contenido en polisacáridos, proteínas y DNA,

que funcionara como capa protectora y conferirá una mayor firmeza a la unión. Los principales factores de riesgo para la formación de biofilms son la cronicidad y severidad de la úlcera, así como un mal control de la Diabetes (179).

Las biopelículas son frecuentes en úlceras de larga evolución con infección crónica de la misma. Esto produce un feedback, ya que su presencia también contribuye a la cronicidad de la úlcera (180). En estas formaciones, como ya se ha mencionado, se aíslan numerosas bacterias, siendo un cuadro de etiología polimicrobiana. Estas biopelículas explican alguno de los aspectos de estas infecciones, como son la cronicidad, la etiología polimicrobiana, la dificultad en la toma de muestra para el diagnóstico y los problemas en el tratamiento.

La presencia de biofilms hace imprescindible el retirarlos, mediante un correcto desbridamiento, para una adecuada toma de muestras y para mejorar la respuesta al tratamiento médico prescrito (179, 180). Además, muchas de las bacterias que forman biopelículas tienen la capacidad de generar multirresistencias.

#### **1.4.6. Diagnóstico de la infección en el pie diabético**

El diagnóstico de la infección en el pie diabético es fundamentalmente clínico, como ya se ha explicado en puntos anteriores. La identificación de la puerta de entrada, imprescindible para que exista una infección, no suele ofrecer dificultades en estos pacientes, si bien es preciso cerciorarse de que existe. Lo que no siempre es fácil es el decidir si una úlcera está infectada o no, ya que en ocasiones no aparecen los clásicos signos de inflamación y la infección se sospecha por la no cicatrización de la herida, por su aspecto friable, por el olor fétido o por una evolución tórpida (102).

El problema no gira sólo alrededor de la cuestión de si hay o no infección, puesto que ante la sospecha de la misma, ya se debe actuar asumiendo que ésta se encuentra presente. Ante un pie diabético hinchado y caliente con lesiones ulceradas, es preciso establecer el diagnóstico diferencial entre neuroartropatía aguda de Charcot y un cuadro infeccioso agudo, incluyendo celulitis, absceso plantar y osteomielitis. Otras posibilidades diagnósticas a descartar serían crisis gotosa, artritis y trombosis venosa (102, 181). La misión del equipo médico será, en estos casos, confirmar la sospecha, así

como establecer la severidad y el agente causal del cuadro. Para ello, se disponen de las siguientes técnicas:

#### **Historia clínica y exploración física:**

Una buena anamnesis es fundamental, sobre todo cuando los signos y síntomas locales son poco evidentes, para descartar otros focos infecciosos. No se debe olvidar que la Diabetes Mellitus supone siempre un cierto grado de inmunodepresión (4).

Centrándonos en el aspecto local de la infección del pie diabético, la exploración física puede aportar información sobre la severidad de la lesión. Así podremos evaluar la extensión de la celulitis y, en ocasiones, la profundidad de la afectación. Sin embargo, cuando el tamaño de la ulceración es pequeño o existen dudas sobre la profundidad de la infección puede no ser suficiente con la simple inspección y será necesaria una exploración quirúrgica, al mismo tiempo que el desbridamiento de la herida.

#### **Pruebas de imagen:**

Probablemente la prueba de imagen que presente una mejor especificidad y sensibilidad a la hora de evaluar y clasificar la infección de partes blandas en pacientes con síndrome de Pie diabético sea la resonancia magnética. Ésta, además de tener una gran sensibilidad para diagnosticar la infección, permite establecer la severidad mediante la evaluación fidedigna de los planos afectados, así como detectando o descartando la presencia de abscesos, miositis, trayectos fistulosos y/o afectación ósea. El mayor problema que presenta esta técnica es su elevado coste, lo que, junto con su menor disponibilidad, hacen que su indicación esté restringida a pacientes en los que existan dudas razonables sobre la presencia o no de infección, a pesar de una historia clínica y exploración física adecuadas. También se debe indicar su realización cuando existan dudas sobre la severidad y profundidad de la infección (182).

Por otro lado, a pesar de su buena sensibilidad, la resonancia no es la prueba con mayor especificidad cuando existen hallazgos radiológicos compatibles con infección. La

combinación de esta prueba con la clínica y con la radiografía simple si podría aumentar esta especificidad.

Existen también otras pruebas de imagen basadas en Medicina Nuclear, como la gammagrafía ósea con leucocitos marcados con In-111 o la tomografía por emisión de positrones (PET-FDG). Ésta última tiene también una buena sensibilidad y una mayor especificidad por sí sola que la resonancia magnética. Sería, por tanto, una buena opción en los casos en los que la resonancia magnética no estuviera indicada o no sirviera para confirmar el diagnóstico de pie diabético infectado, sobre todo en casos de sospecha de Osteomielitis (183, 184).

### **Toma de muestra:**

El otro eje sobre el que gira el diagnóstico de la infección en el Pie diabético, es el de intentar establecer cuáles son los microorganismos responsables del cuadro. Aparentemente esto puede parecer un tema sencillo, pero la realidad es que se trata de uno de los aspectos peor abordados en la actualidad en el manejo de estos enfermos. Dos premisas se deben tener en cuenta a la hora de la toma de muestra. La primera es que, para evitar falsos positivos debidos a bacterias superficiales no causantes de infección, sino simplemente contaminadoras o colonizadoras, se debe tomar la muestra después de un adecuado desbridamiento y limpieza. Asimismo, y con el mismo fin, se deberá tomar una muestra de tejido que sea lo más profundo posible, obviamente sin causar más lesión.

Por otro lado, existen varias técnicas para la toma de muestra. La de menor utilidad, pero ampliamente extendida, por su sencillez y amplia disponibilidad, es la utilización de una torunda. Esta técnica tiene, tanto una alta tasa de falsos negativos por no obtener suficiente cantidad de tejido, como de falsos positivos, fundamentalmente si no se ha llevado a cabo una adecuada limpieza de la herida, por aislar bacterias contaminadoras o colonizadoras. Por este último aspecto, la tendencia de esta técnica es la de sobreestimar la infección.

Entre las técnicas más aceptadas se encuentran la biopsia de la base de la úlcera, el raspado y la aspiración percutánea con aguja fina. En caso de utilizar la torunda, si bien

es deseable no realizar la toma de muestra de esta manera, su uso debe quedar reservado a úlceras y cavidades que se puedan abrir, con una preparación previa similar a la que se realizaría en caso de llevar a cabo una biopsia y tomando la muestra de la parte más profunda de la lesión, aplicando presión con el hisopo para exprimir el tejido (185). El siguiente algoritmo podría ser aplicado a la hora de una correcta toma de muestra para realizar el diagnóstico microbiológico:

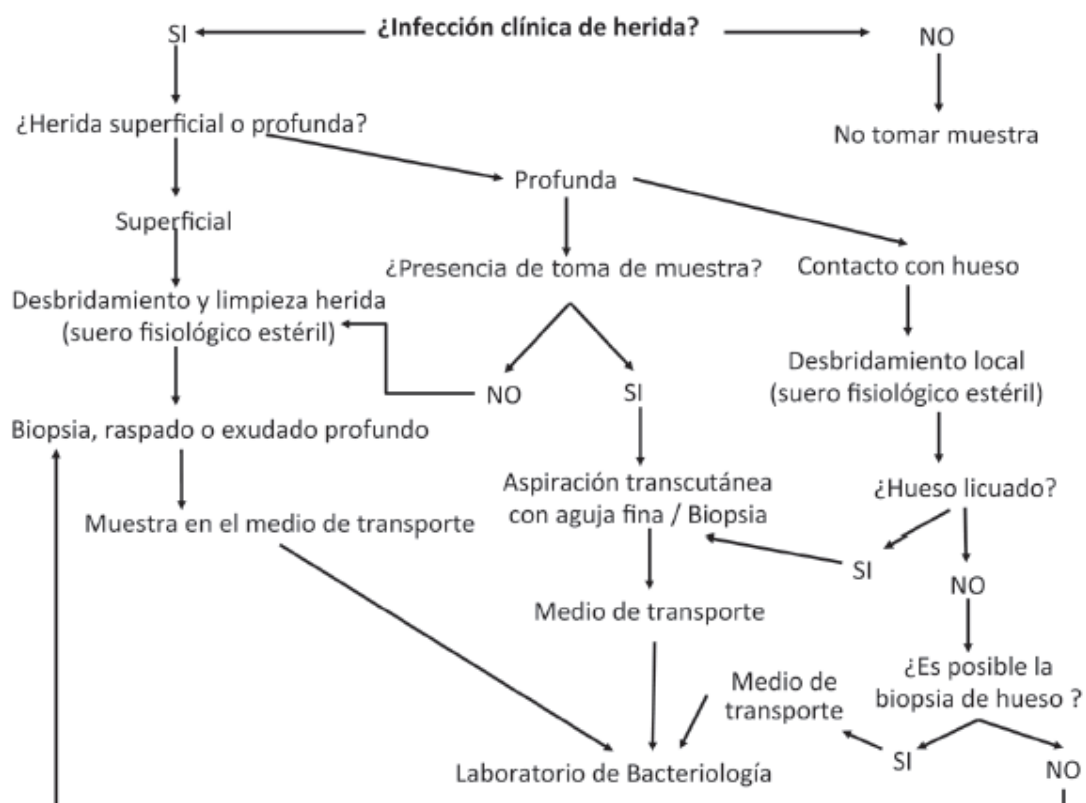


Figura 6. Recogida de muestras en la infección del pie diabético (185)

La biopsia, el raspado y la toma de muestra con torunda requieren una adecuada preparación del lecho de la herida, consistente en un desbridamiento quirúrgico con posterior limpieza con una gasa empapada en suero fisiológico estéril. Es opcional la utilización de un desinfectante. En el caso del raspado, 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 (102, 185, 186)

La aspiración percutánea con aguja fina se puede utilizar en casos de celulitis y de osteomielitis con hueso licuado, requiriendo una desinfección de la piel con posterior limpieza con suero fisiológico. Esta técnica es algo compleja, en ocasiones requiere una guía por imagen y puede subestimar la infección (102).

La norma general es que se prefieren las muestras tisulares, fundamentalmente la biopsia (especialmente en la osteomielitis, donde es la técnica de elección) y que se requiere una correcta preparación previa y limpieza del tejido, el cual debe ser lo más profundo posible. Asimismo, en la medida de lo posible, se debería evitar la toma de muestra con torunda (187).

También es importante resaltar que el resultado de un cultivo debe ser un arma más en la toma de decisiones. No obstante, existen casos donde el cultivo puede infraestimar o sobrestimar determinados agentes infecciosos. Para ello, además de ser útiles los cultivos cuantitativos, podría ser de gran utilidad en un futuro no muy lejano el uso de técnicas de biología molecular que permitan obtener la secuencia genética de bacterias habituales, tanto en tejidos sanos como infectados, para así conocer mejor el lecho de la úlcera. A esto es a lo que se ha denominado el “Microbioma del Pie diabético” (188).

### **Colonización vs. Infección:**

Hay ocasiones en las que es difícil distinguir entre colonización e infección. La consecuencia más importante de este problema es que hoy en día, en ausencia de sospecha de infección activa, no está indicada la toma sistemática de cultivos.

La simple presencia de bacterias o cualquier otro agente patógeno en la úlcera es muy frecuente y se denomina contaminación. El lecho ulceroso, rico en proteínas y en diversas sustancias, proporciona un excelente medio para que estos microorganismos se reproduzcan, dando lugar a la colonización. El siguiente paso será la infección, que consiste en la invasión tisular de los microorganismos con una respuesta inflamatoria secundaria, junto con supuración y, de forma más inconstante, signos sistémicos (102, 189).

La barrera entre la colonización y la infección no es bien conocida, pero parece existir un punto crítico de carga bacteriana, denominado colonización crítica, a partir del cual las bacterias adquieren la capacidad de invadir el tejido. El valor que hoy se admite como colonización crítica se alcanza cuando la carga bacteriana es mayor de 100.000 unidades formadoras de colonias por gramo de tejido, aunque otros factores como la virulencia del agente y el estado inmunológico del paciente pueden variar este valor (102, 190, 191).

Para distinguir entre colonización e infección podrían ser útiles los cultivos cuantitativos, con el fin de establecer la carga bacteriana de la cepa aislada. No obstante, éstos tienen el problema de su complejidad y costosidad (192). Por ello, su indicación fundamental es aquellas heridas sin signos clásicos de infección, pero con un proceso de cicatrización anormal y/o enlentecido, ya que en estas situaciones es cuando el distinguir entre colonización o infección es fundamental (193).

No obstante, hay bacterias virulentas como *S. aureus*, *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A, algunas enterobacterias y anaerobios a las que se les debe dar valor independientemente de la carga bacteriana encontrada. Esto es especialmente claro en úlceras que, aun sin existir signos clásicos de infección, presentan un proceso de cicatrización tórpido.

#### **Otros aspectos importantes:**

- **Valoración de la vascularización:**

Conviene recordar que en el diagnóstico de un pie diabético infectado es imprescindible aclarar si el mecanismo que llevó a la ulceración es puramente neuropático o neuroisquémico, ya que en estos últimos casos, además de existir un peor pronóstico, va a ser precisa una revascularización precoz como parte del abordaje primario de la infección.

Para la adecuada evaluación de una posible isquemia hay que realizar de manera sistemática las exploraciones descritas en el apartado correspondiente al diagnóstico de la arteriopatía periférica, anteriormente explicado.

- **Utilidad de los biomarcadores:**

Si bien en algunos casos pueden ser útiles para el diagnóstico, su elevación puede deberse también a causas inflamatorias no infecciosas. Además, pueden permanecer elevadas una vez resuelto el problema infeccioso. Por este motivo, a pesar de ayudar a valorar la presencia y severidad de la infección, nunca pueden sustituir a la exploración física y quirúrgica en la evaluación del paciente diabético con úlceras neuropáticas y/o neuroisquémicas.

A pesar de sus limitaciones, en un contexto clínico adecuado, su determinación puede ser de gran ayuda, sobre todo a la hora de distinguir entre colonización e infección y para determinar la respuesta a un determinado tratamiento antibiótico.

Algunos de los biomarcadores más comúnmente utilizados son la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la interleukina 6 (IL-6), etc.

La evidencia actual no permite establecer la gravedad ni un pronóstico vital basado en la elevación de estos marcadores (194).

La Procalcitonina (PCT) es uno de los biomarcadores más modernos que existen. Su elevación se da en sepsis y bacteriemias de origen bacteriano, debido a la liberación de endotoxinas y citocinas a la sangre. Por ello, su elevación ofrece una mayor especificidad a la hora de diagnosticar una infección bacteriana, fundamentalmente cuando ha existido una bacteriemia o una endotoxemia. Sin embargo, sobre todo en infecciones leves, su sensibilidad es menor. Valores inferiores a 0,5 ng/mL hacen improbable que el paciente presente una sepsis bacteriana grave. Valores superiores a 10 ng/mL suelen asociarse a pacientes con fallo multiorgánico, orientando a la etiología bacteriana del mismo (102, 195).

**1.4.7. Tratamiento de la infección en el pie diabético:**

Como ya se ha mencionado con anterioridad, estos cuadros son causa frecuente de hospitalización, morbilidad y mortalidad. Por este motivo, un correcto abordaje terapéutico, tras un correcto proceso diagnóstico es esencial.

Los patógenos predominantes son los cocos gram-positivos, fundamentalmente *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Por tanto, siempre será necesario un tratamiento antibiótico empírico que sea activo frente a estos microorganismos (196).

Sin embargo, la estrategia de tratamiento es mucho más compleja que el simple hecho de instaurar dicho antibiótico. Así, es importante reconocer situaciones en las que otros microorganismos, incluso multirresistentes, puedan estar implicados, ya que para combatirlos serán necesarios antibióticos con un mayor espectro de acción.

De igual manera, aumentando la complejidad del tratamiento, en la inmensa mayoría de las ocasiones, además de un tratamiento médico general, se necesita un abordaje quirúrgico local (50, 196). Éste incluye, desde las curas periódicas con estricta asepsia e higiene y con materiales adecuados, hasta la realización de cirugía para la eliminación de material infeccioso y/o necrótico (retirada de biofilms, desbridamientos quirúrgicos, osteotomías, amputaciones menores, etc.)

Por último, existen múltiples tratamientos adyuvantes, muchos de ellos todavía en investigación que podrían ayudar o complementar el plan terapéutico.

El objetivo que persigue dicho tratamiento es el de la resolución de la infección, ya que sin ella la probabilidad de cicatrización de la úlcera será ínfima, aumentando el riesgo de amputación mayor y empeorando enormemente el pronóstico del paciente (157).

#### **1.4.7.1. Tratamiento médico del pie diabético infectado:**

##### **Tratamiento antibiótico empírico:**

El tratamiento empírico de cualquier infección es aquel que se instaura teniendo en cuenta los microorganismos que con mayor probabilidad son los causantes de la infección, así como los antibióticos a los que habitualmente son sensibles. Por tanto, en ocasiones es posible que este tratamiento instaurado no sea correcto, ya que está basado en probabilidades. Sin embargo, el adecuado conocimiento y correcta valoración del cuadro infeccioso en cuestión, de su microbiología y del patrón de resistencias locales a los antibióticos minimizan enormemente esta probabilidad de error.

Posteriormente, tras una correcta toma de muestras, se debe esperar al resultado del cultivo realizado y al antibiograma para instaurar el tratamiento antibiótico definitivo y dirigido.

En el caso del pie diabético infectado este tratamiento empírico debe ser pautado en función de unos criterios, de entre los cuales los más importantes son:

- Tamaño y profundidad de la lesión.
- Extensión de la celulitis.

- Cronología de la lesión.
- Uso previo de antibióticos (50, 102, 126, 157, 196).

a) Infecciones leves y no complicadas:

En general se considera que las infecciones leves y poco profundas (celulitis menores de 2 cm y erisipelas sin signos sistémicos de infección), de corta evolución y que no han precisado uso previo de antibióticos suelen estar provocadas por bacterias gram positivas habituales, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* sensible a Oxacilina y *Streptococcus* (196). En estos casos no es probable, salvo que existan otros factores intrínsecos al paciente o alta tasa de prevalencia local, la presencia de bacterias multirresistentes o de estafilococos coagulasa negativos.

La gran mayoría de antibióticos serán útiles en estos casos. Sin embargo, la actitud que hoy en día parece más acertada es la de utilizar fármacos sólo activos frente a estos gram-positivos. Así, está indicado el uso de Oxacilina, Cloxacilina, Amoxicilina/ácido clavulánico o Clindamicina. Tienen un buen espectro de acción sobre bacterias gram positivas y en el caso de Oxacilina, Cloxacilina y Clindamicina, mala actividad frente a bacterias gram negativas. Asimismo, si bien no es el objetivo en estos casos, Amoxicilina/Clavulánico y Clindamicina tienen actividad frente a anaerobios.

Además de intentar ser lo más selectivo contra *Streptococcus* y *Staphylococcus*, se debe tener en cuenta que en estas infecciones leves el tratamiento se puede y debe realizar por vía oral y de manera ambulatoria con una duración de 7-14 días y/o hasta que ya no existan signos clínicos de infección. No se precisa que la úlcera esté cicatrizada para suspender el tratamiento antibiótico (102, 126, 196, 197)

No obstante, existen determinadas situaciones en las que, a pesar de estar ante una infección leve, existe una mayor probabilidad de que el agente etiológico sea un coco gram positivo multirresistente, como es el caso del *Staphylococcus aureus* meticilín resistente. El tratamiento empírico debe incluir un antibiótico activo frente al mismo siempre que se den las siguientes circunstancias:

- Infección reciente por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.
- Colonización nasal por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.

- Alta prevalencia local de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.
- Cuando se den dos o más del resto de los factores de riesgo más importantes para presentar una infección por este agente (edad mayor de 65 años, ingreso hospitalario en el último año o procedencia de residencia geriátrica con alta prevalencia de MRSA, tratamiento con antibiótico de amplio espectro, fundamentalmente quinolonas, en los seis meses previos y en enfermos con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis). (102, 126, 148)

En estos casos de infección leve, pero con alto riesgo de participación de MRSA, se debe instaurar un tratamiento empírico frente al mismo. Para ello, y debido a que en la infección leve se prefiere el uso de antibióticos por vía oral, podrían ser útiles Linezolid, Doxiciclina o Trimetoprim-Sulfametoxazol (196).

#### b) Infecciones severas:

En estos casos no sólo existe el riesgo de una amputación. Además hay un importante riesgo vital. Asimismo la etiología de la infección suele ser polimicrobiana, ya sea debido al estado basal del enfermo, a las características de la úlcera o a una mezcla de varios factores. Por estos motivos, parece justificado el iniciar un tratamiento empírico de amplio espectro frente a cocos gram-positivos (incluyendo MRSA) aerobios y anaerobios, así como frente a gram-negativos, incluyendo los bacilos gram-negativos multirresistentes. Aun no existiendo claros factores de riesgo para bacterias multirresistentes, cuando los signos sistémicos de toxicidad infecciosa están presentes se considera que el cuadro es lo suficientemente severo como para no asumir el riesgo, por pequeño que sea, de pautar un tratamiento empírico incorrecto a la espera del resultado de los cultivos (102, 157, 196).

Para estos casos puede ser útil la combinación de un carbapenémico antipseudomónico, como Imipenem o Meropenem, junto con un antibiótico activo frente a MRSA, como son Daptomicina, Linezolid o Vancomicina (102, 126, 196). No obstante, éste último tiene una creciente tasa de fallos terapéuticos cuando se utiliza frente al MRSA. Además requiere que el paciente tenga una correcta función renal, así como una monitorización de sus niveles plasmáticos (198).

Igualmente válida sería la combinación de Piperacilina/Tazobactam con alguno de los fármacos activos frente a MRSA.

Hay que destacar que carbapenémicos y Piperacilina/Tazobactam tienen buena actividad frente a bacterias anaerobias, por lo que con estos regímenes antibióticos se cubriría la práctica totalidad de las bacterias que a priori pudieran ser responsables de la infección. (102, 196).

En las infecciones severas el tratamiento debe realizarse, al menos inicialmente, de manera intravenosa y la duración debe oscilar entre dos y cuatro semanas.

Asimismo, el antibiótico elegido debe ofrecer pocas dudas respecto a la actividad frente a las bacterias sobre las que debe actuar. Así, Vancomicina (con una tasa creciente de cepas de MRSA resistentes a este fármaco), Doxiciclina y Cotrimoxazol no son las opciones de elección para cubrir este microorganismo. El fármaco de elección en este caso será la Daptomicina, debido a su rápida acción bactericida y actividad en biopelículas de úlceras crónicas, lo cual la hace también muy útil en infecciones por estafilococos coagulasa negativa (102, 126, 199). Linezolid, a pesar de tener actividad bacteriostática, también es una excelente opción, ya que se puede administrar por vía oral e intravenosa, alcanzando buenas concentraciones en tejidos blandos (200-202). Por último, el uso de Rifampicina en combinación con alguno de estos fármacos puede ofrecer un efecto sinérgico, por lo que su uso estaría indicado, sobre todo en los casos con formación de biofilms (156).

#### c) Infección moderada:

La infección moderada del pie diabético es aquella que entraña un riesgo, ya sea grande o pequeño, de perder la extremidad como consecuencia del proceso. El mayor problema que presentan estas infecciones es la gran variedad de escenarios clínicos posibles que hacen que sean las más complejas de valorar. Para intentar hacer esta valoración algo más sencilla, la SEACV modificó la clasificación inicial de la IDSA, dividiendo la infección moderada en leve-moderada y moderada-severa (102, 126).

Así, la infección leve-moderada se puede tratar cubriendo las mismas bacterias con los mismos antibióticos que la infección leve, pero realizando un seguimiento ambulatorio más estrecho. La duración del tratamiento también será de 1 a 2 semanas .

En el caso de la infección moderada-severa será necesaria una mayor cobertura antibiótica, incluyendo gram-positivos, gram-negativos y anaerobios. Sin embargo, los microorganismos multirresistentes sólo se deben cubrir cuando existan factores de riesgo y no sistemáticamente, como se proponía para la infección severa. La duración del tratamiento y la posología sí serán igual que en la infección severa (142).

Igualmente, cuando una úlcera infectada es de larga evolución o ha precisado tratamiento antibiótico previo, independientemente de su extensión y profundidad debe ser considerada al menos como moderada-severa.

Para el tratamiento de la infección moderada-severa serían útiles antibióticos como Amoxicilina/Clavulánico o combinaciones de quinolonas o Cefalosporinas, con buena actividad frente a gram-positivos y gram-negativos, junto con Metronidazol o Clindamicina para cubrir bacterias anaerobias, que siempre deben ser tenidas en cuenta en estos cuadros. No obstante, la sospecha de infección por anaerobios será mayor en los casos en que exista necrosis o gangrena, olor fétido o crepitación secundaria a producción de gas (102, 142, 157, 196, 203).

Así lo recoge la guía de consenso español sobre el tratamiento de las infecciones en el pie diabético. La IDSA, en su guía de 2012, propone sólo dos categorías de tratamiento según la infección sea leve o moderada y grave. No obstante, en este último caso diferencia múltiples escenarios clínicos minimizando así las diferencias con la guía española (126).

En general, estos son los tratamientos considerados de elección, pero cuando existan factores de riesgo para bacterias mutirresistentes, se deben cubrir con los antibióticos correspondientes (102, 126).

#### *Staphylococcus aureus metilín resistente (MRSA):*

Se debe indicar su tratamiento en los mismos supuestos relatados para la infección leve, pero con fármacos de uso intravenoso.

### *Pseudomonas aeruginosa:*

Ante una úlcera húmeda y macerada, en un pie con abundante sudoración o en climas húmedos se debe tener en cuenta la posibilidad de que *Pseudomonas aeruginosa* sea la responsable del cuadro. Otros factores parecen menos claros, ya que, como se ha mencionado anteriormente, la patogenia de esta bacteria en las infecciones del pie diabético no están claras (155). En general, se debe cubrir de manera empírica en úlceras de evolución crónica y/o exudativas o tratadas con vendajes húmedos o hidroterapia, así como en personas con excesiva sudoración en el pie. El uso previo de antibióticos en el último mes también hace necesario cubrir esta bacteria (102).

Los fármacos útiles frente a esta bacteria son Ceftazidima, Cefepima, Piperacilina/Tazobactam, Imipenem y Meropenem. En pacientes alérgicos se pueden usar quinolonas (Ciprofloxacino) si bien su actividad es más limitada. También tienen actividad antipseudomónica los aminoglucósidos (163, 204). El mayor problema que suelen conllevar estos últimos es la seguridad, debido a una importante toxicidad renal.

### *E.coli BLEE:*

Como ocurre con la gran mayoría de bacterias multirresistentes, son muchos los factores de riesgo para presentar una infección por este agente. Normalmente, se necesitan una combinación de ellos para iniciar un tratamiento empírico. Sin embargo, al ser la Diabetes Mellitus un factor de riesgo para la infección por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, la presencia de alguno más de los siguientes factores hará necesario su tratamiento (172):

- Edad mayor de 65 años.
- Infección urinaria recurrente.
- Mujer, debido al mayor riesgo de bacteriuria e infecciones de orina.
- Uso previo de quinolonas
- Hospitalización en el año anterior.

En otros casos la decisión de cubrir o no cubrir empíricamente esta bacteria, debe ser individualizada.

Los antibióticos activos frente a este grupo de bacterias son los carbapenémicos, la fosfomicina, aminoglucósidos, Tigeciclina y Colistina. Probablemente el fármaco de

elección sea el Ertapenem en caso de no tener que cubrir *Pseudomonas aeruginosa* (102).

#### Otras bacterias multirresistentes:

Otras bacterias, como por ejemplo estafilococos coagulasa negativos, *Corynebacterium spp*, *Enterococcus spp*, etc. deben ser valorados cuidadosamente, ya que su papel etiopatogénico no es tan claro. Probablemente, se deba iniciar tratamiento frente a ellos cuando, a pesar de un correcto régimen antibiótico, no exista una buena respuesta. En el caso de los Enterococos se debe tener en cuenta que presentan resistencia a carbapenémicos, fundamentalmente a Ertapenem. Son sensibles, a pesar de una creciente tasa de resistencias, a Ampicilina/Sulbactam, Amoxicilina/Clavulánico, y Piperacilina/Tazobactam. Por ello, cuando se quiere usar un antibiótico frente a Entereococos se suele utilizar Vancomicina, Daptomicina o Linezolid, si bien el uso en combinación de alguno de estos antibióticos junto con Rifampicina también ha demostrado ser efectiva, sobre todo en el caso de existir biofilms. La Rifampicina en monoterapia no es una buena opción, ya que desarrolla resistencias con rapidez (156).

*Acinetobacter baumannii* es una bacteria que infecta poca frecuencia a estos pacientes, ya que es un microorganismo que, si bien es nosocomial, se asocia más a enfermos internados en unidades de cuidados intensivos. El problema que conlleva cuando es el responsable de la infección es su multirresistencia, existiendo cepas resistentes a prácticamente todos los antibióticos, incluyendo carbapenémicos. In vitro si suele ser sensible a Carbapenémicos, aminoglucósidos, Ampicilina/Sulbactam, Rifampicina, Polimixina B y Tigeciclina, pero in vivo no es tan clara esta actividad. Probablemente el antibiótico con mejor actividad frente a esta bacteria, de manera general, es la Tigeciclina, la cual se suele reservar para estos cuadros, si bien no es activo frente a *Pseudomonas aeruginosa* (205).

Otro hecho que debe ser tenido en cuenta en las infecciones por estos gérmenes es que pueden formar biofilms, siendo éstos una de las causas de fracaso terapéutico, ya que impiden la acción del antibiótico (179).

La guía de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie diabético realiza las siguientes recomendaciones de cara al tratamiento empírico de la infección en el pie diabético (102):

Tabla 8. Recomendaciones de tratamiento empírico en el pie diabético infectado (101).

INFECCION	PRIMERA ELECCION	ALTERNATIVA
<b>LEVE Y LEVE-MODERADA</b>	Amoxicilina-Ácido Clavulánico vía oral	Levofloxacino / Moxifloxacino Clindamicina Cotrimoxazol Linezolid (1) SIEMPRE VIA ORAL
<b>MODERADA-GRAVE</b>	Ertapenem intravenoso +/- Daptomicina, Linezolid o Glucopéptido intravenosos (1)	Amoxicilina-Clavulánico Cefalosprina 3ª + Metronidazol Fluoroquinolona + Metronidazol Piperacilina-Tazobactam (2) Imipenem o Meropenem (2). +/- Daptomicina, Linezolid o Glucopéptido (1) SIEMPRE INTRAVENOSO
<b>GRAVE</b>	Imipenem/Meropenem intravenoso O Piperacilina/Tazobactam intravenoso +/- Daptomicina, Linezolid o Glucopéptido intravenosos (1)	Tigeciclina intravenosa + Fluoroquinolona o Amikacina Intravenosas.

(1) Si sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.

(2) Si sospecha de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **1.4.7.2. Tratamiento quirúrgico del pie diabético infectado:**

##### Indicación del tratamiento quirúrgico:

El pie diabético en general, así como la infección del mismo requiere en muchas ocasiones un tratamiento quirúrgico. Existen casos en los que la cirugía es emergente, siendo por tanto el procedimiento terapéutico de elección. En otros casos la cirugía se utilizará de manera complementaria al tratamiento médico y ortopédico del pie diabético infectado. En este escenario no emergente el fin es el de mejorar la llegada del antibiótico al tejido infectado, disminuir la duración del régimen antibiótico prescrito, aliviar la presión y acelerar el tiempo de cicatrización (206).

Por ello, el abordaje quirúrgico o médico no debe plantear una disyuntiva, sino que deben ser estrategias terapéuticas complementarias (207).

Quizás una de las decisiones más controvertidas en este apartado es la elección del momento de la cirugía. La mayor parte de las publicaciones no especifican el momento óptimo de la cirugía. No obstante, algunas autoridades en la materia postulan que en los casos de infección amenazante para la vida del paciente la cirugía debería ser inmediata, ya que cualquier retraso en el desbridamiento quirúrgico permitiría la extensión de la infección y el consiguiente riesgo de amputación (208).

La elección del tipo de cirugía y el momento de realizarla se debe basar en la presencia o ausencia de los siguientes criterios: neuropatía, úlcera, infección amenazante de la extremidad inferior e isquemia.

Existen así, según Armstrong y Frykberg, cuatro tipos de intervenciones en el pie diabético. Se resumen en la siguiente tabla (209):

Tabla 9. Tipos de intervención en el paciente con pie diabético infectado (208).

TIPO DE INTERVENCION	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTE
ELECTIVA	Alivio del dolor	En ausencia de neuropatía.
PROFILACTICA	Reducir riesgo de ulceración o reulceración.	Neuropatía sin úlcera activa.
CURATIVA	Ayudar en curación de úlceras.	Ulceración sin isquemia ni infección amenazante para la extremidad
EMERGENTE	Impedir progresión de infección amenazante de la extremidad inferior	Ulceración e infección aguda amenazante para la extremidad y/o isquemia crítica.

El riesgo potencial de amputación mayor aumenta progresivamente desde la primera clase hasta la cuarta, empeorando por tanto el pronóstico.

En general, y como resumen, todos los autores están de acuerdo en que todas aquellas infecciones severas, que amenazan la vida del paciente (PEDIS 4), requieren cirugía inmediata. Igualmente, las infecciones moderadas con mayor riesgo de pérdida del miembro afectado también deben operarse de forma emergente. Estos cuadros son aquellos con infección profunda y/o necrotizante, así como los que cursan con formación de abscesos en planos profundos más allá del tejido celular subcutáneo (fascia, tendón o músculo)

Las infecciones más leves y/o superficiales, sin afectación más allá del tejidocelular subcutáneo, no requieren cirugía agresiva de forma inmediata, pero en muchos casos también se beneficiarán de un abordaje quirúrgico complementario (208).

Por otro lado, en casos de isquemia crítica será necesaria una revascularización precoz, ya sea mediante procedimientos abiertos o endovasculares. Sin este abordaje el tratamiento médico no será suficiente, ya que al existir un déficit de perfusión tisular, dicho fármaco no podrá llegar adecuadamente al tejido infectado (208, 209).

### Técnicas quirúrgicas en el pie diabético infectado:

Los diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas en el pie diabético varían desde el desbridamiento quirúrgico de la úlcera hasta la retirada de tejido infectado y/o necrótico, incluyendo amputaciones menores. De esta manera, una misma cirugía puede ser profiláctica o emergente en función del estado del enfermo. Por ejemplo, la resección de una cabeza metatarsal se puede incluir entre las cirugías profilácticas o electivas en caso de no existir ulceración ni infección activa. Sin embargo, esta misma cirugía puede ser necesaria de manera curativa en ulceraciones profundas y/o infección moderada, siendo incluso emergente en casos de infección severa.

Existen distintas técnicas quirúrgicas, diseñadas con el objetivo de reducir la presión bajo las cabezas metatarsales, mediante la modificación de prominencias óseas o de deformidades articulares. Estas técnicas son la tenotomía del extensor, la transferencia de tendones, la amputación del dedo y del metatarsiano, sólo de la cabeza metatarsal involucrada o las osteotomías. Muchas de estas técnicas se pueden realizar mediante cirugía percutánea o abierta. Además, algunos autores defienden el uso de injertos cutáneos coadyuvantes (209).

En lo referente a la intensidad del tratamiento quirúrgico, cuando la infección afecta sólo a planos superficiales el tratamiento local con desbridamiento y limpieza suele ser suficiente. Sin embargo, en casos de infección grave y/o profunda es preciso un desbridamiento quirúrgico más agresivo, que es siempre necesario en casos de abscesos profundos, fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, afectación extensa de partes blandas o síndrome compartimental (210).

Además, antes de realizar el desbridamiento del pie se debe evaluar la vascularización del pie. Así, en ausencia de isquemia el desbridamiento será amplio y en un sólo tiempo para eliminar el máximo tejido necrótico e infectado. Esto es posible realizarlo, ya que si existe una correcta vascularización, la cicatrización se producirá rápidamente. No ocurre así cuando hay compromiso vascular importante. En estos casos se prefiere realizar tan sólo un drenaje de abscesos y desbridamiento del tejido necrótico, dejando las zonas dudosas para ser eliminadas, en caso de ser necesario, tras revascularizar (210, 211).

Dada la posibilidad de que sea necesario realizar amputaciones parciales ante el hallazgo de osteomielitis, la incisión inicial coincidirá con la incisión necesaria para dicha amputación (211).

#### Indicación de la amputación mayor:

Normalmente, la amputación mayor es la última alternativa. Las amputaciones de un dedo o las transmetatarsianas cerradas tras la revascularización permiten una buena funcionalidad del pie, por lo que se prefieren éstas siempre y cuando sea posible realizarlas. Las amputaciones mayores implican una gran morbimortalidad y deben ser evitadas. Su indicación se reserva tan sólo para los pacientes con amenaza vital y sin posibilidad de realizar otros tratamientos (212, 213).

#### Otros aspectos:

Por otro lado, conviene destacar que el abordaje quirúrgico, además de tener una finalidad terapéutica, puede ayudar al diagnóstico de la infección del pie diabético, ya que permite evaluar con mayor exactitud la profundidad de la infección.

Existen signos indirectos que pueden indicar una mayor extensión de la infección. Estos son el dolor a la palpación de los compartimentos plantares, la crepitación a la palpación o la tumefacción plantar. Sin embargo la profundidad de una úlcera infectada no siempre es fácilmente valorable mediante la presencia o ausencia de estos signos, ya que, por ejemplo, la presencia de necrosis o hiperqueratosis puede enmascararlos. Así las úlceras con tejido necrótico o presencia de hiperqueratosis deben ser desbridadas lo antes posible para una correcta evaluación de la profundidad. La falta de esta correcta valoración podría hacer al clínico infraestimar la severidad real del cuadro (208).

Por último, para evaluar correctamente la profundidad y extensión de una infección, así como para realizar un desbridamiento correcto para no causar un daño mayor al paciente, es de vital importancia el adecuado conocimiento de la anatomía y compartimentos del pie (208, 214).

#### **1.4.7.3. Otros tratamientos en el pie diabético infectado:**

Además del abordaje médico-quirúrgico de la infección, un correcto tratamiento ortopédico de descarga para disminuir la presión local es fundamental, ya que una vez superada la infección hay que intentar disminuir esta presión para conseguir la cicatrización y evitar recidivas (102).

Por otro lado, la utilización de tratamientos adyuvantes, fundamentalmente locales, en el pie diabético infectado es un tema sometido a cierta controversia. A pesar de no existir datos concluyentes, hay diferentes estrategias terapéuticas que podrían tener cabida en determinados pacientes con pie diabético infectado. Los tratamientos locales que hoy en día están siendo evaluados son los siguientes:

- Factores de crecimiento: factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) y factores estimulantes de colonias de granulocitos (GCSF) (215, 216).
- Oxigenoterapia hiperbárica.
- Terapia de presión negativa o terapia VAC (Vacuum Assisted closure): consiste en aplicar una presión negativa de manera tópica en el lecho de las heridas con el fin de estimular la neoangiogénesis, así como disminuir el edema, el exudado y la carga bacteriana. No debe utilizarse en caso de infección franca no tratada (217, 218).
- Antibioticoterapia tópica.
- Sustitutos cutáneos y bioingeniería de tejidos: matrices extracelulares desarrolladas inicialmente para el tratamiento de las quemaduras han mostrado buenos resultados (219).

Particularmente controvertido es el caso del uso de la antibioterapia tópica. Es claro que en ningún caso debe sustituir al uso sistémico de antibióticos y hoy en día su uso sistemático no está recomendado. No obstante hay autores que si defienden la aplicación de esta estrategia, fundamentalmente en casos de pies isquémicos sin posibilidad de revascularización, donde es difícil alcanzar buenas concentraciones tisulares de antibiótico por vía sistémica. Su uso también podría ser útil en infecciones leves o leves moderadas para intentar disminuir la creciente tasa de bacterias multirresistentes, o incluso como tratamiento alterativo en casos de infecciones por estos últimos microorganismos (220-222). La aplicación de estos antibióticos habitualmente se realiza

mediante apósitos de diversos materiales impregnados de antibiótico, como por ejemplo Gentamicina, Polimixina o Neomicina (222).

## **1.5. OSTEOMIELITIS:**

### **1.5.1. Concepto y tipos de Osteomielitis:**

La Osteomielitis (OM) es un proceso inflamatorio de naturaleza infecciosa que afecta a la médula ósea y al hueso cortical circundante. Es una de las complicaciones más frecuentes en el pie diabético infectado y suele producirse como consecuencia de la extensión por contigüidad de una infección de partes blandas.

Aparece en el 10-15% de las infecciones de partes blandas del pie diabético inicialmente catalogadas como leves y aproximadamente en el 50% de las infecciones graves (212, 223).

Antes de producirse la OM propiamente dicha, existe un cuadro de osteítis infecciosa, que es la antesala de la misma. En ella tan sólo se afecta la corteza del hueso. Sólo hablaremos de Osteomielitis cuando la infección progrese y afecte también a la médula del hueso (208).

### **1.5.2. Prevalencia de la osteomielitis en pacientes con úlceras de pie diabético:**

Se estima que entre el 50 y el 60% de las infecciones de las úlceras del pie diabético se deben a infección ósea (224). De ellas hasta un 10-30% pueden requerir amputación. Según diferentes estudios y series la prevalencia de Osteomielitis en úlceras de Pie diabético varía entre el 20 y 70% en función de la población estudiada, las técnicas diagnósticas utilizadas y el nivel de especialización del centro en el manejo del síndrome del Pie diabético (225-229).

### **1.5.3. Clasificación de la Osteomielitis:**

Existen muchos tipos de clasificaciones para la Osteomielitis. Hoy en día no existe todavía un consenso en cuánto a cuál debe ser la más utilizada. Se explicarán tres de ellas, que son las que más relevancia tienen de cara a este proyecto.

De manera general, el sistema de clásicamente utilizado para diferenciar tipos de Osteomielitis es la clasificación de Waldvogel et al. Descrita en 1970, distingue dos tipos de cuadros en base a la patogenia y a la localización de la infección. Se distingue así la Osteomielitis hematógena tras un proceso de bacteriemia, la Osteomielitis secundaria a un foco de infección contiguo (incluyendo en este grupo las infecciones postquirúrgicas, las osteomielitis producidas por inoculación directa de las bacterias al hueso, o por la afectación del hueso debido a infección en tejidos blandos adyacentes) y la Osteomielitis secundaria a insuficiencia vascular e infección del pie diabético (230).

Esta enfermedad también se ha clasificado tradicionalmente como Osteomielitis Aguda (OMA) y osteomielitis Crónica (OMC) en función de la sintomatología dominante. La primera de ellas presenta una cronopatología corta, con una evolución de los síntomas de días o semanas, sin existir destrucción ósea. Los signos y síntomas más frecuentes son debidos a una inflamación aguda con dolor, impotencia funcional, etc. También es frecuente la presencia de signos sistémicos como la fiebre (231).

La OMC se caracteriza por un curso evolutivo largo, superior a 1-3 meses e incluso años, con escasa o nula sintomatología inflamatoria, aunque si puede existir cierto grado de dolor. En ella si que se puede encontrar destrucción ósea con secuestros (necrosis) y formación de trayectos fistulosos (75, 231).

En un estudio reciente Cecilia-Matilla y cols. proponen una clasificación de la Osteomielitis en úlceras de pie diabético constituida por cuatro tipos bien diferenciados en base a los grupos celulares existentes y los cambios histopatológicos que se producen a nivel del tejido óseo y del tejido celular subcutáneo. Así, se describieron las siguientes formas de Osteomielitis (232):

- Tipo 1 u osteomielitis aguda (OMA): presencia de infiltrado medular multifocal leucocitario, con presencia y predominio de polimorfonucleares, acompañados de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Existen frecuentemente focos variables de necrosis ósea, así como signos de remodelación ósea y formación de osteoide con periostitis (reacción osteoide) también frecuente. La fibrosis

medular es inconstante y en focos aislados. Hay frecuente inflamación de tejidos blandos asociada

- Tipo 2 u osteomielitis crónica (OMC): Aquí el infiltrado inflamatorio está constituido prácticamente en su totalidad por linfocitos y células plasmáticas. Predomina por tanto el infiltrado mononuclear. Se observa escasa o nula necrosis ósea con presencia variable de focos de remodelación y escasa o nula formación de osteoide con escasa o nula reacción perióstica, con fibrosis también poco frecuente y variable asociada al periostio. Escasa inflamación en tejidos blandos.
- Tipo 3 u osteomielitis crónica agudizada (OMCA): Infiltrado multifocal sin claro predominio de polimorfonucleares neutrófilos sobre mononucleares, ni al revés. Si que existen focos de infiltrado fundamentalmente polimorfonuclear. Se observa necrosis ósea en el 92% de los casos con remodelación ósea, formación de osteoide, periostitis y frecuente fibrosis medular. No suele existir, o es muy leve, la inflamación en los tejidos blandos adyacentes.
- Tipo 4 o fase de fibrosis: el hecho más llamativo en estos casos es la frecuente e intensa fibrosis, tanto medular y perióstica, como en tejidos blandos. Además puede existir un leve infiltrado linfocitario de predominio mononuclear. No existe necrosis ni remodelación ósea. En los casos más avanzados no se observa ningún grupo celular presente, siendo estos sustituidos por la fibrosis.

#### **1.5.4. Fisiopatología de la Osteomielitis en el Pie diabético infectado:**

La diseminación de la infección por contigüidad desde los tejidos blandos puede afectar al hueso subyacente. Aunque muchos escenarios clínicos pueden llevar a esta situación, muy frecuentemente la Osteomielitis se da en pacientes con importante neuropatía sensitiva con úlceras cada vez más profundas que acaban exponiendo hueso y éste se infecta.

La ulceración y/o infección del tejido blando suprayacente alcanza el periostio y provoca su destrucción, lo que desvitaliza el cortex superficial, provocando un proceso de osteítis. Cuando la infección alcanza el sistema de Havers se produce la invasión del hueso medular y la médula ósea, extendiéndose con rapidez. En este momento hablaremos ya de Osteomielitis. La lesión del periostio provoca la necrosis del hueso

subyacente (secuestro) y la reacción perióstica formando nuevo hueso. La respuesta del huésped puede limitar la infección dentro de un área del hueso, favoreciendo la separación de los secuestrados. Éstos 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 la infección. No obstante, en muchas ocasiones se da la situación contraria y persiste la infección ósea. Si esto ocurre, aparecerán nuevas áreas de necrosis de hueso con diseminación de la infección al tejido blando circundante (102, 233).

#### **1.5.5. Principales agentes etiológicos implicados en la Osteomielitis en pacientes con Pie diabético infectado:**

La microbiología de la Osteomielitis en el pie diabético es superponible a la de la infección de tejidos blandos, ya que generalmente es una afectación que se produce por contigüidad. Al ser una infección profunda, como mínimo, la osteomielitis se considerará una infección moderada (PEDIS 3). Por tanto, la etiología es frecuentemente polimicrobiana. No obstante, se suelen aislar menor cantidad de microorganismos en el hueso que en el tejido blando adyacente, pudiendo ser en algunos casos monomicrobiana (234-236).

En la gran mayoría de las series publicadas en la literatura, *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuentemente encontrado como responsable del cuadro, seguido por el *Staphylococcus epidermidis*. El aislamiento de esta última bacteria debe ser tenido en cuenta, si la recogida de muestra se ha hecho de manera correcta (153).

Los anaerobios, a pesar de ser una infección profunda, no están tan frecuentemente implicados, identificándose aproximadamente en un 5% de pacientes (237).

Sorprendentemente, bacterias usualmente consideradas colonizadoras o contaminadoras, como estafilococos coagulasa negativos o *Corynebacterium spp.*, se han documentado como patógenos reales en estos pacientes. Los primeros se han aislado hasta en un 50 % de casos en alguna series. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de plantear un tratamiento médico empírico, ya que tiene alta tasa de resistencia a Meticilina (237-239).

Los factores de riesgo para bacteria multirresistentes son los mismos que se relataron para la infección de tejidos blandos. No obstante, cabe destacar que la propia presencia de Osteomielitis ya es un riesgo en si mismo para presentar infección por *Staphylococcus aureus meticilín resistente*. Por ello, y por la alta tasa de aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* (SCN) parece lógico cubrir dichas bacterias en el tratamiento antibiótico empírico a la espera del resultado del cultivo.

En la siguiente tabla se resume la microbiología de la Osteomielitis en el pie diabético.

Tabla 10. Principales microorganismos aislados en Osteomielitis de pacientes con pie diabético según diferentes series expresado en % (236-239)

<b>Cocos Gram-positivos aerobios</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	40	47	31
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	25	10	11	50
<i>Streptococcus</i>	12	45	61	27
<i>Enterococcus spp.</i>	8	30	28	8
Otros	5	10	-	-
<b>Bacilos Gram-negativos aerobios</b>				
<i>Enterobacter spp.</i>	11	55	14	20
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	5	11	15
<b>Otros</b>				
Anaerobios	6	60	15	4
Polimicrobiana	-	70	83	-

#### 1.5.6. Clínica y diagnóstico de la Osteomielitis en pacientes con Pie diabético infectado:

La Osteomielitis puede ofrecer diversos escenarios clínicos, lo que dificulta de manera importante su diagnóstico. Clínicamente puede aparecer con signos inflamatorios agudos de las partes blandas adyacentes, o bien se puede presentar de forma subaguda o crónica formando fístulas desde el hueso a la piel o impidiendo la cicatrización y

cierre de una úlcera suprayacente. En este último caso los signos clínicos incluyen una úlcera profunda, frecuentemente sobre una prominencia ósea, de larga evolución y que no cura tras seis semanas de tratamiento, en ausencia de isquemia y a pesar de una correcta antibioterapia y adecuados cuidados locales y de descarga (240).

Debida a esta heterogeneidad clínica, suelen ser necesarias otras pruebas diagnósticas a la hora de diagnosticar de forma temprana la Osteomielitis (241). Asimismo, es importante tener en cuenta que la radiografía simple puede ser normal en los estadios agudos e iniciales de esta enfermedad, mostrando los signos pocas semanas después. Por tanto, si bien es una técnica de gran ayuda, su normalidad no excluye totalmente la presencia de Osteomielitis y son necesarias otras técnicas diagnósticas que ayuden al diagnóstico (52).

Las principales técnicas diagnósticas en el estudio de un paciente con sospecha de Osteomielitis son la biopsia ósea, las pruebas de imagen (radiografía simple, resonancia magnética y la gammagrafía ósea) y el probe-to-bone test. La sintomatología y los datos analíticos siempre deben ser tenidos en cuenta, a pesar de que en muchas ocasiones ofrecen datos inespecíficos (102). Aun así, un estudio de Fleischer et al. En el año 2009 sugiere que estrategias que combinan la profundidad de la úlcera con marcadores serológicos de inflamación resultan útiles en la detección de Osteomielitis, mostrando una sensibilidad del 100% en úlceras con profundidad mayor de 3 mm y PCR mayor de 32 mg/dl (242).

Por tanto, hoy en día existe mucha controversia en lo referente a las pruebas que se deben llevar a cabo en el diagnóstico de la Osteomielitis, así como en el orden en que hay que realizarlas.

#### Biopsia ósea:

Actualmente el *gold-standard* para diagnosticar la Osteomielitis es la biopsia ósea con aislamiento de bacterias en la muestra -siempre y cuando se haya obtenido adecuadamente- y con hallazgos histológicos de células inflamatorias y osteonecrosis. Sin embargo, su uso no está sistematizado, ya que precisa personal especializado para su realización y muchos facultativos consideran demasiado agresivo la obtención de

tejido óseo mediante desbridamiento quirúrgico (224, 227). Además otra de sus limitaciones es la existencia de una variabilidad interobservador mayor de la deseada para una técnica gold-standard, así como una ausencia de estandarización en la definición de Osteomielitis (243).

La biopsia ósea se recomienda cuando el diagnóstico de Osteomielitis parece dudoso tras las pruebas de imagen, así como si se demuestra Osteomielitis pero se desconoce el agente etiológico (102). Por ello, sobre todo cuando el hueso no está expuesto y no es fácilmente abordable si parece correcto realizar previamente otras pruebas que permitan afinar algo más el proceso diagnóstico.

#### Radiografía simple:

Normalmente, la radiografía simple es la opción inicial. Como se ha comentado anteriormente, uno de sus principales inconvenientes es el de ofrecer una baja sensibilidad, sobre todo en etapas iniciales. Además, algunas de las alteraciones que se observan también pueden ser debidas sólo a la neuropatía (224). Los signos radiográficos compatibles con osteomielitis son: alteración de la cortical, reacción perióstica, afectación medular, osteolisis o el sequestro óseo (segmento de hueso necrótico separado de hueso sano por tejido de granulación) (227).

#### Resonancia magnética y otras pruebas de imagen:

Otra prueba de imagen muy utilizada es la resonancia magnética. Globalmente es la técnica de imagen más útil en el diagnóstico de Osteomielitis. Su sensibilidad es elevada, variando entre el 77-100%. Su principal limitación es su elevado coste, escasa disponibilidad y la difícil diferenciación entre osteoneuroartropatía aguda de Charcot y Osteomielitis, dos entidades que pueden presentarse clínicamente de manera similar. En caso de estar contraindicada su realización, se podría realizar una gammagrafía ósea con Tecnecio 99 metaestable, una gammagrafía o SPECT con leucocitos marcados (102, 224). La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene similar rentabilidad diagnóstica que las pruebas anteriores. Incluso algunos autores la consideran más fiable que la resonancia magnética .

La combinación de resonancia magnética con la radiografía simple podría aumentar su especificidad (183, 184).

#### Palpación transulcerosa de hueso o probe-to-bone test (PTB):

Hace 19 años Grayson et al. describieron el probe-to-bone test o la palpación transulcerosa de hueso. Para ello se utiliza un estilete metálico, estéril y de punta roma. Con él se realiza un sondaje suavemente sobre la úlcera. El test se considera positivo al detectar o palpar una estructura dura, o frecuentemente arenosa, sobre el fondo de la úlcera. La incapacidad de palpar esta estructura, correspondiente al hueso, hace que el test sea considerado negativo. En este estudio se detectó Osteomielitis en 50 casos de 76 estudiados (incidencia del 66%). De los 50 pacientes con Osteomielitis, 33 presentaron positividad para el PTB test. Por el contrario, sólo 4 casos de los 26 sin Osteomielitis tuvieron un PTB test positivo. Estos datos arrojaron un valor predictivo positivo del 89% al palpar hueso durante el sondaje de la úlcera con el estilete metálico. El valor predictivo negativo fue del 56%. La sensibilidad y la especificidad fueron del 66% y del 85% respectivamente (225).

Otro estudio en 2006, en el que la prevalencia de Osteomielitis sólo era del 20%, obtuvo un valor predictivo positivo del test del 53% con un valor predictivo negativo del 85% con una sensibilidad del 38% y una especificidad del 91%. Probablemente, esta diferencia, así como la poca concordancia entre sensibilidad y valor predictivo negativo, se deba a la baja prevalencia de Osteomielitis en la muestra. Hay que tener en cuenta que la sensibilidad y la especificidad son conceptos intrínsecos al test diagnóstico estudiado, pero los valores predictivos tienen en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la población analizada (229).

En 2007 Lavery et al. Obtuvieron un valor predictivo positivo del 57% y un valor predictivo negativo del 98% para una prevalencia de osteomielitis en la población estudiada del 12%. Este estudio confirma la importancia de la prevalencia de la enfermedad en los resultados de este test diagnóstico (226).

En 2010 se realizó un estudio en la Universidad Complutense de Madrid. En este estudio la prevalencia de Osteomielitis en la muestra era del 79'5%. Los resultados arrojaron un

valor predictivo positivo del 95% con un valor predictivo negativo del 91%, siendo la sensibilidad del 98% y la especificidad del 78%. Hay que destacar que el diagnóstico de confirmación de Osteomielitis se confirmó en base al estudio histopatológico y microbiológico de una muestra de hueso con sospecha clínica de Osteomielitis (227).

Más recientemente, Aragón-Sánchez y cols obtuvieron similares valores a este último estudio. No obstante, este trabajo también evaluó la asociación de la radiografía simple y el PTB test. Dicha asociación de pruebas mejoró el valor predictivo negativo del test sin cambios en el valor predictivo positivo, que fue del 97%. La prevalencia de Osteomielitis en la población fue del 72'4%. En este estudio se otorga especial importancia y fiabilidad a los resultados encontrados al combinar radiografía simple con PTB test. Además, esta asociación de test diagnósticos, es mucho más fidedigna cuando se realiza en unidades con alto nivel de especialización, donde la prevalencia de Osteomielitis es elevada (228).

#### Score diagnóstico de la Osteomielitis:

De todo lo anteriormente expuesto se deduce la enorme complejidad de la clínica y diagnóstico de la Osteomielitis. A ello contribuye la muy escasa cantidad de unidades verdaderamente especializadas en infección de pie diabético. La consecuencia es que actualmente no hay una clara estrategia ni sistematización en el proceso diagnóstico de esta enfermedad. Así, Berendt AR et al, proponen unos criterios y un score diagnóstico, que intentan, en la medida de lo posible, unificar el pensamiento de los sanitarios que se enfrentan a esta entidad. Los criterios y el score, también publicados en el consenso español sobre el tratamiento de las infecciones en el pie diabético, se exponen a continuación:

Tabla 11. Criterios diagnósticos de Osteomielitis en el pie diabético infectado (101, 232)

<b>DIAGNOSTICO CONFIRMADO</b>
<b>Histología + Cultivo óseo positivo +</b>
Pus en el hueso en la exploración quirúrgica.
Desprendimiento atraumático de fragmentos óseos eliminados de una úlcera.
Abscesos intraóseos en la resonancia magnética.
<b>DIAGNOSTICO PROBABLE</b>
Hueso esponjoso visible en la úlcera.
Edema óseo con otros signos de osteomielitis en la resonancia magnética.
Cultivo óseo positivo pero histología negativa o ausente
Histología positiva pero cultivo negativo o ausente
<b>DIAGNOSTICO POSIBLE (BAJA PROBABILIDAD)</b>
Destrucción cortical en radiografía simple
Edema óseo o cloaca en la resonancia magnética
Probe to bone test positivo
Cortical del hueso visible en la úlcera
Velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 70 sin otra explicación
Úlcera que no cura a pesar de una adecuada descarga y perfusión tras seis semanas de tratamiento.
Úlcera de más de dos semanas de evolución con evidencia clínica de infección.

La presencia de un solo ítem de Osteomielitis confirmada será suficiente para diagnosticarla. No ocurre así con los ítems de Osteomielitis probable y posible. Para diagnosticar la Osteomielitis sólo en base a ellos, en ausencia de algún ítem de Osteomielitis confirmada, se necesita la presencia de dos ítems de Osteomielitis probable, cuatro ítems de Osteomielitis posible o una combinación de varios de ellos. Aun así, el diagnóstico será siempre algo más dudoso que cuando algún ítem de Osteomielitis confirmada está presente, ya que este score diagnóstico se basa en probabilidades de acuerdo a la siguiente figura:

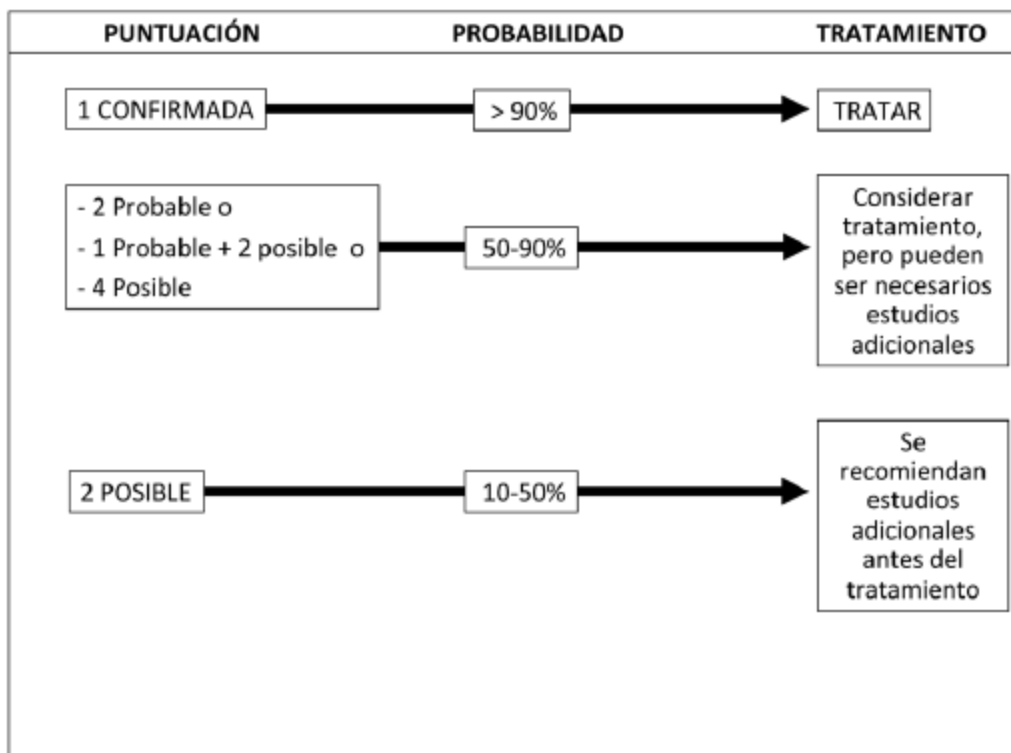


Figura 7. Score diagnóstico de la Osteomielitis (102, 233)

### 1.5.7. Tratamiento de la Osteomielitis en pacientes con Pie diabético Infectado:

El tratamiento de la Osteomielitis también es una cuestión sujeta a controversia.

En lo referente tratamiento médico, los antibióticos a elegir y la forma de hacerlo es similar a la estrategia que se emplea en la infección de partes blandas. Tan sólo cabe destacar una mayor probabilidad de microorganismos resistentes a Meticilina, cosa que debe ser tenida en cuenta a la hora de elegir un tratamiento empírico, sobre todo cuando algún otro factor de riesgo, como por ejemplo la isquemia o el uso previo de antibiótico, esté presente.

La otra diferencia en el tratamiento antibiótico de la Osteomielitis es que la duración del mismo será diferente que en la infección de partes de blandas. En los casos en que no se realice tratamiento quirúrgico la duración del régimen antibiótico puede llegar a ser de hasta 3 o más meses, con los problemas que ello conlleva. De aquí se deduce que el abordaje quirúrgico de la Osteomielitis es una estrategia válida y necesaria en estos pacientes, dado que mejora la efectividad del tratamiento antibiótico, acorta su duración y acelera la cicatrización de la herida (126).

La controversia sobre qué abordaje es mejor sigue presente hoy en día, aunque la idea que se empieza a extender es que el abordaje farmacológico o médico y el quirúrgico no son estrategias excluyentes, sino complementarias. No obstante, es claro que existen casos particulares donde alguna de las dos estrategias no puede ser llevada a cabo o en las que una predomina sobre otra (207).

En un estudio reciente, Lipsky et al. (244) proponen una lista de ventajas e inconvenientes del abordaje puramente quirúrgico y del estrictamente médico. Entre las ventajas que enumera destacan:

Tabla 12. Ventajas de los diferentes abordajes (244).

ABORDAJE QUIRÚRGICO	ABORDAJE MÉDICO
Elimina hueso necrótico	Evita procedimientos quirúrgicos
Elimina microorganismos y biofilms (mejora la llegada de antibióticos)	Potencialmente, evita hospitalizaciones
Retira prominencias óseas	Preserva más pie
Oportunidad para estabilizar el pie	Menor duración de hospitalización.

Como se puede observar, son ventajas relativas. Además algunas de las ventajas que aporta el abordaje quirúrgico, como es la retirada de biofilms, repercutirían positivamente sobre un hipotético tratamiento médico.

Entre las desventajas de cada estrategia, destacan:

Tabla 13. Desventajas de los diferentes abordajes (244).

ABORDAJE QUIRÚRGICO	ABORDAJE MÉDICO
Puede aumentar el riesgo de reulceración	Aumenta el riesgo de infección recurrente
Caro	Riesgo de reulceración por no corregir deformidades
Riesgo de morbilidad perioperatoria	Toxicidad de los antibióticos
Podría desestabilizar el pie	Desarrollo de resistencia antibióticos
Riesgo de transferencia de úlceras	Enfermedad por <i>Clostridium difficile</i> .

Muchas de estas desventajas se podrían limitar o reducir con una mayor especialización de los equipos. Por ejemplo, el riesgo de desestabilizar un pie tras la cirugía será mucho mayor si el facultativo que realiza el abordaje no es experto en la materia. De igual modo, el riesgo de resistencias a antibióticos será mucho menor si la persona que los prescribe tiene un fuerte conocimiento de la microbiología del cuadro, así como de la farmacocinética, farmacodinámica, espectro de acción y toxicidad de los antibióticos. Por todas estas razones, el autor del artículo concluye que todavía es difícil decantarse por cuál de los dos abordajes es mejor. Probablemente la actitud más acertada sea individualizar la actitud teniendo en cuenta todos los numerosos factores que van a definir cada caso en particular. Así en casos de isquemia crítica, lesiones necrotizantes severas y muy extensas es claro que un abordaje quirúrgico va a ser necesario. Lo que no es tan claro es que, además, no sea necesario un tratamiento médico complementario. Se debe tener en cuenta que después de una cirugía puede quedar tejido infectado. En estos casos, será bueno complementar la cirugía con tratamiento antibiótico (126, 236, 244).

El siguiente cuadro resume de forma global la duración del tratamiento antibiótico en la Osteomielitis en función de la realización o no de cirugía y del resultado de la misma:

Tabla 14. Duración del tratamiento antibiótico en la infección del pie diabético en función de la afección y del tipo de abordaje quirúrgico realizado y resultado del mismo (125).

INFECCION	POSOLOGÍA	LUGAR	DURACIÓN
<b>AFECTACIÓN SÓLO DE TEJIDOS BLANDOS</b>			
LEVE	ORAL (O LOCAL)	AMBULATORIO	1-2 SEMANAS (HASTA 4 SEMANAS SI RESOLUCIÓN LENTA)
MODERADA	ORAL (O INICIALMENTE PARENTERAL	AMBULATORIO U HOSPITALIZADO	1-3 SEMANAS
SEVERA	PARENTERAL DE INICIO. PASAR A ORAL LO ANTES POSIBLE	INICIALMENTE HOSPITALIZADO	2-4 SEMANAS
<b>AFECTACIÓN DE HUESO O ARTICULACIÓN</b>			
SIN TEJIDO INFECTADO RESIDUAL (EJ: POST CIRUGIA	PARENTERAL U ORAL	INICIALMENTE HOSPITALIZADO	2-5 DÍAS
TEJIDO INFECTADO RESIDUAL, PERO NO HUESO	PARENTERAL U ORAL	INICIALMENTE HOSPITALIZADO	1-3 SEMANAS
TEJIDO ÓSEO INFECTADO RESIDUAL, PERO VIABLE.	PARENTERAL DE INICIO. CONSIDERAR ORAL LO ANTES POSIBLE	INICIALMENTE HOSPITALIZADO	4-6 SEMANAS
SIN CIRUGIA O HUESO NECRÓTICO RESIDUAL	PARENTERAL DE INICIO. CONSIDERAR ORAL LO ANTES POSIBLE	INICIALMENTE HOSPITALIZADO	MINIMO 3 MESES

La duración del régimen antibiótico cambia en función de si se realiza o no algún abordaje quirúrgico complementario. Así, cuanto más conservador sea el tratamiento global, mayor duración va a necesitar el tratamiento con antimicrobianos. Para pacientes en los que no se realiza ningún tipo de procedimiento quirúrgico, la duración propuesta del tratamiento antibiótico es de al menos doce semanas, lo cual podría aumentar el riesgo de toxicidad farmacológica. No obstante, en un estudio reciente,

Tone et al. demuestran que para estos pacientes podría ser suficiente con una duración de seis semanas. Otro escenario diferente serán los pacientes que, tras ser sometidos a cirugía, persistan con restos de hueso necrótico sin retirar (245).

## 2. JUSTIFICACION

Existen numerosos trabajos sobre la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la osteomielitis como complicación del pie diabético. Con respecto a la etiología de la misma es bien conocido que las bacterias más frecuentemente implicada son las mismas que afectan a la infección de los tejidos blandos cuando una úlcera neuropática o neuroisquémica se complica con una infección de los mismos.

No obstante, tanto en la infección de tejidos blandos, como en la osteomielitis todavía hay bacterias que tienen un papel controvertido como verdaderas responsables de la infección. Otras, como el *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, clásicamente considerado un microorganismo nosocomial, tienen una importancia creciente en pacientes de la comunidad.

Este estudio pretende, mediante el análisis de las características clínicas, microbiológicas e histopatológicas de los pacientes con pie diabético complicado con osteomielitis, identificar qué factores pueden contribuir a que determinadas bacterias de especial relevancia y dudosa patogenia sean las responsables del cuadro.

El conocimiento de estos factores es de especial importancia, ya que si son tenidos en cuenta, mejorarán enormemente el rendimiento del tratamiento antibiótico empírico y, por tanto, el pronóstico de estos pacientes.

## 3. HIPÓTESIS

Los pacientes diabéticos con úlceras neuroisquémicas infectadas y complicadas con osteomielitis presentan determinados factores clínicos y/o histológicos que favorecen la infección por ciertas bacterias, algunas de especial virulencia, que en ausencia de estos factores no tendrían capacidad para ser responsables del cuadro infeccioso.

## 4. OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas e histológicas más relevantes que presentan los pacientes diabéticos con úlceras neuropáticas o neuroisquémicas complicadas con Osteomielitis.
2. Analizar los tipos histopatológicos más frecuentes de Osteomielitis y su relación con las características clínicas de los pacientes.
3. Definir los agentes infecciosos más frecuentemente implicados en estos cuadros.
4. Estudiar la asociación entre las características clínicas e histológicas de estos pacientes y el microorganismo causante del cuadro.
5. Intentar aplicar alguna de las asociaciones establecidas en el punto anterior para optimizar el tratamiento empírico del pie diabético complicado con osteomielitis y minimizar así la probabilidad de un fallo terapéutico.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. Descripción del estudio:**

Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo en pacientes diabéticos con úlceras en el pie y sospecha clínica de osteomielitis, que acuden a la Unidad de Pie diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

### **5.2. Población de estudio:**

La recogida de datos para el presente estudio se realizó el periodo de tiempo comprendido entre Octubre de 2008 y Octubre de 2014, atendiendo a 287 pacientes con síndrome de pie diabético ulcerado con sospecha clínica de Osteomielitis como complicación. El pie diabético fue definido según los criterios de la Organización Mundial de la Salud o World Health Organization (WHO)(246).

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 o 2, independientemente del tratamiento farmacológico o médico que reciban, con úlceras neuropáticas complicadas con Osteomielitis.
- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con úlcera localizada a nivel inframaleolar.
- Pacientes que hayan dado su consentimiento informado por escrito para el análisis microbiológico e histológico de las muestras de tejido obtenidas.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con isquemia crítica según clasificación de Fontaine (pacientes con un Índice Tobillo Brazo (ITB) menor a 0.5, pacientes con una Presión transcutánea de Oxígeno (tcpO<sub>2</sub>) menor a 20 mmHg y dolor en reposo o presencia de úlcera con ausencia de pulso pedio y tibial posterior) (247).
- Pacientes con infecciones severas de partes blandas según la clasificación de la IDSA (126).
- Pacientes con infecciones necrosantes de partes blandas.
- Pacientes con signos clínicos o radiológicos compatibles con neuroartropatía de Charcot.
- Pacientes con Insuficiencia Renal Terminal.
- Pacientes con Insuficiencia Hepática.
- Hemoglobina glicada mayor de 10%.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con las capacidades cognitivo metales alteradas.
- Pacientes que rehúseron firmar el consentimiento informado o que se negaron a la toma de muestras para su estudio.

### 5.3. METODO

#### 5.3.1. Registro de datos:

El registro de datos se inició el día de primera consulta, explicando previamente al paciente todo el procedimiento establecido en la metodología del proyecto y firmando el consentimiento informado que asegura salvaguardar siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos (Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre) y someter todos los datos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (Anexo 1)

A todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les elaboró una hoja de recogida de datos (Anexo 2) en las que se incluyeron todas las variables a estudiar por el siguiente orden:

- Datos registrados en la historia clínica (nº historia, nombre y apellidos, fecha de nacimiento y edad, sexo y motivo de consulta).
- Antecedentes médicos personales (tipo DM, años de evolución, glucemia media, hemoglobina glicosilada, tratamiento de la diabetes, antecedentes médicos, medicación que toma actualmente).
- Exploración neurológica y vascular (monofilamento de Semmes Weinstein 5.07 10 grs., Biotensiometro de Horwell, palpación de pulso pedio y tibial posterior, Índice Tobillo/Brazo, TcpO2).
- Exploración de la úlcera (tipo de úlcera, tiempo de evolución, tratamiento previos local con el que ha sido tratada la lesión, características clínicas de los bordes y lecho ulceroso, clasificación de la úlcera según la de Texas (descrita en

el apartado de Introducción), nivel de exudado y descripción del mismo, cultivo microbiológico de la úlcera.

- Valoración de las pruebas complementarias asociadas al diagnóstico de osteomielitis (palpación transulcerosa del hueso con estilete romo estéril o test del probing to bone, radiología simple, signos clínicos de infección, cultivo microbiológico).
- Plan terapéutico seguido.

El diagnóstico de la infección fue establecido en base a la presencia de secreción purulenta y/o dos signos y síntomas de inflamación: induración, eritema, dolor, calor, linfangitis, olor fétido o crepitación (133), aunque en aquellos casos en los que el paciente no presentaba signos de infección en partes blandas y presentase probing to bone positivo o hueso expuesto a través del lecho ulceroso, también fueron sometidos a tratamiento quirúrgico.

El diagnóstico de sospecha de osteomielitis se realizó en base a la presencia de: hueso visible en el lecho de la úlcera o a la palpación transulcerosa de hueso con estilete romo estéril (que se realizó con un mosquito dentado recto de la casa Aesculap) o test del probing to bone positivo (225), combinadas con una radiología simple con signos de destrucción ósea en la zona subyacente a la ulceración. Aquellos casos donde no existían signos radiológicos de osteomielitis, pero sí presencia de probing to bone test positivo o hueso visible en el fondo de la úlcera, recibieron un tratamiento quirúrgico conservador consistente en la retirada del hueso infectado sin llevar a cabo ningún tipo de amputación en ninguna parte de la anatomía del pie. Dicho hueso retirado fue estudiado para establecer o descartar el diagnóstico de Osteomielitis.

La exploración neurológica se realizó mediante la exploración de la sensibilidad superficial en el Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g (248) (Novalab Ibérica S.A.L, Alcalá de Henares, Madrid, Spain) explorando 9 puntos en la planta del pie que corresponderán al talón, arco interno y externo, tres puntos a nivel de las cabezas metatarsales primera, tercera y quinta, y otros tres puntos correspondientes al hallux,

tercer y quinto dedo, y un último punto en el dorso del pie situado a nivel interdigital del primer espacio intermetatarsal, definiendo afectación de la sensibilidad superficial cuando el paciente no notase el estímulo producido en 4 de los 10 sitios del test. Para valorar la sensibilidad profunda utilizamos el Biotensiómetro o Neurotensiómetro Horwell (Novalab Ibérica S.A.L, Alcalá de Henares, Madrid, Spain)(249, 250), que colocamos sobre las prominencias óseas del maléolo interno y externo, primera y quinta cabeza metatarsal, interfalangica del hallux, definiendo como valores normales de la exploración aquellos situados por debajo de 25 voltios, considerando afectación de la sensibilidad vibratoria, cuando el paciente no presentase sensibilidad en el hallux (251). Siendo por tanto, pacientes neuropáticos aquellos que presentaran afectación de la sensibilidad con el monofilamento y el biotensiómetro.

El estado vascular del paciente se estableció a través de la palpación de pulsos pedios y tibial posterior, el índice tobillo-brazo (ITB) (252), y la Presión Transcutánea de Oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) (65, 253). Los pacientes fueron clasificados como portadores de isquemia en los miembros inferiores si ambos pulsos distales estaban ausentes, el ITB era menor de 0,9 o la TcPO<sub>2</sub> < 20 mmHg.

Las úlceras fueron clasificadas según la clasificación de la Universidad de Texas (254), siendo posteriormente clasificadas en neuropáticas y neuroisquémicas. Definimos úlcera neuropática como la que estuvo presente en pacientes neuropáticos pero sin signos de isquemia en el pie y que generalmente aparecen en zonas de presión o roce y/o que coincide con una zona de deformidad del pie. Úlcera neuroisquémica se define como aquella úlcera que asocia un componente isquémico y neuropático a la vez.

Las localizaciones de las úlceras se agruparon de la siguiente manera: Primer metatarsiano, Hallux (falange distal y proximal del 1º dedo), Metatarsianos centrales (2º, 3º, 4º metatarsiano), dedos medios (falange distal, media y proximal del 2º,3º y 4º dedo), quinto metatarsiano, quinto dedo (falange distal y proximal del 5º dedo), mediopie (para una úlcera localizada en escafoides).

Se registraron los tratamientos previos realizados por el paciente, incluyendo antibioterapia y el tiempo en que fue utilizada en cada paciente.

Algunos pacientes siguieron un tratamiento estrictamente médico, si bien otro grupo de enfermos precisó tratamiento quirúrgico o una combinación de ambos. El tratamiento quirúrgico consistió en el desbridamiento quirúrgico y en la retirada de hueso infectado sin amputación mayor a ningún nivel.

Definimos desbridamiento como la eliminación quirúrgica de los tejidos desvitalizados, infectados o necrosados sobre los que no se realizó amputación de ninguna zona del pie. Se definió la cirugía ósea conservadora como aquel procedimiento en el que sólo el hueso infectado fue extirpado, lo cual implica que no se realizó amputación proximal al fragmento óseo infectado y el tejido distal fue mantenido. Definimos la amputación menor cuando se procedió a la extirpación del tejido óseo infectado no viable y los tejidos blandos desvitalizados fueron retirados lo que conlleva la pérdida de uno o varios dedos del pie.

Durante la retirada de tejido infectado se tomaron muestras de tejido blando y óseo para análisis microbiológico (mediante hisopo estéril de algodón con medio de transporte incorporado) y estudio histopatológico.

### **5.3.2. Recogida y procesamiento del material para estudio histopatológico:**

Las muestras para estudio histológico fueron enviadas en un envase estéril con formol tamponado al 10% debidamente precintado y etiquetado con el Nº de historia del paciente, edad, localización de la muestra, diagnóstico clínico de la lesión y posible presunción diagnóstica. Donde después del procesamiento de la misma se procedió a realizar el registro de datos anatomopatológicos mediante la hoja de recogida de datos diseñada por el conjunto investigador del proyecto (Anexo 3).

Una vez que la muestra llegó al laboratorio de anatomía patológica, se realizó inicialmente un análisis macroscópico de la misma donde se describieron las características morfológicas de la pieza, el color y el tamaño. Posteriormente se procedió a seleccionar las áreas más representativas para su posterior procesamiento mediante:

1. FIJACIÓN: Por inmersión en formol tamponado al 10% durante 24-48 horas.
2. DECALCIFICACIÓN: Por inmersión en líquido decalcificador con una duración entre 2 a 7 días en función del tamaño de la pieza y dureza de la misma.
3. TALLADO: Selección de láminas de tejido de un grosor máximo de 5 mm y un diámetro inferior a 2 cm.
4. INCLUSION EN PARAFINA:
  - Deshidratación en alcoholes crecientes, toluol y parafina líquida a 55°C.
  - Confección de bloques de parafina y endurecimiento mediante frío.
5. SECCION: obtención de secciones de tejido parafinado con microtomo semiautomático a 6-8 micras de grosor, depositadas en baño maría para su estiramiento, colocándose posteriormente en portaobjetos.
6. TINCIÓN:
  - Desparafinado con xilol e hidratación con alcoholes decrecientes hasta el agua.
  - Inmersión dos minutos en Hematoxilina.
  - Lavado.
  - Inmersión durante 30 segundos en Eosina.
  - Lavado.
  - Deshidratación en alcoholes crecientes.
  - Aclarado con Xilol
7. MONTADO.- Con bálsamo sintético y cubreobjetos.
8. VISUALIZACION AL MICROSCOPIO ÓPTICO.

## 9. FOTOGRAFIA DIGITAL directa desde el microscopio.

Se diagnosticó la presencia o ausencia de osteomielitis, y en caso de ser positiva, se describieron mediante microscopio óptico los grupos celulares implicados, así como los signos histopatológicos hallados. Definiendo, osteomielitis aguda (OMA) en aquellos casos donde existía a nivel de la medula ósea un infiltrado multifocal constituido por linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares neutrófilos (PMN), con un claro predominio polimorfonuclear, y donde existía una variable proporción de focos de necrosis. La Osteomielitis Crónica (OMC) fue definida como la presencia a nivel medular de un infiltrado multifocal constituido por linfocitos y células plasmáticas casi exclusivo con predominio mononuclear, donde se observan focos de remodelación ósea con variable formación de osteoide y fibrosis variable. Se definió osteomielitis crónica-agudizada (OMCA), cuando sobre una base de osteomielitis crónica se observaba un infiltrado polimorfonuclear neutrófilo (PMN). Y definimos fase de fibrosis, cuando a nivel de la medula ósea existía fibrosis medular con escaso o nulo infiltrado linfocitario.

### 5.3.3. Recogida de muestras microbiológicas:

Antes de proceder a la recogida de las muestras para su posterior análisis microbiológico fue necesaria la preparación de la zona de la úlcera. En primer lugar, se retiró cualquier apósito o vendaje que cubriera la úlcera. A continuación, y en los casos en los que fue necesario, se realizó un desbridamiento cortante cuya finalidad fue eliminar todo el tejido inviable y desvitalizado. Posteriormente se irrigó la zona con suero fisiológico estéril para la limpieza de la úlcera y se secó con gasas estériles aplicando simplemente una ligera presión. Una vez completados estos pasos se recogieron las muestras microbiológicas, cuya naturaleza determinó el proceso seguido posteriormente en función de si fueron muestras de exudado, de tejido óseo o de tejido blando.

#### Recogida de muestras de exudado:

Para la recogida de este tipo de muestras se realizó un único frotis simple de la úlcera mediante un hisopo estéril de algodón. A continuación, el hisopo se introdujo en un tubo plástico que incorpora un medio de transporte AMIES. (Copan Innovation Italia S.p.a®;

Brescia, Italia). La muestra de exudado se mantuvo a temperatura ambiente y se trasladó al laboratorio de microbiología en un plazo de tiempo no superior a dos horas.

#### Recogida de muestras de tejido óseo:

Los fragmentos óseos para cultivo microbiológico se obtuvieron de forma intraoperatoria durante la realización de desbridamientos quirúrgicos o en consulta de la Unidad de Pie diabético cuando la naturaleza y profundidad de la úlcera facilitó su obtención a través de su propio trayecto. En estos casos se empleó instrumental quirúrgico estéril de acero inoxidable: pinzas de Adson con dientes, mango de bisturí nº 3 y hojas de bisturí de acero al carbono estériles y desechables de los números 10 y 15 (Swann-Morton®, Sheffield, Inglaterra), dependiendo de la extensión de la úlcera. El fragmento de tejido obtenido se introdujo en un recipiente plástico estéril con medio de transporte incorporado (Copan Innovation Italia S.p.a®; Brescia, Italia) La muestra se mantuvo a un rango de temperatura de 2º - 8º C y se trasladó al laboratorio de microbiología en un plazo de tiempo inferior a 15 minutos.

#### Recogida de muestras de tejido blando:

Para la obtención de las muestras de tejido blando se procedió a realizar un desbridamiento cortante mediante instrumental quirúrgico estéril siguiendo los pasos descritos en el apartado anterior. Se prefirió obtener la muestra de tejido de la úlcera de la mayor profundidad posible, y una vez extraída, se introdujo en un tubo plástico con medio de transporte AMIES (Copan Innovation Italia S.p.a®; Brescia, Italia), se mantuvo a una temperatura de 2º - 8º C y se remitió al laboratorio en los siguientes 15 minutos.

#### **5.3.4. Procesamiento y cultivo de las muestras microbiológicas:**

En el momento en el que las muestras llegaron al laboratorio de microbiología se procedió a su sembrado en placas de Petri con medios de cultivo. Los medios de cultivo

están compuestos por una mezcla de elementos nutritivos: proteínas, hidratos de carbono, oligoelementos y coenzimas, que constituyen un medio eficaz para el crecimiento de las bacterias. A estos medios pueden incorporarse antibióticos y/o colorantes que a concentraciones determinadas son capaces de producir una inhibición selectiva del crecimiento de la flora bacteriana comensal permitiendo el crecimiento de microorganismos patógenos. En nuestro caso empleamos medios de cultivo sólidos que contienen agar-agar, un agente gelificante obtenido a partir de algas marinas. Se empleó el medio de cultivo agar-sangre como medio general y el agar McConkey como medio de cultivo selectivo. La mayor parte de los microorganismos desarrollaron un crecimiento adecuado a una temperatura que oscila entre 35º y 37º C, y se hicieron visibles antes de 18 – 24 horas. A partir de la morfología de las colonias en crecimiento, de la capacidad de crecer a una temperatura determinada, de su capacidad de actuación sobre una sustancia determinada, el patrón de hemólisis, etc., se estableció la sospecha de una especie bacteriana concreta. A partir de esa sospecha se desarrolló una secuencia de pruebas: examen directo (mediante microscopía), tinción de Gram y diferentes pruebas bioquímicas y serológicas que permitieron averiguar el tipo, el género y la especie de las bacterias implicadas. Posteriormente, se empleó el método del disco de difusión con antibióticos para averiguar a qué antibióticos fueron sensibles las bacterias.

#### **5.3.5. Cura local de la lesión:**

Se llevó a cabo siguiendo el protocolo establecido y atendiendo a la naturaleza de la lesión y a las características del paciente. El procedimiento se lleva a cabo siguiendo el concepto del acrónimo TIME y empleando las opciones terapéuticas más favorecedoras para el paciente y la lesión acordes al momento evolutivo. Se prestó especial atención al tipo de úlcera (neuropática, o neuro-isquémica), al estado de la piel perilesional, al tipo de tejido del lecho, al nivel de exudado, a la profundidad, etc. En consonancia con éstos parámetros, se eligió el tratamiento más adecuado.

El protocolo de cura local de la Unidad de Pie diabético incluye los siguientes pasos:

- Lavado de la úlcera con suero fisiológico estéril a temperatura ambiente y secado con gasas estériles por presión.
- Evaluación de la extensión y profundidad de la úlcera (sondaje a hueso con instrumental metálico romo y estéril), así como clasificación de los bordes perilesionales y el tejido del lecho.
- Desbridamiento cortante mediante hoja de bisturí estéril de todo el tejido necrótico y/o desvitalizado. En su caso, remisión a los quirófanos para realizar desbridamiento quirúrgico.
- Colocación de la descarga provisional personalizada para cada paciente, mediante fieltros auto-adhesivos (en grosores a partir de los 15 mm.).
- Cura local con el apósito más adecuado al momento evolutivo de la úlcera. Asimismo, instauración de un tratamiento antibiótico oral si es preciso.
- Vendaje del pie con venda de gasa, protección de algodón y venda cohesiva o de crepé, dependiendo de las características de cada úlcera y cada paciente.
- Descarga temporal de la zona afectada mediante zapatos posquirúrgicos de descarga o botas neumáticas removibles.
- El periodo de revisión para una nueva cura local de la úlcera se estima generalmente en 48 a 72 horas.

Una vez finalizado el tratamiento local se pautó tratamiento farmacológico con analgésicos y antiinflamatorios (ibuprofeno y paracetamol) y antibioterapia empírica de amplio espectro mediante Amoxicilina / Acido Clavulánico 875/125 mg dos veces al día o Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día, a excepción de aquellos casos que presentasen algún tipo de alergia a penicilinas en cuyo caso se pautó Ciprofloxacino. La pauta antibiótica fue modificada al recibir el resultado del cultivo microbiológico y el antibiograma. La duración del tratamiento antibiótico fue variable en función del abordaje local realizado, suspendiéndose cuando el lecho de la úlcera estuviese cubierto por tejido de granulación o el hueso no estuviese expuesto.

#### 5.4. ANALISIS ESTADISTICO

Se realiza un análisis estadístico descriptivo a través del paquete software informático SPSS® v19.0.0 Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias y las variables cuantitativas mediante su media, desviación estándar, máximo y mínimo. Para estudiar la asociación de variables cuantitativas, se empleó el test de la “t-Student” para comparación de medias independientes y para estudiar la asociación de variables cualitativas, se empleó el test “Chi<sup>2</sup>” para la comparación de proporciones. Igualmente, se utilizó el test ANOVA de un factor para la comparación de K muestras. Asumiendo diferencias significativas en valores de  $\alpha$  del 5%, es decir,  $p < 0.05$  para un intervalo de confianza del 95%, y valores de  $\beta$  que establecen una potencia del estudio del 80%.

### 5.5. DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA MUESTRA:

Se incluyeron un total de 287 pacientes con sospecha clínica y/o radiológica de Osteomielitis. Las características demográficas de la muestra se describen a continuación

#### SEXO:

La distribución por sexos fue la siguiente:

Tabla 15. Distribución por sexos.

	SEXO	PORCENTAJE
HOMBRE	212	73.9%
MUJER	75	26.1%

#### EDAD, TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES, Hb GLICADA MEDIA Y VALOR GLUCÉMICO MEDIO:

Tabla 16. Valores medios para la edad, tiempo de evolución de la Diabetes, Hb glicada y valor glucémico.

	MEDIA	MEDIANA
EDAD	67.86	66
TIEMPO EVOLUCION DIABETES (AÑOS)	16.79	15
HEMOGLOBINA GLICADA (%)	7.15%	6.8%
VALOR GLUCEMICO MEDIO (mg/dL)	152.61	138.5

#### TIPO DE DIABETES:

El tipo de Diabetes más prevalente en la población estudiada fue la Diabetes Mellitus tipo II.

Tabla 17. Distribución según el tipo de Diabetes.

TIPO DE DIABETES	NUMERO	PORCENTAJE
TIPO I	32	11.1%
TIPO II	255	88.9%

### **TRATAMIENTO CON INSULINA:**

Tabla 18. Distribución en función del tratamiento farmacológico utilizado.

TRATAMIENTO INSULINICO	NUMERO	PORCENTAJE
SI	180	62.7%
NO	107	37.3%

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA:**

Los pacientes incluidos presentaron, además de la Diabetes Mellitus, las siguientes características clínicas y comorbilidades.

### **COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS:**

Tabla 19. Complicaciones y enfermedades asociadas de los pacientes incluidos en el estudio.

COMPLICACION	NUMERO	%
HIPERTENSION ARTERIAL	199	69.3%
SEDENTARISMO	139	48.3%
HIPERCOLESTEROLEMIA	140	48.8%
RETINOPATIA	143	49.8%
NEFROPATIA	69	24%
ANTECEDENTESCARDIOVASCULARES	115	40.1%

### **ESTADO VASCULAR:**

La siguiente tabla representa el estado vascular en función de la presencia o no de pulsos distales palpables.

Tabla 20. Estado vascular en relación con la presencia o no de pulsos distales.

PULSOS DISTALES	NUMERO	PORCENTAJE
PALPABLES	202	70.4%
NO PALPABLES	85	29.6%

La siguiente tabla representa el estado vascular de los pacientes en función del ITB, IDB y TcPO<sub>2</sub>. El ITB les fue realizados a 268 pacientes del estudio, el IDB a 59 y la medición de presión transcutánea de oxígenos se hizo en 283 pacientes de los 287 que se incluyeron en el estudio:

Tabla 21. Estado vascular en función de determinados parámetros específicos.

	NUMERO PACIENTES	MEDIA	MEDIANA
ITB	268	0.99	1
IDB	59	1.23	1.23
TcPO <sub>2</sub>	283	36.81	36

#### ESTADO NEUROLÓGICO:

Tabla 22. Distribución de la neuropatía sensitiva en relación a la sensibilidad superficial.

SENSIBILIDAD SUPERFICIAL	NUMERO	PORCENTAJE
ALTERADA	240	83.6%
NORMAL	47	16.4%

Tabla 23. Distribución de la neuropatía sensitiva en relación a la sensibilidad profunda.

SENSIBILIDAD PROFUNDA	NUMERO	PORCENTAJE
ALTERADA	260	90.6%
NORMAL	27	9.4%

## TRATAMIENTOS ASOCIADOS

Tabla 24. Tratamientos asociados.

	NUMERO	PORCENTAJE
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	210	73.2%
TTO ANTIHIPERTENSIVO	197	68.6%
TTO HIPOLIPEMIANTE	119	41.5%
TTO ANTIAGREGANTE	191	66.6%
TTO CON AINES	26	9.1%
USO DE CORTICOIDES	8	2.8%

## COMPLICACIONES LOCALES PREVIAS:

Tabla 25. Complicaciones locales previas.

	NUMERO	PORCENTAJE
ANTECEDENTE DE ULCERACION	190	66.2%
ANTECEDENTE AMPUTACION	138	48.1%

## **CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA EN LA MUESTRA:**

### TIPO DE ÚLCERA:

Tabla 26. Frecuencia de los diferentes tipos de úlcera según su patogenia en la muestra.

TIPO DE ULCERA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NEUROPÁTICA	157	54.7%
ISQUÉMICA	6	2.1%
NEUROISQUÉMICA	124	43.2%

### SEVERIDAD DE LA ÚLCERA SEGÚN DIFERENTES ESCALAS Y ASPECTOS:

a) Escala de Wagner:

Tabla 27. Distribución de la severidad de las úlceras según la escala de Wagner.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	1	0.3%
II	3	1%
III	283	98.6%

b) Escala de Texas:

Tabla 28. Distribución de la severidad de las úlceras según la escala de Texas.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ia	1	0.3%
IIa	1	0.3%
IIb	1	0.3%
IIc	1	0.3%
IIIa	79	27.5%
IIIb	118	41.1%
IIIc	34	11.8%
IIId	52	18.1%

c) Clasificación PEDIS:

Tabla 29. Distribución de la severidad de las úlceras según la clasificación PEDIS.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 (AUSENCIA)	0	0
2 (LEVE)	1	0.3%
3 (MODERADA)	286	99.7%
4 (SEVERA)	0	0

d) Bordes de la úlcera:

Tabla 30. Frecuencia de las diferentes lesiones en los bordes de la úlcera.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SANOS	28	9.8%
HIPERQUERATOSIS	176	61.3%
MACERADOS	66	23%
NECROSADOS	6	2.1%
HIPERQUERAT + MACERADOS	10	3.5%
HIPERQUERATOSICOS	1	0.3%

e) Fondo de la úlcera:

Tabla 31. Frecuencia de las diferentes alteraciones encontradas en el fondo de la úlcera.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GRANULACION	72	25.1%
HIPERGRANULACION	49	17.1%
ESFACELOS	131	45.6%
PALIDEZ	16	5.6%
NECROSIS	10	3.5%
HUESO EXPUESTO	5	1.7%
FISTULIZACION	2	0.7%
HIPERGRANULACION + ESFACELADO + CAPSULA	2	0.7%

f) Presencia de exudado:

Tabla 32. Frecuencia de la presencia de exudado en la úlcera.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PRESENCIA EXUDADO		
SI	222	22.1%
NO	63	77.9%

g) Presencia de signos de infección:

Tabla 33. Distribución de la presencia de signos de infección en la úlcera de los pacientes incluidos en el estudio.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	167	58.8%
NO	117	41.2%

h) Signos clínicos de inflamación:

Tabla 34. Frecuencia de los diferentes signos de infección (solos o en combinación)

SIGNO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RUBOR	36	12.5%
TUMOR	8	2.8%
CALOR	6	2.1%
DOLOR	5	1.7%
RUBOR+CALOR	41	14.3%
RUBOR+CALOR+DOLOR	23	8%
CALOR+DOLOR	1	0.3%
RUBOR+CALOR+TUMOR	47	16.4%
DOLOR+RUBOR+TUMOR	3	1%
RUBOR+TUMOR	7	2.4%
CALOR+TUMOR	3	1%
CALOR+TUMOR+DOLOR	1	0.3%
RUBOR+DOLOR	1	0.3%
TODOS	39	13.6%

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ÚLCERA Y DEL TRATAMIENTO LOCAL PREVIO:

Tabla 35. Tiempo de evolución, en semanas, de la úlcera y duración, en semanas, del tratamiento local previo.

	MEDIA	MEDIANA
TIEMPO EVOLUCION ULCERA	23.2	12
DURACION TRATAMIENTO LOCAL PREVIO	1.88	2

LOCALIZACION DE LA ULCERA:

Las localizaciones de la úlcera siguieron la siguiente distribución.

Tabla 36. localización de la úlcera.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PRIMER METATARSIANO	48	16.7%
HALLUX	42	14.6%
METATARSIANOS CENTRALES	73	25.4%
DEDOS MEDIOS	64	22.3%
QUINTO METATARSIANO	35	12.2%
QUINTO DEDO	17	5.9%
MEDIOPIE	8	2.8%

#### TRATAMIENTO PREVIO LOCAL:

Tabla 37. Distribución de las diferentes opciones de tratamientos locales aplicadas sobre los pacientes.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ANTISEPTICOS	96	33.4%
ANTIBIOTICO TOPICO	14	4.9%
GWC	134	46.7%
APÓSITO HÚMEDO	18	6.3%
ANTISEPTICO + ATB TOPICO	2	0.7%
ATB TOPICO + AP. HÚMEDO	2	0.7%
DESCARGA + AP. HÚMEDO	11	3.8%
ANTISÉPTICO + GWC	2	0.7%
OTROS	6	2.1%

#### **DIAGNÓSTICO DE OSTEOMIELITIS:**

#### SIGNOS RADIOLÓGICOS DE OSTEOMIELITIS:

Tabla 38. Distribución de la presencia de signos radiológicos de Osteomielitis.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PRESENTES	234	83.6%
AUSENTES	46	16.4%

### PROBE TO BONE TEST:

Tabla 39. Distribución de pacientes con Probe to bone test positivo.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	25	8.7%
NEGATIVO	262	91.3%

### BIOPSIA ÓSEA:

Se realizó biopsia ósea de los 287 pacientes incluidos en el estudio, obteniéndose 170 muestras histológicamente positivas para Osteomielitis.

Tabla 40. Pacientes con biopsia ósea positiva para Osteomielitis.

BIOPSIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVA	231	80.5%
NEGATIVA	56	19.5%

Los tipos de Osteomielitis encontrados y su distribución se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 41. distribución de los diferentes tipos de Osteomielitis.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
OMA	53	22.9%
OMC	97	42%
FASE FIBROSA	64	27.7%
OMCA	17	7.4%

## **6. RESULTADOS:**

## 6.1. Descripción y análisis de los microorganismos específicos aislados en las muestras de tejido blando y óseo de pacientes con pie diabético complicado con Osteomielitis:

### 6.1.1. Cultivo de úlceras:

#### 6.1.1.1. Descripción general

Se realizó cultivo de la úlcera a 243 pacientes incluidos en el estudio. De ellos el 83.1% fueron positivos. En el 16.9% de estas muestras no se aisló ningún microorganismo.

Los grupos presentes de manera más importante se representan en la siguiente figura

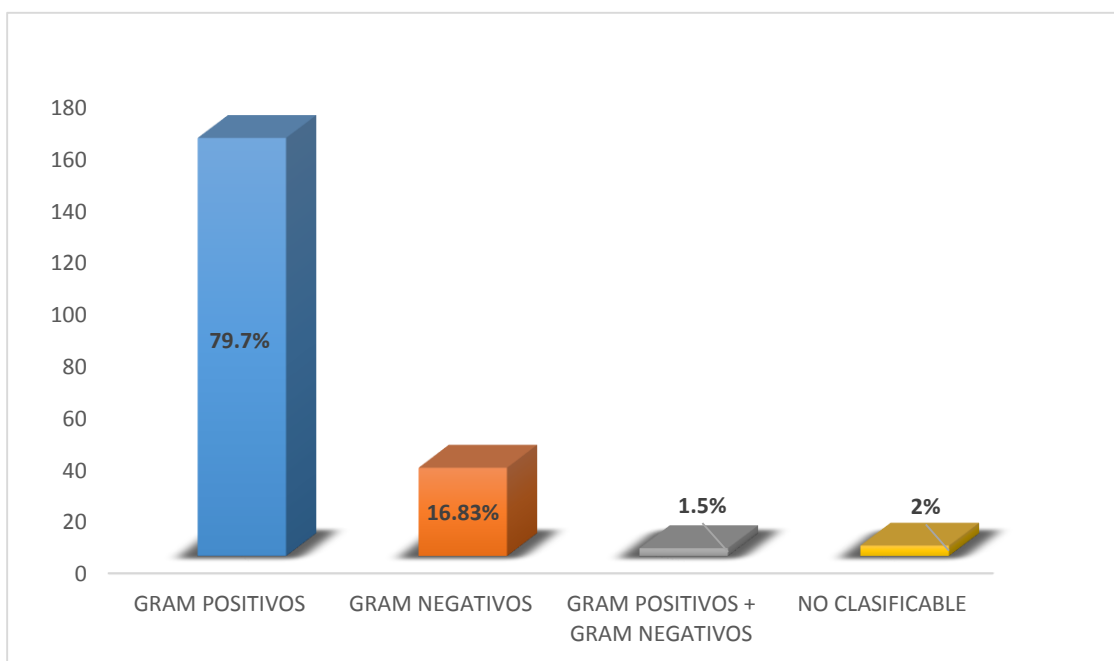


Figura 8. Distribución de los principales grupos de bacterias en las muestras de úlcera obtenidas para cultivar.

Las bacterias más frecuentemente aisladas pertenecen al grupo de los Gram-positivos, representando hasta el 79.7% de los cultivos positivos. De éstas, el grupo con mayor importancia lo forman los Staphylococcus, ya que en un 76.24% de las muestras positivas se aisló al menos una bacteria de este grupo.

No obstante, hasta un 16.83% de las infecciones se deben sólo a bacterias GRAM negativas, como *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa* entre otras.

El siguiente gráfico muestra las bacterias aisladas en dichos procesos y su porcentaje con respecto al total de cultivos positivos.

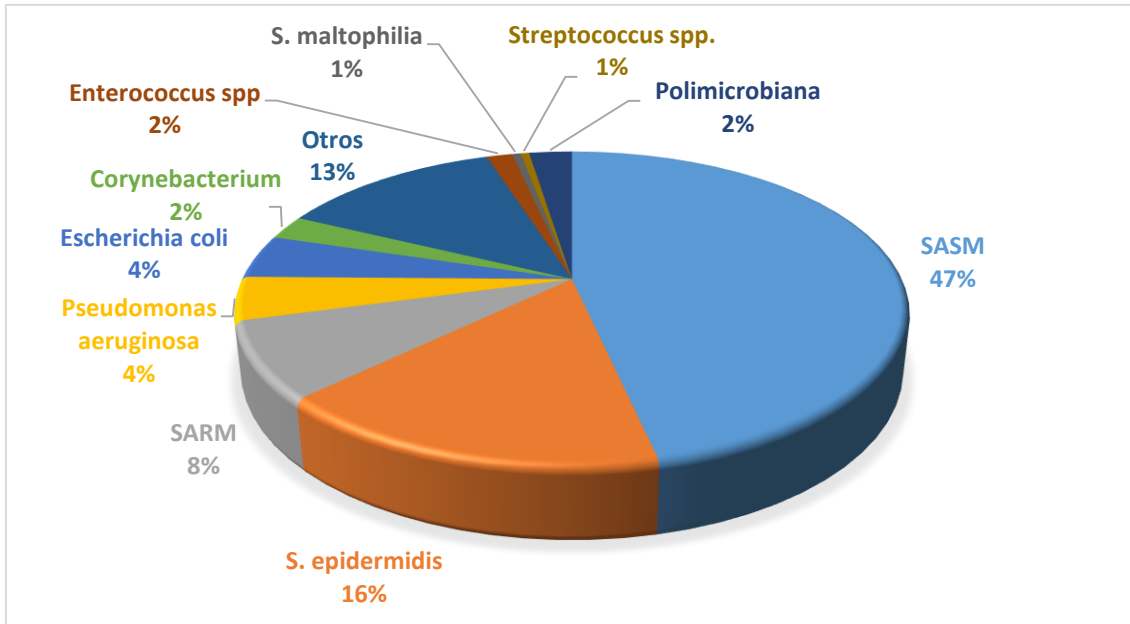


Figura 9. Microorganismos aislados en los cultivos de úlcera.

Dentro de las infecciones monomicrobianas, la bacteria más frecuentemente aislada en las úlceras de estos paciente fue el *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina (MSSA), el cual se encontró en el 46.5% de los cultivos positivos. El siguiente microorganismo en frecuencia fue el *Staphylococcus epidermidis* o estafilococo coagulasa negativo (SCN) que se obtuvo en el 16.3% de los cultivos.

Asimismo hubo un total de 16 cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* Meticilín-resistente (MRSA), lo que supone un 7.9% de todos los aislamientos.

#### 6.1.1.2. Distribución de los diferentes tipos de *Staphylococcus* en las muestras de úlcera obtenidas:

La distribución de la infección estafilocócica, en función de los diferentes microorganismos de este grupo, se representa en la siguiente figura.

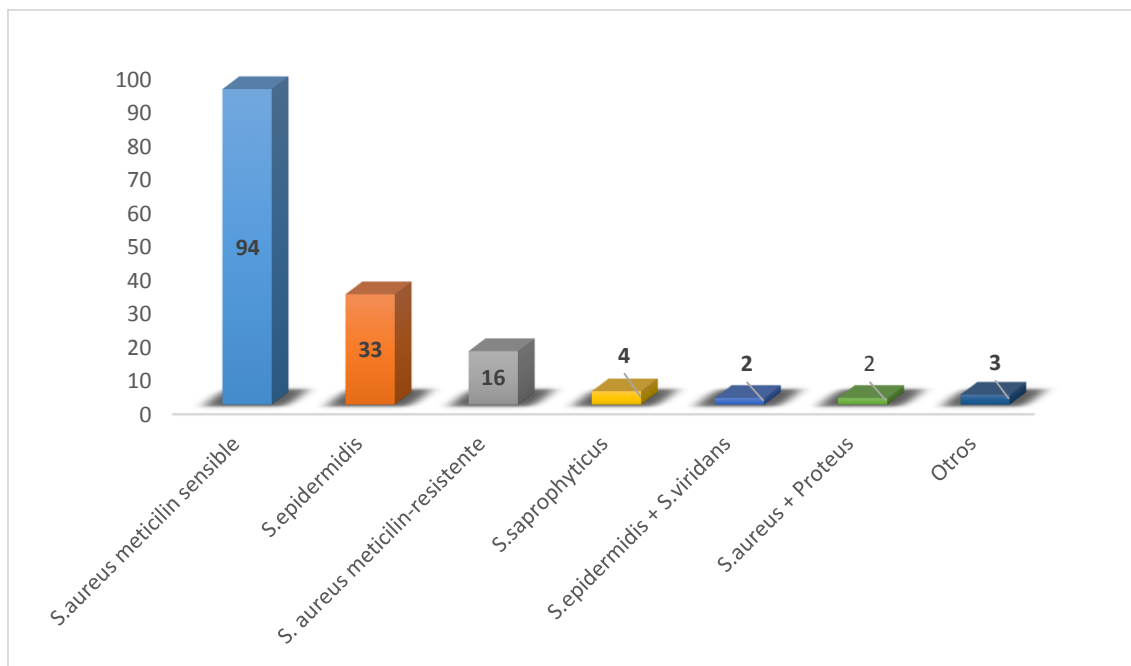


Figura 10. Distribución de la infección por bacterias del género *Staphylococcus* en úlceras.

De las 243 muestras de úlcera cultivadas se han aislado estafilococos en un total de 154. De éstos el más frecuente es el *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina, el cual se ha aislado en el 61% de estas infecciones (62.34% si se tienen en cuenta las infecciones polimicrobianas). El siguiente patógeno en frecuencia es el *Staphylococcus epidermidis*, que ha crecido en el 21.43% de los cultivos (22.73% si se tiene en cuenta la etiología polimicrobiana)

Es destacable el porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina. En este estudio el 10.39% de las infecciones estafilocócicas se deben a microorganismos meticilín resistentes. Si tenemos en cuenta sólo las infecciones por *S.aureus*, el 14.29% de las mismas se debe a un resistente a Meticilina.

Teniendo en cuenta que, por definición, el *S.epidermidis* también es resistente a Meticilina, en nuestro estudio observamos que un 33.12% de las infecciones estafilocócicas en úlceras se deben a microorganismos resistentes a Meticilina.

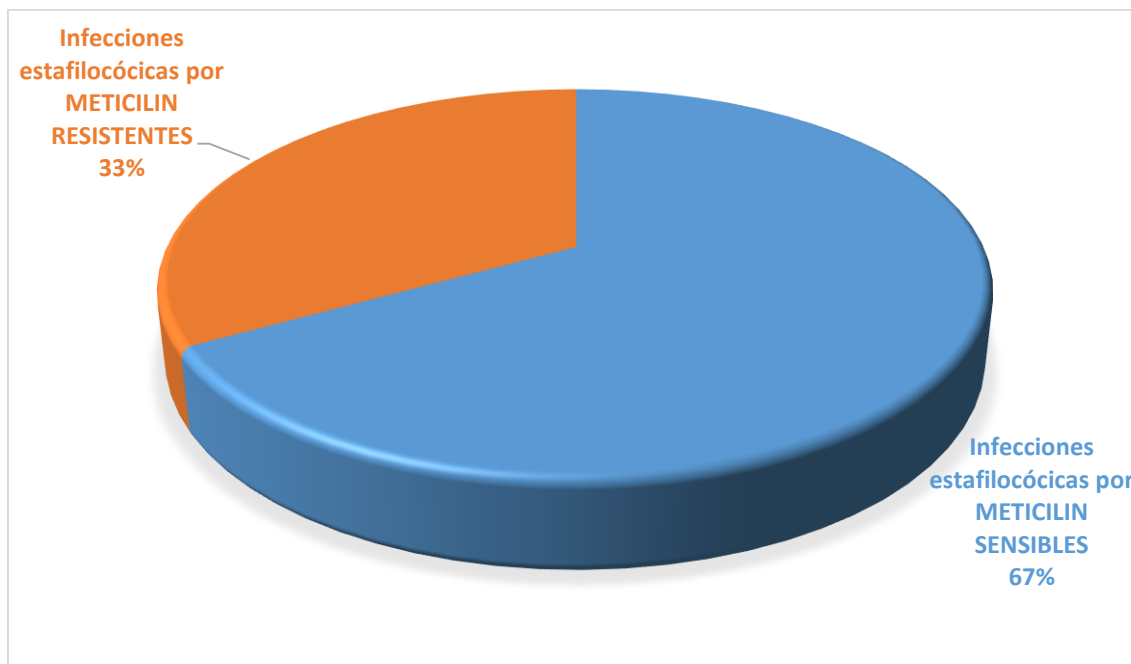


Figura 11. Infecciones de úlceras por bacterias meticilín resistentes.

#### 6.1.1.3. Distribución de los microorganismos Gram-negativos en la infección de úlceras:

En el 16.83% de las muestras cultivadas se obtiene una bacteria GRAM negativa como única responsable de la infección monomicrobiana de la úlcera. De éstas, las más frecuentemente implicadas son *Pseudomonas spp.* y *Escherichia coli*, que representan cada una un 26.47% de las infecciones por Gram-negativos. Tan sólo en un caso se ha aislado *Stenotrphomona maltophilia*.

Si bien es cierto que en las úlceras no ha existido un gran número de aislamientos polimicrobianos (sólo 5 casos), cuando estos se dan, el porcentaje de bacterias GRAM negativas implicadas es del 60%. Es decir, en tres de los cinco cultivos con crecimiento polimicrobiano se han aislado microorganismos Gram-negativos.

La siguiente figura explica la distribución de las bacterias GRAM negativas en la infección de la úlcera:

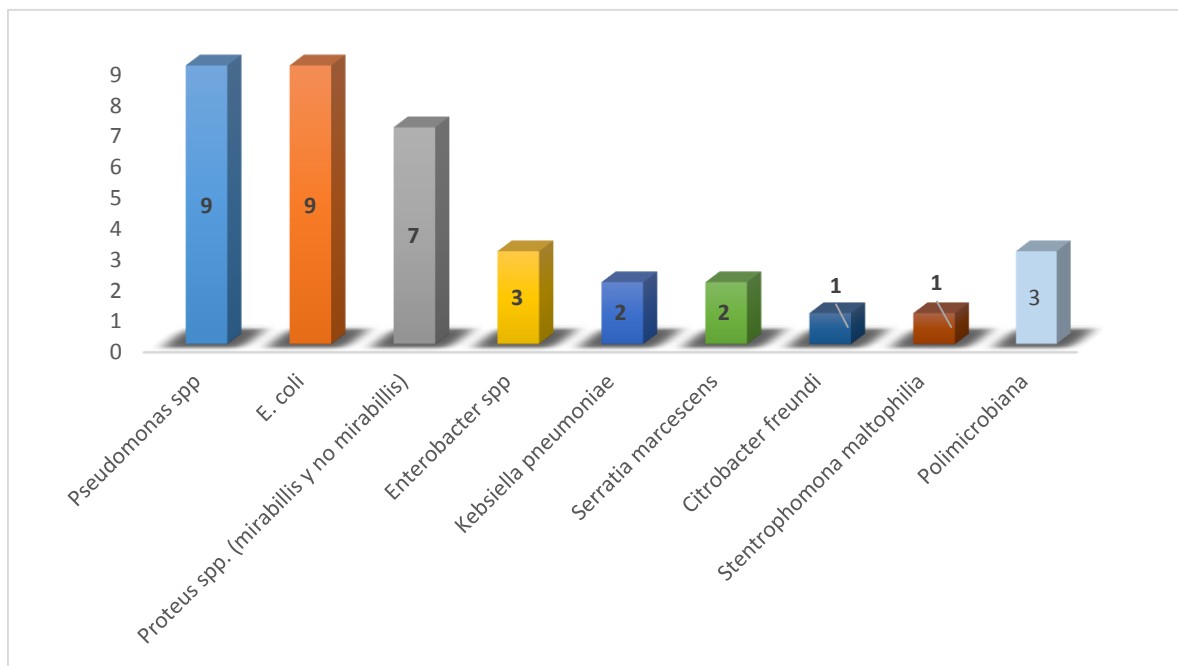


Figura 12. Distribución de las bacterias GRAM negativas en la infección de úlceras.

### 6.1.2. Cultivo óseo:

#### 6.1.2.1. Descripción general:

Se realizó cultivo óseo a 152 pacientes incluidos en el estudio. De ellos el 73.03% fueron positivos. En el 26.97% de estas muestras no se aisló ningún microorganismo.

Los grupos presentes de manera más importante se representan en la siguiente figura:

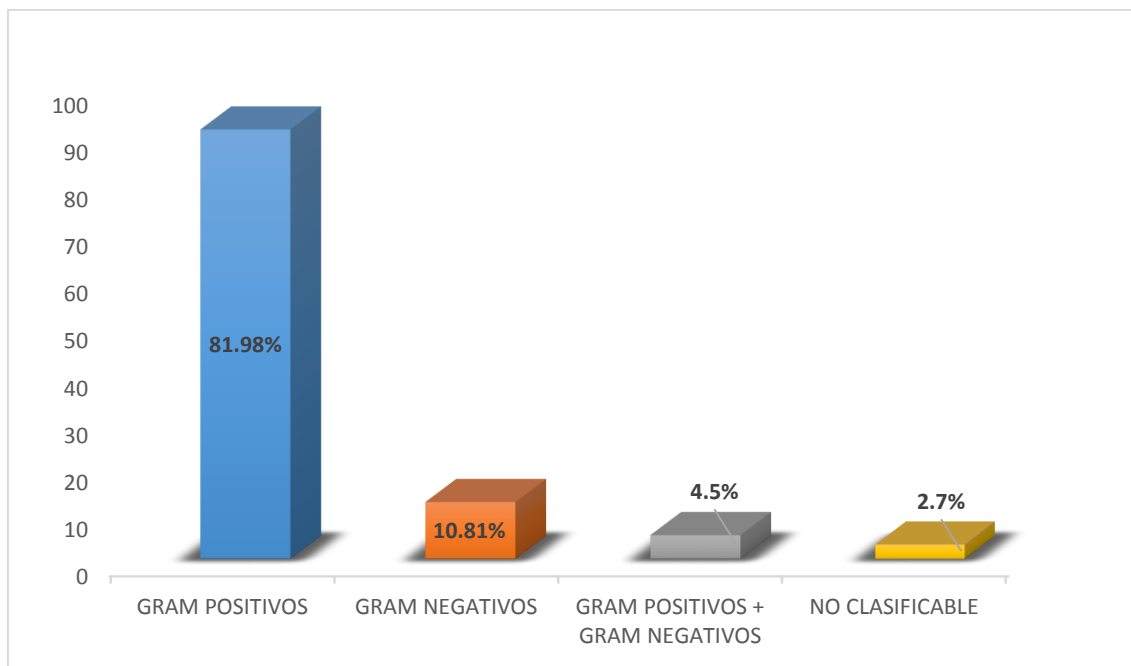


Figura 13. Distribución de los principales grupos de bacterias en las muestras de tejido óseo obtenidas.

Las bacterias más frecuentemente aisladas pertenecen al grupo de los Gram-positivos, representando hasta el 81.98% de los cultivos positivos. De éstas, el grupo con mayor importancia lo forman los *Staphylococcus*, ya que en un 76.58% de las muestras positivas se aisló al menos una bacteria de este grupo.

Hasta un 10.81% de las infecciones se deben sólo a bacterias GRAM negativas, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella spp.* entre otras. No se ha aislado *Escherichia coli* en ninguna de las muestras de tejido óseo cultivadas.

El siguiente gráfico muestra las bacterias aisladas en dichos procesos y su porcentaje con respecto al total de cultivos positivos.

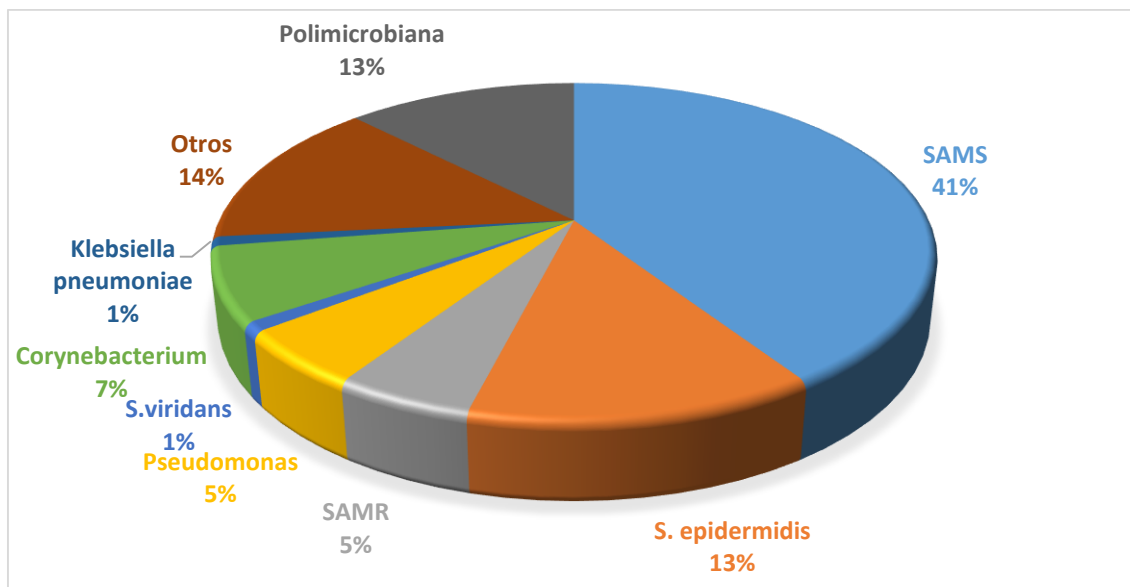


Figura 14. Microorganismos aislados en los cultivos óseos.

Dentro de las infecciones monomicrobianas, la bacteria más frecuentemente aislada en las úlceras de estos paciente fue el *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina (MSSA), el cual se encontró en el 41.4% de los cultivos positivos. El siguiente microorganismo en frecuencia fue el *Staphylococcus epidermidis* o estafilococo coagulasa negativo (SCN) que se obtuvo en el 13.5% de los cultivos.

Asimismo hubo un total de 12 cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* Meticilín-resistente (MRSA), lo que supone un 10.81% de todos los aislamientos. Igualmente, MRSA fue aislado como único responsable de la infección ósea en el 5.4% de los cultivos.

#### 6.1.2.2. Distribución de los diferentes tipos de *Staphylococcus* en las muestras de de tejido óseo obtenidas:

La distribución de la infección estafilocócica, en función de los diferentes microorganismos de este grupo, se representa en la siguiente figura.

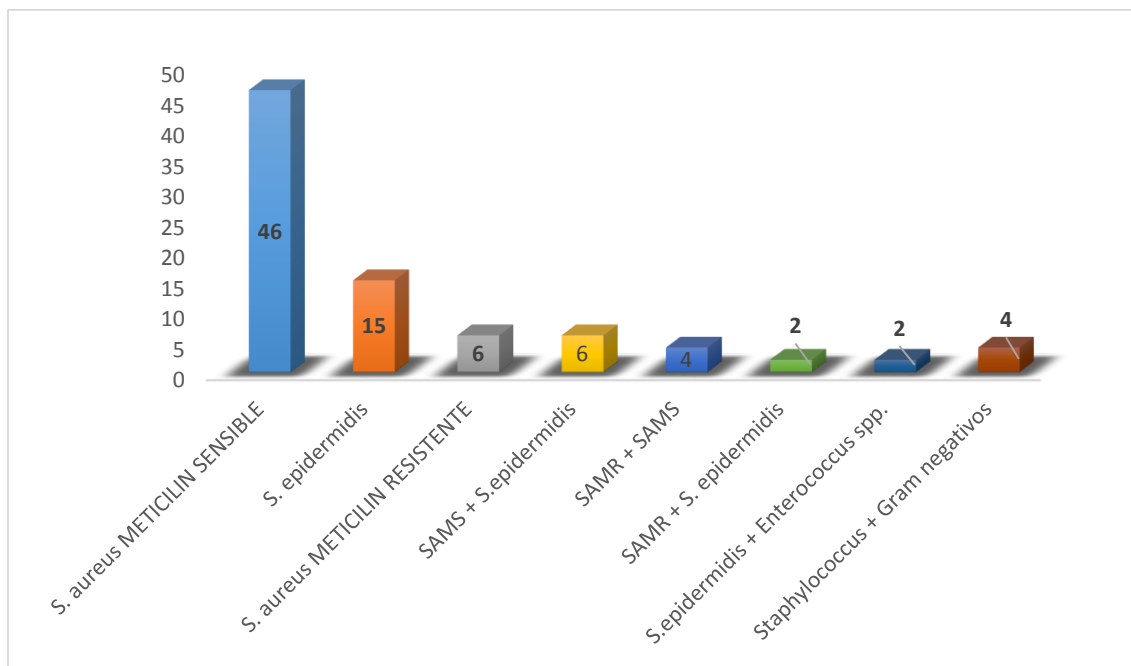


Figura 15. Distribución de la infección por bacterias del género *Staphylococcus* en hueso.

De las 152 muestras de tejido óseo cultivadas se han aislado estafilococos en un total de 85. De éstos, el más frecuente es el *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina, el cual se ha aislado en el 54.12% de estas infecciones (69.42% si se tienen en cuenta las infecciones polimicrobianas). El siguiente patógeno en frecuencia es el *Staphylococcus epidermidis*, que ha crecido en el 17.65% de las muestras (29.42% si se tiene en cuenta la etiología polimicrobiana)

Es destacable el porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina. En este estudio el 14.12% de infecciones estafilocócicas se deben a microorganismos meticilín resistentes. Si tenemos en cuenta sólo las infecciones por *S.aureus*, el 17.91% de las mismas se debe a un resistente a Meticilina.

Teniendo en cuenta que, por definición, el *S.epidermidis* también es resistente a Meticilina, en nuestro estudio observamos que un 43.53% de las infecciones estafilocócicas en úlceras se deben a microorganismos resistentes a Meticilina.

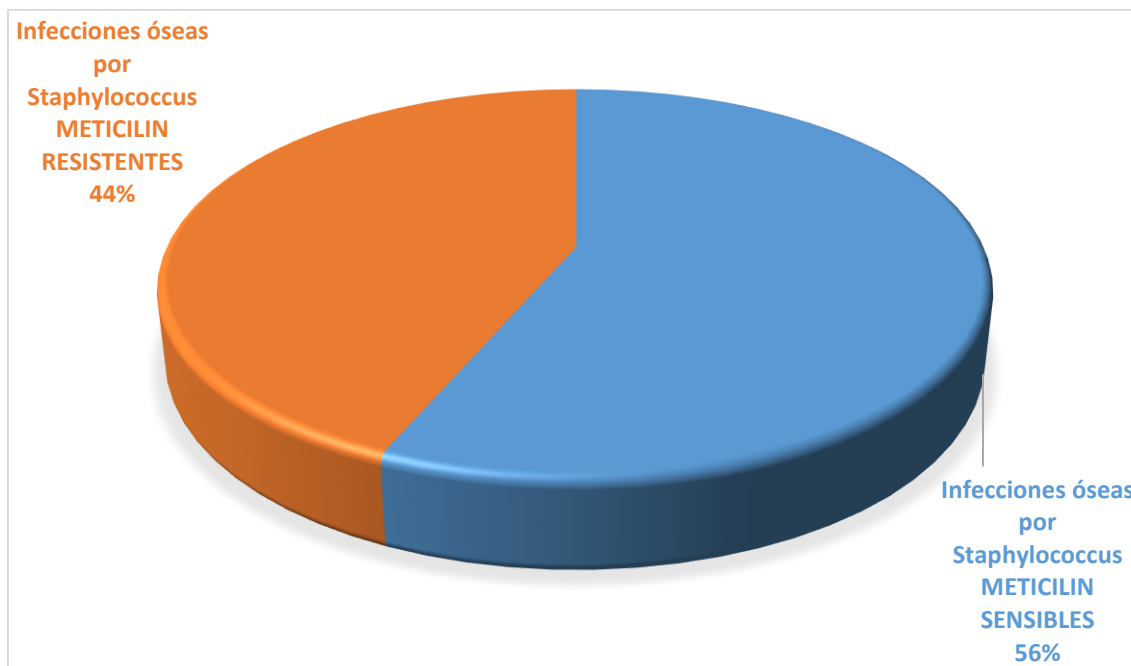


Figura 16. Infecciones óseas por bacterias Meticilín resistentes.

#### 6.1.2.3. Distribución de los microorganismos Gram-negativos en las infecciones óseas:

En el 10.81% de las muestras cultivadas se obtiene una bacteria GRAM negativa como única responsable de la infección ósea. Dentro de estas infecciones, el microorganismo más frecuentemente implicado es *Pseudomonas* spp, aislada en un 50% de estos cuadros.

Cuando el cuadro es de etiología polimicrobiana, se aísla una mayor proporción de bacterias GRAM negativas, ascendiendo este porcentaje al 26.32% de todas las infecciones polimicrobianas. Así, en 5 de las 19 infecciones polimicrobianas encontradas hay presencia de bacterias GRAM negativas, sin predominar ningún patógeno sobre otro en estos casos.

La siguiente figura explica la distribución de las bacterias GRAM negativas en la infección ósea:

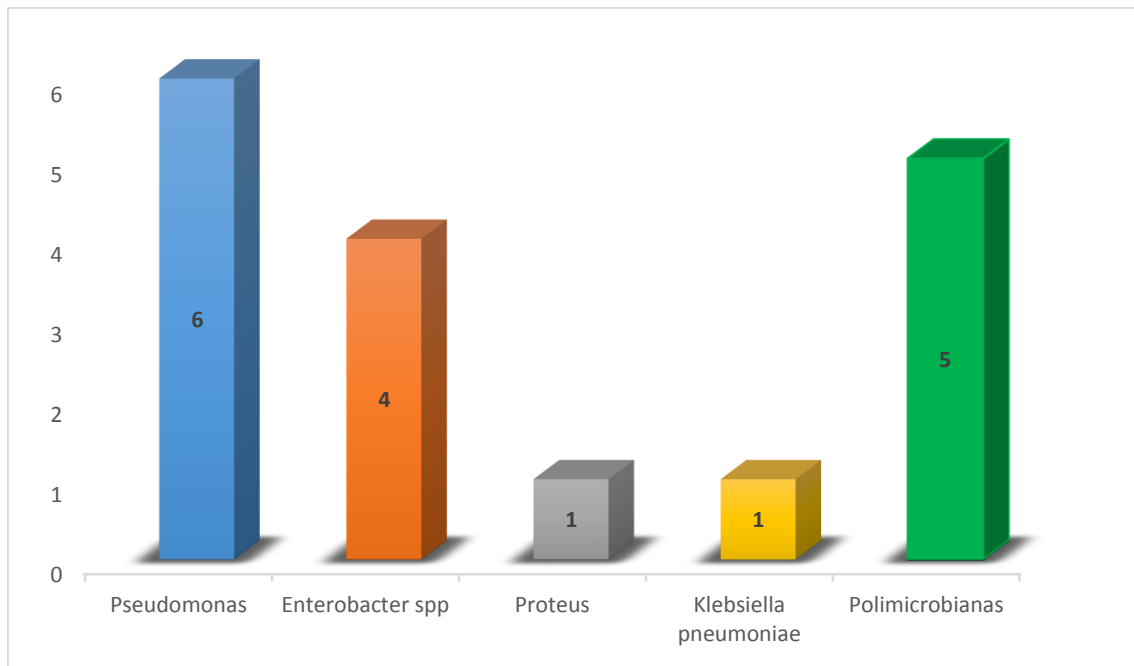


Figura 17. Distribución de las bacterias GRAM negativas en la infección ósea.

**6.2. Relación entre el resultado de la tinción de Gram llevada a cabo en las muestras tisulares y los diferentes aspectos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.**

**6.2.1. Análisis de tejido obtenido de la úlcera:**

**6.2.1.1. Análisis de la relación entre la tinción de Gram y variables clínicas relacionadas con el control de la enfermedad de base:**

Tabla 42. Relación entre la situación clínica global de los pacientes y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

	GRAM	N	MEDIA	D. TIPICA	SIGNIFICACION
CICATRIZACION EN SEMANAS	GRAM +	154	10.40	8.58	NS
	GRAM -	44	9.75	7.22	
TIEMPO EVOLUCION DM	GRAM +	154	16.27	10.65	NS
	GRAM -	44	14.55	11.14	
VALOR HB GLICADA	GRAM +	126	7.18%	1.72	NS
	GRAM -	37	7.34%	1.88	
VALOR DE TCPO2	GRAM +	153	37.67	12.71	NS
	GRAM -	44	35.61	10.33	
TIEMPO ULCERA	GRAM +	154	20.42	23.05	p = 0.005
	GRAM -	44	32.91	33.6	p = 0.024
GLUCEMIA MEDIA	GRAM +	151	155.01	53.46	NS
	GRAM -	44	149.43	58.55	
ANTIBIOTICO PREVIO (%)	GRAM +	78%			p = 0.022
	GRAM -	93%			p = 0.003

El mayor tiempo de evolución de la úlcera, así como el haber utilizado antibiótico previamente se ha relacionado, de manera estadísticamente significativa, con una mayor probabilidad de padecer una infección en la que estén involucrados microorganismos gram-positivos. Este dato sólo se observa al analizar las muestras obtenidas de úlcera. No ocurrirá así en el tejido óseo analizado.

El tiempo necesario para la cicatrización de la herida, el tiempo de evolución de la Diabetes (expresado en años), el valor medio de la Hemoglobina glicada, la glucemia media y el valor medio de presión transcutánea de oxígeno no se relacionaron de manera estadísticamente significativa con el resultado de la tinción de GRAM en las muestras obtenidas de tejido ulcerado.

### 6.2.1.2. Relación entre el sexo y la tinción de GRAM:

Tabla 43. Relación entre el sexo y el resultado de la tinción de GRAM en el procesamiento de las muestras obtenidas de tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ÚLCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
SEXO	HOMBRE	111	38
	MUJER	43	6

En hombres el 74.50% de las infecciones se debieron a microorganismos gram-positivos y el 25.50% a gram-negativos, según esta tinción. En las mujeres el porcentaje de infecciones por gram-positivos es algo mayor, siendo éste del 87.76% ( $p=0.073$ ), lo cual podría indicar una menor tendencia de las mujeres a sufrir infecciones por Gram-negativos.

## 6.2.2. Análisis de las muestras obtenidas de tejido óseo:

### 6.2.2.1. Análisis de la relación entre la tinción de Gram y variables clínicas relacionadas con el control de la enfermedad de base:

Tabla 44. Relación entre la situación clínica global de los pacientes y la tinción de Gram en tejido óseo.

	GRAM	MEDIA	DESVIACION TIPICA	SIGNIFICACION
CICATRIZACION EN SEMANAS	GRAM +	10.87	8.35	NS
	GRAM -	9.85	6.37	
TIEMPO EVOLUCION DM	GRAM +	15.49	9.59	NS
	GRAM -	18.78	13.3	
VALOR HB GLICADA	GRAM +	7.12%	1.70	NS
	GRAM -	7.05%	1.56	
VALOR DE TCPO2	GRAM +	37.93	13.7	NS
	GRAM -	34.26	14.44	
TIEMPO ULCERA	GRAM +	21.17	32.28	NS
	GRAM -	27.19	28.55	
GLUCEMIA MEDIA	GRAM +	150.76	48.27	NS
	GRAM -	147.25	55.31	
TIEMPO ATB PREVIO	GRAM +	5.33	6.59	NS
	GRAM -	5.22	4.40	

La duración previa de la úlcera (expresada en semanas), el tiempo de antibiótico previo, el tiempo necesario para la cicatrización de la herida, el tiempo de evolución de la Diabetes (expresado en años), el valor medio de la Hemoglobina glicada, la glucemia media y el valor medio de presión transcutánea de oxígeno no se relacionaron de manera estadísticamente significativa con el resultado de la tinción de GRAM en las muestras obtenidas de tejido óseo.

### 6.2.2.2. Relación entre el sexo y el resultado de la tinción de GRAM:

Tabla 45. Relación entre el sexo y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM TEJIDO OSEO	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
SEXO	HOMBRE	64	20
	MUJER	17	17

No se observaron diferencias estadísticamente significativas, ni cercanas a la significación, en la distribución de las infecciones óseas por gram-positivos y gram-negativos entre hombres y mujeres.

### 6.3. Relación entre las diferentes comorbilidades presentadas por los pacientes incluidos en el estudio y el resultado de la tinción de Gram:

#### 6.3.1. Análisis de la relación en muestras obtenidas de tejido ulcerado:

##### 6.3.1.1. Relación entre el tipo de Diabetes y la tinción de Gram:

Tabla 46. Relación entre el tipo de Diabetes y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
TIPO DE DIABETES	TIPO I	13	7
	TIPO II	141	37

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.160$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función del tipo de Diabetes Mellitus. En ambas enfermedades, como en la población general, es más probable la infección por gram-negativos.

### 6.3.1.2. Relación entre la presencia o no de retinopatía y la tinción de Gram:

Tabla 47. Relación entre la presencia o no de retinopatía y la tinción de Gram en el tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
RETINOPATIA	NO	76	25
	SI	78	19

No existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.398$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función de padecer o no retinopatía diabética.

### 6.3.1.3. Relación entre la presencia o no de nefropatía y la tinción de Gram:

Tabla 48. Relación entre la presencia o no de nefropatía y la tinción de Gram en el tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
NEFROPATIA	NO	120	36
	SI	34	8

No existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.679$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función de padecer o no nefropatía diabética.

**6.3.1.4. Relación entre la presencia o no de Hipertensión arterial (HTA) y la tinción de Gram:**

Tabla 49. Relación entre la presencia o no de Hipertensión y la tinción de Gram en tejido ucerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
HTA	NO	41	21
	SI	112	23

**P= 0.01**

Se observó una mayor proporción de infección por gram-positivos respecto a gram-negativos en pacientes que padecen Hipertensión arterial. Así en pacientes no hipertensos, el porcentaje de infección por gram-positivos es del 66.13%. En pacientes hipertensos este porcentaje se eleva hasta un 82.96%. En este caso existe significación estadística (**p= 0.01**)

**6.3.1.5. Relación entre la presencia o no de hipercolesterolemia y la tinción de Gram:**

Tabla 50. Relación entre la hipercolesterolemia y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
DISLIPEMIA	NO	72	24
	SI	81	20

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.398$ ) en la distribución de la infección por gram-positivos y gram-negativos en función de padecer o no hipercolesterolemia.

**6.3.1.6. Relación entre la presencia o no eventos cardiovasculares previos y la tinción de Gram:**

Tabla 51. Relación entre la presencia de antecedentes cardiovasculares previos y tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
EVENTOS PREVIOS CARDIOVASCUALRES	NO	89	28
	SI	65	16

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.602$ ) en la distribución de la infección por Gram-positivos y Gram-negativos en función de haber padecido o no antecedentes cardiovasculares.

**6.3.1.7. Relación entre la presencia o no de sedentarismo y la tinción de Gram:**

Tabla 52. Relación entre el sedentarismo y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
SEDENTARISMO.	NO	77	26
	SI	76	18

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.392$ ) en la distribución de la infección por gram-positivos y gram-negativos en función de la realización o no de una vida sedentaria.

### 6.3.1.8. Relación entre el estado vascular (presencia o no de pulsos distales) y la tinción de Gram:

Tabla 53. Relación entre el estado vascular y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ULCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
PULSOS DISTALES	PALPABLES	115	30
	NO PALPABLES	39	14

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.441$ ) al relacionar el estado vascular del paciente (pulsos palpables o no) con la mayor o menor probabilidad de sufrir una infección por gram-positivos o gram-negativos.

### 6.3.2. Análisis de la relación en muestras obtenidas de tejido óseo:

#### 6.3.2.1. Relación entre el tipo de Diabetes y la tinción de Gram:

Tabla 54. Relación entre el tipo de Diabetes y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
TIPO DE DIABETES	TIPO I	9	4
	TIPO II	72	23

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.733$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función del tipo de Diabetes Mellitus. En ambas enfermedades, como en la población general, es más probable la infección por gram-negativos.

### 6.3.2.2. Relación entre la presencia o no de retinopatía y la tinción de Gram:

Tabla 55. Relación entre la presencia o no de retinopatía y la tinción de Gram en el tejido óseo.

		TINCION DE GRAM OSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
RETINOPATIA	NO	44	15
	SI	37	12

No existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.546$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función de padecer o no retinopatía diabética.

### 6.3.2.3. Relación entre la presencia o no de nefropatía y la tinción de Gram:

Tabla 56. Relación entre la presencia o no de nefropatía y la tinción de Gram en el tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
NEFROPATIA	NO	61	20
	SI	20	7

No existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.542$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función de padecer o no nefropatía diabética.

**6.3.2.4. Relación entre la presencia o no de Hipertensión arterial (HTA) y la tinción de Gram:**

Tabla 57. Relación entre la presencia o no de Hipertensión y a tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
HTA	NO	22	9
	SI	59	18

No existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.625$ ) en la distribución de la infección por bacterias gram-positivas y gram-negativas en función de padecer o no Hipertensión arterial.

**6.3.2.5. Relación entre la presencia o no de hipercolesterolemia y la tinción de Gram:**

Tabla 58. Relación entre la hipercolesterolemia y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
DISLIPEMIA	NO	39	13
	SI	42	14

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.587$ ) en la distribución de la infección por gram-positivos y gram-negativos en función de padecer o no hipercolesterolemia.

**6.3.2.6. Relación entre la presencia o no eventos cardiovasculares previos y la tinción de Gram:**

Tabla 59. Relación entre la presencia de antecedentes cardiovasculares previos y tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
EVENTOS PREVIOS CARDIOVASCUALRES	NO	49	19
	SI	32	8

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.491$ ) en la distribución de la infección por gram-positivos y gram-negativos en función de haber padecido o no antecedentes cardiovasculares.

**6.3.2.7. Relación entre la presencia o no de sedentarismo y la tinción de Gram:**

Tabla 60. Relación entre el sedentarismo y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
SEDENTARISMO.	NO	39	14
	SI	42	13

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.587$ ) en la distribución de la infección por Gram-positivos y Gram-negativos en función de la realización o no de una vida sedentaria.

**6.3.2.8. Relación entre el estado vascular (presencia o no de pulsos distales) y la tinción de Gram:**

Tabla 61. Relación entre el estado vascular y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
PULSOS DISTALES	PALPABLES	52	17
	NO PALPABLES	29	10

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.542$ ) al relacionar el estado vascular del paciente (pulsos palpables o no) con la mayor o menor probabilidad de sufrir una infección por Gram-positivos o Gram-negativos.

**6.4. Relación entre el tipo de histológico de Osteomielitis y la tinción de Gram:**

**6.4.1. Análisis de la relación en tejido ulcerado:**

**6.4.1.1. Relación entre la presencia de Osteomielitis aguda (OMA) y la tinción de Gram:**

Tabla 62. Relación entre Osteomielitis aguda y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ÚLCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
OMA	NO	95	33
	SI	33	7

$p= 0.395$

**6.4.1.2. Relación entre la presencia de Osteomielitis crónica (OMC) y la tinción de Gram:**

Tabla 63. Relación entre la OMC y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ÚLCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
OMC	NO	76	22
	SI	52	28

p= 0.603

**6.4.1.3. Relación entre la Osteomielitis crónica agudizada (OMCA) y la tinción de Gram.**

Tabla 64. Relación entre la OMCA y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ÚLCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
OMCA	NO	121	35
	SI	7	5

p= 0.160

**6.4.1.4. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la tinción de Gram:**

Tabla 65. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la tinción de Gram en tejido ulcerado.

		TINCION DE GRAM ÚLCERA	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
FASE FIBROSIS	NO	91	31
	SI	37	9

p= 0.543

En las muestras obtenidas de la úlcera no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de Osteomielitis y el resultado de la tinción de Gram.

#### 6.4.2. Análisis de la relación en tejido óseo:

##### 6.4.2.1. Relación entre la presencia de Osteomielitis aguda (OMA) y la tinción de Gram:

Tabla 66. Relación entre Osteomielitis aguda y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEO	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
OMA	NO	44	17
	SI	26	4

p= 0.185

##### 6.4.2.2. Relación entre la presencia de Osteomielitis crónica (OMC) y la tinción de Gram:

Tabla 67. Relación entre la OMC y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEO	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
OMC	NO	48	13
	SI	22	8

p= 0.603

#### 6.4.2.3. Relación entre la Osteomielitis crónica agudizada (OMCA) y la tinción de Gram.

Tabla 68. Relación entre la OMCA y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEO	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
OMCA	NO	67	16
	SI	3	5

p= 0.015

#### 6.4.2.4. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la tinción de Gram:

Tabla 69. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la tinción de Gram en tejido óseo.

		TINCION DE GRAM ÓSEO	
		GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
FASE FIBROSIS	NO	51	17
	SI	19	4

p= 0.573

En el análisis de las muestras obtenidas de tejido óseo se estableció una relación estadísticamente significativa (**p= 0.015**) en los pacientes con Osteomielitis crónica agudizada. Éstos presentaron un mayor porcentaje de infecciones por bacterias gram negativas. El porcentaje de infecciones por Gram-negativos en los enfermos con OMCA fue del 62.5% de todas las infecciones. En pacientes sin OMCA dicha proporción fue sólo del 19.28%

En los tipos restantes de Osteomielitis no se encontraron diferencias significativas al analizar su relación con el resultado de la tinción de Gram ósea.

### 6.5. Análisis de la infección por *Staphylococcus aureus meticilín resistente (MRSA)*:

De los microorganismos que pueden infectar un Pie diabético, esta bacteria es una de las más virulentas y complicadas de tratar. Además, su aislamiento es frecuente y no excepcional. Por estos motivos hemos considerado necesaria la realización de un análisis de los posible factores asociados a su aislamiento, más allá de los ya conocidos.

#### 6.5.1. Análisis de la relación entre la situación clínica global de los paciente y la infección por MRSA:

##### 6.5.1.1. Valoración de la relación tras obtener cultivo de úlcera:

Tabla 70. Relación de la situación clínica global de los pacientes con la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	MEDIA	DESV. TIPICA	SIGNIFICACION
TIEMPO PREVIO	ATB	NO	6.01	6.89	NS
		SI	7	4.73	
VALOR GLICADA	Hb	NO	7.21	1.74	NS
		SI	7.49	2.37	
T <sub>cpO2</sub>		NO	37.76	11.97	NS
		SI	31.19	14.01	
Tiempo DM		NO	15.68	10.69	NS
		SI	17.13	10.97	
CICATRIZACION (SEMANAS)		NO	10.28	8.45	NS
		SI	12.06	6.35	
TIEMPO ULCERA		NO	24.28	30.41	NS
		SI	23.94	14.05	

No se establecieron relaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas y la mayor o menor probabilidad de sufrir una infección por MRSA en los cultivos de úlcera estudiados. Tampoco se estableció relación alguna al relacionar el uso

o no de antibiótico previo y la mayor o menor probabilidad de presentar un cultivo positivo para MRSA en la úlcera.

#### 6.5.1.2. Valoración de la relación tras obtener cultivo óseo:

Tabla 71. Relación de la situación clínica global de los pacientes con la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	MEDIA	DESV. TIPICA	SIGNIFICACION
TIEMPO PREVIO	ATB	NO	5.42	6.29	NS
		SI	4.42	4.49	
VALOR GLICADA	Hb	NO	7.17	1.72	NS
		SI	6.53	0.93	
TcpO2		NO	37.90	14.23	0.08
		SI	29.92	8.49	
Tiempo DM		NO	17.02	10.98	0.012
		SI	10.67	5.18	
CICATRIZACION (SEMANAS)		NO	10.24	7.62	NS
		SI	13.58	9.63	
TIEMPO ULCERA		NO	22.91	31.82	NS
		SI	20.83	28.73	

Según nuestro estudio, el tener una menor evolución de la Diabetes Mellitus se asoció con una mayor probabilidad de padecer una infección por MRSA (**p= 0.012**).

Igualmente, se observó una mayor tendencia a la infección por MRSA en pacientes con peor estado vascular en función de la presión transcutánea de oxígeno. Así, valores más bajos de este parámetro podrían asociarse a mayor riesgo de padecer enfermedad por este microorganismo. Esta asociación es cercana a la significación estadística (p= 0.08)

No se establecieron relaciones estadísticamente significativas entre el resto de variables estudiadas y la mayor o menor probabilidad de sufrir una infección por MRSA en los

cultivos óseos estudiados. Tampoco se estableció relación alguna al relacionar el uso o no de antibiótico previo y la mayor o menor probabilidad de presentar un cultivo positivo para MRSA en hueso.

**6.5.2. Relación entre el sexo y las diferentes comorbilidades que presentan los pacientes incluidos en el estudio con la infección por MRSA:**

**6.5.2.1. Estudio de la relación en muestras obtenidas de tejido ulcerado (cultivo de úlcera)**

**a) Relación entre el sexo y la infección por MRSA:**

Tabla 72. Relación entre el sexo y la presencia de MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
SEXO	HOMBRE	138	14
	MUJER	48	2

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.367$ ) entre el sexo de los enfermos y la infección por MRSA.

**b) Relación entre la retinopatía y la infección por MRSA:**

Tabla 73. Relación entre la presencia o no de retinopatía y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
RETINOPATIA	NO	96	8
	SI	90	8

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.553$ ) entre la presencia o no de retinopatía diabética y la infección por MRSA.

**c) Relación entre la nefropatía y la infección por MRSA:**

Tabla 74. Relación entre la presencia o no de nefropatía y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
NEFROPATIA	NO	145	14
	SI	41	2

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.531$ ) entre la presencia o no de nefropatía y la infección por MRSA.

**d) Relación entre la Hipertensión Arterial y la infección por MRSA:**

Tabla 75. Relación entre HTA y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
HTA.	NO	58	5
	SI	127	11

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.618$ ) entre la presencia o no de hipertensión y la infección por MRSA.

**e) Relación entre la Hipercolesterolemia y la infección por MRSA:**

Tabla 76. Relación entre la hipercolesterolemia y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
HIPERCOLESTEROLEMIA	NO	93	6
	SI	92	10

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.436$ ) entre la presencia o no de hipercolesterolemia y la infección por MRSA.

**f) Relación entre el haber padecido eventos cardiovasculares previos y la infección por MRSA:**

Tabla 77. Relación entre los antecedentes cardiovasculares previos y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
ANTECEDENTES CV PREVIOS	NO	114	6
	SI	72	10

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.109$ ) entre la presencia o no de antecedentes cardiovasculares previos y la infección por MRSA. No obstante, si parece existir un porcentaje sensiblemente mayor de infecciones por esta bacteria entre los pacientes con antecedentes cardiovasculares previos, los cuales presentaron una tasa de infección por MRSA del 12.2%, frente al 5% en los pacientes que no han padecido ningún evento cardiovascular previo.

**g) Relación entre el estilo de vida y la infección por MRSA:**

Tabla 78. Relación entre el sedentarismo y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
SEDENTARISMO	NO	99	5
	SI	86	11

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.118$ ) entre la presencia o no de sedentarismo y la infección por MRSA. No obstante, si parece existir un porcentaje sensiblemente mayor de infecciones por esta bacteria entre los pacientes

sedentarios, los cuales presentaron una tasa de infección por MRSA del 11.34%, frente al 4.81% en los enfermos no sedentarios.

**h) Relación de la ulceración previa y la amputación previa con la infección por MRSA:**

Tabla 79. Relación entre la infección previa y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
ULCERACION PREVIA	NO	63	3
	SI	123	13

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.275$ ) entre el antecedente o no de ulceración previa y la infección por MRSA.

Tabla 80. Relación entre la amputación previa y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
AMPUTACION PREVIA	NO	96	6
	SI	89	10

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.306$ ) entre el antecedente o no de amputación y la infección por MRSA.

**i) Relación entre el estado vascular (presencia de pulsos palpables o no) y la infección por MRSA:**

Tabla 81. Relación entre el estado vascular y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
PULSOS DISTALES	PALPABLES	139	9
	NO PALPABLES	47	7

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.140$ ) entre la presencia o no de pulsos distales palpables y la infección por MRSA.

**6.5.2.2. Estudio de la relación en muestras obtenidas de tejido óseo(cultivo de hueso)**

**a) Relación entre el sexo y la infección por MRSA:**

Tabla 82. Relación entre el sexo y la presencia de MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
SEXO	HOMBRE	72	12
	MUJER	24	0

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.065$ ) entre el sexo de los enfermos y la infección por MRSA. No obstante, el dato está cercano a la significación estadística. Así, ninguna mujer presentó cultivo óseo positivo para MRSA, mientras que un 14.29% de los hombres si presentó positividad en los cultivos óseos para esta bacteria.

**b) Relación entre la retinopatía y la infección por MRSA:**

Tabla 83. Relación entre la presencia o no de retinopatía y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
RETINOPATIA	NO	51	8
	SI	45	4

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.541$ ) entre la presencia o no de retinopatía diabética y la infección por MRSA.

**c) Relación entre la nefropatía y la infección por MRSA:**

Tabla 84. Relación entre la presencia o no de nefropatía y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
NEFROPATIA	NO	73	8
	SI	23	4

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.490$ ) entre la presencia o no de nefropatía y la infección por MRSA.

**d) Relación entre la Hipertensión Arterial y la infección por MRSA:**

Tabla 85. Relación entre HTA y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
HTA.	NO	26	5
	SI	70	7

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.320$ ) entre la presencia o no de hipertensión y la infección por MRSA.

**e) Relación entre la Hipercolesterolemia y la infección por MRSA:**

Tabla 86. Relación entre la hipercolesterolemia y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
HIPERCOLESTEROLEMIA	NO	46	6
	SI	50	6

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.566$ ) entre la presencia o no de hipercolesterolemia y la infección por MRSA.

**f) Relación entre el haber padecido eventos cardiovasculares previos y la infección por MRSA:**

Tabla 87. Relación entre los antecedentes cardiovasculares previos y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
ANTECEDENTES CV PREVIOS	NO	65	3
	SI	31	9

$p= 0.008$

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p= 0.008$ ) entre la presencia de antecedentes cardiovasculares previos y la infección por MRSA. Así, el 22.5% de los pacientes con eventos cardiovasculares previos presentó infección por esta bacteria. Entre los pacientes que no habían padecido ningún evento cardiovascular anteriormente la tasa de infección por MRSA fue sensiblemente menor, desendiendo ésta al 4.41%

### g) Relación entre el estilo de vida y la infección por MRSA:

Tabla 88. Relación entre el sedentarismo y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
SEDENTARISMO	NO	51	2
	SI	45	10

P= 0.029

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p= 0.029$ ) entre el sedentarismo de los pacientes y la infección por MRSA. Así, el 18.18% de los pacientes sedentarios presentó infección por esta bacteria. Entre los pacientes con hábitos de vida más dinámicos la tasa de infección por MRSA fue sensiblemente menor, desendiendo ésta al 3.77%.

### h) Relación de la ulceración previa y la amputación previa con la infección por MRSA:

Tabla 89. Relación entre la infección previa y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
ULCERACION PREVIA	NO	36	1
	SI	60	11

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.055$ ) entre el antecedente o no de ulceración previa y la infección por MRSA. No obstante, el dato fue muy cercano a la significación, presentando un mayor riesgo de infección por MRSA los enfermos con ulceración o ulceraciones previas. Su tasa de MRSA fue del 15.49%, frente al 2.7% en los pacientes con primer episodio de ulceración durante el estudio.

Tabla 90. Relación entre la amputación previa y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
AMPUTACION PREVIA	NO	45	6
	SI	51	6

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.539$ ) entre el antecedente o no de amputación y la infección por MRSA.

**i) Relación entre le estado vascular (presencia de pulsos palpables o no) y la infección por MRSA:**

Tabla 91. Relación entre el estado vascular y la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
PULSOS DISTALES	PALPABLES	63	6
	NO PALPABLES	33	6

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.345$ ) entre la presencia o no de pulsos distales palpables y la infección por MRSA.

### 6.5.3. Relación entre el tipo histológico de Osteomielitis y la infección por MRSA:

#### 6.5.3.1. Análisis de la relación a partir de los cultivos de la úlcera:

##### 6.5.3.1.1. Relación entre la presencia de Osteomielitis aguda (OMA) y la infección por MRSA:

Tabla 92. Relación entre Osteomielitis aguda y la infección por MRSA en tejido ulcerado.

		MRSA ÚLCERA	
		NO	SI
OMA	NO	118	11
	SI	38	4

p= 0.764

##### 6.5.3.1.2. Relación entre la presencia de Osteomielitis crónica (OMC) y la infección por MRSA:

Tabla 93. Relación entre la OMC y la infección por MRSA en tejido ulcerado.

		MRSA ÚLCERA	
		NO	SI
OMC	NO	92	9
	SI	64	6

p= 0.583

**6.5.3.1.3. Relación entre la Osteomielitis crónica agudizada (OMCA) y la infección por MRSA:**

Tabla 94. Relación entre la OMCA y la infección por MRSA en tejido ulcerado.

		MRSA ÚLCERA	
		NO	SI
OMCA	NO	144	15
	SI	12	0

p= 0.603

**6.5.3.1.4. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la infección por MRSA:**

Tabla 95. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la infección por MRSA en tejido ulcerado.

		MRSA ÚLCERA	
		NO	SI
FASE FIBROSIS	NO	114	10
	SI	42	5

p= 0.559

En las muestras obtenidas de la úlcera no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de Osteomielitis y la mayor o menor probabilidad de presentar una infección por MRSA.

### 6.5.3.2. Análisis a partir de las muestras de tejido óseo:

#### 6.5.3.2.1. Relación entre la presencia de Osteomielitis aguda (OMA) y infección por MRSA:

Tabla 96. Relación entre Osteomielitis aguda y la infección por MRSA en tejido óseo.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
OMA	NO	55	6
	SI	25	5

p= 0.495

#### 6.5.3.2.2. Relación entre la presencia de Osteomielitis crónica (OMC) y la infección por MRSA:

Tabla 97. Relación entre la OMC y la infección por MRSA en tejido óseo.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
OMC	NO	53	8
	SI	27	3

p= 0.478

#### 6.5.3.2.3. Relación entre la Osteomielitis crónica agudizada (OMCA) y infección por MRSA.

Tabla 98. Relación entre la OMCA y la infección por MRSA en tejido óseo.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
OMCA	NO	72	11
	SI	8	0

p= 0.589

#### 6.5.3.2.4. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y la infección por MRSA:

Tabla 99. Relación entre la Osteomielitis en fase de fibrosis y infección por MRSA en tejido óseo.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
FASE FIBROSIS	NO	60	8
	SI	20	3

p= 0.563

En las muestras obtenidas de tejido óseo no se encontraron diferencias significativas al analizar la relación entre los diferentes tipos histológicos de Osteomielitis y la mayor o menor probabilidad de presentar una infección por MRSA.

#### 6.5.4. Estudio de la relación entre diferentes localizaciones de la afectación y la infección por MRSA:

##### 6.5.4.1. Estudio de la relación en base a los cultivos de la úlcera.

##### 6.5.4.1.1. Relación de afectación del primer metatarsiano con la infección por MRSA:

Tabla 100. Relación de la afectación del primer metatarsiano con la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
AFECTACION	NO	155	15
1 ER META	SI	31	1

No se observó relación estadísticamente significativa (p= 0.476) entre la afectación del primer metatarsiano y la infección por MRSA.

#### 6.5.4.1.2. Relación de la afectación a la altura del Hallux y la infección por MRSA:

Tabla 101. Relación de la afectación a la altura del Hallux y la infección por MRSA.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
AFECTACION HALLUX	NO	159	9
	SI	27	7

(p= 0.008)

Se observó un aumento estadísticamente significativo (**p= 0.008**) entre la úlcera localizada en el Hallux (falange distal y proximal del primer dedo) y la probabilidad de presentar una infección de la úlcera por MRSA. Así, los pacientes con afectación en esta localización tienen una mayor tasa de cultivos positivos para esta bacteria (20.59%) en comparación con enfermos sin úlcera a ese nivel (5.36%). Para el resto de localizaciones de la úlcera no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

#### 6.5.4.2. Estudio de la relación en base a los cultivos de hueso.

##### 6.5.4.2.1. Relación de afectación del primer metatarsiano con la infección por MRSA:

Tabla 102. Relación de la afectación del primer metatarsiano con la infección por MRSA.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
AFECTACION 1 ER META	NO	78	12
	SI	18	0

No se observó relación estadísticamente significativa (p= 0.211) entre la afectación del primer metatarsiano y la infección por MRSA.

#### 6.5.4.2.2. Relación de la afectación a la altura del Hallux y la infección por MRSA:

Tabla 103. Relación de la afectación a la altura del Hallux y la infección por MRSA

		MRSA HUESO	
		NO	SI
AFECTACION HALLUX	NO	81	6
	SI	15	6

(p= 0.012)

Se observó un aumento estadísticamente significativo (**p= 0.012**) entre el tener la ulceración localizada en el Hallux con úlcera y la probabilidad de presentar una infección ósea por MRSA. Así, los pacientes con afectación en esta localización tienen una mayor tasa de cultivos positivos para esta bacteria (28.57%) en comparación con enfermos sin Hallux y/o sin úlcera a ese nivel (6.9%).

#### 6.5.5. Relación de la presencia o no de signos clásicos de infección con la infección por MRSA.

##### 6.5.5.1. Análisis de la relación en cultivo de úlcera:

Tabla 104. Relación de los signos de infección y la infección por MRSA de la úlcera.

		MRSA ULCERA	
		NO	SI
SIGNOS DE INFECCION	NO	71	6
	SI	114	10

No se estableció una relación estadísticamente significativa (p= 0.585) entre estas dos variables

### 6.5.5.2. Análisis de la relación en el cultivo óseo:

Tabla 105. Relación de los signos de infección y la infección por MRSA en el hueso.

		MRSA HUESO	
		NO	SI
SIGNOS DE INFECCION	NO	44	1
	SI	50	11

(p= 0.012)

Se estableció una relación estadísticamente significativa, en la cual las heridas con signos clínicos típicos de infección, como por ejemplo supuración, presentaron una mayor probabilidad de ser infectadas por MRSA (**p= 0.012**). Así, el 18.03% de los pacientes con dicha sintomatología presentó cultivo óseo positivo para esta bacteria. Sin embargo, sólo el 2.2% de los pacientes sin los citados signos clínicos presentó positividad para el microorganismo estudiado.

### 6.6. Análisis de la infección por otros microorganismos de interés.

Si bien es probable que no tengan la importancia global que tiene MRSA en la infección de partes blandas, existen otros dos microorganismos que, en base a los resultados de este estudio y de otros previos, merecen también una atención especial. Estos son, el *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas spp.* (en especial *Pseudomonas aeruginosa*). El primero de ellos es importante, ya que es el segundo microorganismo más frecuentemente aislado en los cultivos. Además, aunque puede ser un comensal habitual de la piel, cuando es el responsable de la infección, es resistente a los antibióticos habituales. Por otro lado, *Pseudomonas spp.* no es una bacteria frecuentemente aislada como responsable de la infección, pero cuando lo hace, suele ser sobre huéspedes con importantes comorbilidades y sobre heridas más profundas, lo que unido a su alta tasa de resistencia a antibióticos, hace que sea un microorganismo muy peligroso.

En este estudio, hemos querido, estudiar sólo las condiciones más importantes relacionadas con ambas bacterias.

**6.6.1. Estudio de la infección por *Staphylococcus epidermidis* y su relación con determinadas características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio:**

**6.6.1.1. Relación entre los antecedentes cardiovasculares previos y la infección ósea por *S.epidermidis*:**

Tabla 106. Relación entre eventos CV previos e infección por *S. epidermidis*.

		ANTECEDENTES CV.	
		NO	SI
S.EPIDERMIDIS	NO	154	108
OSEO	SI	18	7

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables ( $p= 0.285$ ).

**6.6.1.2. Relación entre el estado vascular y la infección ósea por *S.epidermidis* (en función de TcpO2):**

Tabla 107. Relación entre el estado vascular y la infección por *S.epidermidis*.

		TIPO DE ULCERA	
		ISQUEMICA	NEUROPATICA
S.EPIDERMIDIS	NO	70	192
OSEO	SI	14	11

$p= 0.05$

En los pacientes con componente isquémico (no puramente neuropático) existe una mayor proporción de infecciones por *S. epidermidis*, en comparación con los enfermos con úlceras que únicamente presentan componente neuropático. Así, los primeros tienen una tasa de infección del 16.67%, mientras en los segundos es del 6.9%. Esta asociación es estadísticamente significativa ( $p= 0.005$ )

**6.6.1.3. Relación entre el tipo histológico de Osteomielitis y la infección por *S. epidermidis*:**

**a) Osteomielitis aguda (OMA).**

Tabla 108. Relación entre OMA y la infección por *S. epidermidis*.

		OMA	
		NO	SI
S.EPIDERMIDIS	NO	165	47
OSEO	SI	14	5

p= 0.774

**b) Osteomielitis crónica (OMC):**

Tabla 109. Relación entre OMC y la infección por *S. epidermidis*.

		OMC	
		NO	SI
S.EPIDERMIDIS	NO	124	88
OSEO	SI	10	9

p= 0.635

**c) Osteomielitis crónica agudizada (OMCA):**

Tabla 110. Relación entre OMCA y la infección por *S. epidermidis*.

		OMCA	
		NO	SI
S.EPIDERMIDIS	NO	197	15
OSEO	SI	17	2

p= 0.638

**d) Osteomielitis en fase de fibrosis:**

Tabla 111. Relación entre OM en fase de fibrosis y la infección por *S.epidermidis*.

		FASE FIBROSIS	
		NO	SI
S.EPIDERMIDIS	NO	150	62
OSEO	SI	16	3

p= 0.290

No existe asociación significativa desde el punto de vista estadístico entre el tipo histológico de Osteomielitis y la mayor o menor probabilidad de sufrir una infección por *S. epidermidis*.

**6.6.1.4. Relación entre el uso o no de antibiótico previo y la infección por *S. epidermidis*.**

Tabla 112. Relación entre el uso previo de antibiótico y la infección por *S. epidermidis*.

		ANTIBIOTICO PREVIO	
		NO	SI
S.EPIDERMIDIS	NO	71	191
OSEO	SI	6	19

No se estableció ninguna asociación estadísticamente significativa entre estas variables (p= 0.818).

**6.6.1.5. Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la infección por *S.epidermidis*:**

Tabla 113. Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la infección por *S.epidermidis*.

		S.EPIDERMIDIS	MEDIA	DESV. TIPICA	SIGNIFICACION
		HUESO			
TIEMPO EV. ULCERA	NO		22.85	28.33	NS P = 0.748
	SI		25.96	46.10	

**6.6.2. Estudio de la infección por *Pseudomonas spp.* y su relación con determinadas características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio:**

**6.6.2.1. Relación entre los antecedentes cardiovasculares previos y la infección ósea por *Pseudomonas spp.*:**

Tabla 114. Relación entre eventos CV previos e infección por *Pseudomonas spp.*

		ANTECEDENTES CV.	
		NO	SI
PSEUDOMONAS HUESO	NO	167	113
	SI	5	2

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables (p= 0.706)

**6.6.2.2. Relación entre el estado vascular y la infección ósea por *Pseudomonas spp* (en función de TcpO2):**

Tabla 115. Relación entre el estado vascular y la infección por *Pseudomonas spp*.

		TIPO DE ULCERA	
		ISQUEMICA	NEUROPATICA
PSEUDOMONAS HUESO	NO	80	200
	SI	4	3

No existe relación estadísticamente significativa entre estas dos variables ( $p= 0.200$ )

**6.6.2.3. Relación entre el tipo histológico de Osteomielitis y la infección por *Pseudomonas spp*:**

**a) Osteomielitis aguda (OMA).**

Tabla 116. Relación entre OMA y la infección por *Pseudomonas spp*

		OMA	
		NO	SI
PSEUDOMONAS HUESO	NO	173	51
	SI	6	1

$p= 0.507$

**b) Osteomielitis crónica (OMC):**

Tabla 117. Relación entre OMC y la infección por *Pseudomonas spp*

		OMC	
		NO	SI
PSEUDOMONAS HUESO	NO	130	94
	SI	4	3

$p= 0.625$

**c) Osteomielitis crónica agudizada (OMCA):**

Tabla 118. Relación entre OMCA y la infección por *Pseudomonas spp*

		OMCA	
		NO	SI
PSEUDOMONAS HUESO	NO	209	15
	SI	5	2

p= 0.029

**d) Osteomielitis en fase de fibrosis:**

Tabla 119. Relación entre OM en fase de fibrosis y la infección por *Pseudomonas spp*

		FASE FIBROSIS	
		NO	SI
PSEUDOMONAS HUESO	NO	160	64
	SI	6	1

p= 0.676

Entre los pacientes con OMCA existe un mayor riesgo de infección por *Pseudomonas spp*. En este grupo de pacientes el porcentaje cultivos positivos para dicha bacteria fue del 11.76%, mientras que en el resto de los pacientes fue del 2.34%. Esta asociación fue estadísticamente significativa (**p= 0.029**)

En el resto de variables de este grupo, no existe asociación significativa desde el punto de vista estadístico entre el tipo histológico de Osteomielitis y la mayor o menor probabilidad de sufrir una infección por *Pseudomonas spp*.

**6.6.2.4. Relación entre el uso o no de antibiótico previo y la infección por *Pseudomonas spp.***

Tabla 120. Relación entre el uso previo de antibiótico y la infección por *Pseudomonas spp.*

		ANTIBIOTICO PREVIO	
		NO	SI
PSEUDOMONAS HUESO	NO	74	206
	SI	3	4

No se estableció ninguna asociación estadísticamente significativa entre estas variables ( $p= 0.390$ ).

**6.6.2.5. Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la infección por *Pseudomonas spp.***

Tabla 121. Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la infección por *Pseudomonas spp.*

		PSEUDOMONAS HUESO	MEDIA	DESV. TÍPICA	SIGNIFICACION
TIEMPO EV. ULCERA	NO		23.18	30.63	NS P = 0.692
	SI		21.00	13.13	

## 6.7. Análisis de la evolución de la lesiones post-tratamiento:

### 6.7.1. Relación entre la presencia de cultivos positivos o negativos y la evolución post-quirúrgica de la lesión:

Tabla 122. Relación entre el resultado del cultivo de la úlcera y la evolución postquirúrgica

		LESION POSTQUIRÚRGICA	
		BUENA EVOLUCION	MALA EVOLUCION
CULTIVO ULCERA	POSITIVO	29	11
	NEGATIVO	141	55

p= 0.556.

Tabla 123. Relación entre el resultado del cultivo óseo y la evolución postquirúrgica

		LESION POSTQUIRÚRGICA	
		BUENA EVOLUCION	MALA EVOLUCION
CULTIVO OSEO	POSITIVO	74	35
	NEGATIVO	26	14

p= 0.844

Al analizar esta asociación no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la evolución postquirúrgica y el resultado previo de los cultivos.

**6.7.2. Relación entre el resultado de los cultivos y el tiempo de cicatrización de las lesiones en semanas:**

Tabla 124. Relación entre el resultado de los cultivos de úlcera y el tiempo de cicatrización.

		CULTIVO	MEDIA	DESV. TIPICA	SIGNIFICACION
		ULCERA			
CICATRIZACION SEMANAS	NEGATIVO		10.34	8.98	NS P = 0.821
	POSITIVO		10.36	8.30	

Tabla 125. Relación entre el resultado de los cultivos óseos y el tiempo de cicatrización.

		CULTIVO	MEDIA	DESV. TIPICA	SIGNIFICACION
		OSEO			
CICATRIZACION SEMANAS	NEGATIVO		10.76	7.98	NS P = 0.726
	POSITIVO		10.23	9.23	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar el resultado, positivo o negativo, de los cultivos de úlcera con el tiempo de cicatrización expresado en semanas.

**6.7.3. Relación entre la temporalidad de la Osteomielitis y la evolución de la lesión post-quirúrgica:**

Tabla 126. Relación entre la cronología de la Osteomielitis y la evolución postquirúrgica de la lesión.

		LESION POSTQUIRÚRGICA	
		BUENA EVOLUCION	MALA EVOLUCION
OSTEOMIELITIS	CRONICA	117	42
	AGUDA	43	25

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la Osteomielitis aguda y la crónica a la hora de establecer su relación con la buena o mala evolución postquirúrgicas ( $p= 0.152$ )

#### 6.7.4. Relación entre la temporalidad de la Osteomielitis (Osteomielitis aguda vs. crónica) y la cicatrización de la lesión en semanas:

Tabla 127. Relación entre la cronología de la Osteomielitis y el tiempo de cicatrización.

	OSTEOMIELITIS	N	MEDIA	DESV.	SIGNIFICACION
				TIPICA	
CICATRIZACION SEMANAS	CRONICA	161	9.91	8.22	NS $P = 0.075$
	AGUDA	70	12.11	9.38	

Los pacientes con OM aguda, después del tratamiento, parecen tardar más tiempo en cicatrizar que los pacientes con OM crónica. Este dato está muy cercano a la significación estadística ( $p= 0.075$ )

#### 6.7.5. Relación entre el tipo histológico de Osteomielitis y el tiempo de cicatrización de las lesiones.

Tabla 128. Relación entre el tipo histológico de Osteomielitis y el tiempo de cicatrización.

	OSTEOMIELITIS	N	MEDIA	DESV.	SIGNIFICACION
				TIPICA	
CICATRIZACION SEMANAS	OMA	53	11.27	9.00	NS
	OMC	97	10.39	8.84	
	OMCA	17	14.71	10.34	
	FASE FIBROSIS	64	9.17	7.18	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo histológico de la Osteomielitis y el tiempo de cicatrización en semanas ( $p= 0.112$ ).

**6.8. Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y la presencia o no de signos clásicos de infección:**

Tabla 129. Relación entre el tiempo de evolución de la úlcera y los signos clásicos de infección.

	INFECCION	N	MEDIA	DESV. TIPIC	SIGNIFICACION
TIEMPO EVOLUCION ULCERA	NO	117	27.19	36.72	<b>p= 0.009</b>
	SI	167	20.51	24.9	

Las úlceras crónicas con más tiempo de evolución presentan menos signos clásicos de infección en comparación con otras lesiones de menor duración media. Esta asociación es estadísticamente significativa (**p= 0.009**)

## 7. DISCUSION

La enorme importancia clínica y el potencial impacto sobre la esperanza y calidad de vida de los pacientes con pie diabético y osteomielitis, así como la gran repercusión socioeconómica de un tratamiento no adecuado, hacen indispensable el conocimiento de los factores más relevantes que intervienen en la etiología y en la clínica de estos cuadros. En esta discusión se pretenden resaltar los hallazgos más relevantes obtenidos en este estudio, así como analizar cómo podrían influir en el manejo de estos pacientes.

### **7.1. Análisis de las características demográficas y clínicas de la muestra:**

En lo referente a la descripción de la muestra se debe destacar que la mayor parte de pacientes incluidos en el estudio son hombres (74%) con una edad media de 68 años y una duración media de la Diabetes de 17 años. Asimismo, las cifras medias de hemoglobina glicada son del 7.15% y existe un predominio de la Diabetes tipo II, ya que el 89% de los pacientes incluidos presentaban este subtipo de la enfermedad. A pesar de predominar este tipo de Diabetes, y debido a la larga evolución de la misma en los enfermos incluidos, el 62.7% de estos pacientes seguía tratamiento con Insulina.

Por tanto, si bien es conocido que un peor control glucémico aumenta el riesgo de complicaciones, la larga evolución de la Diabetes también conlleva una mayor probabilidad de padecerlas. Así, a pesar de presentar cifras de hemoglobina glicada cercanas a los objetivos terapéuticos, es indispensable educar al paciente con el fin de realizar una correcta higiene y control periódico del estado de sus pies con el fin de evitar que pequeñas lesiones con fácil abordaje inicial pasen inadvertidas y evolucionen a ulceraciones profundas y complicadas. Esta labor de prevención es vital para reducir la incidencia de osteomielitis en pacientes con pie diabético.

En este mismo sentido se pronuncian, tanto Armstrong et al. como John D. Miller et al. (255, 256). En sus trabajos, no sólo insisten en la importancia de las medidas preventivas en términos de educación, vigilancia y autocuidado, sino que incluso van más allá y redefinen algunos términos dentro del amplio espectro que engloba el síndrome del pie diabético. Así tras una cicatrización exitosa de la úlcera, no hablarán de curación y si de remisión de la enfermedad. Este cambio sintáctico es concordante con nuestra idea de que un aparente buen control de la enfermedad, baja pero no elimina por completo el

riesgo de padecer una ulceración, que si no es abordada a tiempo, puede terminar en complicaciones potencialmente graves, como es el caso de la osteomielitis. Así, no sólo será importante el control glucémico, sino también la de educación de los pacientes, así como la continuidad de cuidados una vez superados eventos agudos de la enfermedad.

Por otro lado, también es necesario destacar que la mayor parte de pacientes incluidos en el estudio presentaban comorbilidades u otras complicaciones asociadas. Por ejemplo, el 69.3% de estos enfermos, presentaba también Hipertensión, la cual contribuye al riesgo cardiovascular y además ve dificultado su control al asociarse a la Diabetes Mellitus. Otras complicaciones asociadas a la Diabetes Mellitus, como la nefropatía, la retinopatía o los antecedentes cardiovasculares estaban ya presentes en el 24%, 49.8% y 40.1% de los pacientes respectivamente. Estas complicaciones contribuyen a la peor evolución de los cuadros graves y a una mayor dificultad en el abordaje terapéutico. Por ejemplo, el manejo de fármacos antibióticos en pacientes con nefropatía diabética o el manejo de volumen en personas con cardiopatía isquémica es enormemente complejo. Ambas medidas son prioritarias en pacientes sépticos, como lo son un amplio porcentaje de los incluidos en este estudio. Por ello, es importante incidir en dos aspectos. El primero de ellos, es la necesidad de llevar a cabo medidas preventivas, tanto en prevención primaria como secundaria, de estas complicaciones. Entre estas medidas figura, por supuesto, un estricto control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular asociados, así como una correcta educación del paciente en aspectos referentes a la higiene, autocuidado y nutrición.

El segundo aspecto importante, derivado de todo lo anteriormente señalado, es la necesidad de realizar un abordaje multidisciplinar, no sólo de la Diabetes Mellitus, sino también de sus complicaciones, ya que muchas de ellas pueden coexistir influyendo unas en el desarrollo y evolución de otras. Por tanto, parece claro que no estamos ante una enfermedad puramente endocrinológica y si ante una afección sistémica que como tal debe ser abordada. En el caso concreto del pie diabético complicado con osteomielitis es precisa la estrecha colaboración de podólogos especializados en manejo local, personal de enfermería especializado, cirujanos vasculares, microbiólogos con formación clínica adecuada, nutricionistas y facultativos expertos en la visión holística del paciente. En la literatura ya existen estudios que demuestran el descenso del

número de amputaciones mayores gracias a este abordaje multidisciplinar, como es el caso de los trabajos realizados en 2004 por Karacok et al. o en 2010 por Aydin et al. (257, 258)

La neuropatía, con diferentes manifestaciones, estaba presente en prácticamente todos los pacientes incluidos en el estudio (tan sólo 6 pacientes presentaban úlceras con componente isquémico únicamente). No ocurre así con la vasculopatía. Por ejemplo, el 70.4% de los pacientes tenían pulsos distales palpables y los valores medios de índice tobillo-brazo (ITB) y de presión transcutáneo de oxígeno (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub>) eran de 0.99 y 36.81 respectivamente, lo cual no es indicativo de isquemia periférica. Sólo el 45.3% de los pacientes presentaban componente isquémico en la úlcera. No obstante, como se abordará más adelante, para realizar un correcto abordaje terapéutico, tanto médico como quirúrgico, es de vital importancia detectar a los pacientes con compromiso vascular.

Es importante destacar en este punto que uno de los motivos de exclusión del estudio es el padecer isquemia crítica. Si bien esto es una limitación, el hecho de que no existieran en el momento de la inclusión unidades de abordaje multidisciplinar y alta resolución para pacientes con pie diabético, hacía imposible el seguimiento de los pacientes con necesidad de revascularización inmediata, por lo que fueron excluidos del estudio para minimizar el riesgo de pérdida de pacientes.

Otro de los datos más relevantes en lo referente a la descripción de la muestra es que el 73.2% de los enfermos ya habían recibido un antibiótico con anterioridad a la inclusión en el estudio. Este es un dato que siempre se debe tener en cuenta a la hora de escoger, en caso de ser preciso, un correcto antimicrobiano empírico, ya que el uso previo de antibióticos es uno de los principales factores de riesgo para presentar infección por bacterias multirresistentes.

## 7.2. Tipos de osteomielitis:

El mayor porcentaje de osteomielitis encontradas en este estudio corresponde a cuadros crónicos. Así, el 49.4% de las osteomielitis diagnosticadas por biopsia ósea cumplía criterios de cronicidad (42% fueron osteomielitis crónicas y 7.4% fueron osteomielitis crónicas agudizadas) mientras que sólo el 22.9% presentaba datos histológicos de infección ósea aguda. Este es un hecho importante, ya que refleja la dificultad diagnóstica de esta entidad. Como ya se ha relatado, uno de los principales factores de riesgo para presentar una osteomielitis es el padecer una úlcera de larga evolución, hecho que a su vez es por si mismo un criterio para sospechar esta afección. Pues bien, estas lesiones de larga evolución cuando se infectan presentan menos signos clásicos (por ejemplo, menos supuración) que las lesiones más agudas. Esto hace más probable que la infección ósea pueda pasar inadvertida resultando en una inflamación crónica posterior a la aguda. Por ello, es necesaria la concienciación del personal a cargo del enfermo para pensar en la osteomielitis como posible causa de una úlcera con regular o mala evolución a pesar de un tratamiento correcto.

Este dato parece estar en contraposición con los resultados obtenidos por Aragón-Sánchez et al, quienes en un trabajo publicado en 2008 (223), encontraron que el tipo de osteomielitis más frecuente, con un 50.8% sobre el total de los casos, fue la osteomielitis aguda. Para esta diferencia podemos encontrar la explicación en una de las ya relatadas limitaciones del estudio que aquí se expone. En el trabajo de Aragón-Sánchez los pacientes con infección necrosante de partes blandas no fueron excluidos del estudio. Sin embargo, debido a la dificultad en el seguimiento que presentan muchos de estos pacientes, en nuestro estudio fueron excluidos. Dado que estas infecciones necrosantes pueden tener una evolución más aguda, las osteomielitis acompañantes también tendrán más tendencia a serlo. No obstante, en dicho estudio, el porcentaje de osteomielitis crónicas (sumando la infección crónica y la crónica reagudizada) es del 47.5%, lo cual no difiere mucho del porcentaje encontrado en nuestros resultados. La diferencia, por tanto, reside fundamentalmente en el porcentaje de osteomielitis en fase de fibrosis, la cual en nuestro trabajo es del 27.7% en comparación con el 2.7% encontrado en la otra serie.

A pesar de estas diferencias, el porcentaje de osteomielitis crónica no es despreciable en ninguna de las dos series, por lo que los resultados en nuestro trabajo serían también aplicables en la práctica clínica habitual a la hora de valorar la presencia de infección ósea, aun sin claros signos de supuración en partes blandas, en los pacientes con evolución tórpida de una úlcera.

Igualmente, otro estudio publicado en 2013 por Cecilia-Matilla et al. (232) muestra resultados muy similares a los encontrados en el presente trabajo. En dicho proyecto, los criterios de inclusión y exclusión fueron muy similares a los utilizados aquí.

### **7.3. Discusión general de los resultados microbiológicos:**

En líneas generales, este estudio confirma los datos globales ya conocidos en lo referente a la osteomielitis en pacientes con pie diabético. Así, la mayor parte de aislamientos corresponden a bacterias gram-positivas, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*. Este dato se encuentra en consonancia con los resultados obtenidos en múltiples previos estudios sobre la etiología más frecuente del pie diabético infectado (126, 259, 260). No obstante, en relación con otros estudios nosotros hemos encontrado un menor número de infecciones causadas por *Streptococcus spp*, siendo este porcentaje del 1%, tanto en cultivos de úlcera como en muestras óseas analizadas (238). Al igual que este trabajo, estos otros estudios muestran una baja tasa de participación de bacterias anaerobias.

No es excepcional la presencia de microorganismos gram-negativos como responsables de la infección. Esto es un dato concordante con la fisiopatología global de la infección de tejidos blandos, ya que la osteomielitis es una infección profunda y en éstas es donde, independientemente de cuáles sean las bacterias más frecuentemente responsables, se observa con más frecuencia infección por gram-negativos y también infección polimicrobiana. Estos datos también se confirman en este estudio, ya que cuando hay infección polimicrobiana hay mayor porcentaje de gram-negativos que en la monomicrobiana.

En lo referente a la distribución de bacterias gram-positivas y gram-negativas, se han encontrado algunas diferencias estadísticamente significativas en función de determinadas características de los pacientes.

Hemos observado que los enfermos con infecciones causadas por bacterias gram-negativas tenían un mayor tiempo medio de evolución de la úlcera con respecto a los pacientes con cuadros causados por gram-positivos. Igualmente, el 93% de los pacientes con aislamiento de gram-negativos había tomado antibiótico previamente frente al 78 % de los pacientes con infecciones por gram-positivos.

Estos hallazgos se han observado en cultivos obtenidos de tejido ulcerado y no en cultivos óseos. No es fácil la explicación para esta diferencia, si bien una posible causa sea el menor número de cultivos óseos en relación con el número de cultivos de úlcera (152 frente a 243).

No obstante, estos datos en la distribución de gram-positivos y gram-negativos, son concordantes con lo escrito en la literatura científica. Por ello, en pacientes con úlceras de larga evolución y que han recibido tratamiento antibiótico previo se debería tener siempre en cuenta la participación de bacterias gram-negativas a la hora de instaurar un tratamiento empírico.

Datos similares a los aquí obtenidos, se describen en un trabajo publicado en 2012 por Roberts et al. (260).

En lo referente al tipo de osteomielitis, se ha encontrado una relación significativa entre el padecer una osteomielitis crónica agudizada (OMCA) y la mayor probabilidad de que el cuadro esté causado por bacterias gram-negativas. En estos pacientes el 62.5% de las infecciones fueron causadas por gram-negativos, frente al 19.28% de los pacientes sin OMCA. Este hecho es muy concordante con la literatura, ya que los pacientes con osteomielitis crónicas suelen estar sometidos a una gran carga previa de antibióticos, tanto tópicos como sistémicos. Estos tratamientos antimicrobianos, que muchas veces son el único abordaje terapéutico realizado, llegan mal al tejido óseo con infección crónica, produciéndose así un infratratamiento. Por ello, además de no existir una buena respuesta terapéutica, aumentará el riesgo de sobrecrecimiento de otras especies bacterianas seleccionadas o de creación de cepas multirresistentes. Este

sobrecrecimiento bacteriano podría producir una reinfección aguda, sobre la crónica previa y complicar el pronóstico del paciente.

Esta secuencia será todavía más llamativa si el tejido óseo se encuentra desvitalizado o necrosado, como ocurre en el 92% de los casos de OMCA.

Este hallazgo podría no parecer muy relevante, ya que al tratarse de una infección profunda con afectación ósea, empíricamente se va a realizar siempre un tratamiento frente a gram-positivos y gram-negativos. No obstante, hay que tener también en cuenta la necesidad de cubrir bacterias multirresistentes y de eliminar el foco infeccioso mediante un abordaje quirúrgico lo más conservador posible, volviéndose a resaltar en este punto la importancia del abordaje multidisciplinar.

En el estudio de Roberts et al. (261) también se hace referencia a la necesidad de este abordaje multidisciplinar, ya que un correcto abordaje quirúrgico no será suficiente en caso de no elegir un antibiótico adecuado a los patógenos más probables según las características del paciente.

Otro trabajo publicado en 2014 por Lázaro-Martinez et al. (207) no demuestra diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento médico integral y el manejo puramente quirúrgico. En dicho estudio, el tratamiento antibiótico empírico no incluyó en ningún caso antibióticos activos y potentes frente a microorganismos gram-negativos multirresistentes. Nuestra opinión es que en determinados pacientes, como se describe en este punto de la discusión, si que podría ser necesario el uso de estos fármacos antimicrobianos (penicilinas antipseudomónicas, carbapenémicos, aminoglucósidos, etc). Sin embargo, para poderse llevar a cabo sería necesaria una hospitalización del paciente, lo cual hoy en día podría influir negativamente sobre el manejo local de la lesión. Así, la creación de unidades específicas de pie diabético con participación de expertos en diversas áreas sí que podría unificar en un solo centro sanitario el manejo de estos pacientes, lo cual, desde nuestro punto de vista, si podría mejorar los resultados terapéuticos.

También se ha observado un mayor porcentaje de cultivos positivos para gram-negativos en hombres que en mujeres. Sin embargo, el número de mujeres incluidas en el estudio es bastante menor que el de hombres y no es posible con los datos obtenidos en este trabajo concluir que el hecho de ser hombre aumenta el riesgo de padecer

infecciones por bacterias gram-negativas. Además, este dato no es estadísticamente significativo y, aunque en cultivos de úlcera si que es cercano a la significación, en las muestras recogidas de tejido óseo no hay prácticamente diferencias.

Algo parecido ocurre con la relación encontrada entre el mayor porcentaje de cultivos de úlcera positivos para gram-negativos y el no ser hipertenso. Dado que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio también eran hipertensos no es posible, a pesar de la significación estadística, extrapolar este dato a la población general. Además esta relación ha sido establecida sólo en muestras obtenidas a partir de tejido ulcerado y no en cultivo óseos.

#### **7.4. Discusión de los resultados obtenidos al analizar el papel de microorganismos específicos:**

Debido a la gran importancia que tienen algunos agentes infecciosos específicos, se ha creído conveniente discutir por separado los resultados más relevantes obtenidos del análisis de la osteomielitis producida por *Staphylococcus aureus metilín resistente*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas spp.*

##### **7.4.1. Infección por *Staphylococcus aureus metilín resistente* (MRSA):**

Esta bacteria, además de relacionarse clásicamente con la adquisición nosocomial, tiene hoy en día una importancia creciente como microorganismo adquirido en la comunidad en ciertas áreas geográficas y en pacientes con determinadas comorbilidades (145). Por otro lado, tiene una mayor virulencia que las cepas metilín sensibles (260). Así, a pesar de precisar fármacos caros para su tratamiento, podría existir un fuerte impacto negativo sobre el pronóstico clínico y sobre el coste económico de la atención médica en caso de instaurarse un tratamiento antibiótico erróneo por no haber tenido en cuenta su probable implicación en el cuadro. Por lo tanto, resulta esencial detectar los pacientes con más riesgo de sufrir una infección por este microorganismo para instaurar un tratamiento empírico correcto en espera del resultado del cultivo microbiológico.

El primer dato que llama la atención en relación con la infección por MRSA es que los pacientes con cultivos óseos positivos para esta bacteria tienen de media una menor duración de la Diabetes. Si bien esto podría ser paradójico, se debe recordar que los principales factores de riesgo conocidos para presentar una infección por MRSA tienen que ver con la tasa de resistencia local y con comorbilidades del enfermo. Por tanto, los diabéticos peor controlados, independientemente de la duración de la enfermedad, están más sujetos a complicaciones y presentarán más comorbilidad, hecho que podría justificar que, a pesar de tener menos tiempo de evolución, presenten mayor tasa de infecciones por MRSA.

Otro dato que llama la atención, a pesar de no ser estadísticamente significativo ( $p=0.08$ ) es que los pacientes con infección ósea y cultivo óseo positivo para MRSA tienen valores de presión transcutánea de oxígeno sensiblemente más bajos que los pacientes sin infección por MRSA. No obstante, la presencia o ausencia de pulsos distales palpables no se relacionó de manera significativa con esta infección. Por ello, si bien no es posible concluir que la isquemia juegue un papel fundamental en su patogenia, si es un dato que debe ser tenido en cuenta a la hora de realizar futuros estudios, ya que fisiopatológicamente sí que podría existir una explicación para el mayor riesgo de infección por MRSA en estos pacientes. Al existir más compromiso vascular, es más difícil que llegue un determinado antibiótico al tejido infectado y esto podría favorecer el infratratamiento y el posterior desarrollo de resistencia a Meticilina, a pesar de no haber existido inicialmente.

En relación con los antecedentes cardiovasculares previos, se ha identificado una asociación estadísticamente significativa, de manera que los pacientes con antecedentes cardiovasculares previos (sin especificar el tipo de evento) tenían una mayor tasa de infecciones por MRSA. Una posible explicación para esta asociación es que, de manera paralela a lo que ocurriría en casos de isquemia de miembros inferiores, la hipoxia tisular residual secundaria al evento isquémico podría favorecer el desarrollo de resistencias sobre cepas previamente sensibles de *Staphylococcus aureus*.

Estos datos tan sólo se han obtenido en cultivo óseo.

De igual manera, el hábito de vida sedentario también se relaciona con una mayor probabilidad de presentar infección por MRSA. Una explicación plausible para ese dato es el hecho de que el sedentarismo se asocia a un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Por tanto, estas dos asociaciones parecen ir en el mismo sentido.

Si bien no ha habido significación estadística, si que hay un dato cercano a la misma en relación con el antecedente de ulceración previa. Parece que el hecho de presentar antecedente personal de ulceración previa podría aumentar el riesgo de presentar una infección por MRSA. De manera análoga a lo que ocurre con otros hallazgos, es posible que si pueda existir alguna asociación en función del tipo de ulceración, de si ha precisado tratamiento antibiótico o no, del tiempo pasado desde la anterior ulceración, del lugar de la úlcera, etc. Por tanto, este dato también abre una vía para futuros estudios.

Probablemente uno de los datos con más consistencia de este estudio sea la asociación encontrada entre el padecimiento de la úlcera en el Hallux y la infección por MRSA. Tanto en las muestras obtenidas de cultivo óseo, como en las de úlcera se observa que los pacientes con úlceras a dicho nivel tienen una mayor tasa de cultivos positivos para MRSA. Esto parece fácilmente explicable, dado que las úlceras a dicho nivel suelen presentar una evolución muy tórpida con importante retraso en la cicatrización, múltiples reulceraciones con el correspondiente riesgo de infección, etc. Por tanto, estos pacientes con osteomielitis (los cuales por definición presentan úlcers de larga evolución y mala respuesta a tratamientos previos) y úlcera localizada en el hallux podrían ser nuevos candidatos a necesitar tratamiento antibiótico de manera empírica con fármacos activos frente a *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.

A pesar de que los datos obtenidos al analizar la infección por MRSA pueden tener una explicación plausible desde el punto de vista fisiopatológico, no hemos encontrado en literatura trabajos que analicen en profundidad la asociación de eventos cardiovasculares previos, el sedentarismo y la úlcera en Hallux con la infección por MRSA. En los estudios más recientes al respecto, Lavery et al. (145) y Yates et al. (147)

no demostraron estas asociaciones, al no haberlas estudiado, ya que entre las variables analizadas no se encontraban ni los antecedentes cardiovasculares previos, ni la localización en el Hallux de la úlcera. No obstante, Yates et al. demostraron la asociación de padecer insuficiencia renal crónica y la cronicidad de la úlcera con la infección por MRSA. Esta relación no la hemos establecido en este trabajo, si bien la cronicidad de la úlcera es un dato difícilmente valorable aquí, debido a que la osteomielitis suele asentar sobre ulceraciones crónicas. No obstante, serán necesarios nuevos estudios para intentar aclarar las diferencias encontradas entre los diferentes investigadores.

Ninguno de los dos estudios, ni nosotros tampoco, consigue establecer la relación entre el uso previo de antibiótico y la infección por MRSA. Por tanto, parece que su transmisión nosocomial se relaciona más con la flora bacteriana dentro del hospital, que con el uso de antibióticos. Aún así, parece difícil afirmar que el desarrollo de resistencias a Meticilina no tenga nada que ver con el uso previo de antibióticos, sobre todo cuando existe el riesgo asociado de un “infratratamiento” por condiciones locales como la hipoxia tisular, la necrosis, etc.

#### **7.4.2. Infección por *Staphylococcus epidermidis*:**

Nuevamente, estamos ante una bacteria frecuente e importante a la hora de valorar qué tratamiento prescribir a un paciente con pie diabético infectado. La mayor complicación a la hora de evaluar su importancia es que se trata de una bacteria habitual en la piel de todos los seres humanos. No obstante, el aislarla en un tejido profundo con alta sospecha de infección a ese nivel, junto con el hecho de ser un microorganismo resistente a Meticilina hacen que su aislamiento deba ser tenido en cuenta y se le deba dar valor como bacteria responsable del cuadro. Así lo recogen en un estudio reciente Aragón-Sánchez y cols. (153).

En la literatura médica se describen la enfermedad vascular periférica y la cronicidad de la infección como factores de riesgo para presentar infección por esta bacteria (102).

En este estudio hemos observado que en el 16.6% de los pacientes que presentan úlceras con componente isquémico se aísla *S.epidermidis* en hueso. Por el contrario,

cuando no hay componente neuropático este porcentaje es sólo del 6.9%. Por ello, en los pacientes diabéticos con osteomielitis en los que la úlcera tenga componente isquémico debería al menos valorarse la posibilidad de incluir, aunque no hubiera riesgos de infección por MRSA, un fármaco activo frente a bacterias resistentes a Metilina.

A pesar de lo descrito en la literatura médica, nosotros no hemos encontrado relación entre la cronicidad o no de la infección y la tasa de infecciones por *Staphylococcus epidermidis*. Es posible que el hecho de que muchas de las osteomielitis, aunque sean agudas, asienten sobre úlceras de larga evolución haga que esta relación sea difícilmente valorable en este trabajo. Un dato que apoya esta idea es la alta tasa de cultivos positivos para dicho microorganismo encontrados en este trabajo, siendo el segundo más frecuentemente aislado de manera global, tanto en cultivos de úlcera (16% de los casos) como en hueso (13% de los casos). Probablemente por el mismo motivo, tampoco hemos encontrado relación entre el tipo de osteomielitis y la tasa de cultivos positivos para esta bacteria.

#### **7.4.3. Infección por *Pseudomonas* spp:**

Esta bacteria es, según nuestro estudio, la más frecuentemente responsable, junto con *Escherichia coli*, de los cuadros de osteomielitis producidos por bacterias gram-negativas. Si bien no son agentes frecuentes, sí que tienen importancia ya que, sobre todo *Pseudomonas* spp. es un patógeno con gran capacidad de crear resistencias a los antimicrobianos habituales, además de ser virulento al causar enfermedad en determinados pacientes inmunodeprimidos, con comorbilidad importante y/o condiciones locales favorables, como por ejemplo la humedad. Diversos estudios y documentos de consenso previos confirman estas afirmaciones. (102, 126, 238, 261).

En nuestro estudio hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre el hecho de padecer una osteomielitis crónica agudizada (OMCA) y la mayor

probabilidad de que esta bacteria sea la responsable del cuadro. Estos resultados se encuentran en consonancia con los obtenidos al comparar los tipos de histológicos de osteomielitis y su asociación con una mayor tasa de infecciones por gram-negativos. Aplicando el mismo razonamiento que en dicho punto, sería adecuado tratar con un fármaco con actividad antipseudomónica a los pacientes con criterios de OMCA a la espera del resultado definitivo del cultivo microbiológico.

El hecho de que esta relación sea idéntica para gram-negativos y para *Pseudomonas spp.* se explica en parte por el hecho de que en este estudio dicha bacteria fue la más frecuente aislada dentro del grupo de los gram-negativos. Si bien en otros estudios de la literatura *Pseudomonas* no es el género más frecuente dentro de los gram o al menos no predomina con claridad sobre otros gram-negativos (238), en este estudio se está evaluando un subtipo especial de estos pacientes con pie diabético infectado, ya que al tener osteomielitis, todos ellos tienen infección profunda y un presumible uso previo de antibiótico en comparación con los pacientes con infección de la úlcera, pero sin osteomielitis. No obstante, probablemente debido a la gran cantidad de pacientes que en este estudio han tomado antibiótico previamente, no ha sido posible establecer con total seguridad si el uso previo de antibiótico se asocia o no con mayor riesgo de infección por *Pseudomonas*.

#### **7.5. Otros aspectos importantes:**

Si bien este trabajo es un estudio puramente descriptivo, uno de sus objetivos es intentar aplicar estos resultados a la hora de escoger la mejor estrategia terapéutica para el manejo de estos pacientes. Así, se han analizado los microorganismos más frecuentemente implicados en los pacientes incluidos en el estudio y su asociación con algunas de las variables clínicas y comorbilidades más comunes en estos pacientes. No obstante, hay otros datos que, más allá del tipo de microorganismo infectante, deben ser tenidos en cuenta. Así, se ha demostrado en este trabajo un hecho que ya estaba descrito en la literatura médica (102), pero que conviene tener muy presente a la hora de evaluar a un paciente con síndrome de pie diabético ulcerado. Este hecho es que las úlceras crónicas de más larga evolución, a pesar de estar infectadas, pueden no

presentar los clásicos signos de inflamación e infección. Si bien, esto se ha demostrado de manera estadísticamente significativa, también es importante resaltar que la infección por *Staphylococcus aureus meticilín resistente* es una excepción y éste se suele aislar más frecuentemente en pacientes con signos clásicos de infección, de manera que el 18% de estos pacientes tienen cultivos óseos positivos para MRSA, mientras sólo el 2% de los pacientes sin signos clásicos de infección tienen cultivo óseo positivo frente a esta bacteria. La explicación más probable para este hallazgo, probablemente sea la mayor virulencia que presenta este agente patógeno. Estos hallazgos podrían parecer opuestos a los encontrados por Aragón-Sánchez et al. en un estudio publicado en 2011 (262). En él se concluye que la infección por MRSA no se asocia a un peor pronóstico en pacientes con pie diabético infectado. No obstante, en la discusión de este hallazgo se hace hincapié en el tratamiento quirúrgico precoz y agresivo que se ha realizado en estos pacientes. Además, en el análisis de las características de los pacientes incluidos se observó que el grupo de infectados por MRSA presentó más signos sistémicos de infección, con más fiebre y mayor recuento de leucocitos. Por tanto, si bien parecen dos estudios contrapuestos, ambos refuerzan la idea de que MRSA es un patógeno más virulento que otros, motivo por el cual es necesario tenerlo en cuenta y tratarlo de manera precoz y agresiva con el fin de no empeorar el pronóstico funcional y vital del enfermo.

Por último, conviene insistir en el hecho de que ante una úlcera con mala evolución y retraso en la cicatrización a pesar de un correcto tratamiento, aunque no existan signos clásicos de infección, la principal entidad a descartar será que el paciente presente una osteomielitis.

## 8. CONCLUSIONES

1. La mayor parte de los pacientes con pie diabético complicado con osteomielitis presentan una Diabetes de larga evolución con control glucémico subóptimo.
2. El tipo de osteomielitis más frecuente en los pacientes diabéticos con síndrome de pie diabético complicado con esta afección es la osteomielitis crónica.
3. Los microorganismos más frecuentemente implicados en la osteomielitis asociada al síndrome del pie diabético pertenecen al grupo de las bacterias gram-positivas y dentro de éstas el agente que se aísla en más ocasiones es el *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina.
4. Los eventos cardiovasculares previos, el sedentarismo y el padecer una úlcera en el Hallux son factores que se relacionan con una mayor probabilidad de sufrir una infección por *Staphylococcus aureus* meticilín resistentes.
5. El presentar una úlcera con componente isquémico favorece la infección por *Staphylococcus epidermidis*.
6. Las úlceras de mayor tiempo de evolución tienen un mayor riesgo de infección por bacterias gram-negativas. De igual manera, el padecer una osteomielitis crónica agudizada (OMCA) se relaciona con una mayor probabilidad de sufrir una infección por microorganismos gram-negativos, en particular por *Pseudomonas spp.*
7. Los pacientes con pie diabético complicado con osteomielitis que presenten antecedentes cardiovasculares previos o componente isquémico como causante de la úlcera deben ser tratados empíricamente utilizando antibióticos con actividad frente a bacterias resistentes a Meticilina.
8. Los pacientes con osteomielitis crónica agudizada deberían ser tratados empíricamente utilizando antibióticos con actividad antipseudomónica.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
2. Federation ID. IDF Diabetes atlas, 6th edition: 2014 update. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2014.
3. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 2006;45(5 Suppl):S1-66.
4. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
5. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S4.
6. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1428-36.
7. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28(12):1039-57.
8. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;727:1-113.
9. García-Morales E, Lázaro-Martínez JL, Martínez-Hernández D, Aragón-Sánchez J, Benoit-Montesinos JV, González-Jurado MA. Impact of diabetic foot related complications on the Health Related Quality of Life (HRQoL) of patients--a regional study in Spain. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(1):6-11.
10. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Diabetes Complications.* 2000;14(5):235-41.
11. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(6):657-70.
12. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 3:C11-4.
13. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(3):293-301.
14. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A. The health care costs of diabetic nephropathy in the United States and the United Kingdom. *J Diabetes Complications.* 2004;18(1):18-26.
15. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2616-21.
16. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(8):839-41.
17. Escelent NifC. Management of type 2 Dyabetes: retinopathy, screening and early management. London 2002.
18. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(1):48-58.
19. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2540-53.
20. Asensio-Sánchez VM, Rodríguez-Delgado B, García-Herrero E, Cabo-Vaquera V, García-Loygorri C. [Microalbuminuria and diabetic retinopathy]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83(2):85-8.
21. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet.* 1998;352(9123):213-9.
22. excellence. Nifc. Management of type 2 diabetes: renal disease prevention and early management. London 2002.
23. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.

24. Miccoli R, Giampietro O, Penno G, Odello G, Anichini R, Bertolotto A, et al. 'Microalbuminuria' in type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without retinopathy. *Acta Diabetol Lat.* 1989;26(2):163-70.
25. Henderson A. Coronary heart disease: overview. *Lancet.* 1996;348 Suppl 1:s1-4.
26. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
27. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
28. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1145-51.
29. Heidemann C, Boeing H, Pischon T, Nöthlings U, Joost HG, Schulze MB. Association of a diabetes risk score with risk of myocardial infarction, stroke, specific types of cancer, and mortality: a prospective study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam cohort. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(6):281-8.
30. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(10):566-73.
31. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 2010;10:38.
32. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(3):90-5.
33. Walkup MH, Faries PL. Update on surgical management for asymptomatic carotid stenosis. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(1):24-9.
34. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet.* 2001;358(9289):1257-64.
35. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25.
36. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1241-5.
37. Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, Cairols M, López-Fernández F, Aguilar I, et al. Sub-clinical vascular disease in type 2 diabetic subjects: relationship with chronic complications of diabetes and the presence of cardiovascular disease risk factors. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):255-60.
38. Escobar C, Blanes I, Ruiz A, Vinuesa D, Montero M, Rodríguez M, et al. Prevalence and clinical profile and management of peripheral arterial disease in elderly patients with diabetes. *Eur J Intern Med.* 2011;22(3):275-81.
39. Jensen SA, Vatten LJ, Myhre HO. The association between diabetes mellitus and the prevalence of intermittent claudication: the HUNT study. *Vasc Med.* 2008;13(4):239-44.
40. Bundó M, Muñoz L, Pérez C, Montero JJ, Montellà N, Torán P, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: a 10-year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(8):985-93.
41. Setacci C, de Donato G, Setacci F, Chisci E. Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50(3):263-73.
42. Faglia E. Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(3):152-66.

43. Dinh TL, Veves A. Microcirculation in the diabetic foot: an update. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004;3(2):60-1.
44. Rahman S, Rahman T, Ismail AA, Rashid AR. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):767-80.
45. Urbancic-Rovan V. Causes of diabetic foot lesions. *Lancet*. 2005;366(9498):1675-6.
46. Mafriqi A, Proietti R. [Atherothrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus: an overview of pathophysiology]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010;11(6):467-77.
47. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993;36(7):615-21.
48. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. *Can Fam Physician*. 2001;47:1007-16.
49. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:218-24.
50. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003;361(9368):1545-51.
51. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
52. Tan T, Shaw EJ, Siddiqui F, Kandaswamy P, Barry PW, Baker M, et al. Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;342:d1280.
53. Lundin M, Wiksten JP, Peräkylä T, Lindfors O, Savolainen H, Skyttä J, et al. Distal pulse palpation: is it reliable? *World J Surg*. 1999;23(3):252-5.
54. Jensen SA, Vatten LJ, Romundstad PR, Myhre HO. The prevalence of asymptomatic arterial obstruction in the lower extremities among men and women 60 to 69 years of age. *Int Angiol*. 2003;22(4):340-3.
55. Hunt D. Diabetes: foot ulcers and amputations. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):789.
56. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(9):1383-97; quiz 98.
57. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(4):501-31.
58. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009;52(12):2478-88.
59. Aerden D, Massaad D, von Kemp K, van Tussenbroek F, Debing E, Keymeulen B, et al. The ankle--brachial index and the diabetic foot: a troublesome marriage. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(6):770-7.
60. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care*. 2009;32(4):e44.

61. Romanos MT, Raspovic A, Perrin BM. The reliability of toe systolic pressure and the toe brachial index in patients with diabetes. *J Foot Ankle Res.* 2010;3:31.
62. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med.* 2001;18(7):528-32.
63. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg.* 2004;28(3):307-11.
64. Niinikoski J. Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oxymetry in clinical decision making. *Wound Repair Regen.* 2003;11(6):458-61.
65. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jörneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22(1):147-51.
66. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med.* 2009;36(1):43-53.
67. Dinh T, Scovell S, Veves A. Peripheral arterial disease and diabetes: a clinical update. *Int J Low Extrem Wounds.* 2009;8(2):75-81.
68. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med.* 2002;252(3):225-32.
69. Peeters P, Keirse K, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Other endovascular methods of treating the diabetic foot. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50(3):313-21.
70. Gandhi S, Weinberg I, Margey R, Jaff MR. Comprehensive medical management of peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54(1):2-13.
71. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956-62.
72. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1996. *Diabetes Care.* 1996;19 Suppl 1:S1-118.
73. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes Metab.* 1998;24 Suppl 3:55-65.
74. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-24.
75. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 1994;331(13):854-60.
76. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia.* 2004;47(8):1343-53.
77. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458-86.
78. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgårde F, Rosén I, et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2000;17(4):259-68.
79. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, Minnerath SR, Karnes JL, Yao JK, et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1988;319(9):542-8.
80. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Zenarestat Study Group. Neurology.* 1999;53(3):580-91.

81. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S. Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2007;30(3):655-9.
82. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-301.
83. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol*. 2001;54(6):400-8.
84. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171-9.
85. Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med*. 1996;2(6):703-7.
86. Suzuki E, Kashiwagi A, Hidaka H, Maegawa H, Nishio Y, Kojima H, et al. 1H- and 31P-magnetic resonance spectroscopy and imaging as a new diagnostic tool to evaluate neuropathic foot ulcers in Type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2000;43(2):165-72.
87. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez FJ, Beneit-Montesinos JV, González-Jurado MA, García Morales E, Martínez Hernández D. Foot biomechanics in patients with diabetes mellitus: doubts regarding the relationship between neuropathy, foot motion, and deformities. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2011;101(3):208-14.
88. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
89. Akbari CM, Macsata R, Smith BM, Sidawy AN. Overview of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg*. 2003;16(1):3-11.
90. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1997;87(6):272-8.
91. Saltzman CL, Hagy ML, Zimmerman B, Estin M, Cooper R. How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? *Clin Orthop Relat Res*. 2005(435):185-90.
92. Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L. The Charcot foot. *Diabet Med*. 2000;17(4):253-8.
93. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(3):191-210.
94. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract*. 2000;49(11 Suppl):S17-29.
95. Sörman E, Edwall LL. [Examination of peripheral sensibility. Vibration test is more sensitive than monofilament test]. *Lakartidningen*. 2002;99(12):1339-40.
96. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036-42.
97. Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am*. 1998;82(4):909-29.
98. Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 Suppl 1:S2-5.
99. Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groothoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(6):750-3.
100. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med*. 2002;19(11):962-5.

101. Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G. Neurovascular factors in wound healing in the foot skin of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3058-62.
102. Blanes JI, (ACS) RoSSoS, (SEACV) RoSSoAaVS, (SEMES) RoSSoEM, (SEMI) SIMS, (SEMICYUC) RoSSoCCMaCU, et al. Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(4):233-62.
103. Armstrong DG, Lavery LA. Plantar pressures are higher in diabetic patients following partial foot amputation. *Ostomy Wound Manage*. 1998;44(3):30-2, 4, 6 passim.
104. Quebedeaux TL, Lavery LA, Lavery DC. The development of foot deformities and ulcers after great toe amputation in diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19(2):165-7.
105. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, García-Morales E, et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med*. 2012;29(6):813-8.
106. Putz Z, Nadas J, Jermendy G. Severe but preventable foot burn injury in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Med Sci Monit*. 2008;14(9):CS89-91.
107. Thng P, Lim RM, Low BY. Thermal burns in diabetic feet. *Singapore Med J*. 1999;40(5):362-4.
108. Dijkstra S, vd Bent MJ, vd Brand HJ, Bakker JJ, Boxma H, Tjong Joe Wai R, et al. Diabetic patients with foot burns. *Diabet Med*. 1997;14(12):1080-3.
109. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
110. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2129-34.
111. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006;49(11):2634-41.
112. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg*. 2010;52(3 Suppl):17S-22S.
113. Apelqvist J. Wound healing in diabetes. Outcome and costs. *Clin Podiatr Med Surg*. 1998;15(1):21-39.
114. Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. *Diabetes Care*. 2004;27(4):901-7.
115. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, Board IWGoDFE. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:225-31.
116. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003;26(2):491-4.
117. Ndip A, Jude EB. Emerging evidence for neuroischemic diabetic foot ulcers: model of care and how to adapt practice. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8(2):82-94.
118. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia*. 2011;54(5):1190-9.
119. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
120. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(6):528-31.
121. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S90-5.
122. Boulton AJ. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques. *Am J Surg*. 2004;187(5A):17S-24S.

123. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med*. 2008;25(6):700-7.
124. Turns M. The diabetic foot: an overview of assessment and complications. *Br J Nurs*. 2011;20(15):S19-25.
125. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-93.
126. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-73.
127. Caravaggi C, Ferraresi R, Bassetti M, Sganzeroli AB, Galenda P, Fattori S, et al. Management of ischemic diabetic foot. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013;54(6):737-54.
128. Chang HJ, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Sepsis. *JAMA*. 2010;303(8):804.
129. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
130. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes*. 1991;40(10):1305-13.
131. Powlson AS, Coll AP. The treatment of diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 3:iii3-9.
132. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):885-910.
133. Lipsky BA, foot Icgodattid. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S68-77.
134. Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(3):225-38.
135. Chadwick P. International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic foot Ulcers. *Wounds International*. Disponible en [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com).
136. Wilson RM. Neutrophil function in diabetes. *Diabet Med*. 1986;3(6):509-12.
137. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, Alvarado-De La Barrera C, Diaz-Borjón A, López-Ponce A, et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. *Immunol Lett*. 2000;74(3):239-44.
138. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 2:S104-14.
139. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, Board IWGotDFIE. 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;24 Suppl 1:S181-7.
140. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):562-5.
141. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):677-85.
142. 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;45(9):2819-28.
143. Senneville E. [Infection and diabetic foot]. *Rev Med Interne*. 2008;29 Suppl 2:S243-8.
144. Heald AH, O'Halloran DJ, Richards K, Webb F, Jenkins S, Hollis S, et al. Fungal infection of the diabetic foot: two distinct syndromes. *Diabet Med*. 2001;18(7):567-72.
145. Lavery LA, Fontaine JL, Bhavan K, Kim PJ, Williams JR, Hunt NA. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Diabet Foot Ankle*. 2014;5.

146. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, Yang BQ, Yuan Y, Wei Q, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from foot ulcers in diabetic patients in a Chinese care hospital: risk factors for infection and prevalence. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 10):1219-24.
147. Yates C, 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;32(10):1907-9.
148. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. [Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(4):234-58.
149. Otto M. MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol.* 2012;14(10):1513-21.
150. Podbielska A, Galkowska H, Stelmach E, Mlynarczyk G, Olszewski WL. Slime production by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from patients with diabetic foot ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2010;58(4):321-4.
151. Galkowska H, Podbielska A, Olszewski WL, Stelmach E, Luczak M, Rosinski G, 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;84(2):187-93.
152. Wisplinghoff H, Rosato AE, Enright MC, Noto M, Craig W, Archer GL. Related clones containing SCCmec type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(11):3574-9.
153. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero MJ, Quintana-Marrero Y, Cabrera-Galván JJ. Clinical significance of the isolation of *Staphylococcus epidermidis* from bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle.* 2010;1.
154. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology.* 2009;155(Pt 6):1749-57.
155. 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;366(9498):1695-703.
156. Holmberg A, Rasmussen M. Antibiotic regimens with rifampicin for treatment of *Enterococcus faecium* in biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(1):78-80.
157. Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs.* 2007;67(2):195-214.
158. Bessman AN, Geiger PJ, Canawati H. Prevalence of *Corynebacteria* in diabetic foot infections. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1531-3.
159. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeenan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One.* 2008;3(10):e3326.
160. Farley MM. Group B streptococcal infection in older patients. Spectrum of disease and management strategies. *Drugs Aging.* 1995;6(4):293-300.
161. Loan CA, Legout L, Assal M, Rohner P, Hoffmeyer P, Bernard L. [Severe *Streptococcus agalactiae* infection of the diabetic foot. A deleterious role of *Streptococcus agalactiae*?]. *Presse Med.* 2005;34(7):491-4.
162. Lefebvre N, Forestier E, Mohseni-Zadeh M, Remy V, Lesens O, Kuhnert C, et al. [Invasive *Streptococcus agalactiae* infections in non-pregnant adults]. *Med Mal Infect.* 2007;37(12):796-801.
163. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):43-8.
164. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs.* 2007;67(3):351-68.

165. Rodríguez-Martínez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4783-8.
166. Mulcahy LR, Isabella VM, Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microb Ecol*. 2014;68(1):1-12.
167. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. [Bacteraemia due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL): clinical relevance and today's insights]. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):57-66.
168. Rodríguez-Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. *Escherichia coli* producing SHV-type extended-spectrum beta-lactamase is a significant cause of community-acquired infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):781-4.
169. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):1142-9.
170. Sugandhi P, Arvind Prasanth D. Microbiological profile of bacterial pathogens from diabetic foot infections in tertiary care hospitals, Salem. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(3):129-32.
171. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuycer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect*. 2013;84(4):294-9.
172. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1089-94.
173. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(8):1135-41.
174. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):2-41.
175. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1271-81.
176. Bristow IR, Spruce MC. Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. *Diabet Med*. 2009;26(5):548-51.
177. Mlinaric Missoni E, Vukelic M, de Soy D, Belicza M, Vazic Babic V, Missoni E. Fungal infection in diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2005;22(8):1124-5.
178. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS, Gunnarsson GB, Ríkardsdóttir H, Kristjánsson M, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1416-22.
179. Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):101-7.
180. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37-44.
181. Armstrong DG, Lavery LA, Sariam M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(4):280-3.
182. Roug IK, Pierre-Jerome C. MRI spectrum of bone changes in the diabetic foot. *Eur J Radiol*. 2012;81(7):1625-9.
183. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol*. 2010;12(3):335-42.
184. Basu S, Chryssikos T, Houseni M, Scot Malay D, Shah J, Zhuang H, et al. Potential role of FDG PET in the setting of diabetic neuro-osteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated

- Charcot's neuroarthropathy from osteomyelitis and soft-tissue infection? Nucl Med Commun. 2007;28(6):465-72.
185. SPILF. Management of diabetic foot infections. . 2007; 37:14–25. Med Mal Infect 37:14-252007.
  186. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. Diabet Med. 2000;17(11):814-5.
  187. Bill TJ, Ratliff CR, Donovan AM, Knox LK, Morgan RF, Rodeheaver GT. Quantitative swab culture versus tissue biopsy: a comparison in chronic wounds. Ostomy Wound Manage. 2001;47(1):34-7.
  188. Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP. Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology . . . One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? Diabetes. 2013;62(3):679-81.
  189. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. Ostomy Wound Manage. 1999;45(8):23-7, 9-40; quiz 1-2.
  190. Breidenbach WC, Trager S. Quantitative culture technique and infection in complex wounds of the extremities closed with free flaps. Plast Reconstr Surg. 1995;95(5):860-5.
  191. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. Surg Clin North Am. 1997;77(3):637-50.
  192. Burillo A, Moreno A, Salas C. [Microbiological diagnosis of infections of the skin and soft tissues]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(9):579-86.
  193. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. J Am Acad Dermatol. 2008;58(2):185-206.
  194. Dinh T, Snyder G, Veves A. Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. Int J Low Extrem Wounds. 2010;9(1):24-30.
  195. Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. World J Diabetes. 2011;2(2):24-32.
  196. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28 Suppl 1:163-78.
  197. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Endocrine. 2012;41(3):384-97.
  198. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004;188(6):760-6.
  199. Araos R, García P, Chanqueo L, Labarca J. [Daptomycin: pharmacological characteristics and its role in the treatment of gram positive infections]. Rev Chilena Infectol. 2012;29(2):127-31.
  200. Stein GE, Throckmorton JK, Scharmen AE, Weiss WJ, Prokai L, Smith CL, et al. Tissue penetration and antimicrobial activity of standard- and high-dose trimethoprim/sulfamethoxazole and linezolid in patients with diabetic foot infection. J Antimicrob Chemother. 2013;68(12):2852-8.
  201. Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowsky R, Pietsch A, Klammt S, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(11):1093-100.
  202. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 4:iv7-iv15.
  203. de Vries MG, Ekkelenkamp MB, Peters EJ. Are clindamycin and ciprofloxacin appropriate for the empirical treatment of diabetic foot infections? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(3):453-6.
  204. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1306-11.

205. Biglari S, Hanafiah A, Ramli R, Mostafizur Rahman M, Mohd Nizam Khaithir T. Clinico-epidemiological nature and antibiotic susceptibility profile of Acinetobacter species. *Pak J Med Sci.* 2013;29(2):469-73.
206. Edmonds M. Facts that every vascular surgeon needs to know about the diabetic foot. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2014;55(2 Suppl 1):255-63.
207. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care.* 2014;37(3):789-95.
208. Aragón-Sánchez J. Seminar review: A review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(1):33-65.
209. Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward a rational definition. *Diabet Med.* 2003;20(4):329-31.
210. Bevilacqua NJ, Rogers LC, Armstrong DG. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:S81-3.
211. Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL, Armstrong DG. A step-wise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Vasc Surg.* 2010;52(3 Suppl):72S-5S.
212. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):212S-38S.
213. Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg.* 2010;51(2):476-86.
214. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, García-Morales E, et al. Surgical treatment of limb- and life-threatening infections in the feet of patients with diabetes and at least one palpable pedal pulse: successes and lessons learnt. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(4):207-13.
215. Lobmann R, Pap T, Ambrosch A, Waldmann K, König W, Lehnert H. Differential effects of PDGF-BB on matrix metalloproteases and cytokine release in fibroblasts of Type 2 diabetic patients and normal controls in vitro. *J Diabetes Complications.* 2006;20(2):105-12.
216. Papanas N, Maltezos E. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises? *Int J Low Extrem Wounds.* 2007;6(1):37-53.
217. Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Frykberg RG, Kirsner RS, Lavery LA, et al. Guidelines regarding negative wound therapy (NPWT) in the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage.* 2004;50(4B Suppl):3S-27S.
218. Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, Espensen EH, Vazquez JR, Nixon BP, et al. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage.* 2002;48(4):64-8.
219. Jeschke MG, Rose C, Angele P, Füchtmeier B, Nerlich MN, Bolder U. Development of new reconstructive techniques: use of Integra in combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(2):52S-30.
220. Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis.* 2008;47(12):1537-45.
221. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009;49(10):1541-9.
222. Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012;102(3):223-32.
223. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia.* 2008;51(11):1962-70.

224. Lázaro Martínez JL GME, Martínez de Jesús FR. Cirugía de la Osteomielitis crónica del pie diabético. *Pie Dibaético Atención integral*. México DF: McGraw-Hill; 2010. p. 194-204.
225. 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;273(9):721-3.
226. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care*. 2007;30(2):270-4.
227. Morales Lozano R, González Fernández ML, Martínez Hernández D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jiménez S, Gonzalez Jurado MA. Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2140-5.
228. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med*. 2011;28(2):191-4.
229. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):945.
230. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med*. 1970;282(4):198-206.
231. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364(9431):369-79.
232. Cecilia-Matilla A L-MJ, Aragón-Sánchez FJ, García Morales E, García Álvarez Y, Beneit Montesino JV. Histopathology of bone infection complicating foot ulcer in diabetic patients.: *JAPMA*; 2012
233. Berendt AR, Peters EJ, 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;24 Suppl 1:S145-61.
234. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab*. 2008;34(2):87-95.
235. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998;176(2A Suppl):5S-10S.
236. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis*. 1997;25(6):1318-26.
237. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):57-62.
238. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 1995;34(1):61-4.
239. Armstrong DG, Lanthier J, Lelievre P, Edelson GW. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal osteomyelitis and its relationship to broad-spectrum oral antibiotics in a predominantly diabetic population. *J Foot Ankle Surg*. 1995;34(6):563-6.
240. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S190-1.
241. Matthews PC, Berendt AR, Lipsky BA. Clinical management of diabetic foot infection: diagnostics, therapeutics and the future. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(1):117-27.
242. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg*. 2009;48(1):39-46.
243. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50(6):663-7.
244. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care*. 2014;37(3):593-5.

245. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six- Versus Twelve-Week Antibiotic Therapy for Nonsurgically Treated Diabetic Foot Osteomyelitis: A Multicenter Open-Label Controlled Randomized Study. *Diabetes Care*. 2014.
246. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;44(1):21-6.
247. Tordoir JH, Dammers R, van der Sande FM. Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27(1):1-5.
248. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci*. 2003;18(1):103-7.
249. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1071-5.
250. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1714-9.
251. Feldman EL, Stevens MJ. Clinical testing in diabetic peripheral neuropathy. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(4):S3-7.
252. Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
253. Hauser CJ, Klein SR, Mehringer CM, Appel P, Shoemaker WC. Assessment of perfusion in the diabetic foot by regional transcutaneous oximetry. *Diabetes*. 1984;33(6):527-31.
254. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9.
255. Miller JD, Salloum M, Button A, Giovinco NA, Armstrong DG. How can I maintain my patient with diabetes and history of foot ulcer in remission? *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13(4):371-7.
256. Armstrong DG, Mills JL. Toward a change in syntax in diabetic foot care: prevention equals remission. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103(2):161-2.
257. Karakoc A, Ersoy RU, Arslan M, Toruner FB, Yetkin I. Change in amputation rate in a Turkish diabetic foot population. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):169-72.
258. Aydin K, Isildak M, Karakaya J, Gürlek A. Change in amputation predictors in diabetic foot disease: effect of multidisciplinary approach. *Endocrine*. 2010;38(1):87-92.
259. Day MR, Armstrong DG. Factors associated with methicillin resistance in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 1997;36(4):322-5; discussion 31.
260. Post V, Wahl P, Uçkay I, Ochsner P, Zimmerli W, Corvec S, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(5-6):565-76.
261. Roberts AD, Simon GL. Diabetic foot infections: the role of microbiology and antibiotic treatment. *Semin Vasc Surg*. 2012;25(2):75-81.
262. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, García-Morales E, Cabrera-Galván JJ, et al. Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med*. 2009;26(5):552-5.

# **10. ANEXOS**

## **ANEXO 1:**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO:**

“Estudio de la características clínicas, microbiológicas e histológicas en pacientes con úlceras de Pie diabético complicadas con Osteomielitis”.

La Diabetes *Mellitus* es una enfermedad metabólica que consiste en el aumento de los niveles de “azúcar” (glucosa) en sangre. Con el paso de los años y debido a un mal control de los niveles de glucosa en sangre, la Diabetes puede producir complicaciones en diferentes zonas del organismo, afectando a órganos como el riñón, el ojo o el corazón. Además de estas complicaciones se pueden producir a nivel de los miembros inferiores, y sobre todo en los pies, degeneraciones en nervios y arterias que disminuyen la sensibilidad y dificultan la circulación en las zonas alejadas del corazón.

Cuando aparecen alteraciones de la sensibilidad en los pies o se disminuye el riego sanguíneo de éstos, se corre el riesgo de sufrir el síndrome denominado “pie diabético”, el cual se caracteriza por la presencia de úlceras o heridas en los pies que normalmente cicatrizan con dificultad, suponiendo una complicación que dependiendo de la gravedad de las misma puede llevar a la amputación.

Con el objeto de prevenir y reducir el número de amputaciones que sufren los pacientes diabéticos es necesario estudiar en profundidad los factores de riesgo asociados al pie diabéticos, así como la historia natural de las infecciones ósea que conllevan a amputaciones en algunos casos menor, pero en otros muchos casos mayor, que alteran la calidad de vida de nuestros pacientes.

Para poder desarrollar este estudio necesitamos pedirle su consentimiento para realizar un análisis pormenorizado de muestras de tejido que se toman durante el desbridamiento quirúrgico necesario para el tratamiento de la infección ósea que presenta. Estas exploraciones se realizan con el paciente sometido a anestesia local y en quirófano, donde no se realizará ninguna maniobra que no se fuese a realizar aun no perteneciendo al grupo de estudio. Todas las maniobras clínicas a realizar forman parte

del protocolo de actuación médico-quirúrgica que se realiza a cualquier paciente que presenta infección ósea y diagnóstico clínico de osteomielitis.

De igual forma a todos los pacientes incluidos en el estudio se les realiza una valoración del estado neurológico y vascular a nivel de los miembros inferiores. Estas pruebas consisten en la colocación de unos instrumentos calibrados en el pie, para que el paciente informe acerca de su sensibilidad (si los siente o no). Estas pruebas son inocuas y están recomendadas a todos los pacientes diabéticos como parte del seguimiento de su enfermedad, de cara a detectar pérdidas de sensibilidad en los pies que pudieran exponerlo a sufrir heridas.

La exploración vascular consiste en palpar los pulsos del pie (pedio y tibial posterior), realizar la toma de la tensión arterial en el pie mediante la utilización de un doppler, así como la medición de la cantidad de oxígeno que llega a la zona afectada para valorar la viabilidad de cicatrización (TcPO<sub>2</sub>). Estas pruebas son también inocuas para el paciente.

La utilización de los datos que estos estudios aporten tiene como fin exclusivo la investigación del *“Estudio de la características clínicas, microbiológicas e histológicas en pacientes con úlceras de Pie diabético complicadas con Osteomielitis”*.

Los resultados se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico; publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos. (Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre).

Asimismo, autorizo a los profesionales encargados de este estudio a la realización de fotografías de mis pies, siempre excluyendo en la imagen mi rostro o cualquier otro matiz que pudiera quebrantar el derecho a mi intimidad y al secreto profesional, y con el fin único de su uso docente o investigador, no pudiendo las mismas ser vendidas o cedidas a ninguna otra persona o institución sin mi conocimiento y autorización expresa.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo investigador es José Luis García Klepzig, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y miembro del grupo de investigación “Investigación en Pie diabético” de la Unidad del Pie diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

D.....con DNI.....

Consiento voluntariamente participar en el presente estudio.

D..... con DNI.....

No Consiento participar en el presente estudio.

En Madrid, a..... de ..... de 200 .

Fdo.....

El paciente

Fdo. José Luis García Klepzig

Investigador

## ANEXO 2

### REGISTRO DE DATOS OSTEOMIELITIS

<b><u>Nº historia:</u></b>	<b><u>Nombre y Apellidos:</u></b>
<b><u>Tlfono:</u></b>	<b><u>Sexo:</u> H↑M↑</b>
<b><u>Fecha 1ª C:</u></b>	<b><u>Edad:</u></b>
↑DM 1 ↑DM 2 NID ↑DM 2 ID ↑No DM	<b><u>Evol. DM (años):</u></b>
	<b><u>TTO:</u></b>
	↑ADO ↑Ins ↑ADO+Ins
<b><u>Nivel Glucemia:</u></b>	<b><u>Nivel HbA1c:</u></b>
<b><u>Antecedentes:</u></b> ↑Retinopatía ↑Neuropatía ↑HTA ↑Hipercolesterolemia ↑Antec. CV ↑Sedentarismo ↑Ant. Ulc ↑Ant. Amput.	<b><u>Motivo de consulta:</u></b> Úlcera↑Prevención↑tto. Ortop.↑Otros (esp.)↑
	<b><u>Medicación que toma:</u></b> ↑Tto. HTA ↑Antiagregantes ↑Colesterol ↑Corticoides ↑AINES ↑ATB

Pie Derecho	Pie Izquierdo
<b><u>Exp.. Neurol:</u></b> ↑Afect. MSW 5,07	<b><u>Exp.. Neurol:</u></b> ↑Afect. MSW 5,07

↑Afect. Vibratil ↑Sint. Neurop	↑Afect. Vibratil ↑Sint. Neurop
<b>Expl. Vascular: Pulsos Palpables</b> <b>Marcar Presencia:</b> ↑Pedio ↑Tibial Posterior <b>TcpO2:</b> 1º    mmHg 2º    mmHg IPR:	<b>Expl. Vascular: Pulsos Palpables</b> <b>Marcar Presencia:</b> ↑Pedio ↑Tibial Posterior <b>TcpO2:</b> 1º    mmHg 2º    mmHg IPR:
ITB: <input type="text"/> 9,0 9,0-5,0 5,0 <	ITB: <input type="text"/> 9,0 9,0-5,0 5,0 <

### ÚLCERAS

<b>↑Pie Derecho</b>	<b>↑Pie Izquierdo</b>
<b>↑1º Meta</b> ↑falange distal ↑falange proximal	<b>↑4º Meta</b> ↑falange distal ↑falange media ↑falange proximal
<b>↑2º Meta</b> ↑falange distal ↑falange media ↑falange proximal	<b>↑5º Meta</b> ↑falange distal ↑falange media ↑falange proximal
<b>↑3º Meta</b> ↑falange distal ↑falange media ↑falange proximal	<b>↑1 cuña</b> <b>↑2 cuña</b> <b>↑3 cuña</b> <b>↑escafoides</b>
<b>TIPO:</b> ↑Neuropática ↑Neuroisquémica ↑Isquémica	<b>Tiempo de evolución (semanas)</b> <input type="text"/> <b>Tto. Previo local</b> ↑Antiséptico ↑ATB tópic ↑GWC ↑otros ↑Húmeda
<b>Probing to bone:</b> ↑Positivo    ↑Negativo	<b>Bordes:</b> ↑Sanos    ↑HQ    ↑Macerados
<b>Fondo:</b> ↑Granulación	<b>Signos de Infección:</b> ↑Rubor

↑ Hipergranulación ↑ Esfacelado ↑ Pálido ↑ Necrótico	↑ Calor ↑ Tumor ↑ Dolor
<b>Exudado:</b> ↑ Si    ↑ No    Tipo <input type="text"/>	<b>Nivel de Exudado:</b> ↑ Bajo    ↑ Moderado    ↑ Alto
<b>Cultivo Úlcera:</b> ↑ Positivo    ↑ Negativo Tipo de Microorganismo <input type="text"/> Antibiograma	<b>WAGNER:</b> <input type="text"/> <b>TEXAS:</b> <input type="text"/>
<b>Signos Rx de Osteomielitis:</b> ↑ Si    ↑ No	

### HISTORIA QUIRÚRGICA

<b>Fecha de la IQ:</b> <input type="text"/>	<b>Localización de IQ:</b> <input type="text"/>
<b>Tipo de IQ realizada:</b> ↑ Legrado    ↑ Amputación ↑ Desbridamiento    ↑ Sesamoidectomía ↑ Osteotomía    ↑ Artrodesis ↑ Artroplastia	<b>Cultivo Óseo Tomado Para:</b> <b>Microbiología:</b> ↑ Si    ↑ No    Tipo de muestra <input type="text"/> <b>Anatomía Patológica:</b> ↑ Si    ↑ No    Tipo de muestra <input type="text"/>
<b>Radiología Preoperatorio (Fecha y Localización):</b> <input type="text"/>	<b>Signos Radiológicos Existentes:</b> ↑ Esclerosis ↑ Osteoporosis ↑ Reacción Perióstica ↑ Secuestros ↑ Involucro

<b>Radiología Partes Blandas:</b> <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Gas <input type="checkbox"/> Calcificación arterial	

**EVOLUCIÓN ÚLCERA + IQ**

<b>Resultados de:</b> Cultivo óseo <input data-bbox="323 772 798 846" type="text"/> Antibiograma <input data-bbox="1034 772 1522 884" type="text"/> Anatomía Patológica <input data-bbox="408 913 951 987" type="text"/>	
<b>Precisa Reintervención Quirúrgica:</b> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
<b>Fecha de IQ:</b> <input data-bbox="408 1249 783 1301" type="text"/>	<b>Localización:</b> <input data-bbox="1126 1220 1522 1272" type="text"/>
<b>Tipo de IQ realizada:</b> <input type="checkbox"/> Legrado <input type="checkbox"/> Amputación <input type="checkbox"/> Desbridamiento <input type="checkbox"/> Sesamoidectomía <input type="checkbox"/> Osteotomía <input type="checkbox"/> Artrodesis <input type="checkbox"/> Artroplastia	
<b>Probing to bone:</b> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	<b>Bordes:</b> <input type="checkbox"/> Sanos <input type="checkbox"/> HQ <input type="checkbox"/> Macerados
<b>Fondo:</b> <input type="checkbox"/> Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado	<b>Signos de Infección:</b> <input type="checkbox"/> Rubor <input type="checkbox"/> Calor <input type="checkbox"/> Tumor

↑ Pálido	↑ Dolor
↑ Necrótico	
<b>Exudado:</b>	<b>Nivel de Exudado:</b>
↑ Si                      ↑ No                      Tipo	↑ Bajo                      ↑ Moderado                      ↑ Alto
<b>Cultivo Ú</b> <input type="text"/>	Tipo de Microorganismo <input type="text"/>
↑ Positivo                      ↑ Negativo	Antibiograma:
<b>WAGNER:</b>	<b>Signos Rx de Osteomielitis:</b>
<b>TEXAS:</b>	↑ Si                      ↑ No
<b>FECHA DE ALTA:</b> <input type="text"/>	
<b>DURACIÓN TRATAMIENTO EN SEMANAS:</b> <input type="text"/>	

**ANEXO 3:**

**REGISTRO DE DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS**

Nº HISTORIA:

FECHA MUESTRA:

LOCALIZACIÓN:

<b>LESIÓN MICROSCÓPICA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Infiltrado inflamatorio		
Linfocitos		
Plasmáticas		
Polinucleares		
Histiocitos		
Infiltrado inflamatorio de predominio		
Mononucleares		
Polinucleares		
Histiocitos		
Purulento		
Granulomatoso		
Necrosis ósea		
Secuestro óseo		
Remodelación ósea		
Fibrosis		
Formación de osteoide		
Afectación de cartílago		
Sinovitis		
Periostitis		
Inflamación del tejido celular subcutáneo		
Fistulización		
Inflamación de la piel		
DIAGNOSTICO:		

