

Estudio bacteriológico de pacientes con pie diabético infectado en el Hospital Arzobispo Loayza

Bacteriologic study of diabetic foot infected at Arzobispo Loayza Hospital

Federico Elguera Falcón¹, José Solís Villanueva², Luis Neyra Arizmendiz³.

RESUMEN	
Objetivos:	Determinar la frecuencia de infección en el pie diabético ulcerado y la sensibilidad antibiótica de los gérmenes aislados.
Métodos:	Estudio descriptivo en pacientes que acuden al programa de pie diabético del Hospital Arzobispo Loayza (HAL) entre junio del 2000 a mayo del 2005. Se aislaron bacterias aeróbicas y se utilizó un antibiograma estándar según la técnica de Kirby-Bauer.
Resultados:	Se estudiaron 95 pacientes y se aislaron 132 gérmenes. Los microorganismos más frecuentes fueron Gram (+), predominando el <i>S. aureus</i> (26,5%). La frecuencia de <i>S. aureus</i> metilino resistente (SAMR) fue 68%. La sensibilidad <i>in vitro</i> a clindamicina y ciprofloxacino fue menor al 30%. Los factores de riesgo para infecciones por Gram (+) y Gram (-) fueron la clasificación de Wagner (grados 1 a 3, OR: 3,11; 95% IC, 1,23 a 7,84) e infección severa respectivamente (OR: 2,75; IC, 1,11 a 6,77). Factores de riesgo para infecciones por Gram (+) metilinoresistentes fueron neuropatía (OR: 8,2; CI, 1,54-43,47) y enfermedad vascular periférica (OR: 2,75; CI 1,11-6,77).
Conclusiones:	La frecuencia de pie diabético infectado fue baja. La frecuencia de SAMR es alta. La sensibilidad de <i>S. aureus</i> a la terapia antibiótica empírica más empleada (ciprofloxacino más clindamicina) es baja. Existen factores de riesgo para infección por gérmenes Gram (+) metilino resistentes.
Palabras clave:	Pie diabético, infección, <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente.
ABSTRACT	
Objectives:	To determine the frequency of diabetic foot's infections and the antibiotic sensibility at Arzobispo Loayza Hospital.
Methods:	A descriptive study on diabetic foot was carried out at Arzobispo Loayza Hospital. Aerobic bacteria were isolated and the Kirby-Bauer method was used.
Results:	95 diabetic patients had infected ulcerations in lower limb. 132 bacteria were isolated. Gram positive aerobic bacteria predominated and the commonest single bacteria isolated was <i>S. aureus</i> (26.5%). Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) was isolated in 68% of the patients. Sensibility among Gram positive and Gram negative bacteria to ciprofloxacin and clindamycin was low. There was association between Wagner's classification and infections due Gram positive bacteria and between severity of infection and the presence of Gram negative bacteria. Risk factors for infection with MRSA were neuropathy and vascular peripheral disease.
Conclusion:	The frequency of diabetic foot's infection was low. The prevalence of MRSA was high. The sensitivity of <i>S. aureus</i> to the empiric antibiotic therapy most employed (ciprofloxacin plus clindamycin) is low.
Key words:	diabetic foot, infection, methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .

INTRODUCCIÓN

El 85% de amputaciones en diabéticos son precedidas por una úlcera y 50-66% de las amputaciones no traumáticas son realizadas anualmente en diabéticos en los Estados Unidos de Norteamérica.¹⁻³

La terapia antibiótica en pacientes con pie diabético infectado debe ser empírica y dirigida contra los

microorganismos que pudieran estar infectando la úlcera y luego orientar la terapia con los resultados obtenidos del cultivo y antibiograma. El aislamiento de gérmenes alcanza más del 90% de los cultivos; incluso aislar más de un microorganismo es la regla (de 2 a 5 gérmenes por herida infectada). Los gérmenes Gram (+) aeróbicos siguen siendo los más frecuentes (70-84%).^{4,5}

¹ Magister en Medicina, Servicio de Medicina Interna Pabellón 4-II, Hospital Arzobispo Loayza, Profesor Universidad Peruana Cayetano Heredia

² Doctor en Medicina, Jefe del Servicio de Endocrinología Hospital Arzobispo Loayza, Profesor Universidad Peruana Cayetano Heredia.

³ Doctor en Medicina, Servicio de Endocrinología Hospital Arzobispo Loayza, Profesor Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Los objetivos del presente trabajo fueron identificar los gérmenes aeróbicos que infectan el pie diabético y determinar la sensibilidad antibiótica en el HAL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de pacientes referidos al programa de pie diabético del HAL, con diagnóstico clínico y bacteriológico de pie diabético infectado. Se incluyeron al estudio cepas aeróbicas aisladas entre el 1 de junio del 2000 al 31 de mayo del 2005. Las muestras de los pacientes fueron obtenidas de las bases de las úlceras luego de ser desbridadas por personal del laboratorio de microbiología en forma aséptica. Se realizó un antibiograma según la técnica de Kirby-Bauer. Las variables fueron procesadas en hoja electrónica del programa SPSS v 12.0. Para los factores de riesgo se utilizó la prueba de chi cuadrado con odds ratio (OR), intervalo de confianza (IC) y nivel de significancia estadística.

RESULTADOS

Se atendió en el programa de pie diabético 2 559 pacientes. En 95 de ellos se aisló gérmenes aeróbicos (3,7%). El promedio de edad de los pacientes fue de $61,7 \pm 11,6$ años y el 66% de los casos correspondió al

género femenino. La duración de diabetes mellitas (DM) fue $10,75 \pm 7,96$ años. El 87,4% de los pacientes tuvo un único episodio infeccioso. Flogosis de describió en 92%, secreción purulenta en 90,8%, neuropatía en 90% y enfermedad vascular periférica en 82,6%. Predominó la escala Wagner 3 (51,4%).

Se identificó 109 infecciones, aislándose 132 bacterias aeróbicas. De los 109 casos de pie diabético infectado, en 80% se aisló un sólo germen. La frecuencia de infecciones de pie diabético fue de 4,26 casos por 100 pacientes. Gram (+) fueron 73 casos (55%) y predominó *S. aureus* (48%). Gram (-) fueron 59 casos (45%) y el más frecuente fue *E. coli* (49%).

La sensibilidad de *S. aureus* para vancomicina, oxacilina y clindamicina fue 100, 32 y 25% respectivamente. La sensibilidad de *Enterobacterias* a imipenem fue del 100% y a ciprofloxacino 24%. La sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem fue del 100% y a ciprofloxacino 30% (Tabla 1).

Existe riesgo de infección por Gram (+) en pacientes con Wagner 1 a 3 (OR 3,11, $p < 0,05$) y riesgo de infección por Gram (-) en pacientes con infección severa (OR 2,75, $p < 0,025$) (Tabla 2). El riesgo de infección por gérmenes Gram (+) resistentes a oxacilina es 8,2 veces en pacientes portadores de neuropatía ($p < 0,001$) y es 6,33 veces en pacientes con enfermedad vascular ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 1. Sensibilidad *in vitro* de los gérmenes Gram (+) y Gram (-) aislados en 109 cultivos de pie diabético infectado en el Hospital Loayza de junio 2000 a mayo 2005

ANTIBIÓTICO	<i>Enterobacterias</i> (48)	<i>P. aeruginosa</i> (11)	<i>S. aureus</i> (35)	<i>Enterococo spp</i> (27)	<i>S. coagulasa</i> (-) (11)
Imipenem	100%	100%	---	---	---
Ceftazidima	88%	66%	---	---	---
Cefoperazona sulbactam	88%	50%	---	---	---
Ceftriaxona	86%	0%	---	---	---
Aztreonam	85%	0%	---	---	---
Amikacina	82%	55%	---	---	---
Ciprofloxacino	24%	30%	22%	12%	11%
Oxacilina	---	---	32%	0%	12%
Vancomicina	---	---	100%	100%	100%
Clindamicina	---	---	25%	0%	10%

Tabla 2. Factores de riesgo para infecciones por Gram (+) y (-) en el Hospital Loayza de junio 2000 a mayo 2005

FACTOR ES DE RIESGO	FRECUENCIA DE INFECCIÓN		ODDS RATIO	95% IC	P
	GRAM (+)	GRAM (-)			
Escala Wagner:					
1 a 3	56	32	3,111	1,234-7,846	0,014
4 a 5	9	16			
Severidad de la infección:					
Severa					
Leve-moderada	10	16	2,750	1,116-6,779	0,025
	55	32			

Tabla 3. Factores de riesgo para infección por Gram (+) resistentes a oxacilina en el Hospital Arzobispo Loayza de junio del 200 a mayo del 2005

FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA		ODDS RATIO	95% IC	P
	RESISTENTE A OXACILINA	SENSIBLE A OXACILINA			
Neuropatía:					
si	41	4	8,20	1,546-43,47	0,006
no	5	4			
Enfermedad vascular:					
si					
no	38	4	6,333	1,239-32,37	0,016
	6	4			

DISCUSIÓN

La población femenina representó la mayoría de casos debido a que nuestro hospital atiende preferentemente a pacientes de este género. El promedio de edad encontrado fue similar a otros estudios.^{2,6-12} La media de duración de enfermedad fue menor a lo reportado por otros.^{2,3,8,13} Esto se debe a que probablemente se está tratando de referir precozmente a todo paciente con DM al programa de pie diabético del HAL. Tuvimos mayor frecuencia de pie diabético Wagner 3 (51,4%) a diferencia de otros autores que hallaron predominio de Wagner 0, 1 y 2 dependiendo del tipo de estudio.^{6,11-14} Contrariamente a lo que reporta la literatura, la mayoría de nuestros pacientes reportaron flogosis y secreción purulenta. Aragón encontró porcentajes menores.¹³ El retraso del paciente en acudir al hospital hace que las infecciones sean más evidentes y con mayores complicaciones; así, la frecuencia de neuropatía se incrementa con la duración de DM y está presente en el 42% de diabéticos luego de 20 años de enfermedad.¹⁵ La neuropatía distal y simétrica en «calcetín» resulta en atrofia muscular con deformaciones y formación de callos. La neuropatía autonómica resulta en alteración de la termorregulación y anhidrosis. La neuropatía estuvo presente en el 90% de nuestros casos similar a los estudios de Martínez⁹ y Villena¹⁶ quienes utilizaron una evaluación electrofisiológica. La enfermedad vascular periférica es también una causa mayor de pérdida del miembro en diabéticos. El diagnóstico precoz de enfermedad vascular se realiza mediante un examen cuidadoso y exhaustivo de la circulación periférica. Nosotros encontramos que el 82,6% de los pacientes eran portadores de enfermedad vascular periférica, porcentaje similar al reportado por Martínez.⁹ Otros autores encontraron menores porcentajes.^{6-8,10,11} Estos resultados a favor de nuestro estudio se explican por el hecho de que en nuestro hospital existe un programa donde se realiza un examen clínico minucioso en cada consulta desde del punto de vista neurológico y vascular para determinar la presencia de neuropatía y enfermedad vascular periférica.

La literatura reporta que se aíslan de 3 a 5 gérmenes por cultivo en los casos de pie diabético infectado.^{1,17} Nosotros encontramos un sólo germen en el 80% de los casos, teniendo un promedio de 1,26 gérmenes aislados por cultivo, similar a lo reportado por otros^{5,18} pero por debajo del promedio; la razón sería el no aislamiento de bacterias anaeróbicas estrictas. Los gérmenes Gram (+) más aislados en este estudio fueron *S. aureus*, seguido por *Enterococo* y *S. coagulans* negativo. En otros estudios predominó el aislamiento de bacterias Gram (-)¹², atribuyéndolo al hecho de haber utilizado antibióticos previamente y tener hospitalizaciones prolongadas.

La resistencia bacteriana se define como la capacidad natural o adquirida por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico. El uso y el abuso de los antibióticos han contribuido en la adaptación de los microorganismos a los desafíos que la naturaleza y el hombre les va poniendo.¹⁹ Cuando comenzó la era antibiótica, hace más de 60 años con el desarrollo de la penicilina, empezó casi inmediatamente la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes por producción de penicilinasas. Esto condujo a la síntesis de penicilinas resistentes a las penicilinasas (metecilina). En los 60's aparecieron cepas resistentes a las mismas, denominadas con el nombre genérico de *S. aureus* metecilino resistentes (SAMR). La resistencia del estafilococo a la metecilina se produce a través de cambios en la proteína enlazadora de penicilinas (PBP) que impiden al antibiótico unirse a su sitio de acción. La resistencia a metecilina equivale a resistencia a las demás penicilinas semisintéticas antiestafilocócicas (nafcilina, oxacilina, cloxacilina). El acrónimo de SAMR ha quedado establecido y es usado por la mayoría debido a su rol histórico. Es importante establecer que de definirse a un estafilococo como resistente a metecilina no se deba considerar a los antibióticos beta lactámicos como alternativa terapéutica aún cuando pudiesen describirse en las pruebas de sensibilidad de disco como activos.^{19,20}

Nosotros demostramos que el *S. aureus* es resistente in vitro a las penicilinas naturales y sintéticas, a las amino

penicilinas (incluidas las asociaciones con inhibidores de beta lactamasa), cefalosporinas de primera a tercera generación, clindamicina, aminoglicósidos y ciprofloxacina. Para oxacilina la resistencia fue del 68%. Hallazgos similares fueron obtenidos previamente en nuestro hospital.^{21,22} Otros lo reportan del 7 al 33%.^{1,12,20,23,24} En otros medios la frecuencia de infección por SAMR se incrementó de 2,4% a 47%.^{25,26} En los hospitales, el *S. aureus* puede diseminarse de paciente a paciente, siendo el vehículo de transmisión el personal hospitalario y los objetos inanimados. El estado de portador de *S. aureus* oxacilino resistente persiste por años en algunos pacientes, garantizando una diseminación de estas cepas una vez que los pacientes vuelven a sus comunidades. Zelaya²⁷ publicó un estudio sobre el estado de portador intrahospitalario, donde demostró que el 62% de las muestras de las fosas nasales y el 47% de muestras de manos resultaron positivas para *S. aureus*. La sensibilidad de los portadores nasales para oxacilina fue del 60%. El factor más importante para la aparición y diseminación de resistencia es el uso excesivo e inapropiado de antibióticos que se venden sin prescripción médica. Otros factores son la falta de diagnóstico etiológico, el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro y de última generación para profilaxis, falta de normas severas que restrinjan su uso indiscriminado y el uso de antibióticos para propósitos veterinarios o agrícolas que producen presión selectiva favorable al crecimiento de organismos resistentes.²³

Para *P. aeruginosa* encontramos 100% de sensibilidad frente a carbapenems, similar a lo reportado por Yi²⁸ y Comegna²⁰. Avellaneda²³ difiere con esos resultados pues encuentra resistencia de 29%. Encontramos menores sensibilidades para ceftazidima, cefoperazona-sulbactam y ciprofloxacina. Similarmente, otros hallaron sensibilidades bajas para ciprofloxacino y ceftazidima.^{20,23,28} En el estudio SENTRY se halló sensibilidad a imipenem de 86%, ceftazidime de 83% y ciprofloxacino de 88%. En las Unidades de Cuidados Intensivos de los Estados Unidos de Norteamérica, la resistencia a ceftazidima es de 34%.²⁶

El tratamiento antibiótico inicial requiere consideraciones cuidadosas sobre el espectro bacteriano a cubrir, toxicidad e interacciones. Una vez que se tengan resultados fiables de los cultivos, el régimen antibiótico inicial puede ser revisado y dirigirse hacia el patógeno aislado.¹ El tratamiento antibiótico está indicado sólo para los pacientes con úlceras que muestren signos de inflamación, o que presenten descarga purulenta o tenga sospecha clínica elevada de osteomielitis.²⁹ El manejo adyuvante debe siempre incluir control glicémico, evitar cargar peso, drenaje, procedimientos de desbridación, y manejo de la isquemia. En este estudio encontramos que ciprofloxacino más clindamicina fue la terapia empírica más utilizada (74,4%), habiendo concordancia entre

esta terapia y la sensibilidad reportada *in vitro* para los gérmenes Gram (+) en el 11% y para los gérmenes Gram (-) en el 32%.

El paciente que acude al Hospital Loayza con pie diabético Wagner 1, 2 ó 3 tiene un riesgo de 3,11 veces de infectarse con bacterias Gram (+) en comparación a pacientes con Wagner 4 a 5. Algunos autores han descrito que las infecciones superficiales agudas (úlceras no complicadas, celulitis) adquiridas en la comunidad y sin tratamiento antibacteriano previo son en su mayoría monomicrobianas, aislándose principalmente *S. aureus*, *Streptococo spp*, *S. coagulasa negativo* y *Enterococos*.^{1,3} Si la úlcera es más profunda y se extiende hasta el tejido celular subcutáneo, antibióticos contra bacterias Gram (-) y anaerobios son adicionados al tratamiento. Nosotros hemos demostrado que las infecciones severas se asocian 2,75 veces más a la presencia de bacterias Gram (-) como agentes causales, tal como lo exponen algunos autores.^{1,17} Asimismo, el riesgo de infección por gérmenes Gram (+) resistentes a oxacilina es 8,2 veces cuando existe neuropatía y 6,33 veces cuando existe enfermedad vascular.

CONCLUSIONES

Encontramos baja frecuencia de infección de pie diabético. La resistencia *in vitro* de *S. aureus* para oxacilina es alta y la sensibilidad a la terapia antibiótica empírica más empleada es baja. La resistencia *in vitro* de *P. aeruginosa* para ceftazidima y ciprofloxacino es alta. Existen factores de riesgo para infecciones por Gram (+) metilino resistentes y Gram (-).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frykberg RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections. *Am J of Surg* 2003; 186/5A: 44S-54S.
2. Tan J, File T. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Ball Clin Rheum* 1999; 13 (1): 149-161.
3. Gerding D. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (suppl 2): S283-8.
4. Ge Y, McDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, et al. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 1032-1035.
5. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard J L et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 710-715.
6. Neyra L. Estudio clínico y metabólico del pie diabético en pacientes de consulta externa en el Hospital Arzobispo Loayza, Lima. Junio 2000-Mayo 2002. Tesis para optar el grado de Magíster en Medicina. Lima. Perú 2003.
7. Cueva JL. Características clínicas del pie del paciente diabético que acude por primera vez al programa del pie diabético del servicio de endocrinología del Hospital Arzobispo Loayza de junio del 2001 a mayo del 2002. Tesis para optar el grado de Médico Cirujano. Lima, Perú, 2002.

8. Medina E, Villena A. Características clínicas del pie diabético. Bol Soc Per Med Int 2000; 13: 3-7.
9. Martínez M. Factores de riesgo para el desarrollo de pie diabético ulcerado en diabéticos tipo 2 que asisten al programa de pie diabético por consultorio externo en el Hospital Arzobispo Loayza durante el período enero-diciembre 2001. Tesis para optar el grado de Médico Cirujano. Lima, Perú, 2002.
10. León O, Chavez M, Garmendia F. Estudio clínico del pie diabético. Rev Med Per 1993; 65: 8-13.
11. Molero G, Cárdenas Y, Bilbao J. Complicaciones tardías en pacientes con diabetes mellitus del Hospital I ESSALUD-Quillabamba-2003. Rev Sem Fac Med Hum-UNSAAC 2003; 22: 55-58.
12. Carvalho C, Neto R, Aragao L, Oliverira M, Nogueira M, et al. Pée diabético: análise bacteriológica de 141 casos. Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48: 398-405.
13. Aragón M. Estudio clínico y epidemiológico de los pacientes atendidos en la unidad de pie diabético entre septiembre de 1999 y febrero del 2000. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. ESSALUD. Tesis para optar el título de especialista de Médico Internista. Lima-Perú 2002.
14. Morales J, Reyes M y Parra I. Complicaciones neurovasculares periféricas en el diabético. Rev Fac Med UNAM 1997; 40 (3); mayo-junio.
15. Boulton A, Kirsner R, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers. N Engl J Med 2004; 351: 48-55.
16. Villena J, Mazeti P, Pimentel R, Aguirre T. neuropatía periférica diabética y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Libro de resúmenes XII Congreso Nacional y XXIV Curso Internacional de Medicina Interna 2002.
17. Shea K. Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. Post Grad Med 1999; 106: 85-94.
18. Bowler P, Davies B. The microbiology of infected and non infected leg ulcers. Intern J Dermat 1999; 38: 573-578.
19. Valdez LM. Resistencia antibiótica. Rev Med Hered 2003; 14 (4); 155-157. Comegna M, Guzmán M, Carmona O, Molina M, Grupo Colaborativo del Grupo Venezolano de Resistencia Bacteriana. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela. Nuevos hallazgos. Bol Soc Venez Microb 2000; 20(1):58-63.
20. Sanchez L, Carrillo L, Quispe V, Godoy A. Resistencia antibiótica de estafilococos en el HAL de Lima, Perú. Bol SPEIT 1998; 5: 9-10.
21. Velasquez J, Lizaraso F, Wong W, Alfaro C, Véliz JL, et al. Vigilancia de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la oxacilina-vancomicina y patrones de coresistencia. Rev Soc Per Med Int 2002; 15: 184-189.
22. Avellaneda J, Pecho E. Estudio de la resistencia a los antimicrobianos en el Centro Médico Naval de enero a diciembre del 2000. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Lima, Perú. 2001.
23. Mendoza CA, Velásquez R, Mercado L, Ballón J, Maguiña C. Susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* sensible, con sensibilidad «BORDERLINE» y resistentes a meticilina. Rev Med Hered 2003; 14: 181-185.
24. Ayliffe G. The progressive intercontinental spread of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997; 24 (suppl 1):S74-9.
25. Kaye K, Fraimow H and Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Infect Dis Clin NA 2000; 14 (2):293-311.
26. Zelaya L, Zelaya JL, Miranda U, Guillermo JJ, Hernández D. Portadores intrahospitalarios de *Staphylococcus aureus* y sensibilidad a los antimicrobianos. Rev Per Enf Inf Trop 2001; 1:16-20.
27. Yi A, Echevarria J, Llanos F. Vigilancia epidemiológica de la susceptibilidad de las bacterias Gram negativas a aminoglicósidos. Bol Soc Per Med Int 1997; 10: 46-51.
28. Lipsky B, Berendt a, Deery H, Embil J, Joseph W, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.

Dirección para correspondencia:

elguera_2001@yahoo.com