

Tratamiento de las infecciones graves del pie diabético en régimen de monoterapia con piperacilina-tazobactam

Carlos Esteban¹
 José M. Callejas²
 Alberto Martorell³
 Carlos Lisbona¹
 Rosa Lerma¹

¹Médico Adjunto
²Jefe de Servicio
³Jefe Clínico
 Servicio de Angiología
 y Cirugía Vascular
 Hospital Universitari
 Germans Trias i Pujol

Correspondencia:
 Carlos Esteban
 Hospital Universitari
 Germans Trias i Pujol
 Ctra. Del Canyet, s/n
 08916 Badalona

Resumen

Introducción: Las infecciones del pie en la población diabética tienen una elevada incidencia. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y seguridad de piperacilina-tazobactam en 26 pacientes en régimen de monoterapia para el tratamiento de infecciones graves que requieren hospitalización.

Métodos: Los sujetos son evaluados clínicamente (mediante examen físico y analítico) y microbiológicamente (mediante muestras de cultivo recogidas de zonas profundas de las lesiones) al inicio, a los tres días y al final del tratamiento.

Resultados: Se ha obtenido una respuesta clínica favorable en el 96% (24/26) de los casos. Se ha aislado el microorganismo responsable en el 88% (23/26) de los casos, siendo el germen más frecuente *S. aureus*. La respuesta microbiológica ha sido favorable en el 73%. Dos casos han padecido efectos secundarios en forma de diarrea leve.

Conclusiones: Piperacilina-tazobactam es un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de infecciones graves en pies de pacientes diabéticos.

Palabras clave: Pie diabético. Celulitis. Arteriopatía diabética. Absceso. Piperacilina-tazobactam.

Summary

Introduction: Foot infections in the diabetic population have a high incidence. The objective of this study is to evaluate the effectiveness and safety of piperacilina-tazobactam in 26 patients under a monotherapy treatment for severe infections. All of them require hospitalization.

Methods: The subjects are evaluated clinically (through physical and analytical exams) and microbiologically (through culture samples collected from the deep areas of the ulcers) at the start, after three days and at the end of the treatment.

Results: The results have been positive in 96% (24/26) of the cases. The pathogen organism has been isolated in 88% (23/26) of the cases, happening to be *S. aureus* the most frequent germ. In 73% of the cases the microbiological result has been positive. Two cases have suffered side effects such as diarrhea.

Conclusions: piperacilina-tazobactam is an effective and safe drug for the treatment of severe infections on feet of diabetic patients.

Key words: Diabetic foot. Cellulitis. Diabetic arteriopathy. Abscess.

Introducción

La prevalencia de la Diabetes Mellitus (DM) en España se estima entre el 2,8 y el 3,2 % de la población, correspondiendo un 10% a DM tipo 1 y un 90% a DM tipo 2.

La incidencia de DM es de 10-12 nuevos casos/100.000 personas sanas-año para la DM tipo 1 y de 60-150 nuevos casos/100.000 personas sanas-año para la DM tipo 2.

La prevalencia del pie diabético es del 8-13%. El término pie diabético engloba una serie de alteraciones clínicas de base etiopatogénica neuropática e inducidas por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático se produce lesión y/o ulceración del pie¹.

Estos datos nos dan una idea de la frecuencia con la que el Cirujano y/o el Cirujano Vascular se encuentran con esta patología, que es de difícil manejo y en muchas ocasiones de consecuencias graves para el paciente que la sufre.

Ante una infección de la piel y/o partes blandas en el pie de un paciente diabético, el paso inicial, aparte de eventuales desbridamientos quirúrgicos en los casos que sean necesarios, es la instauración de un tratamiento antibiótico efectivo.

Hay que tener en cuenta las variaciones que se producen en la flora habitual a consecuencia del déficit de oxigenación de los tejidos con microangiopatía y los trastornos tróficos producidos por la neuropatía. Esto añadido a la dificultad de penetración del antibiótico motivado por las variaciones del pH tisular y por los insuficientes niveles plasmáticos conseguidos

Tabla 1.
Escala de Wagner:
clasificación clínica
de las lesiones del pie
diabético

Grado 0	Pie clínicamente normal pero "pie de riesgo"
Grado 1	Úlcera superficial sin afectar al tejido celular subcutáneo. Celulitis superficial
Grado 2	Úlcera profunda no complicada sin osteomielitis
Grado 3	Úlcera profunda complicada con osteomielitis y/o absceso
Grado 4	Gangrena necrotizante limitada (digital,talón)
Grado 5	Gangrena extensa

Tabla 2.
Evaluación clínica

Favorable	Curación	desaparición de los signos de infección durante 5 días consecutivos
	Mejoría	mejora en 3 de los signos de infección
Desfavorable	Recaída	mejoría inicial seguida de empeoramiento.
	Fracaso	ausencia de respuesta con persistencia de los signos de infección.
	No evaluable	suspensión del tratamiento, infección de origen vírico o fúngico

Tabla 3.
Evaluación microbiológica

Erradicación	eliminación de los microorganismos originales.
Presunta erradicación	mejoría clínica pero no se pueden aislar microorganismos.
Persistencia	los microorganismos están presentes.
No valorable	por suspender el tratamiento.
Colonización	aparición de un nuevo microorganismo, distinto del original durante el tratamiento, sin manifestaciones clínicas de infección.
Recaída	reaparición del mismo patógeno una vez cesado el tratamiento.
Reinfección	aparición de un nuevo patógeno una vez cesado el tratamiento.

debido a la micro y macroangiopatía nos obliga a ser especialmente cuidadosos con la elección de los antibióticos.

Material y métodos

Presentamos un estudio prospectivo, observacional no randomizado con el objetivo de evaluar la efica-

cia y la seguridad de piperacilina/tazobactam en el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas en pacientes diabéticos en pauta de monoterapia.

Los sujetos han sido incluidos en el protocolo de estudio de forma aleatoria durante tres meses, cuando eran ingresados en nuestro servicio, por este motivo casi todos los pacientes presentaban lesiones grado 2 o 3 de Wagner (Tabla 1).

Hemos analizado de forma prospectiva 26 pacientes diabéticos con infecciones de piel y partes blandas. La edad media ha sido de 63,2 años (rango 39-82) y la distribución en cuanto al sexo ha sido de 23 hombres (88,5%) y 3 mujeres (11,5%).

De los 26 pacientes estudiados, 23 presentaban lesiones graves clasificadas como grados 2 o 3 de Wagner. Además, uno presentaba una fascitis necrotizante en la pierna, otro una celulitis y otro una infección de herida quirúrgica.

En todos los casos se ha realizado una evaluación clínica al 3º día y al final del tratamiento y microbiológica al 1º, 3º día y al final del tratamiento. También se ha prestado especial atención a la aparición de efectos secundarios.

La evaluación clínica se ha realizado en base a si ha sido favorable o no teniendo en cuenta la siguiente clasificación (Tabla 2). En casos de evolución favorable se han considerado dos categorías; curación o mejoría. Para considerar mejoría tiene que haber una mejora en por lo menos tres de los signos de infección. Consideramos signos de infección al calor, dolor, eritema, cantidad de supuración, hipersensibilidad, fluctuación, linfangitis, fiebre y recuento leucocitario periférico. En caso de evolución desfavorable se han considerado: recaída, fracaso, o no evaluable.

La evaluación microbiológica ha sido clasificada en siete categorías (Tabla 3).

A los pacientes se les ha administrado piperacilina/tazobactam 4/0,5 gr cada 8 horas, endovenoso diluido en suero salino fisiológico durante 10 minutos. En los casos en que ha sido necesario se ha adecuado la dosis a la función renal. En ningún caso se ha administrado otro antibiótico concomitante.

Resultados

Se ha aislado el microorganismo causante de la infección en el 88% de los casos (23/26), siendo la infección monomicrobiana en el 73% (19/26). El

microorganismo hallado más frecuentemente ha sido el *S. aureus* con un 34,6% (9/26), seguido de *S. agalactie* y *Pseudomonas* (Tabla 4).

El número medio de días de tratamiento ha sido de 8,2 (rango 4-22).

Solamente un paciente de los 26 presentó fiebre que fue el que presentó una fascitis necrotizante. Ocho presentaron leucocitosis que desapareció antes del tercer día de tratamiento en 4 y más tarde en otros cuatro.

Se obtuvo una respuesta clínica favorable al final del tratamiento en el 92% (24/26). Hubo dos fracasos clínicos, uno en el que no se consiguió aislar el germen causal, y otro en el que se aisló *Pseudomonas spp* inicialmente aunque los cultivos fueron negativos al final del tratamiento.

Microbiológicamente se ha conseguido la erradicación en el 54% (14/26). Se ha considerado presunta erradicación en el 19% (5/26). Ha habido un 11% (3/26) de persistencias, de los cuales uno era un *S. epidermidis* y en los otros dos no se aisló el germen. Hemos considerado colonización en el 15% (4/26). Si consideramos como efecto microbiológico favorable los casos de erradicación y de presunta erradicación obtenemos un 73% (19/26) de casos favorables. Solamente en un caso ha sido necesario suspender el tratamiento y cambiar por otro antibiótico por persistencia en el cultivo del 3º día de *Pseudomonas*, que tras la realización de antibiograma resultó ser una *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

Por lo que respecta a la seguridad del fármaco, hay que destacar que solamente hemos hallado como efectos secundarios dos casos de diarrea leve que no han obligado a retirar el tratamiento.

Discusión

Es de sobras conocido y ampliamente refrendado en la literatura que los pacientes diabéticos presentan un retraso en sus procesos de cicatrización. A este hecho contribuyen factores plasmáticos y tisulares. Esto hace a los pacientes diabéticos especialmente susceptibles a las infecciones².

Además hay que tener en cuenta que la evolución de estas lesiones sobretodo cuando se asocia un componente neuropático y/o angiopático muy avanzado puede ser extremadamente rápida y acabar en amputaciones de mayor o menor grado.

Microorganismo	Número de casos	Porcentaje (%)
<i>S. aureus</i>	9	35%
<i>S. agalactie</i>	3	11,5%
<i>S. epidermidis</i>	1	4%
<i>S. pogenes</i>	1	4%
<i>Pseudomonas spp</i>	3	11,5%
<i>Enterobacter spp</i>	1	4%
<i>Clostridium spp</i>	1	4%
Polimicrobiana	4	15%
Cultivo negativo	3	11,5%

Tabla 4.
Tipo de microorganismo aislado

Todo ello obliga a la instauración precoz de antibioticoterapias lo más efectivas posibles. Los protocolos para la profilaxis de la infección en los pies diabéticos estaban formados clásicamente por dos o más antibióticos.

En nuestro estudio hemos podido observar como la instauración de una pauta de monoterapia puede ser altamente efectiva; hasta un 73% de erradicación microbiológica y un 92% de éxito clínico.

Creemos que a estos buenos resultados han contribuido una serie de factores de los que hay que destacar en primer lugar el elevado porcentaje de casos de infección monomicrobiana (88%) comparado con otras series. Es necesario recoger las muestras de cultivo de la zona profunda de la úlcera ya que está demostrado que la flora es diferente en la superficie y en la profundidad debido a la colonización propia de la piel. Incluso algunos autores hablan de hacer un pequeño desbridamiento del fondo de la úlcera antes de recoger el cultivo.

En cuanto a la distribución de los gérmenes causales hemos encontrado infección monomicrobiana en el 73% de los casos, superior a la media de las series publicadas, siendo el *S. aureus* el responsable del 35% de los casos³. Este hecho se debe probablemente a una cuidadosa obtención de las muestras.

En nuestro estudio hemos evaluado exclusivamente el tratamiento endovenoso. Por considerar todos los casos como infecciones graves. En la mayoría de los casos una vez finalizado el tratamiento no hemos considerado necesario pasar a una pauta de tratamiento oral a pesar de que algunos autores recomiendan el tratamiento endovenoso inicial para conseguir rápidamente unos niveles plasmáticos elevados y posteriormente continuar con un tratamiento oral^{4,5}.

Consideramos que el espectro de acción de piperacilina-tazobactam utilizado en régimen de monoterapia

cubre los gérmenes que habitualmente producen infecciones en el pie de los diabéticos; siendo un antimicrobiano eficaz y seguro^{6,7}.

Bibliografía

1. Marinel-lo J, Blanes JI, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez J. Consenso sobre pie diabético. *Angiología*. Vol XLIX. No 5. Sept-Oct 1997.
2. Carrenque Chaves GA, Grupo andaluz-valenciano de infecciones quirúrgicas (GAVIQ). Eficacia de la monoterapia con piperacilinatazobactam en infecciones de piel y partes blandas. *Cir Esp* 2000;68:552-6.
3. Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncanson FP, Norden CW. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Aug 1993, p 1580-6.
4. Gómez J. Las infecciones del pie diabético: Un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Esp Quimioterap*. Sept 1994; vol 7 (3):191-4.
5. Barberán J, Gomis M. Pie del diabético: un camino hacia la amputación que puede evitarse. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:190-6.
6. File TM, Tan JS. Treatment of skin and soft-tissue infections. *American Journal of Surgery*. Vol 169 No 5a(suppl) May 1995 27s-33s.
7. File TM, Tan JS. Efficacy and safety of piperacillin-tazobactam in skin and soft tissue infections. *Eur J Surg* 1994; Suppl 573:51-5.