



MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES EN LAS
INFECCIONES DE ÚLCERAS DE ORIGEN
ARTERIAL Y MIXTAS EN LA POBLACIÓN DE LA
PROVINCIA DE CASTELLÓN

Blanca Orobitg Domenech
Septiembre 2015

Tutor:
Carlos Minguez Gallego
Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina
Interna. Hospital General de Castellón.

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
1. Introducción	5
2. Objetivo	8
3. Hipótesis	8
4. Estado de la cuestión	8
5. Metodología	11
5.1. Diseño del estudio	11
5.2. Sujetos: criterios de inclusión y exclusión	12
5.3. Variables a estudio.....	12
5.4. Recogida de variables	13
5.5. Análisis de datos	14
5.6. Definiciones	15
5.7. Dificultades y Limitaciones	15
6. Plan de trabajo	16
7. Aspectos éticos a tener en cuenta	16
8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles	17
9. Resultados	17
9.1. Datos obtenidos.....	17
9.2. Análisis e interpretación de los resultados	18
9.3. Consideraciones finales	20
9.4. Recomendaciones para futuras investigaciones	20
Bibliografía	21
Anexos	23
Anexo 1 (tablas)	
Anexo 2 (figuras)	
Anexo 3 (imágenes)	

RESUMEN

Introducción:

La etiología de las úlceras cutáneas es variada, incluso desconocida con frecuencia. La infección es la complicación más frecuente y se caracteriza por la presencia de signos clínicos tanto locales como sistémicos. El tratamiento de las úlceras debe abordarse de manera multidisciplinar, incluyendo curas locales con toma de muestras adecuadas para cultivo, antibioterapia empírica según la estratificación de la gravedad y antecedentes del paciente y valoración quirúrgica. Una vez obtenido el resultado de los cultivos, la terapia antimicrobiana deberá ser dirigida y con menor espectro. Éste estudio pretende analizar los tipos de microorganismo más frecuentes en las úlceras de origen arterial y mixtas en el servicio de cirugía vascular del Hospital general de Castellón.

Métodos:

Se realizó un estudio observacional, de pacientes incluidos en una cohorte prospectiva que presentaban infección de las úlceras de sus miembros inferiores. Se analizaron las variables epidemiológicas y microbiológicas de los sujetos del estudio y de los factores asociados a la infección, mediante análisis bivariante y métodos de regresión lineal.

Resultados:

Se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la variable cultivo recogido con escobillón positivo los siguientes parámetros: DM, ERC y tipo de úlcera en el estudio bivariante. Sin embargo ninguna de ellas fue factor pronóstico independiente en el estudio multivariante.

Conclusiones:

La mayoría de los pacientes estudiados eran varones, menores de 65 años y diabéticos. El grupo de microorganismos más frecuentemente presente en las úlceras estudiadas fue Gram negativo. Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron los β -lactámicos de espectro extendido.

Palabras clave: úlcera arterial, úlcera mixta, aspirado percutáneo, diabetes mellitus, pie diabético, isquemia arteria.

ABSTRACT

Background:

The etiology of skin ulcers is varied, even frequently unknown. Infection is the most common complication and it is characterized by the presence of local and systemic clinical signs. The treatment of ulcers must be addressed in a multidisciplinary manner, including local cures with sample-takings suitable for cultivation, empirical antibiotic therapy according to the stratification of the severity and history of the patient and surgical examination. After obtaining the results of the cultures, antimicrobial therapy should be directed and with a narrower spectrum. This study aims to analyze the most frequent types of microorganism in ulcers with arterial and/or mixed origin in the vascular surgery service of the General Hospital of Castellon.

Methods:

An observational study of patients included in a prospective cohort, with infected ulcers in their lower limbs, was performed. The epidemiological and biological variables of the study subjects were analyzed -as well as the infection-associated factors- using bivariate analysis and lineal regression methods.

Results:

The following parameters were statistically significantly associated with the culture variable obtained or collected with a swab: DM, ERC and type of ulcer in the bivariate study. However none of them were independent prognostic factors in the multivariate analysis.

Conclusions:

Most of the patients were male, under the age of 65 and diabetics. The group of microorganisms most frequently present in the analyzed ulcers were the Gram negative. The most frequently used antibiotics were the broad-spectrum β -lactams.

Keywords: arterial ulcers, mixed ulcers, percutaneous aspiration, diabetes mellitus, diabetic foot, ischemic artery.

1.INTRODUCCIÓN

Las úlceras vasculares isquémicas y mixtas son las úlceras crónicas (UC) más frecuentes, afectando fundamentalmente a pacientes que suelen tener una enfermedad de base no controlada (diabetes, hipertensión, insuficiencia venosa)¹. El resto de UC pueden englobarse dentro de un grupo misceláneo que incluye a las úlceras neoplásicas, infecciosas, inmunológicas, iatrogénicas, metabólicas, etc. Todas ellas van asociadas a una morbimortalidad importante, y precisan de atención médica, antibioterapia, curas locales e intervenciones quirúrgicas. Su manejo requiere un diagnóstico precoz, toma de muestras para cultivo de la úlcera si es preciso, selección de tratamiento antibiótico adecuado (empírico al inicio y dirigido posteriormente), valoración quirúrgica y curas locales.

El manejo va a depender de la presencia de infección. La combinación de la isquemia y la infección siempre hace necesario un tratamiento urgente, ya que "el tiempo es el tejido"¹³. En pacientes con gangrena húmeda o absceso, la úlcera debe ser desbridada inmediatamente, posponiendo la revascularización a la resolución del proceso infeccioso. En pacientes con gangrena seca sin celulitis primará la revascularización.

La consideración de infección está determinada por criterios clínicos y no microbiológicos, ya que la presencia de gérmenes en los cultivos puede denotar colonización pero no necesariamente infección. Por tanto, no deberán tomarse muestras para cultivos si la sospecha de infección es baja o si ésta es leve y no hay riesgo de microorganismos resistentes. La biopsia tisular y la aspiración percutánea son las técnicas más adecuadas para la toma de muestras. La mayoría de las infecciones son polimicrobianas² y los gérmenes implicados dependen de la extensión de la afectación.

Es importante evaluar la gravedad para conocer el pronóstico y tomar decisiones como la necesidad de hospitalización, elección de tratamiento y valoración quirúrgica. Para ello es recomendable que cada úlcera del pie sea examinada para detectar la presencia de infección, neuropatía y/o isquemia¹³. La IDSA (*Infectious Diseases Society of America*)¹ creó una clasificación clínica (Tabla 1) en la que se definieron cuatro niveles de gravedad en función de la extensión de los signos inflamatorios, la profundidad de los tejidos afectados y la presencia de toxicidad sistémica.

La antibioterapia es necesaria e inicialmente empírica. La elección de la pauta varía en función de la gravedad de la infección y de los antecedentes del paciente. No hay evidencias que avalen la superioridad de un régimen antibiótico sobre otro a la hora de prevenir la amputación, resolver la infección o acelerar la curación de la úlcera. Es importante dirigir y estrechar el espectro antibiótico una vez que se reciba el resultado de los cultivos de la herida. Se mantendrá el tratamiento hasta la resolución de los signos de infección pero no hasta el cierre total de la úlcera^{3,4}.

En el caso de infecciones leves suelen estar causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* si no ha habido tratamiento antibiótico previo. Si hay antecedentes de infección por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SAMR) o existe alta prevalencia de colonización-infección por este germen, habrá que incluir tratamiento antibiótico específico. Pueden ser tratadas de manera ambulatoria durante 1-2 semanas.

En las infecciones moderadas es necesaria una cobertura antibiótica de amplio espectro para cocos grampositivos y bacilos gramnegativos (BGN). Los gérmenes anaerobios no suelen estar presentes en las infecciones leves-moderadas y, cuando lo están, simplemente con el desbridamiento y la limpieza de la herida se consigue su eliminación. Si existe necrosis o isquemia importante, la pauta antibiótica deberá incluir cobertura para anaerobios. La hospitalización suele ser necesaria, al menos inicialmente, para el tratamiento parenteral y la valoración quirúrgica. La duración del tratamiento antibiótico no suele exceder las 2-3 semanas.

Por último en las infecciones graves es precisa la hospitalización y obligada la cobertura antibiótica de anaerobios y gérmenes resistentes. Es recomendable por tanto la antibioterapia parenteral de amplio espectro. Si la respuesta es favorable puede hacerse un tratamiento secuencial tras recibirse el resultado de los cultivos hasta completar 2-3 semanas de antibióticos. Si precisa intervención quirúrgica y la zona de infección ha sido reseca en su totalidad, se completará el tratamiento con un ciclo corto de antibióticos por vía oral durante una semana tras la intervención. La intervención quirúrgica para las infecciones moderadas o graves es probable que disminuya el riesgo de amputación mayor¹³.

Todos los pacientes con infección grave y en la mayoría de los casos con infección moderada requerirán valoración quirúrgica. Será precisa la intervención

urgente si cursan con absceso, gas en tejidos profundos, necrosis, gangrena o fascitis necrotizante. Si existe tejido no viable o afectación ósea o articular, el desbridamiento será preciso pero se puede demorar. Además, habrá que considerar la necesidad de una revascularización y/o amputación en los pacientes con isquemia arterial asociada.

La recogida de muestras de buena calidad para un estudio microbiológico entraña una gran dificultad. La muestra debe tomarse de una zona representativa de la infección y en cantidad adecuada y evitando, en lo posible, la contaminación con la microbiota normal. Se recomienda obtener la muestra antes de iniciar un tratamiento antibiótico empírico⁵ y únicamente de aquellas lesiones que presenten signos clínicos de infección, que se estén deteriorando o que no cicatricen después de un periodo de tiempo largo.

La toma de muestras debe precederse de la limpieza y desinfección del área de la toma. En heridas abiertas, se recomienda eliminar el material necrótico y los tejidos desvitalizados y lavar a chorro con suero salino estéril. Se recomienda tomar muestra de tejido viable infectado y no de restos superficiales. La biopsia o la muestra obtenida por aspiración percutánea son las mejores desde el punto de vista microbiológico⁶. Permiten realizar estudios cuantitativos, muy útiles a la hora de determinar el momento óptimo para realizar un injerto cutáneo o suturar una herida abierta. Aunque, en general, no se recomienda tomar muestras superficiales mediante escobillón, es un método sencillo, barato, no invasivo y conveniente para la mayoría de las heridas abiertas. Se ha cuestionado en base a que la microbiología de la superficie de la herida puede no reflejar exactamente lo que ocurre en profundidad, y que pueden aislarse microorganismos de la microbiota comensal del individuo e incluso microorganismos patógenos que no participan en la infección^{7,8}. Sin embargo, dado que la mayoría de las heridas están colonizadas con microorganismos de origen endógeno, cualquier microorganismo presente en la profundidad de la herida es muy probable que también esté en la superficie.

2.OBJETIVO

2.1.Objetivo principal

Conocer los microorganismos más frecuentes en las infecciones de úlceras de origen arterial y mixtas en la población de la provincia de Castellón.

2.2.Objetivos secundarios

Conocer:

- los factores de riesgo que influyen en las úlceras de origen arterial y mixtas infectadas
- el grupo de antibióticos más frecuentemente utilizados

3.HIPÓTESIS

“Los microorganismos más frecuentes en las infecciones de úlceras de origen arterial y mixtas son los Gram positivos y el factor de riesgo que más influye en su tórpida evolución es la diabetes mellitus”.

4.ESTADO DE LA CUESTIÓN

En los últimos años se ha investigado sobre los microorganismos más prevalentes en las infecciones de úlceras de origen arterial y mixtas, y sobre los factores de riesgo que influyen en las úlceras infectadas.

Astudillo B, Cruz M, del Prado L, et al⁹ con su estudio quisieron evaluar las características de los pacientes ingresados en el Hospital Bella Vista en Mayagüez con un diagnóstico de úlcera de la piel infectada, los microorganismos más comunes recuperados, y sus patrones de sensibilidad a los antimicrobianos.

Se seleccionaron todos los pacientes dados de alta con el diagnóstico de úlcera de piel infectada a partir del 1 de enero al 31 de diciembre del 2012. Se extrajeron las siguientes variables: sexo, edad, estancia hospitalaria, las condiciones mórbidas, los antibióticos utilizados, los microorganismos identificados y la sensibilidad de los microorganismos a los diferentes antimicrobianos. Las tasas de prevalencia se calcularon para diferentes condiciones y diferentes microorganismos. El uso de antibióticos empíricos se describió y se comparó con la sensibilidad antimicrobiana de

los microorganismos. La población de estudio consistió en 98 sujetos (54% mujeres, 46% hombres). La edad media fue de 71 años de edad, con un 71% de los sujetos mayores de 65 años de edad. Las tasas de prevalencia de la diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, la hipertensión y la osteomielitis fueron 74,5%, 74,5%, 79,6% y 17,5% respectivamente. El antibiótico que se usa con mayor frecuencia fue piperacilina-tazobactam (PTZ). Los organismos que se encuentran con mayor frecuencia en cultivos fueron Staphylococcus (37,8%), distribuidos de 20,4% resistente a la meticilina y 17,3% sensible a la meticilina, seguido de E. coli (30,6%), Streptococcus (29,6%) y Pseudomonas (27,6%). La mayoría de los microorganismos fueron sensibles a PTZ. Hubo una mayor prevalencia de la osteomielitis en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Saltoglu N, et al¹⁰ realizaron un estudio observacional para evaluar los factores predictores significativos de pérdida de las extremidades en los pacientes con diabetes, que complican las infecciones de la piel y tejidos blandos. Se incluyeron pacientes consecutivos con infección del pie diabético de 17 centros en Turquía, entre mayo de 2011 y mayo de 2013.

En total, se incluyeron 455 pacientes con pie diabético. La mediana de edad fue de 61 años, el 68% eran hombres, el 65% de los pacientes fueron hospitalizados, 52% de los pacientes había utilizado antibióticos en el último mes, y 121 (27%) tenían osteomielitis. De los 208 microorganismos aislados, 92 (44,2%) fueron cocos Gram-positivos y 114 (54,8%) eran bacilos gramnegativos (BGN). El BGN más común fue Pseudomonas; el segundo fue Escherichia coli, con un 33% β -lactamasas de espectro extendido. Se encontraron especies de Staphylococcus resistentes a la meticilina en el 14% (29/208). Las amputaciones se realizaron en 126/455 (28%) pacientes, 44/126 (34%) de ellos eran amputaciones mayores. En el análisis multivariante, los factores predictores significativos de pérdida de las extremidades eran, el sexo masculino (OR 1,75; IC del 95%: 1,04 a 2,96, p 0,034), la duración de la diabetes > 20 años (OR 1,9; IC del 95% 1.18 a 3.11, p 0.008), úlcera infectada vs celulitis (OR 1,9; IC del 95% 1.11 a 3.18, p 0,019), antecedentes de enfermedad vascular periférica (OR 2; IC del 95% 1.26 a 3.27, p 0.004), retinopatía (OR 2,25; IC del 95% 1.19 a 4.25, p 0,012), la tasa de sedimentación globular > 70 mm / h (OR 1,6; IC del 95%: 1,01 a 2,68, p 0,05), y la

infección con BGN (OR 1,8; IC del 95%: 1.8 a 3.2, p 0,02). El análisis multivariado reveló que, además de los factores de riesgo conocidos, como el sexo masculino, la duración de la diabetes > 20 años, úlceras infectadas, antecedentes de enfermedad vascular periférica y retinopatía, la detección de BGN fue un predictor significativo de la pérdida de una extremidad.

Malone M, Lau NS, White J, et al¹¹ estudiaron el impacto de la diabetes mellitus (DM) y otras comorbilidades sobre la duración de la estancia y los costos en los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) ingresados en una unidad de cirugía vascular. Para ello realizaron estudio retrospectivo entre enero de 2011 y julio de 2012 a un hospital terciario de referencia en Sydney. Se incluyeron pacientes con EAP confirmada con o sin DM que requiere ingreso hospitalario por un diagnóstico de claudicación, dolor en reposo, úlceras / gangrena e infección, que requirieron intervención quirúrgica. Se exploraron asociaciones entre duración de la estancia, procedimiento quirúrgico y el grupo relacionado con el diagnóstico hospitalario.

Fueron identificadas 568 admisiones: 292 con EAP y 276 admisiones con EAP asociada a DM. La estancia media hospitalaria para los pacientes con EAP fue $10 \pm 13,7$ días frente a $15 \pm 18,2$ días para EAP+DM ($p < 0,01$; intervalo de confianza del 95% 2,7-8,0). La duración de la estancia y los costos fueron mayores en los pacientes con EAP+DM al someterse a una amputación mayor ($37 \pm 13,7$ días, US \$ 42,236; $p < 0,01$). El análisis de varianza indicó que los mejores predictores de la duración de la estancia fueron la presencia de DM, la cirugía de bypass, la amputación, la enfermedad renal crónica (ERC) estadio V, infección, y la admisión de emergencia. Con éste análisis se pone de manifiesto el impacto de la diabetes en pacientes con EAP, tanto clínica como económicamente.

Lim T, et al¹² realizaron un estudio de cohorte prospectivo observacional que tuvo como objetivo determinar el perfil microbiológico de las úlceras crónicas de miembros inferiores en pacientes ambulatorios. Participaron 39 pacientes con úlceras de miembros inferiores de más de 1 mes de evolución, que acudían al ambulatorio. Se obtenían muestras con escobillón y con biopsia (punch) de cada una de las úlceras. La edad media fue de 68,7 años. Las úlceras venosas fueron más comunes (51%) seguido de úlceras arteriales (13%), úlceras en personas con diabetes que tienen la enfermedad

arterial (13%), úlceras no especificadas (13%) y las úlceras en las personas con diabetes (10%). Los organismos más comunes fueron *Staphylococcus aureus* (38-44%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (26-28%). Los resultados obtenidos de la biopsia y del escobillón fueron concordantes en 18 (46%), tuvieron al menos un organismo en común en 10 (26%) y no tenía concordancia en 11 (28%). El análisis histológico no mostró ningún caso de malignidad. El área de la úlcera fue significativamente menor después de 2 meses de tratamiento ($p 0,047$). Las úlceras venosas tuvieron el mejor resultado a los 2 meses, mientras que las personas con diabetes y enfermedad arterial tuvieron mala evolución. Se llegó a la conclusión de que la concordancia entre los resultados de la biopsia y del escobillón era pobre; pero a pesar de ello se recomienda la biopsia en el entorno terciario.

En los estudios encontrados aparecen tanto Gram positivos como Gram negativos en las úlceras infectadas, sin coincidir en una predominancia clara de unos sobre otros. No aparece un elevado porcentaje de *Staphylococcus* resistente a metilicina, ni de β -lactamasas de espectro extendido. Como factor de mal pronóstico de las úlceras vasculares destaca una larga evolución de la diabetes.

El control intensivo de la diabetes, incluyendo la glucemia y el control de la agregación de plaquetas, tratamiento de la hipertensión y la dislipidemia, así como las medidas higiénicas, disminuye las complicaciones vasculares a largo plazo¹³. La preservación de la extremidad, y poder evitar la amputación, es sin duda un objetivo a largo plazo de la terapia¹⁴.

5.METODOLOGÍA

5.1.Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, de pacientes incluidos en una cohorte prospectiva. Se realiza un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas y microbiológicas de los sujetos del estudio y de los factores asociados a la variable respuesta.

5.2. Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestreo).

Se incluirán consecutivamente a todos los nuevos pacientes ingresados con el diagnóstico de úlceras de origen isquémico o mixto en el servicio de Cirugía Vascular del Hospital General de Castellón durante un periodo de tres meses.

Como criterios de exclusión se establecen aquellos pacientes que presentan una lesión necrótica seca, las úlceras de origen venoso y aquellos pacientes intervenidos con mala evolución del lecho quirúrgico.

El número de casos en el área durante el periodo de estudio determinó el tamaño de la muestra. Se recogió una muestra de 29 pacientes en total.

5.3. Variables a estudio

La variable principal de estudio es el microorganismo causante de la infección de las úlceras de origen arterial y mixtas en nuestro hospital. Teniendo en cuenta el protocolo que se sigue en nuestro hospital.

El resto de variables independientes que se analizan son:

Variables cuantitativas:

- **Edad**
- Duración del ingreso en el hospital

Variables cualitativas:

- **Sexo: Mujer vs Hombre**
- Alergia a farmacos: si vs no
- Hábito tabáquico: si vs no
- **HTA: si vs no**
- Hipercolesterolemia: si vs no
- **Diabetes: si vs no**
- Tiempo de evolución de la diabetes: < 10 años vs >10 años
- Control diabético (Hemoglobina glicosilada): buen control vs mal control
- ACV: si vs no
- Cardiopatía isquémica: si vs no
- **Enfermedad renal: si vs no**

- **Tipo de úlcera: úlcera mixta (neuropatía diabética e isquemia arterial) vs úlcera por enfermedad arterial periférica**
- Índice tobillo-brazo: <0,9 vs >0,9
- **Neuropatía diabética: si vs no**
- Tratamiento antibiótico previo al ingreso: si vs no
- Amputación previa: si vs no
- Cultivo de la muestra con escobillón el día del ingreso: si vs no
- Cultivo de la muestra con aspirado percutáneo el día del ingreso: si vs no
- **Tipo de tratamiento antibiótico pautado durante el ingreso: beta-lactámicos y quinolonas**
- Cultivo posterior al tratamiento antibiótico: si vs no
- Diagnóstico de osteomielitis al alta: si vs no

5.4. Recogida de variables

Se solicitan muestras de exudado de las úlceras, a través de aspirado percutáneo y/o escobillón.

Para la realización de aspiración percutánea el material necesario son gasas, guantes, solución salina al 0,9%, jeringa, aguja intramuscular y medio de transporte para bacterias aerobias-anaerobias. Se retira el apósito y se limpia la úlcera con solución salina al 0,9%. Realizar la punción a través de la piel íntegra periulceral, manteniendo la aguja y la jeringa con una inclinación de 45 grados acercándose a la pared de la lesión. Se recomienda aspirar un volumen de muestra de entre 1 y 5 ml. En procesos no supurados, preparar la jeringa con 0,5 ml de solución salina al 0,9%, inyectar y aspirar. Una vez obtenida la muestra, expulsar el aire que pueda haber en la jeringa, protegiendo el extremo del capuchón de bioseguridad con una gasa impregnada en alcohol para eliminar el riesgo de aerosoles. A continuación, desinfectar la superficie de la goma del vial con el medio de transporte para bacterias aerobias-anaerobias con povidona yodada al 10%, dejándola actuar durante 3 minutos. Se debe enviar la muestra rápidamente al laboratorio, preferiblemente en las 2 horas posteriores a la toma, y si el transporte se demora, mantener a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo no superior a 24 horas. Como método alternativo, se puede retirar la aguja y tapar el cono de la jeringa con un tapón (nunca con una aguja encapuchada) y enviar así al laboratorio.

Para la realización del frotis de la lesión mediante escobillón se necesitan Gasas, guantes, solución salina al 0,9%, escobillón, preferiblemente de alginato (con medio de transporte tipo Stuart, Amies u otro medio de transporte para anaerobios). Se retira el apósito y se limpia la úlcera con solución salina al 0,9%. Desbridar si es preciso. Rechazar el pus para el cultivo. Colocar el escobillón sobre el borde de la úlcera, deslizándola sobre los dedos con movimientos rotatorios de izquierda a derecha y de derecha a izquierda. Se recorren los extremos de la herida en sentido descendente, según las agujas del reloj, abarcando diferentes puntos en los bordes de la herida, seleccionando aquellos puntos de tejido viable donde los signos de infección sean más evidentes y evitando las zonas con tejido necrótico. Se debe introducir la torunda dentro de un tubo con el medio de transporte adecuado. La muestra se envía al laboratorio, preferiblemente en las dos horas posteriores a la toma y, si el transporte se demora, mantener a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo no superior a 24 horas.

Los antecedentes personales se obtuvieron de la hoja de urgencias del día del ingreso, y los que no aparecían se preguntaron el día de la toma de la muestra.

Tras la salida del antibiograma se comprobó en la hoja de tratamiento el antibiótico seleccionado por el cirujano para el tratamiento de la úlcera.

El tipo de úlcera viene determinada por el valor de índice tobillo brazo que indica enfermedad arterial periférica y la neuropatía diabética comprobada mediante el monofilamento.

Para las variables de hemoglobina glicosilada, índice tobillo-brazo, cultivo posterior al tratamiento antibiótico, osteomielitis, duración del ingreso se recurrió al programa informático MIZAR donde se recogieron los datos de laboratorio, microbiología, radiodiagnóstico e informe de alta.

Todas éstas variables se incluyeron en una base de datos específica para éste estudio.

5.5. Análisis de datos

Se realiza el análisis estadístico con el programa estadístico SPSS 15 para Windows. En primer lugar se realiza un análisis descriptivo de las variables, en segundo lugar se realiza un estudio bivariante para ver si los pacientes que tenían cultivo recogido con escobillón positivo o negativo había diferencias entre ellos. Finalmente se llevó a cabo un estudio multivariante con las variables significativas del estudio

bivariante. Para las variables cuantitativas se comprobó si seguían una distribución normal mediante el test W de Shapiro-Wilk.

5.6. Definiciones

-*Hipertensión*: (TA \geq 140/90).

-*Hipercolesterolemia*: colesterol total >250 mg/dl, en pacientes diabéticos valores de colesterol >200 mg/dl.

-*Diabetes*: en dos determinaciones glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucosa en la sangre a las 2 horas ≥ 200 mg/dl.

-*Tiempo de evolución de su diabetes*: mayor de 10 años (la incidencia acumulativa de enfermedad vascular periférica es 15% a los 10 años de evolución y aumenta hasta 45% a los 20) o menor o igual a 10 años.

-*Control diabético según la última Hb glicosilada del último año*: buen control (Hb glicosilada menor de 6,5) o mal control (Hb glicosilada mayor o igual a 6,5).

-*ACV(accidente cerebro vascular)*: antecedente previo de ICTUS isquémico o hemorrágico o/y AIT

-*Cardiopatía isquémica*: antecedente previo de infarto agudo de miocardio o angor.

-*Enfermedad renal*: creatinina mayor de 1.5 mg/dl

-*ITB(índice tobillo brazo)* $<0,9$ (isquemia) o $>0,9$

5.7. Dificultades y Limitaciones

El tamaño muestral es pequeño respecto al calculado. Para calcular el tamaño muestral se coge referencias de trabajos o experiencias similares. En un estudio reciente se propone estimar el porcentaje de infecciones de úlceras por *Staphylococcus aureus* de un centro. Se calcula el tamaño de la muestra para un porcentaje de infecciones por *Staphylococcus aureus* del 40% (se ha estimado datos similares en estudios previos), para una precisión de estimación del 4 % y para un nivel de confianza del 95 %. Se utiliza el programa EpiDat, obteniéndose un tamaño muestral de 577 pacientes mucho mayor a nuestra muestra. Por ésta razón, los intervalos de confianza que se hallan en el estudio estadístico el valor inferior dista mucho del valor superior, por lo que es una limitación muy importante en la interpretación de los resultados. Por tanto, sería conveniente alargar el periodo de inclusión.

Otra limitación importante es que no siempre se puede recoger muestra por aspiración percutánea dadas las características de la úlcera. Si la lesión es húmeda, pero poco exudativa éste tipo de recogida produce más lesión en el área ulcerada.

Cada aspirado tiene una dilución diferente entre 1 a 5 ml por lo que representa una dificultad para el microbiólogo a la hora contabilizar el resultado.

Al ser un estudio observacional no se influye en la decisión del cirujano vascular a la hora de elegir la pauta antibiótica.

6.PLAN DE TRABAJO

Se revisa cada día los ingresos nuevos, se seleccionan las úlceras de pie diabético y las úlceras por isquemia arterial crónica. Se informa a los pacientes de la recogida de muestras para determinar si hay infección y de qué tipo es, para adecuar el tratamiento al microorganismo correspondiente.

Una vez recogidas las muestras con escobillón y con aspirado percutáneo se solicitan los volantes de microbiología para su cultivo. Se bajan las muestras directamente a microbiología, en el menor tiempo posible.

Se pone en marcha el protocolo de cultivo consensuado para el presente estudio, mediante contaje semicuantitativo en 4 estrias en placa de Chocolate Poliv (PVX) en medio de CO2 diseñado para facilitar el crecimiento de microorganismos exigentes, bacterias Gram-positivas y todas las especies encontradas en muestras de origen clínico, excepto microorganismos anaeróbios; placa Chromagar para la determinación de enterobacterias, enterococo y E. coli (éste medio facilita el crecimiento del microorganismo potencialmente patógeno en 24 horas) y Kana-Vanco Schaedler con disco de metronidazol en atmósfera de anaerobios de 2 a 3 días

Tras pasadas 48 horas de cultivo, se revisa y si es positivo se pauta el tratamiento antibiótico en función del antibiograma.

7.ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA

El presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los sujetos estudiados.

8.APICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS O PREVISIBLES

El poder conocer, por una parte, los microorganismos más prevalentes causante de la infección de las úlceras vasculares en la provincia de Castellón, permite estudiar resistencias propias del área y poder compararlas con otras ciudades; además de determinar el tipo de antibiótico adecuado para dicha infección. Por otra parte, analizar qué factores de riesgo influyen más directamente sobre la evolución de la úlcera es muy importante para poder actuar sobre ellos.

9.RESULTADOS

9.1.Datos obtenidos. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Se incluyeron un total de 29 pacientes, 23 fueron varones (79,3%) y 6 mujeres (20,7%).

La edad media de la muestra fue 65,07 años con una desviación típica de 12,48, una edad mínima de 41 años y una edad máxima de 90 años. La distribución de la variable fue normal según el test W de Shapiro-Wilk (Figura 1).

Los datos en cuanto a los antecedentes personales fueron: pacientes menores de 65 años 15 (51,7%) y mayores de 65 años 14 (48,3%); pacientes que padecían alguna alergia a medicamentos 8 (27,6%) y no alérgicos 21 (72,4%); hipertensión arterial padecida por 18 pacientes (62,1%) y no hipertensos 11 (37,9%); hipercolesterolemia presente en 15 pacientes (51,7%) y no presente en 14 de ellos (48,3%); fumadores 9 (31%) y no fumadores 20 (69%); ACV previo en 3 pacientes (10,3%) y sin antecedentes ACV en 26 (89,7%); DM en 20 pacientes (69%), y sin DM 9 (31%) (Figura 2); cardiopatía isquémica en 6 pacientes (20,7%) y no presente en 23 (79,3%); enfermedad renal crónica en 9 pacientes (31%) y no presente en 20 (69%); amputación previa en 13 pacientes (44,8%) y no amputación previa en 16 (55,2) (Figura3), presencia de antibiótico al ingreso fueron 18 (62,1%) y sin tratamiento antibiótico al ingreso fueron 11 (37,9%) (Figura 4).

Respecto a los datos de diagnóstico fueron: tiempo de evolución de la diabetes, 9 de los 29 no presentaban diabetes y de los que sí que tenían (n=20), 12 pacientes referían una evolución de mayor de 10 años (60%) y 8 menor o igual a 10 años (40%);

control de la diabetes según hemoglobina glicosilada, de los 20 pacientes que padecían DM 16 (80%) presentaban un mal control y 4 (20%) un buen control; tipo de úlcera, 20 (69%) úlcera mixta y 9 (31%) isquémica (Figura 5); ITB no se realizó o no salió valorable en 16 pacientes porque el índice estaba calcificado (55,2%) y en el resto de pacientes (n=13), 9 (69,2%) tenían un ITB menor o igual a 0,9 y 4 (30,8%) tuvieron un ITB mayor de 0,9; la neuropatía estuvo presente en 19 pacientes (65,5%), y no presente en 10 (34,5%) ; osteomielitis en 3 pacientes (10,3%) y libres de osteomielitis en 26 (89,7%). Se recogió la muestra con escobillón en todos los pacientes 29 (100%) y con aspirado en 14 (48,3%). Los resultados de los cultivos con escobillón fueron: 11 negativos (37,9%), 18 positivos (62,1%), en los que en 8 crecieron Gram negativos (44,4%), en 4 Gram positivos (22,2%) y 6 fueron cultivos polimicrobianos (33,3). En los cultivos de las muestras recogidas con aspirado no se recogió muestra en 15 pacientes (51,7%) y en los que se pudo recoger 14 (48,3%), 5 fueron negativos (35,7%) y en los positivos 4 crecieron Gram negativos (28,6%), en 2 Gram positivo (uno de ellos multiresistente)(14,3%) y en 3 polimicrobianos (21,4%).

Respecto al tratamiento antibiótico no se pautó en 11 pacientes (37,9%), y se trató a 18 (62,1%), utilizando en 12 casos beta-lactámicos (66,7%) y en 6 casos quinolonas (33,3%).

Tras el tratamiento antibiótico no se extrajo nueva muestra con escobillón en 17 pacientes (60,7%), y en los demás casos 5 pacientes dieron negativo (17,9%), 6 positivo (21,4%) y hubo un exitus a consecuencia de las complicaciones de sus múltiples patologías de base.

La mediana de la estancia media hospitalaria de la muestra fue de 15 días (Amplitud intercuartil 17,5). La distribución de la variable fue no normal según el test W de Shapiro-Wilk.

9.2. Análisis e interpretación de los resultados.

Análisis **bivariante** de los factores asociados con los resultados positivos y negativos de las muestras extraídas con escobillón.

Se comparó los resultados positivos y negativos del escobillón entre las variables de sexo (hombres vs mujer), edad mayor o menor de 65 años y los que presentaban o no alergia a medicamentos, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, ACV, cardiopatía isquémica, amputación previa, osteomielitis, mayor o menor tiempo de evolución de la

diabetes, buen o mal control de la diabetes e ITB mayor, igual o menor a 0,9, sin encontrar resultados estadísticamente significativos. En los casos en los que la frecuencia salió baja se utilizó el estadístico exacto de Fisher, dado el bajo número de muestra.

Sin embargo sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables mostradas en la Tabla 2.

En nuestra muestra el 91% de los pacientes que presentaban DM tenían un cultivo recogido con escobillón positivo. Mientras que sólo el 9% de los no diabéticos tenían cultivo positivo, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el estadístico exacto de Fisher, $p=0,053$, $OR=8$, IC 95% [0,838-76,365]

Con respecto a la enfermedad renal crónica en nuestra muestra el 91% de los pacientes sin ERC presentaron un cultivo recogido con escobillón positivo frente al 9% de los pacientes con ERC con cultivo positivo, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa. Éstos resultados se pueden explicar porque los pacientes nefrópatas están más controlados y consumen más antibióticos que los que no padecen dicha enfermedad. Se utilizó el estadístico exacto de Fisher, $p=0,053$, $OR=0,125$, IC 95% [0,013-1,193]

En el caso del tipo de úlcera (isquémica vs mixta) en nuestra muestra los pacientes con úlcera mixta tenían más cultivos positivos (91%) frente a las úlceras que sólo eran isquémicas, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el estadístico exacto de Fisher, $p=0,053$, $OR=8$, IC 95% [0,838-76,365]

Como comentario final cabe destacar que tanto la DM, la ERC como el tipo de úlcera parecen influir en que el cultivo recogido con escobillón sea positivo o negativo.

Los pacientes con neuropatía también presentaron más cultivos positivos que los que no presentaban úlcera neuropática, siendo ésta diferencia casi significativa ($p=0,06$). Éste resultado coincide con lo obtenido en el caso de los diabéticos y no diabéticos, ya que existe más neuropatía en diabéticos.

En el análisis **multivariante** se incluyeron las variables DM, ERC y se excluyó la neuropatía y el tipo de úlcera con la intención de evitar la colinealidad. Ni la DM, ni la ERC se comportaron como factores pronósticos independientes de la variable que nosotros consideramos como infección (resultado de escobillón positivo). Esto puede ser debido al bajo número de la muestra. (Tabla 3)

9.3.Consideraciones finales

Con nuestro análisis observamos que la mayoría de los pacientes estudiados eran varones, menores de 65 años y diabéticos. La estancia media hospitalaria de la muestra fue de 15 días, que se puede explicar por el elevado número de intervenciones quirúrgicas de las úlceras (amputaciones). Se observó un elevado porcentaje de amputaciones previas (44,8%). Un 62,1% de los pacientes ingresaban con antibiótico pautado previamente, y probablemente como consecuencia de ello, el grupo de microorganismos más frecuentemente presente en las úlceras estudiadas fue Gram negativo, en lugar de ser polimicrobiano como aparece en otros estudios.

A priori parece que con las muestras recogidas con escobillón podemos orientar el tratamiento, sin necesidad de recoger las muestras con aspirado percutáneo, que es una técnica más costosa.

El grupo de antibióticos más frecuentemente utilizados fueron los β -lactámicos, más concretamente, los de espectro extendido (tazocel y carbapenem). Éstos análisis coinciden con lo obtenido en otros estudios realizados sobre el tema tratado.

Se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la variable cultivo recogido con escobillón positivo los siguientes parámetros: DM, ERC y tipo de úlcera. Sin embargo ninguna de ellas fue factor pronóstico independiente.

9.4.Recomendaciones para futuras investigaciones

Para futuras investigaciones sería muy interesante analizar la rentabilidad de extraer las muestras con escobillón frente aspiración percutánea, ampliando el número de muestra para así obtener más resultados estadísticamente significativos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. E. Ruiz Blasco, P. Martín Peral, et al. Protocolo de tratamiento de úlceras cutáneas y pie diabético. *Medicine*. 2014; 11(55):3296-9
2. Lipsky BA, Berendt AR, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:132-73.
3. Peters EJ, Lavery LA, Urbancic V, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28:142-62.
4. Hinchliffe RJ, Valk GD, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24:119-44.
5. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med*. 2001; 18(10): 822-7.
6. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnostico microbiologico de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(9): 579-86
7. Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin N Am*. 2013; 97:911-46.
8. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C. DASIDU Steering Group. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23(4): 341-7

9. Astudillo B, Cruz M, del Prado L, et al. Profile of patients admitted with infected skin ulcers at Bella Vista Hospital Mayagüez. *Bol Asoc Med P R.* 2013; 105(3):29-35
10. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(7):659-64
11. Malone M, Lau NS, White J, et al. The effect of diabetes mellitus on costs and length of stay in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2014;48(4):447-51
12. Lim T, Mwipatayi B, Murray R, et al. Microbiological profile of chronic ulcers of the lower limb: a prospective observational cohort study. *ANZ J Surg.* 2006;76(8):688-92.
13. Lepäntalo M, Apelqvist J, C. Setacci, et al. Chapter V: Diabetic Foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011; 42(2): 60–74
14. P. Chan, W. Stuart et al. New Reporting Standards Are Required to Assess the Impact of Vascular Intervention on Patients with Diabetic Foot Ulceration. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2015; 50: 139-140

ANEXO

Anexo 1

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL PIE DIABÉTICO (según IDSA)

Clasificación clínica de la infección del pie diabético según la IDSA (Infectious Diseases Society of America)

Manifestaciones clínicas de la infección	Gravedad
No síntomas ni signos de inflamación	No infección
Presencia de 2 signos o más de inflamación (pus, eritema, dolor, edema, calor o induración)	Leve
Celulitis/edema \leq 2 cm alrededor de la úlcera	
Infección limitada a la piel y tejido celular subcutáneo superficial	
Sin complicaciones locales ni enfermedad sistémica	
Infección en paciente sin afectación sistémica y estable metabólicamente, con \geq 1 de los siguientes criterios: celulitis > 2 cm, linfangitis, absceso profundo, gangrena, afectación muscular, tendinosa, articular u ósea	Moderada
Infección en paciente con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, hiperglucemia grave)	Grave

Modificada de Lipsky BA, et al².

Tabla 2 VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL ANÁLISIS BIVARIANTE

	N	Escobillón -	Escobillón +	p	OR	IC95%
No DM	9 31%	8 44,4%	1 9,1%	0,053	8	0,838 – 76,365
DM	20 69%	10 55,6%	8 90,9%			
	N	Escobillón -	Escobillón +	p	OR	IC95%
No ERC	20 69%	10 55,6%	10 90,9%	0,053	0,125	0,013-1,193
ERC	9 31%	8 44,4%	1 9,1%			
Tipo de úlcera	N	Escobillón -	Escobillón +	p	OR	IC95%
Isquémica	9 31%	8 44,4%	1 9,1%	0,053	8	0,838 – 76,365
Mixta	20 69%	10 90,9%	10 90,9%			

Tabla 3 VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO MULTIVARIANTE

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a adm	1,976	1,193	2,740	1	,098	7,211
aerc	-1,976	1,193	2,740	1	,098	,139
Constante	-1,538	1,103	1,945	1	,163	,215

Anexo 2

Figura 1

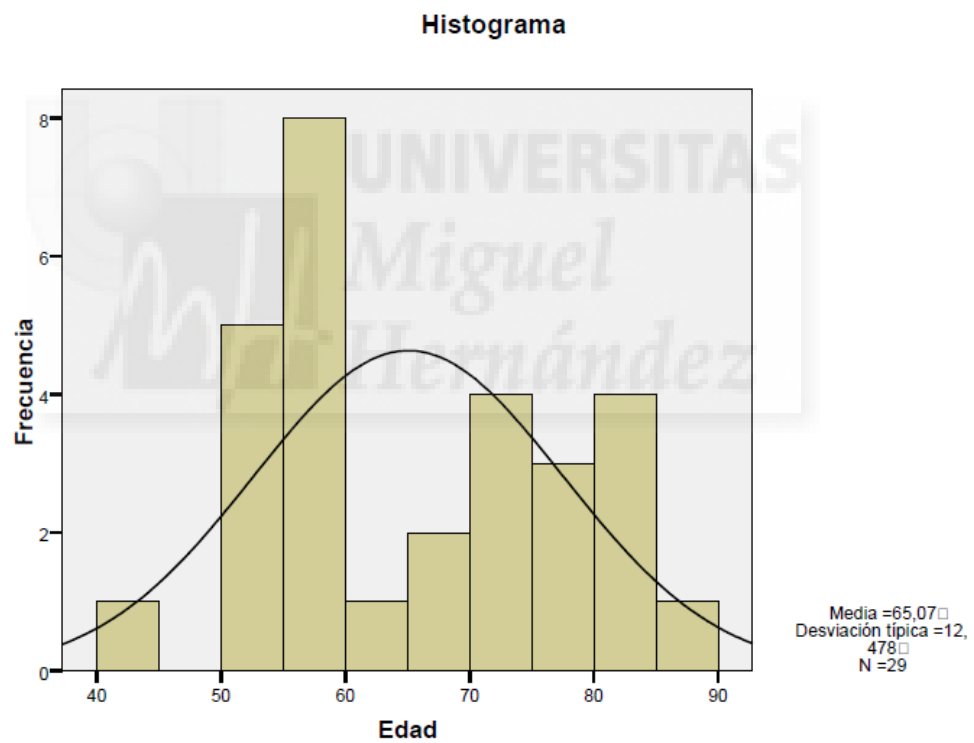
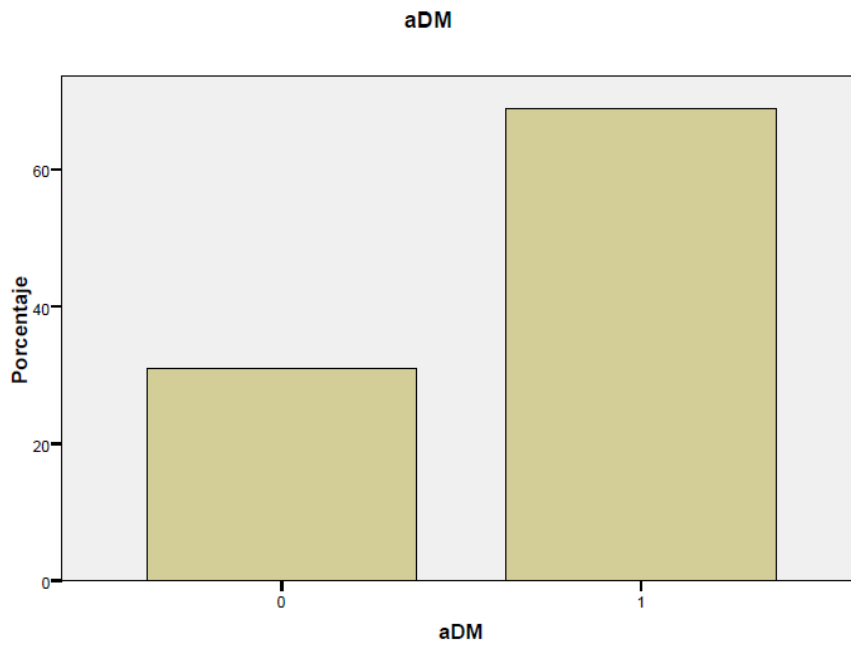
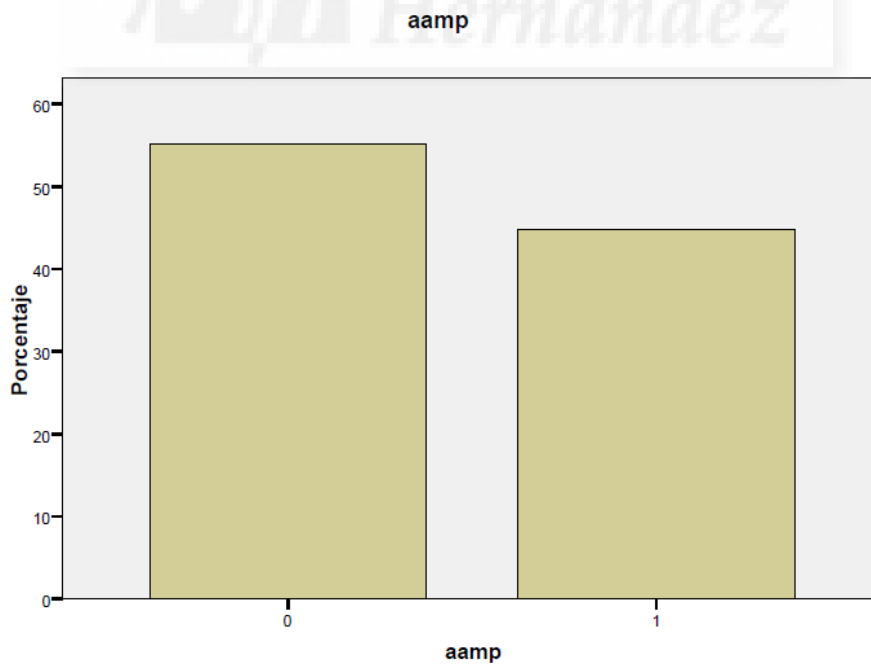


Figura 2



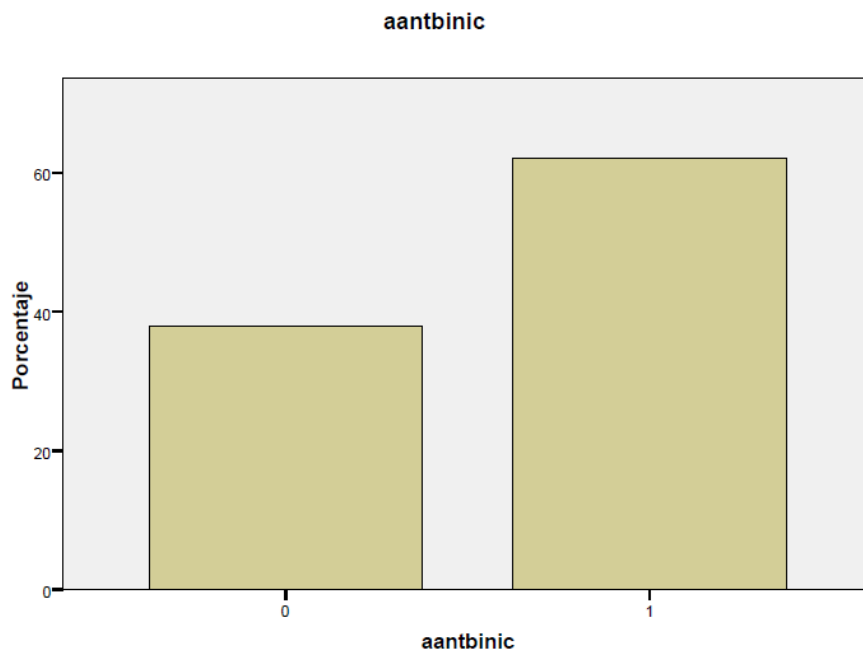
0= no diabéticos; 1= diabéticos

Figura 3



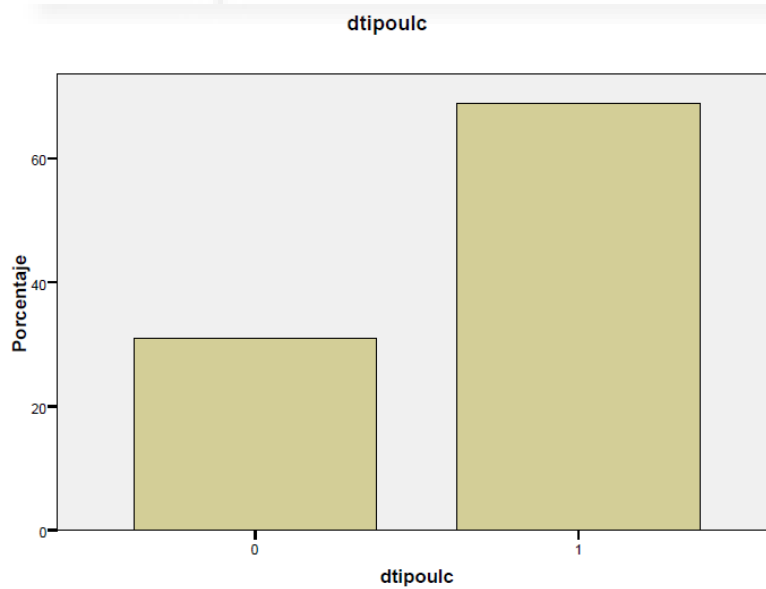
0= no amputación previa; 1=amputación previa

Figura 4



0= no antibiótico al ingreso; 1=antibiótico al ingreso

Figura 5



0=isquémica; 1= mixta

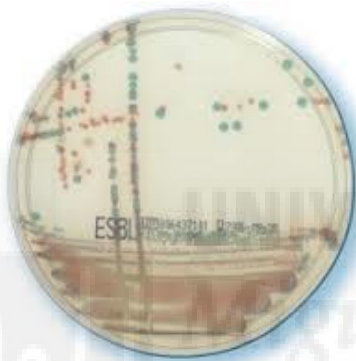
Anexo 3

Placas de cultivo

- Placa de Chocolate Poliv (PVX)



- Placa Chromagar



Medio de transporte para cultivo de escobillón



Aspiración percutánea



Monofilamento para valorar neuropatía