

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGIA



EFICACIA DE LOS NUEVOS ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO.

AUTOR: Ibáñez Gutes, Faustina

Nº expediente: 547

TUTOR: Ballestas Paya, Juan José

Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Área de farmacología

Curso académico 2016-2017

Convocatoria de Septiembre

AGRADECIMIENTOS.

A la primera persona que se lo quiero agradecer es a mi tutor Juan José Ballestas, que sin su ayuda y conocimientos no hubiese sido posible realizar este trabajo.

A mis padres, por haberme proporcionado la educación y lecciones de vida, por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se consigue.

A mis compañeros de clase y amigos, Itamar Iglesias, Alberto Martínez y Begoña Muñoz, con los que he compartido grandes momentos, por estar siempre a mi lado y por su apoyo incondicional.



INDICE.

1. ABREVIATURAS.....	pág. 4-5
2. RESUMEN/ABSTRACT.....	pág. 6-7
3. INTRODUCCION.....	pág. 8
3.1. Epidemiología.....	pág. 8
3.2. Etiopatogenia.....	pág. 8
3.3. Fisiopatología.....	pág. 9
3.4. Etiología.....	pág. 9
3.5. Tratamiento antibiótico.....	pág. 10-13
4. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	pág. 13
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	pág. 14
5.1. Criterios de inclusión.....	pág. 14
5.2. Criterios de exclusión.....	pág. 14
5.3. Estrategia de búsqueda.....	pág. 15-17
5.4. Diseño estudio.....	pág. 17-18
6. RESULTADOS.....	pág. 19-26
7. DISCUSION.....	pág. 26-30
8. CONCLUSIONES.....	pág. 31
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	pág. 32-34

1. ABREVIATURAS.

1. ACO Amoxicilina-ácido clavulánico oral.
2. AS Ampicilina-sulbactam.
3. BGNA Bacilos gram negativos anaerobios.
4. BLEE Betalactamasas de espectro extendido.
- B CGPA Cocos gram positivos anaerobios.
6. DC Doble ciego.
7. DP Daptomicina.
8. EC Ensayos clínicos.
9. ECAs Ensayos controlados aleatorizados.
10. H Humanos.
11. ICPPB Infecciones complicadas de piel y partes blandas.
12. IMC Imipenem-cilastatina.
13. IPD Infección pie diabético.
14. IV Administración intravenosa.
15. M Metaanálisis.
16. MESH Medical Subject Heading.
17. m-ITT Población por intención de tratar modificada.
18. PD Pie diabético.

19. PT Piperacilina-tazobactam.
20. RV Revisión sistémica.
21. SARM Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente.
- 22 S. aureus Staphylococcus aureus
- 23 VO Administración vía oral.



2. RESUMEN.

Introducción: La mayoría de las infecciones del pie diabético requieren tratamiento con antibióticos sistémicos, desafortunadamente su frecuente utilización puede provocar enmascaramiento de los procesos infecciosos, resistencias bacterianas, fracaso terapéutico, recidivas y efectos adversos; estos factores deben tomarse en cuenta para evitar un tratamiento empírico inadecuado. La falta de desarrollo de nuevos antibióticos y el alarmante incremento de éstas resistencias, ha obligado a la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar su eficacia.

Objetivo: Determinar la efectividad del uso de nuevos antibióticos contra las infecciones del pie diabético; y comprobar si un tipo de antibiótico es mejor que otro.

Material y métodos: Se realizó la búsqueda de artículos científicos en PubMed y The Cocharane Library. Se confecciono un modelo de recolección de datos para comparar los resultados de los 9 artículos incluidos.

Resultados: Los análisis de los resultados fueron comparables en términos de la edad, sexo, eficacia tanto en respuesta clínica como microbiológica y efectos adversos.

Conclusión. Los estudios no demuestran que algún tipo de antibiótico sistémico se asocie a mejores resultados en la resolución clínica y microbiológica en las infecciones del pie diabético, pero sí que pueden mejorar los resultados si se administran de forma racional.

Palabras clave: pie diabético, antibióticos, tratamiento sistémico, terapia antibiótica y eficacia.

ABSTRACT.

Introduction: Most diabetic foot infections require treatment with systemic antibiotics; unfortunately, their frequent use may lead to masking of infectious processes, bacterial resistance, therapeutic failure, relapses and adverse effects; These factors must be taken into account to avoid inappropriate empirical treatment. The lack of development of new antibiotics and the alarming increase of these resistances has forced the search for new therapeutic strategies to improve its effectiveness.

Objective: To determine the effectiveness of the use of new antibiotics against diabetic foot infections. And check if one type of antibiotic is better than another.

Material and methods: We searched for scientific papers in PubMed and The Cocharane Library. A data collection model was compiled to compare the results of 9 included articles.

Results: Analyzes of results were comparable in terms of age, sex, efficacy in both clinical and microbiological response and adverse effects.

Conclusion. Studies do not demonstrate that some type of systemic antibiotic is associated with better clinical and microbiological resolution in diabetic foot infections, but they can improve the results if administered in a rational manner.

Key words: diabetic foot, antibiotics, systemic treatment, antibiotic therapy and efficacy.

3. INTRODUCCION.

La diabetes mellitus es considerada la enfermedad del siglo XXI, tanto por su alta morbilidad y mortalidad asociada a sus complicaciones, siendo la causa más frecuente de hospitalización con estancias prolongadas (25%), generalmente por infecciones superficiales y profundas. Una de sus complicaciones crónicas es el pie diabético (PD), el cual se define como cualquier lesión de localización inframaleolar que se presenta en un paciente diabético de tipo 1 o 2, el cual en muchas ocasiones pueden desarrollar úlceras de origen isquémico o neuropático, sobre las que se pueden desarrollar infecciones graves poniendo en peligro la extremidad y la vida del paciente.¹⁰

3.1. Epidemiología.

El 15% de los pacientes diabéticos van a sufrir a lo largo de su vida una infección en el pie, con una incidencia anual del 1-4%.¹¹ De éstos, el 40% desarrollará una infección leve, el 30% moderada y el restante 30% severa.¹²

3.2. Etiopatogenia.

La principal patogenia en el PD es la úlcera, como consecuencia de la neuropatía diabética, provocando un pie insensible y deformado, alterando a su vez la marcha, desarrollando hiperqueratosis, donde se concentra la presión plantar, provocando una herida por un pequeño traumatismo que favorecerá la colonización por un microorganismo y la posterior infección.¹³

3.3. Fisiopatología.

Esquemáticamente, existen tres tipos de estados patológicos que determinan la presencia y evolución de las alteraciones en el PD: los *factores predisponentes* (neuropatía, vasculopatía) que dan lugar a un pie vulnerable de alto riesgo de presentar una lesión; los *desencadenantes* (traumatismo mecánico) que producen una úlcera o necrosis; y por último unos factores *agravantes* que determinan el pronóstico de la extremidad e incluyen la infección que provoca daño tisular extenso y la isquemia retrasa la cicatrización.¹¹ (Figura 1)

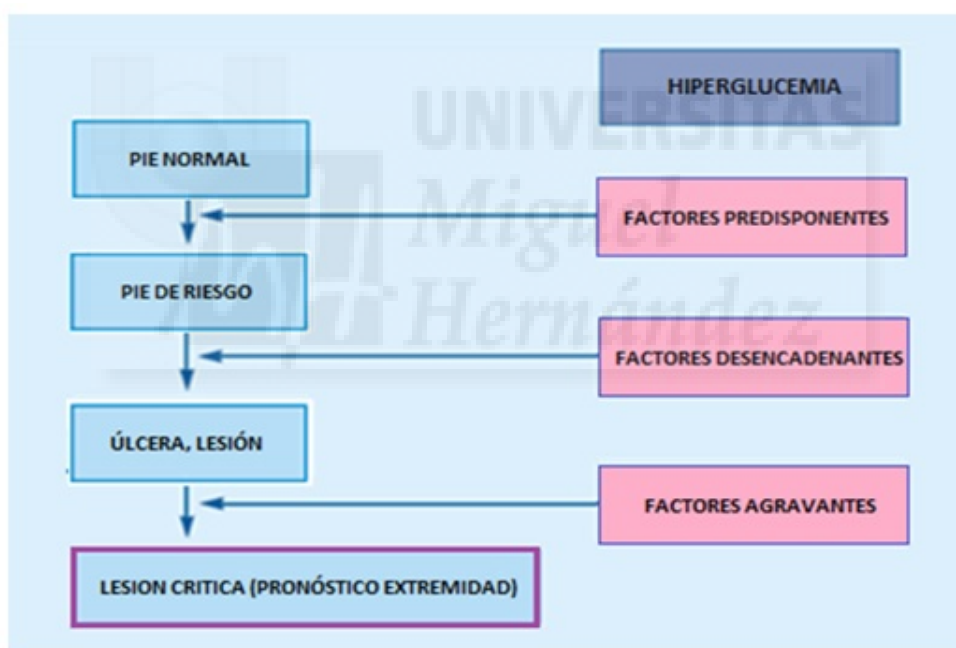


Figura 1. Fisiopatología de las infecciones del pie diabético.

3.4. Etiología.

Los microorganismos implicados en la etiología de la infección del pie diabético (IPD) varían según la gravedad de la infección y determinadas situaciones del paciente (tratamiento antibiótico, hospitalización previas).¹¹

Las infecciones superficiales y leves son monomicrobianas, están provocadas por cocos grampositivos aerobios (CGPA); mientras que las infecciones graves son de carácter polimicrobiano con una media de 3 gérmenes aislados causados por bacilos gramnegativos aerobios (BGNA). En los enfermos hospitalizados y previamente tratados con antibióticos de amplio espectro durante tiempo prolongado, se debe tener presente que existe colonización resistente e infección por *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (SARM).¹²⁻¹⁴ Existe una correlación entre los microorganismos y el tipo de lesión superficial o profunda. (Tabla 1)

INFECCION	MICROORGANISMOS CAUSALES	
CELULITIS Y ÚLCERA NO TRATADA PREVIAMENTE CON ANTIBIÓTICOS	COCOS GRAMPOSITIVO (CGP)	STAPHYLOCOCCUS AUREUS STAPHYLOCOCCUS PYOGENES
ÚLCERA TRATADA PREVIAMENTE CON ANTIBIÓTICO DE LARGA DURACIÓN	BACILOS GRAMNEGATIVOS (BGN)	S. AUREUS STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA (SARM) PSEUDOMONAS AERUGINOSA ENTEROBACTERIAS
FASCITIS NECROSANTE	ANAEROBIOS	ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BECTALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) ANAEROBIOS CGP AEROBIOS

Tabla 1. Correlación entre microorganismos y tipo de infección.

3.5. Tratamiento antibiótico.

Dentro del PD infectado existen un amplio grupo de lesiones infecciosas, que hacen que no se pueda utilizar un tratamiento común. Los objetivos más importantes son detener la infección y asegurar que no se propague, garantizando la cicatrización y evitando recidivas.¹⁻⁹

La terapia antibiótica sólo está indicada cuando hay signos claros de infección local, signos de inflamación, descarga purulenta y/o sospecha clínica elevada de osteomielitis. El tratamiento adyuvante debe incluir control glucémico, debido a que con frecuencia la infección del pie produce hiperglucemia, lo que implica una disminución en las defensas del organismo y a una mala cicatrización de la lesión.¹³⁻¹⁴

El régimen inicial antibiótico debe seleccionarse de forma empírica según la situación del paciente y la gravedad de la infección, teniendo en cuenta el patrón de resistencias local, si han recibido con anterioridad otro medicamento o reacciones alérgicas a los fármacos.⁷

Las infecciones superficiales y leves pueden ser tratadas fuera del ámbito hospitalario con antibióticos orales de buena biodisponibilidad y activos frente a CGPA; con amoxicilina-ácido clavulánico (ACO); en caso de alergia a β -lactámicos puede utilizarse moxifloxacino o clindamicina, y linezolid en caso de SARM. Por otro lado, en las infecciones moderadas-graves que amenazan la viabilidad del miembro se aconseja hospitalización y tratamiento intravenoso (IV) de amplio espectro, durante 2-4 semanas pudiendo cambiar a oral cuando mejoren. Se debe añadir daptomicina, linezolid o vancomicina (si no hay insuficiencia renal) en caso de existir SARM.^{11,13-14}

(Tabla 2).

Tradicionalmente las IPD han sido tratadas por IV para asegurar las concentraciones adecuadas de los antibióticos, especialmente en pacientes con infección grave. En el caso de una reacción grave se debe evitar los β -lactámicos cuando existen otras alternativas terapéuticas eficaces, como ocurre en la actualidad (linezolid, daptomicina, ertapenem, fluoroquinolonas, etc.) que éstas permiten el tratamiento inicial en personas clínicamente estables y un cambio temprano IV a VO.^{2-3,8} Sin embargo, una mala indicación del antibiótico o un mal cumplimiento puede provocar enmascaramiento de los procesos infecciosos, desarrollo de resistencias bacterianas, fracaso terapéutico, recidivas o reinfección y efectos adversos.¹⁴ (Tabla 2)



INFECCION	LEVE	MODERADA-GRAVE	MUY GRAVE
CLINICA	SIN AMENAZA EXTREMIDAD	AMENAZA EXTREMIDAD	PELIGRO VITAL
PATOGENO CAUSAL	COCOS GRAM (+) AEROBIOS (CGPA)	BACILOS GRAM (-) AEROBIOS (BGNA), CGP, ANAEROBIOS	CGPA, BGNA, ENTEROBACTERIAS, ANAEROBIOS
REGIMEN	AMBULATORIO	HOSPITALARIO	HOSPITALARIO (UCI)
TIPO DE INFECCION	MONOMICROBIANA	POLIMICROBIANA	POLIMICROBIANA
VIA DE ADMINISTRACION	ORAL (VO)	INTRAVENOSA (IV)	INTRAVENOSA
ANTIBIÓTICO ELECCIÓN	AMOXICILINA /CLAVULANICO	ERTAPENEM IV ± LINEZOLID IV/VO o GLICOPEPTIDO IV	IMIPINEM o PIPERACILINA-TAZOBACTAM IV con LINEZOLID IV o DAPTOMICINA
ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO	LEVOFLOXACINO MOXIFLOXACINA ·CLINDAMICINA· COTRIMOXAZOL	PIPERACILINA-TAZOBACTAM CEFRIAXONA + METRONIDAZOL CILINDACINA ± LINEZOLID	PIPERACILINA-TAZOBACTAM CARBAPENEM ± LINEZOLID TIGECICLINA ± AMIKACINA o LEVOFLOXACINO
ALERGICO A B-LACTAMICOS	-	VANCOMICINA	VANCOMICINA
DURACION DEL TRATAMIENTO	1-2 SEMANAS	2 SEMANAS	2 SEMANAS

(±) con o sin, (IV) vía intravenosa, (VO) vía oral, (+) positivo, (-) negativo.

Tabla 2. Tratamiento empírico de las infecciones del pie diabético.

4. OBJETIVOS DEL TRABAJO.

Como objetivos se plantean:

- Determinar la efectividad del uso de antibióticos de introducción reciente contra las infecciones del pie diabético (IPD).
- Comprobar la eficacia de si un tipo de antibiótico es mejor que otro en el tratamiento IPD.

5. MATERIAL Y METODOS.

Para poder llevar a cabo esta investigación se realizó una búsqueda bibliográfica y análisis posterior con el objeto de conocer la evidencia científica de la eficacia de los antibióticos en IPD.

5.1. Criterios de inclusión.

- Cualquier tratamiento antibiótico sistémico que evalué la efectividad de sustancias farmacológicas en ensayos controlados aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos (EC) y metaanálisis (M); hecho en humanos (H); publicados en los últimos 20 años y en inglés.
- Participantes con diabetes mellitus tipo 1 o 2.

5.2. Criterios de exclusión.

- Ensayos clínicos controlados no aleatorizados.
- Ensayos clínicos hechos con animales.
- Ensayos clínicos con procedimientos quirúrgicos o afectación ósea (osteomielitis).
- Tratamiento coadyuvante de aplicación tópica en la herida (terapia de ozono, factores de crecimiento plaquetario, etc.)
- Tratamientos Húmedos (apósitos alginatos, hidrogeles, etc.).
- No se consideraron los antimicrobianos tópicos, aunque fueron elegibles como comparadores para un tratamiento con antibióticos sistémicos.
- Todos aquellos artículos que no cumplen con los criterios de inclusión.

5.3. Estrategia de búsqueda.

La búsqueda se realizó en una bases de datos especializada en revisiones sistemáticas (Cochrane Library) y de artículos originales (Pubmed/Medline) durante los últimos 20 años. Los términos utilizados fueron: "Diabetic foot", "infections", "antibiotics", "systemic antibiotics", "antibiotics therapy" y "efficacy"; realizándose una combinación de dichos términos mediante el operador booleano "AND" escritas entre paréntesis para obtener una búsqueda más específica. Se revisaron las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos para identificar artículos adicionales y se utilizaron registros de estudios en curso (<https://www.clinicaltrials.gov/>). Por último, se configuró un sistema de alertas en Pubmed que notificara sobre nuevos resultados durante el desarrollo de este trabajo.

Pubmed: se realizaron búsquedas mediante los descriptores MeSH (Medical Subject Heading) mostrados a continuación:

- (Antibiotics) AND (Diabetic foot): 1066 resultados.
- (Systematic antibiotics) AND (Diabetic foot infections): 96 resultados.
- (Efficacy) AND (Systematic antibiotics) AND (Diabetic foot infections): 93 resultados.

Cochrane Library: se realizaron búsquedas mediante los términos:

- (Antibiotics) AND (diabetic foot infections), obteniendo 72 resultados.

Después de realizar las búsquedas en las distintas bases de datos utilizadas, obtenemos un total de 1316 artículos, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados y descartar las publicaciones duplicadas, seleccionamos 9 artículos para realizar nuestro análisis.

Pubmed/Medline

- (Antibiotics) AND (Diabetic foot), seleccionamos 7 artículos, siendo 3 EC y 4 ECA.
- (Systematic antibiotics) AND (Diabetic foot infections), se excluyeron todos los artículos, 3 por duplicidad y 93 por no centrarse en el estudio.
- (Efficacy) AND (Systematic antibiotics) AND (Diabetic foot infections), se descartaron todas las publicaciones por no aportar datos al estudio y por duplicidad.

The Cochrane library

- (Antibiotic therapy) AND (diabetic foot) AND (infections), se incluyeron 2 revisiones sistemáticas.

A continuación podemos observar el diagrama de flujo de los artículos identificados tal y como se muestra en la figura 2.

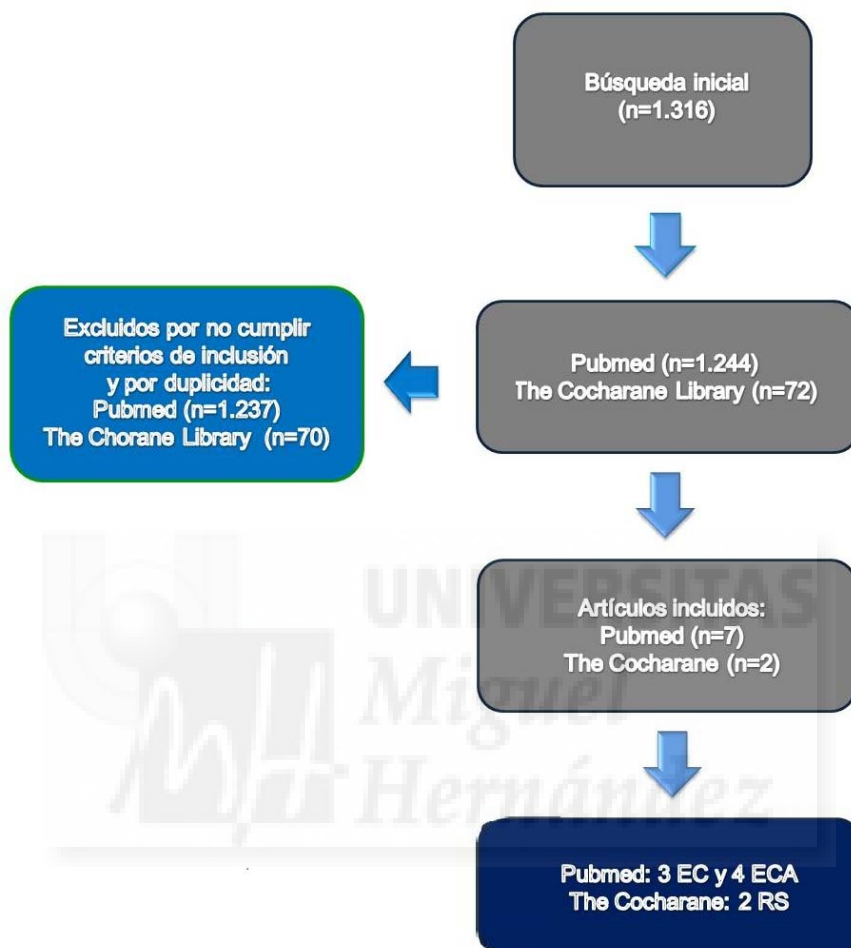


Figura 2. Diagrama de flujo.

5.4. Diseño estudio.

Se procedió al análisis de los artículos, inicialmente mediante la revisión de títulos y resúmenes identificados en función de los criterios de inclusión y exclusión explicados con anterioridad. Para ello, se diseñó un modelo de tabla para la extracción de datos de los documentos seleccionados con el fin de comparar, identificar los hallazgos más comunes de las diferentes publicaciones y contrastar los resultados. La tabla incluyó

información sobre el autor (referencia), tipo de estudio, muestra (número total de reclutados distribuidos al azar en dos o más grupos de comparación), antibióticos, control y los resultados observados.

Además, se realizó una sistemática evaluación de los EC publicados (análisis metodológico y ético) para valorar su validez.¹⁶ (Tabla 3)

CHEC LIST PARA EVALUAR ENSAYOS CLINICOS PUBLICADOS	
1	Definición del objetivo del estudio: fundamental o se define como hipótesis.
2	Criterios de selección de los pacientes: inclusión (edad, sexo, etc.) y de exclusión.
3	Definición del tratamiento experimental y control: reproducible (dosis, intervalo, duración, vía administración, etc.), control adecuado, especifica el tratamiento con comitante y el método.
4	Comparabilidad de los grupos de tratamiento (Aleatorización): método, ciego, comparable al inicio, etc.
5	Medición objetiva de los resultados (enmascaramiento): método, no enmascaramiento, simple o doble ciego, eficacia del enmascaramiento.
6	Variable principal de valoración (and point): es objetiva, desde el punto de vista clínico.
7	Criterios de evaluación de la respuesta: son objetivos, sensibles, específicos, criterios de fracaso, seguimiento pos-tratamiento.
8	Pérdidas (abandonados, retiradas, reemplazados)
9	Diseño estadístico: realiza un cálculo "a priori" del nº de pacientes, error alfa, poder estadístico, diferencias clínicas relevantes, abandonos.
10	Análisis de los resultados: por intención a tratar o por tratamiento, subgrupos sobre hipótesis, repercusión pérdidas.
11	Conclusiones: justificada (validez interna), generalizada (validez externa) o justificadas las conclusiones por subgrupos.
12	¿Es adecuado el método de recogida e imputabilidad de acontecimientos adversos?
13	¿Se especifica si el ensayo clínico se realizó según BPC?
14	¿Se aprobó el protocolo del Comité ético de investigación clínica?
15	¿Se solicita el consentimiento informado a los participantes en el EC?

Tabla 3. Sistemática de evaluación de ensayos clínicos publicados.

6. RESULTADOS

Considerando la importancia que tiene la salud del pie en los pacientes diabéticos, es relevante la presentación de estos resultados, para determinar si algún agente antibiótico sistémico se asocia con mejores resultados clínicos o con menos efectos adversos. A continuación, en la tabla 4, exponemos cronológicamente los artículos incluidos que cumplan con los objetivos de este estudio.

REFERENCIA ARTÍCULO	DISEÑO ESTUDIO	MUESTRA	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	RESULTADOS OBSERVADOS
LIPSKY BA; et al. ¹	ENSAYO CLINICO Aleatorizado Controlado Multicentrico, Fase III	180 pacientes asignados al azar.	OFLAXACINA (n=55)	AMPICILINA/ SULBACTAM (n=53)	OF > COMPARADOR. OF fue más eficaz en la resolución clínica y microbiológica, activo contra BGNA.
LIPSKY BA; et al. ²	ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO Multicentrico Abierto	371 pacientes asignados al azar.	LINEZOLID (n=241)	AMPICILINA/ SULBACTAM (n=120) o AMOXICILINA/ CLAVULANICO (n=120)	L = COMPARADOR. L fue igual de eficaz tanto en la resolución clínica como microbiológica, activo contra CGPA (incluido SARM).
HARKLESS L; et al. ³	ENSAYO CLINICO ECA, Prospectivo Multicentrico, Abierto	314 pacientes asignados al azar.	PIPERACILINA/ TAZOBACTAM (n=155)	AMPICILINA/ SULBACTAM (n=159)	P/T = COMPARADOR. P/T fue tan eficaz en la resolución clínica y microbiológica activo frente Pseudomonas aeruginosa.
LIPSKY BA; et al. ⁴	ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO	133 pacientes asignados al azar.	DAPTOMICINA (n=47)	PENICILINA SEMISINTÉTICA (n=27) o VANCOMICINA n=29)	DP = COMPARADOR DP fue tan eficaz y seguro como su comparador, requiere terapia parenteral ante sospecha por SARM, e inactivo frente a enterococos resistentes a vancomicina.

(=) Igual, (>) superior, (<) inferior, (OF) oflaxacina, (P/T) piperacilina/tazobactam, (L) linezolid, (DP) daptomicina, (CGPA) cocos grampositivos anaerobios, (BGNA) bacilos gramnegativos anaerobios. (SARM) staphylococcus aureus metilino resistente.

Tabla 4. Resultados de los artículos incluidos.

REF. ARTÍCULO	DISEÑO ESTUDIO	MUESTRA	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	RESULTADOS OBSERVADOS
LIPSKY BA; et al. ⁵	ENSAYO CLINICO Aleatorizado Prospectivo, Doble ciego Multicentrico	617 pacientes asignados al azar	MONOXIFLOXACINO (n=306)	PIPERACILINA /TAZOBACTAM (n=311)	MO = COMPARADOR. MO demostró que fue tan eficaz y bien tolerado como su comparador seguido de amoxicilina-ácido clavulánico oral.
SALTOGLUN; et al. ⁶	ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO Prospectivo. Abierto.	64 pacientes asignados al azar	PIPERACILINA/TAZOBACTAM (n=31)	IMIPENEM /CILASTATINA (n=33)	P/T > COMPARADOR. P/T fue más eficaz en la respuesta clínica en el tratamiento infecciones moderadas a graves, y activo frente a pseudomonas.
SELVALID A; et al. ⁷	REVISION SISTEMATICA.	3791 pacientes asignados al azar	1)PENICILINAS ANTIPSEUDOMONA, 2) PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO, 3) CEFALOSPORINAS, 4) CARBAPENEMES, 5) FLUOROQUINOLONAS, 6) OTROS ANTIBIÓTICOS		Ningún tratamiento con antibióticos mostró un efecto clínico estadísticamente significativo sobre los comparadores.
JIRONG Y; et al. ⁸	REVISION SISTEMATICA.	4496 pacientes asignados al azar.	LINEZOLID (n=363)	VANCOMICINA (n=363)	L > COMPARADOR. L fue más eficaz en la respuesta clínica y microbiológica frente CGPA (incluyendo SARM) en ICPPB.
XUZR; et al. ⁹	ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO Fase III, Multicentrico Doble ciego	565 pacientes asignados al azar	ERTEPANEM (n= 267)	PIPERACILINA /TAZOBACTAM (n=266)	ER = COMPARADOR. La tasa de curación clínica y erradicación fueron similares.

(=) Igual, (>) superior, (<) inferior, (MO) monofloxacino, (P/T) piperacilina/tazobactam, (L) linezolid, (ER) ertapenem (CGPA) cocos grampositivos anaerobios, (BGNA) bacilos gramnegativos anaerobios (ICPPB) infecciones complicadas de piel y partes blandas. (SARM) staphylococcus aureus metilicilino resistente.

Tabla 4. Resultados de los artículos incluidos.

Los análisis de los resultados fueron comparables en términos de la edad, sexo (datos demográficos), análisis estadístico (tamaño de la muestra), pruebas de homogeneidad, cegado, duración de la terapia, eficacia del tratamiento tanto en respuesta clínica como microbiológica y en la seguridad de la terapia (efectos adversos).

QUINOLONA.

Quinolona versus betalactámico de amplio espectro y aminopenicilinas.

Un EC, prospectivo, aleatorizado, multicentrico, se comparó la eficacia de dos antibióticos para el tratamiento IPD en 108 pacientes que requieren hospitalización para recibir *oflaxacina IV* y *ampicilina-sulbactam IV (AS)* seguido de *ACO* durante 14-28 días. La edad media de los pacientes fue 61,5 años (31-90 años). No hubo diferencias estadísticas significativas en las características demográficas de los pacientes asignados al azar al recibir ambos antibióticos. El lugar de infección más común fue principalmente en los dedos de los pies, seguido de la planta y las articulaciones metatarsofalangicas. La duración del tratamiento fue menor en los tratados con *oflaxacina*. En general, las tasas de respuestas clínica y microbiológicas asociada a *oflaxacina* fueron mejores que *AS*, con mayor actividad antibacteriana contra *BGNA* e inactiva frente *CGPA*. Los efectos adversos en *oflaxacina* fueron leves y moderados en *AS*; ningún efecto adverso requirió la suspensión del tratamiento.¹

PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAL.

La penicilina pseudomonal versus penicilina de amplio espectro.

En un EC prospectivo, aleatorizado, abierto, multicentrico, se comparo *piperacilina-tazobactam (PT)* y *AS* como tratamiento parenteral en 314 pacientes con IPD. El estudio aprobó la eficacia de *PT* en la mejora de los resultados clínicos reduciendo la mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes con infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*, a pesar de ser inactivo frente *SARM* presente en el 30% de las infecciones; sin embargo, *AS* mostró ser eficaz frente a *SARM* e ineficaz contra *pseudomonas*. Las tasas de eficacia clínica en general fueron estadísticamente equivalentes y la duración media del tratamiento fue similar (9 frente 10 días). Los autores aconsejan usarlo con precaución en pacientes con antecedentes alérgicos e insuficiencia renal.³

La penicilina pseudomonal versus carbapenems.

En el presente estudio prospectivo, aleatorizado, de etiqueta abierta, se compararon la eficacia y seguridad entre dos regímenes de antibióticos de amplio espectro, *PT* e *imipenem-cilastatina (IMC)* para el tratamiento de IPD en 64 pacientes. La mayoría fueron varones entre 37-80 años. *PT* fue superior a *IMC* en cuanto a la tasa de respuesta clínica en el tratamiento de IPD de moderadas a severas, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La tasa microbiológica fue mayormente polimicrobiana, siendo el patógeno aislado más común la *Pseudomona*. Se observaron con mayor frecuencia efectos adversos en *PT*, la mayoría fueron leves y reversibles, no fue necesaria la interrupción del tratamiento.⁶

FLUOROQUINOLONAS.

Cuarta generación de fluoroquinolona versus penicilina pseudomonal.

En un estudio prospectivo, doble ciego, se comparó la eficacia de *moxifloxacin* IV-VO con PT y ACO en el tratamiento de ICPPB, incluyendo IPD en 617 participantes hospitalizados. No hubo diferencias significativas en las características demográficas entre ambos dos grupos. El 70% fueron hombres de 57 años. La mayoría de los cultivos de la herida demostraron que fueron polimicrobianas, siendo las tasas de erradicación para los patógenos aislados con *moxifloxacin* con mayor frecuencia CGPA principalmente *S. aureus*. Un mayor número de participantes del grupo de *moxifloxacin* experimentaron efectos adversos relacionados con el fármaco como la diarrea, dolor de cabeza y prurito. Los resultados de este estudio mostraron que *moxifloxacin* IV-VO fue tan eficaz y bien tolerada como PT seguido ACO para estos individuos.⁵

ANTIBIOTICOS DE INTRODUCCION RECIENTE.

Linezolid versus penicilinas de amplio espectro y aminopenicilinas (inhibidores de betalactamasas).

Un estudio aleatorizado, multicentrico de etiqueta abierta comparó la eficacia y la seguridad de *linezolid* IV-VO frente a AS y ACO en el tratamiento IPD en 371 pacientes. No hubo diferencias significativas en las características demográficas entre ambos grupos. El patógeno aislado más frecuente fue *S. aureus* y el sitio más común de la infección fue en la superficie plantar, seguido de la cara dorsal del pie. Este estudio demuestra que el tratamiento con *linezolid* es tan eficaz como AS y las

aminopenicilinas, los resultados fueron más bajos en el tratamiento de las infecciones profundas. Además, *linezolid* se asoció con más efectos adversos relacionados con el fármaco, aunque ofrece mayor cobertura adicional contra SARM.²

Daptomicina versus vancomicina y penicilinas semisintéticas.

En un ECA se comparó la eficacia de la *daptomicina (DP)* frente a la administración combinada con *vancomicina* o *penicilinas semisintéticas* sobre 133 pacientes con ICPPB. *DP* presenta una nueva clase de antibiótico. Demostró que fue tan eficaz como su comparador, obtuvo una respuesta favorable en la clínica y erradicación bactericida contra CGPA (incluyendo SARM) pero no actúa frente a infecciones causadas por enterococos resistentes a vancomicina. Sin embargo, los pacientes a los que se asignó *DP* requieren una duración de la terapia más corta (4-7 días). Por otro lado, la *vancomicina* solo debería usarse en pacientes con alergia a la penicilina o ante la sospecha SARM, no posee buena biodisponibilidad oral y puede provocar casos de nefrotoxicidad.⁴

Linezolid versus vancomicina.

En una revisión sistemática realizada en 2016, se incluyeron 9 ECAs (3144 participantes), se comparó la efectividad y la seguridad de *linezolid* frente a *vancomicina* en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas (ICPPB) causadas por SARM. Los resultados con *linezolid* demostraron que tenían significativamente mejores tasas de curación clínica (85% casos) y erradicación microbiológica en las infecciones causadas por SARM. El grupo de *linezolid* tuvo una mayor incidencia de trombocitopenia en terapias prolongadas, siendo éstas reversibles

al suspender el fármaco; mientras que las tratadas con vancomicina tuvieron mayor proporción de insuficiencia renal.⁸

CARBAPENEMES.

Carbapenem versus penicilina pseudomonal.

En un EC en fase III, multicentrico, aleatorizado de doble ciego, se comparó *ertapenem* versus *PT* para IPD en 565 pacientes evaluables. La mayor parte de los pacientes fueron hombres (64,8 años). El resultado primario mostró una significación estadística marginal en la diferencia del tratamiento favoreciendo *PT*. En el análisis de los datos secundarios, los pacientes tratados con *ertapenem* dieron lugar a una tasa de resolución más baja en IPD graves, aun así apoyaron el uso clínico de *ertapenem* en estas infecciones, ya que los signos y síntomas de la infección se resolvieron en la mayoría de los casos después de 5 días de tratamiento. Por otro lado, la tasa de erradicación microbiológica de ambos grupos tuvieron eficacias similares contra los patógenos cubiertos, incluyendo los CGPA y BGNA.⁹

VARIOS ANTIBIÓTICOS.

En una revisión sistemática se resume las pruebas disponibles sobre los efectos del tratamiento con antibióticos sistémicos para las IPD, la cual recopiló datos de 20 ECAs con 3791 participantes. Los estudios probaron diversos agentes antibióticos, solos o en combinación, administrados en diversos regímenes para evaluar su efectividad para el tratamiento de estas infecciones. Se agruparon los 16 agentes antibióticos diferentes estudiados en 6 categorías: *penicilinas pseudomonal*, *penicilinas de amplio espectro*, *cefalosporinas*, *carbapenems*, *fluoroquinolonas* y *otros antibióticos (ertapenem, DP,*

linezolid). 3 ensayos incluidos no mostraron diferencias significativas en las penicilinas antipseudomona para lograr una resolución clínica de la infección o evitar las amputaciones, en comparación con *PT*, *AS* e *IMC*. Solamente un estudio comparó una *penicilina de amplio espectro (AS)* con *cefalosporinas de 2ª generación* y no encontró diferencias significativas en cuanto a la resolución clínica, amputaciones ni en la duración de la hospitalización por IPD. Dos estudios incluidos entre las cefalosporinas y β -lactámicos no mostraron diferencias en la resolución clínica de la infección. Los *carbapenems (ertapenem del grupo 1 o IMP del grupo 2)* y las *penicilinas antipseudomona (PT, piperacilina + clindamicina)* o *penicilinas de amplio espectro (AS)* no demostraron diferencias en la resolución clínica. Otro estudio comparó *oflaxacina con AS*, fue significativamente mayor en los tratados con su comparador. En otros antibióticos de amplio espectro no se encontraron diferencias en la resolución clínica de la IPD en las siguientes comparaciones: *DP versus vancomicina; linezolid versus aminopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasa*. Ningún estudio informó sobre los datos de la calidad de vida relacionados con la salud.⁷

7. DISCUSION.

Los estudios afirman que el desarrollo de IPD afecta con mayor frecuencia a la población masculina entre 40-90 años de edad, la prevalencia aumenta de forma considerable a partir de los 55 años, debido a que estos adultos mayores son más propensos al descuido de sus pies, al mal control glucémico e infecciones en los miembros inferiores mal tratadas, lo que conduce a serias complicaciones.¹⁻⁹

Muchos organismos pueden causar infecciones del pie en pacientes diabéticos. Los estudios coinciden en que los patógenos más importantes aislados en las IPD son en primer lugar *S. aureus*, seguido de las *enterobacterias* y las *Pseudomonas*. Algunos autores, han demostrado que las úlceras infectadas por el microorganismo SARM está aumentado y asociado a un retraso en la cicatrización. En otros estudios predominó el aislamiento BGNA, atribuyéndolo al hecho de haber utilizado antibióticos previamente y por hospitalización prolongada. Así, la terapia para estas infecciones requiere un antibiótico activo contra estos microorganismos.¹⁻⁹

La infección va a determinar en gran medida el tratamiento y el pronóstico de cualquier lesión del pie. En los diabéticos, la pérdida de sensibilidad permite que el paciente camine sobre tejidos sin ser consciente de ello, aumentando su gravedad.¹⁻⁹

En comparación con las *aminopenicilinas*, la *ofloxacina* tiene mejor biodisponibilidad oral, facilidad de uso, es un potente antibiótico de amplio espectro activo contra los BGNA y bactericida de gran penetración intracelular de gran éxito en el tratamiento de infecciones leves, moderadas y severas. Sin embargo, son necesarios más ensayos comparativos para determinar que antimicrobiano puede ser mejor y cuánto tiempo deben tratarse a los pacientes.¹

Un nuevo antibiótico sintético, el *linezolid* demostró su eficacia frente a SARM, así como en ICPPB causadas por estos gérmenes. Una ventaja adicional de este fármaco es

su disponibilidad tanto de uso IV como VO y su buena biodisponibilidad; esta característica puede facilitar el tratamiento del paciente en régimen ambulatorio, acortando la estancia hospitalaria y cuando los signos se hayan resuelto, pero puede inducir trombopenia sobre todo en tratamiento prolongado y en pacientes con insuficiencia renal, aconsejan reservarlo para infecciones graves por SARM o enterococos resistentes a *vancomicina*. Aunque, los resultados fueron difíciles de comparar a falta de diferencias entre los medicamentos, la eficacia, los tipos de gravedad y el diseño; deben realizarse más ensayos previos a los antibióticos.²

Se ha demostrado que *PT* contra *AS* reveló una eficacia comparable y segura para el tratamiento de IPD graves. En base a los resultados se concluyó que existía baja resistencia de *Pseudomonas* a la asociación entre *AS* y *PT*, por tanto se recomienda realizar un exhaustivo control de flora microbiana intrahospitalaria.³

La *DP* mostró ser tan eficaz como su comparador (*vancomicina* o *penicilinas semisintéticas*) en el tratamiento de las ICPPB causadas por CGPA. A diferencia de otros agentes disponibles, la *DP* presenta un mecanismo de acción único, actividad bactericida sin destrucción celular. Sin embargo, la evidencia clínica disponible en este estudio fue limitada, por ello se necesitan más estudios controlados en pacientes con infecciones por SARM con un tamaño de muestra mayor para sacar conclusiones sobre su eficacia y seguridad, sin embargo en base a sus resultados se debe considerar como primera línea de elección en las infecciones ante la sospecha de este patógeno.⁴

Moxifloxacin mostró ser igual de eficaz y bien tolerado que *PT* seguido de *ACO* para tratar IPD, con la ventaja de poder utilizarse en pacientes alérgicos a penicilinas. Sin embargo su uso en monoterapia está limitado porque no actúa frente a gérmenes anaerobios y es poco activo frente a estreptococo.⁵

PT fue superior a *IMC* en la respuesta clínica en el tratamiento de infecciones graves, aunque esa diferencia no fue estadísticamente significativa. Se necesitan más estudios controlados con un tamaño de muestra mayor para mostrar si *PT* tiene una ventaja significativa sobre *IMC* para el tratamiento de infecciones moderadas a severas en PD.⁶

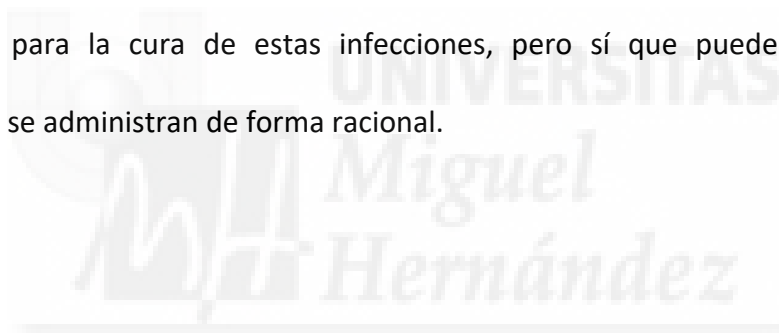
Los resultados de la revisión sistemática no muestran que algún agente antibiótico sistémico específico o régimen se asocie con mejores resultados sobre sus comparadores respecto a la resolución clínica de la infección y microbiológica. La confianza de las estimaciones del efecto obtenidas disminuyó debido a la heterogeneidad del grupo de pruebas evaluado. La evidencia clínica fue baja debido a las limitaciones en cuanto al diseño de los ensayos incluidos, diversidad de los antibióticos evaluados, duración del tratamiento y resultados. Siendo importante destacar, que cualquier estudio adicional debería tener una evaluación cegada de los resultados, utilizando criterios para clasificar la gravedad y la resolución clínica de la infección.⁷

En otra revisión sistemática sobre el tratamiento de ICPPB provocadas por SARM, concluyo que linezolid fue más efectivo que la vancomicina en las infecciones graves provocadas por CGPA, con la ventaja de poder cambiar a VO cuando su condición se lo permita, mientras que vancomicina sólo puede administrarse por IV. La evidencia clínica fue baja debido a que los ECAs incluidos fueron de calidad metodológica deficiente, heterogeneidad baja, alto riesgo de sesgo por no informar sobre quién fue cegado, debilitando la confianza de los resultados individuales y combinados. Otros estudios no informaron del número de abandonos, ni de las razones y tampoco de la relación de la mortalidad con el tratamiento. En general, los datos fueron incompletos, por ello se deberían realizar ensayos bien diseñados en el futuro para confirmar estos resultados.⁸

El tratamiento con *ertapenem* dio lugar a una tasa de resolución clínica notablemente más baja en IPD graves. Este hallazgo fue clínicamente evaluable y no fue apoyado por el m-ITT (población por intención de tratar modificada), aún así la tasa de éxito clínico con *ertapenem* fue aceptable en la práctica clínica después de 5 días, lo que sugiere que la mayoría de los pacientes fueron curados al finalizar el tratamiento. Este hallazgo merece futuras investigaciones clínicas.⁹

8. CONCLUSION.

Tras la revisión de numerosos estudios y múltiples esquemas terapéuticos sobre la eficacia tanto de los antibióticos clásicos como de los nuevos para tratar las IPD, no está claro cuál puede ser el régimen antibiótico más apropiado. Las diferencias en el diseño, criterios de inclusión que con frecuencia reúnen a pacientes con diferentes características (diabéticos o no, con afección de la totalidad del pie o sólo del antepié, con distintos grados de infección o sin ella), metodología estadística y las distintas variables clínica y microbiológica entre los estudios publicados hacen difícil su comparación. Por ello, podemos decir que ningún fármaco ha sido mejor que otro tratamiento para la cura de estas infecciones, pero sí que pueden mejorar los resultados si se administran de forma racional.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimen. Clin Infect Dis. 1997; 24 (4): 643-648.
2. Lipsky BA, Itani K, Nordel C. Treating Foot Infections in Diabetic Patients: A Randomized, Multicenter, Open-Label Trial of Linezolid versus Ampicillin-Sulbactam/Amoxicillin-Clavulanate. Clin Infect Dis. 2004; 38 (1): 17-24.
3. Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, et al. An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. Surg Infect. 2005; 6 (1): 27-40.
4. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected foot ulcers: evidence from randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2005; (55): 240-245.
5. Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. J Antimicrob Chemother. 2007; 60(2): 370-376.

6. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, Bayram H, Tasova Y, Dalay C, et al. Piperacillin /tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16 (8): 1252-125.
7. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Sys Rev [Internet]* . 2015 [Citado 12 Mar 2017]; SV (9): 1-117. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009061.pub2/epdf>.
8. Jirong Y, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin and soft tissue infections. *Cochrane Database Sys Rev [Internet]*. 2013 [Citado 23 Abr 2017]; SV (7):1-64. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008056.pub2/epdf>.
9. Xu ZR, Ran XW, Xian Y, Yan XD, Yuan GY, Mu SM. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (6): 1688-1696.
10. Zaragoza-Crespo R, Blanes-Mompó JI. Infección y pie diabético. ¿Existen nuevas posibilidades terapéuticas?. *Angiología.* 2006; 58 (5): 347-356.

11. Blanes JI, Clara A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, Gonzalo del Castillo J, Barberán J, Zaragoza R, García Sánchez JE. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones del pie del diabético. *Angiología*. 2012; 64 (1): 31-59.
12. Internacional Consensus on the Diabetic Foot. By the International Working Group on the Diabetic Foot. Holanda, Mayo 2003.
13. Martínez-Gómez D. Tratamiento de la infección en el pie diabético. *Cir Esp*. 2004; 76 (1): 9-15.
14. Dávalos JV, López PCDC, Fernández AJO, Veloso O. Uso de antibióticos en infecciones del pie diabético. *Rev Postgrado Cátedra Med*. 2012;185:11-6.
15. Joseph WS, Lipsky BA. Medical therapy of diabetic foot infections. *J Vasc Surg*. 2010; 52 (suppl 3): 67-71.
16. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin*. 1993; 100: 780-787.