

## DIABETOLOGIA

## INFECCIONES DE PIE DIABETICO

Irene Vargas Soto\*

## SUMMARY

**Diabetes mellitus is a systemic disease that has a lot of implications in different organs of the human body, including feet. Infections in diabetic foot are really common and need a specific management, depending on the severity of the lesions (from mild to severe) in order to prevent further complications. The first line of treatment includes antibiotics; the selection of it depends on the feature of the patient.**

## GENERALIDADES

Diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica común

que presenta aumento de la prevalencia alrededor del mundo. Se estima que aproximadamente 15 millones de pacientes sufren de DM en Estados Unidos. Las complicaciones de esta enfermedad pueden afectar múltiples órganos, entre ellos el pie, encontrando una amplia gama de deformidades que incluyen la formación de callos, granulomas, celulitis, formación de abscesos, gangrena, osteoartropatía neuropática y osteomielitis.<sup>(8)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Los factores precursores de las úlceras en pie están relacionadas

con las complicaciones crónicas de la diabetes, entre ellas neuropatía periférica, deformidades y enfermedad vascular. Los pacientes que presentan DM suelen tener más alteraciones en la forma del pie debido a: i-limitación de la movilidad de la articulación del tobillo, subtalar y la primera metatarsofalángica asociada a las anormalidades neuromusculares diabéticas; ii- mayor riesgo de edema por causas cardíacas o renales; este edema puede ocasionar presión excesiva causando úlceras laterales o superiores. iii- otras causas como el trauma por el uso de zapatos ajustados,

\* Médico General.

caminar descalzo, el relacionado a los cuidados propios del pie como cortar uñas o remoción de callos.<sup>(9)</sup> La neuropatía es una comorbilidad común que juega también un papel importante en el desarrollo de úlceras e infecciones. La patogénesis está relacionada con la hiperglicemia, que lleva a una serie de eventos incluyendo lesión isquémica desde enfermedad microvascular y lesión metabólica neural hasta función metabólica anormal. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía se encuentran: edad avanzada, pobre control glicémico y talla. La severidad se relaciona con los niveles y cronicidad de la hiperglicemia.<sup>(1)</sup> La neuropatía sensorial es la más común, afectando aproximadamente 75% de los pacientes. Los síntomas usualmente inician en los ortejos y ascienden proximalmente de forma gradual. La pérdida de la sensibilidad puede ser ocasionada por daño en fibras largas (alterando propriocepción y presión) así como en fibras cortas (afecta dolor y percepción de temperatura). La neuropatía autónoma, aproximadamente en el 20-40% de los pacientes, usualmente ocurre en conjunto con la sensorial, consiste en pérdida de control normal de glándulas sudoríparas, ocasionando piel seca y escamosa, y en anormalidad en la termorregulación de la piel;

como resultado puede haber alteración de la integridad de la piel permitiendo la entrada de microorganismos ocasionando infección.<sup>(1)</sup> El tipo de neuropatía motora causa debilidad de los músculos intrínsecos del pie, llevando a contractura de los ortejos, ocasionando deformidades en garra, lo cual aumenta la presión en el dorso de los ortejos y en la cabeza de los metatarsianos poniendo el pie en mayor riesgo de ulceración.<sup>(1)</sup> El desarrollo de una infección en pie diabético usualmente inicia con pérdida de la integridad de la piel y la subsecuente progresión hacia úlcera, lo cual crea una puerta de entrada para las bacterias hacia tejidos profundos. La alteración de la función inmune de los pacientes portadores de DM disminuye la habilidad del cuerpo de combatir los microorganismos. Comparando población no diabética con diabéticos, estos últimos tienen 80% riesgo aumentado de celulitis, cuatro veces mayor riesgo de osteomielitis y dos veces de presentar sepsis y muerte resultado de la infección.<sup>(1)</sup> La cicatrización de estas heridas se ve alterada tanto por factores extrínsecos como intrínsecos a la biología de la cicatrización. Factores extrínsecos como el trauma a repetición o estrés mecánico en el pie debido a la disminución de la sensibilidad

por neuropatía o por isquemia lleva a un daño tanto micro como macrovascular. El engrosamiento de la membrana basal de capilares y arteriolas ocurre en pacientes diabéticos, dificultando el proceso de cicatrización y la formación persistente de úlceras.<sup>(10)</sup> Dentro de los factores intrínsecos se encuentra la hiperglicemia, la cual tiene un efecto deletéreo en la cicatrización, ya que, forma productos finales de la glicación que producen sustancias proinflamatorias como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa que interfieren con la síntesis de colágeno. Además se ha visto que altos niveles sanguíneos de glucosa se han asociado a cambios en la morfología celular, disminución de la proliferación celular y diferenciación anormal de los queratinocitos. Otro factor a considerar en paciente diabéticos es su alteración en la función inmune, donde se presenta disminución de la quimiotaxis, de la fagocitosis y de la muerte bacteriana se presentan en la fase de cicatrización. Estos factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, dificultan aún más el manejo de las infecciones de pie diabético, por lo que el abordaje adecuado es fundamental para la conservación del miembro afectado.<sup>(10)</sup>

## MICROBIOLOGIA

Los patógenos más comunes en infección aguda, no tratada previamente, superficial en heridas de pie diabético son bacterias gram positivas aerobias, particularmente *Staphylococcus aureus* y *Streptococo beta hemolítico del grupo A, B* y otros. En pacientes que han recibido recientemente antibióticos o con infecciones profundas del miembro afectado o con heridas crónicas usualmente presentan infecciones mixtas por aerobios gram positivos, aerobios gram negativos (*E. coli*, *Proteus sp*, *Clostridium sp*, *Peptococcus sp* y *Peptostreptococcus*). Bacterias anaerobias son usualmente parte de infecciones mixtas en pacientes con isquemia o gangrena. En pacientes previamente hospitalizados o con terapia antibiótica previa el patógeno más común es el *S. aureus* meticilino resistente (MRSA), aunque también puede encontrarse en ausencia de factores de riesgo debido al aumento de la prevalencia de este microorganismo en la comunidad.<sup>(5)</sup> *S. aureus* es el patógeno gram positivo más común de las infecciones de pie diabético. Existen diferencias en la prevalencia de MRSA entre países, lo cual puede darse en parte por la diferencia de los microorganismos responsables

de las infecciones a través del tiempo, variaciones geográficas, tipo y severidad. Los resultados de los estudios indican una prevalencia de 15-30% de MRSA en pacientes con úlceras diabéticas infectadas.<sup>(2)</sup>

## CULTIVOS

Los cultivos de la superficie de las úlceras de pie diabético usualmente revelan por lo menos un patógeno. Estos resultados son difíciles de usar a la hora de guiar el tratamiento debido a que no distinguen entre una úlcera colonizada y una infectada. Cuando hay sospecha de infección es más apropiado utilizar cultivos profundos para guiar la terapia antibiótica. En la mayoría de los casos se deben tomar los cultivos antes de iniciar el tratamiento; la técnica usada para la toma de muestra y el tipo de tejido afectan la validación del resultado. Los cultivos profundos deben ser tomados sin atravesar el lecho de la herida para evitar la contaminación del tejido profundo con la flora de la superficie. Antes de remover las zonas necróticas se deben tomar muestras de la base de la herida o de tejidos profundos. Hemocultivos se deben tomar en pacientes que presenten franca afectación sistémica. Las bacterias aeróbicas y/o anaeróbicas positivas en los cultivos son, en muchos

casos, suficiente evidencia para dar un diagnóstico; los hongos, micobacterias y virus no suelen ser causas comunes de infección de pie diabético.<sup>(6)</sup> No se recomienda la toma de cultivos en infecciones leves en pacientes que no han recibido terapia antibiótica reciente.<sup>(4)</sup>

## EVALUACION INICIAL

A pesar de la falta de un consenso claro en cuanto a diagnóstico de infección del pie diabético, hay un enfoque general. Las infecciones deben ser diagnosticadas clínicamente y no basadas en cultivo de las lesiones. Los signos de inflamación (locales o sistémicos) en presencia de úlcera de pie diabético puede sugerir infección; aunque otros signos como fiebre, leucocitosis y aumento de la velocidad de eritrosedimentación están presentes en menos del 50% de los casos.<sup>(6)</sup> Se debe sospechar la posibilidad de infección en cualquier herida de pie en paciente diabético. Usualmente presenta signos clásicos de inflamación (eritema, aumento de temperatura local, edema, dolor y pérdida de la función) o secreción purulenta. También puede incluir otros signos como secreciones no purulentas, tejido de granulación friable, mal olor.<sup>(4)</sup> Como parte del manejo inicial se debe evaluar el estado

psicológico y psicosocial del paciente, el estado biomecánico y neurovascular del miembro afectado y la anatomía de la úlcera. El área de infección debe ser evaluada según la extensión de la necrosis, la presencia de abscesos y el posible compromiso de hueso y articulaciones. La severidad de la infección dicta el curso de tratamiento, incluyendo la selección del antibiótico, ruta de administración, duración de tratamiento así como la necesidad de hospitalización.<sup>(6)</sup> Se deben tener en cuenta los factores que aumentan el riesgo de infección, entre los cuales se encuentran: el test de “Probe-to-bone” positivo, la ulceración de más de 30 días de evolución, la historia de úlceras recurrentes, herida traumática, presencia de enfermedad vascular periférica en el miembro afectado, amputación previa, pérdida de la sensibilidad, insuficiencia renal, historia de caminado descalzo.<sup>(4)</sup> En países desarrollados, usualmente el paciente consulta cuando la infección se encuentra avanzada. Se debe descartar que exista osteomielitis, para ellos se puede utilizar el test “Probe-to-bone” con toma de espécimen de tejido óseo para cultivo, sensibilidad y/o biopsia, los cuales tienen alta sensibilidad, especialmente en el diagnóstico de osteomielitis se puede establecer si el tejido óseo subyacente es friable y necrótico.

En muchos casos es difícil diferenciar entre osteomielitis y osteoartropatía neuropática, especialmente en ocasiones en los que no se tienen cultivos, para ello se puede apoyar el estudio del paciente con toma de radiografías o con resonancia magnética.<sup>(11)</sup>

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dentro de los exámenes de laboratorio en sospecha de infección, se deben incluir hemograma completo con diferencial, velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C reactiva (PCR). Estas dos últimas pueden ser útiles en monitorear la respuesta al tratamiento. En casos de osteomielitis aguda en pie puede encontrarse un recuento de leucocitos normal. En el estudio realizado por Armstrong y colegas encontraron que 54% de los pacientes con osteomielitis aguda secundaria a ulceración neuropática presentaban valores de leucocitos normales, sin embargo un 96% tenían VES aumentada.<sup>(1)</sup>

## ESTUDIOS DE IMAGENES

Radiografías del miembro afectado son importantes en el manejo inicial, se debe buscar o descartar la presencia de

reacción perióstica, erosión ósea o presencia de gas en tejidos blandos. Cambios radiográficos usualmente se pueden encontrar hasta 14 días posterior al inicio de compromiso óseo, sin embargo estas radiografías al inicio pueden servir como base para hacer una comparación con las imágenes futuras.<sup>(1)</sup> La resonancia magnética es muy útil en el diagnóstico de infecciones diabéticas, abscesos y osteomielitis. Dentro de sus ventajas está que proporciona un detalle superior anatómico, permite identificar áreas de tejido blando inflamadas, formación de abscesos, edema de médula temprano que se observa en osteomielitis. Actualmente no existe un estudio 100% efectivo, usualmente es necesaria la toma de biopsia para llegar al diagnóstico de osteomielitis.<sup>(1)</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de úlceras diabéticas incluye medidas para evaluar el estado vascular del miembro afectado, optimizar el control glicémico, desbridamiento extenso, eliminación de la infección con terapia antibiótica, uso de humectantes y disminuir la presión del lecho de la herida.<sup>(10)</sup> La selección de la terapia antibiótica incluye decisiones de tratamiento empírico y definitivo, ruta de administración y duración. La terapia empírica debe ser basada

en la severidad de la infección, historia de tratamiento antibiótico previo reciente, infección anterior por microorganismos resistentes, cultivos recientes y factores propios del paciente como por ejemplo alergia a medicamentos; además debe incluir un agente activo contra *S. aureus*, incluyendo *S. aureus* meticilino resistente y estreptococos. Los pacientes deben ser reevaluados 24 a 72 horas después de iniciado el tratamiento empírico para ver la respuesta y/o modificar el régimen antibiótico (si los cultivos lo indican).<sup>(5)</sup> La Infectious Diseases Society of America recomienda guiar la terapia empírica basada en la severidad de la infección y la posibilidad del agente etiológico. Para infecciones de leve a moderadas que no han recibido antibióticos recientes se sugiere tratamiento contra cocos gram positivos aerobios. En casos de infecciones severas se recomienda terapia de amplio espectro mientras se obtienen los resultados del cultivo y la prueba de sensibilidad antibiótica. Tratamiento dirigido a *P. aeruginosa* usualmente es innecesaria a no ser que los pacientes tengan factores de riesgo para infección por este microorganismo. Se debe considerar el uso de antibióticos contra MRSA en pacientes con historia previa de infección por este germen, cuando haya alta

prevalencia de colonización o cuando la infección es severa<sup>(4)</sup> Los antibióticos sistémicos deben darse lo antes posible en úlceras infectadas, el uso de antibióticos y antisépticos tópicos no están dentro del esquema de tratamiento. Sin embargo, algunos expertos utilizan metronidazol tópico para control del olor en pacientes con extensa desvitalización del tejido cuando presentan microorganismos anaeróbicos. Cremas que contengan plata se utilizan en infecciones superficiales debido a sus propiedades antibacteriales, no obstante su eficacia no ha sido probada. Por tanto se concluye que la terapia tópica se debe utilizar en circunstancias específicas como por ejemplo para manejo de heridas con fallo en la curación que presentan infección subclínica y para ayudar en la remoción de biofilms que se han visto implicados en infecciones persistentes.<sup>(7)</sup> La duración del tratamiento no ha sido sistemáticamente estudiada. Las guías actuales sugieren 1 a 2 semanas de terapia oral en infecciones leves, mientras que en casos moderados a severos se debe extender de 2 a 4 semanas, de forma oral, siempre y cuando no se haya asociado a osteomielitis. A pesar de estas recomendaciones, es difícil determinar la duración adecuada. La concentración de antibióticos

alcanzada en el tejido infectado puede afectar el resultado; esto se observa en pacientes con alteración en el suministro vascular del miembro afectado, donde se obstaculiza la llegada del antibiótico al sitio de infección, por esto se dice que el tiempo óptimo de terapia antibiótica debe ser individualizada, y se debe llevar un control estricto para determinar cuándo suspender el tratamiento.<sup>(6)</sup> El manejo quirúrgico usualmente es requerido en infecciones de moderadas a severas incluyendo incisiones agresivas, drenaje, desbridamiento de tejidos no viables y hueso. Se ha visto la necesidad de amputación en un 2.8%, 46.2% y 77.7% en infecciones leves, moderadas y severas respectivamente. La necesidad de amputación menor (distal al tobillo) o mayor (proximal al tobillo) aumenta tanto como aumenta la severidad de la infección. Las infecciones del pie se pueden extender proximalmente hacia la pierna a través del túnel del tarso resultando en una infección ascendente del miembro que compromete la vida. El tratamiento quirúrgico temprano puede disminuir la necesidad de amputaciones mayores.<sup>(3)</sup> Terapias adyuvantes incluyen el uso de vendas impregnadas de antibiótico, terapia de aplicación de presión negativa y oxígeno

hiperbárico. El desarrollo de la investigación continúa siendo dirigido a terapias para mejorar el desarrollo clínico de los pacientes con infección de pie diabético.<sup>(3)</sup>

## RESUMEN

La DM es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial que conlleva a una gran cantidad de morbilidades, entre ellas se encuentra el pie diabético, el cual, por diferentes factores, está predispuesto a presentar con alta frecuencia ulceraciones que pueden llevar a infecciones, que van desde leves hasta severas. Es importante iniciar tratamiento empírico a la hora del diagnóstico, previo a la toma de cultivo, para posteriormente guiar la terapia antibiótica. Existen guías con recomendaciones para la duración

del tratamiento, sin embargo, esta decisión debe ser tomada según la respuesta clínica del paciente e individualizar cada caso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cuttica, D; Philbin, T. Surgery for Diabetic Foot Infections. *Foot Ankle Clin N Am* 15 (2010) 465-476.
2. Eleftheriadou, I; et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Diabetic Foot Infections. *Drugs* 2010; 70(14).
3. Hobizal, K; et al. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot & Ankle*, 2012, 3:18409.
4. Lipsky, B; et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *CID* 2012;54 (12):132-173.
5. Mazen, B. Diabetic Foot Infection. *Am Fam Physician*. 2008; 78(1): 71-79, 81-82.
6. Miller, A; Henry, M. Update in Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Phys Med Rehabil Clin N Am* (2009)611-625.
7. Richard, J; et al. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes* 2011 February 15; 2(2): 24-32.
8. Russell, M; Peterson, J, Bancroft, L. MR imaging of the Diabetic Foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 16 (2008) 59-70.
9. Sharon, P; Stewart, A. Diabetic Foot Management in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 24 (2008) 551-567.
10. Tsourd, E; et al. Current Aspects in Pathophysiology and Treatment of Chronic Wounds in Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2013.
11. Widatalla, A; et al. Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabetic Foot and Ankle* 2012, 3: 18809.