

# XXXIV

Congreso Nacional de  
la Sociedad Española  
de Medicina Interna  
(SEMI)

**21-23**

Noviembre 2013

Palacio de Ferias y  
Congresos de Málaga  
**Málaga**

XXIX Congreso de la  
Sociedad Andaluza de  
Medicina Interna (SADEMI)

# Tratamiento antibiótico de las infecciones del pie diabético

J. Barberán  
Hospital Universitario Montepríncipe  
Universidad San Pablo-CEU  
Madrid

# Tratamiento antibiótico – *Antes de empezar ...*

- ¿Cuántos tratamientos lleva? → Resistencias
- ¿Glucemia y Hba1c? → Alt. leucocitos
- ¿Frialdad pies, no pulsos distales? → Isquemia
- ¿Creatinina sérica? → Insuficiencia renal

# IPD – *Condicionamiento antibiótico*

- Resistencias → Optimización antibióticos
- Alt. leucocitos → Antibióticos bactericidas
- Isquemia → Dosis altas
- Insuficiencia renal → Fármacos no nefrotóxicos

# IPD – *Elección tratamiento empírico*

- Gravedad
- Etiología / Patrones sensibilidad local
- Fact. riesgo resistencias

# IPD – *Elección tratamiento empírico*

- Gravedad
- Etiología / Patrones sensibilidad local
- Fact. riesgo resistencias

# Infección pie diabético – *Evaluación clínica*

Úlcera

Pie

Paciente

Infección

Biomecánica

Sepsis

Extensión

Vasculopatía

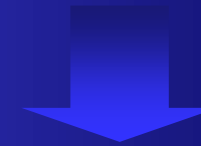
Estado metabólico

Profundidad

Neuropatía

Situación cognitiva

Situación social



**Tratamiento**

**Amputación**

**Mortalidad**

# Infección pie diabético – Clasificación SEACV

Grado  
PEDIS

Gravedad  
infección

Manifestaciones clínicas

1 No infectada

No signos inflamatorios

2 Leve

Úlcera con pus o  $\geq 2$  signos inflamatorios o  
Celulitis  $\leq 2$  cm alrededor úlcera en dermis

3 Moderada/Leve

Celulitis  $> 2$  cm alrededor úlcera  
Infección por debajo fascia superficial  
**Sin** linfangitis, absceso, miositis osteomielitis o  
isquemia crítica

3 Moderada/Grave

Celulitis  $> 2$  cm alrededor úlcera  
Infección por debajo fascia superficial  
**Con** linfangitis, miositis, osteomielitis o  
isquemia crítica

4 Grave

Cualquier infección con toxicidad sistémica  
(fiebre, escalofríos, shock, inestabilidad metabólica)

# IPD – *Elección tratamiento empírico*

- Gravedad
- Etiología / Patrones sensibilidad local
- Fact. riesgo resistencias



# Infección pie diabético – *Etiología*

Antibiótico	Candel (2003)	Alcalá (2009)	Barberán (2010)
<i>S. aureus</i>	32	29	40
ECN	17	-	19
Enterobacterias	19	25	14
<i>P. aeruginosa</i>	1	10	8
<i>Enterococcus</i>	13	9	6
Anaerobios	5	10	6

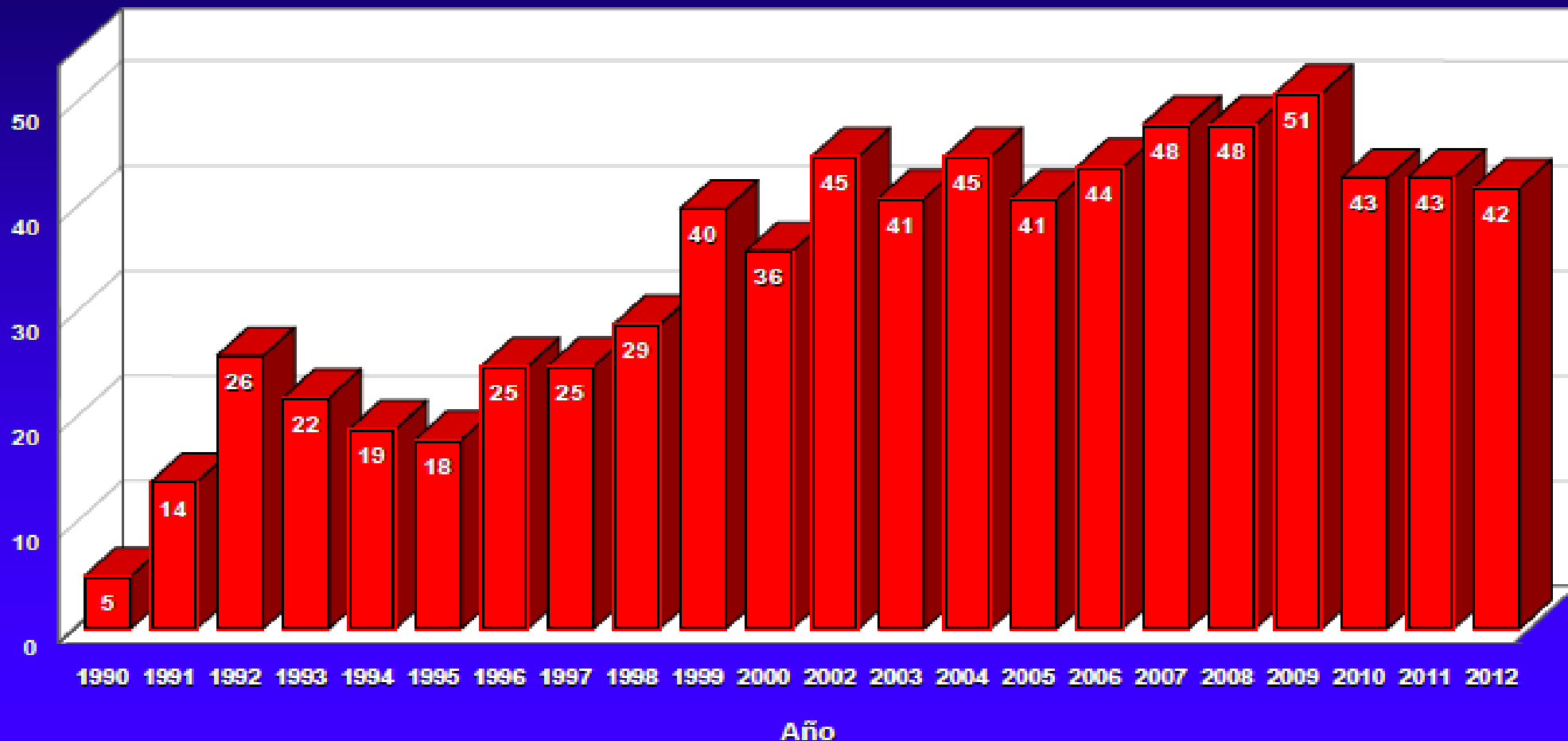
Candel FJ et al. EJIM 2003; 14:341-3

De Alcalá Martínez-Gómez D et al. EIMC 2009; 27:317-21

Barberán J et al. EIMC 2010; 23:126-34

# Porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistentes a la Meticilina en infección nosocomial, %

Porcentaje sobre el total de *S. aureus*, %



# E. coli – Resistencias en España

Antimicrobial

% (n) samples

C

H

Amikacin	0.3 (98,052) vs 0.5 (30,390)
Amoxicillin clavulanate	6.1 (107,962) vs 9.2 (33,621)
Ampicillin	64.8 (91,603) vs 71.4 (26,939)
Cefotaxime	8.6 (81,603) vs 12.7 (26,252)
Cefoxitin	3.1 (89,307) vs 5.9 (29,172)
Cefuroxime	11.2 (107,835) vs 17.2 (33,680)
Ciprofloxacin	31.6 (107,142) vs 37.0 (33,481)
Fosfomicin	2.4 (94,526) vs 1.8 (20,473)
Imipenem	0.1 (98,177) vs 0.2 (30,888)
Nitrofurantoin	1.8 (94,297) vs 1.8 (20,619)
Tobramycin	6.2 (103,535) vs 7.8 (32,174)
Cotrimoxazole	33.7 (100,875) vs 37.5 (28,705)

# Pie diabético – Resistencias bacterianas (%)

Antibiótico

*S. aureus*

*E. coli*

Oxacilina

38

-

Amox-clav

38

29

Ciprofloxacino

46

33

# IPD – *Elección tratamiento empírico*

- Gravedad
- Etiología / Patrones sensibilidad local
- Fact. riesgo resistencias

# Infección comunitaria *E. coli* BLEE - *Fact riesgo*

Patient group and variable <sup>a</sup>	$\beta$ coefficient	OR (95% CI) <sup>b</sup>	P value
<b>All case patients</b>			
Diabetes mellitus	1.7	5.5 (1.6–18.7)	0.006
Fluoroquinolone use	2.0	7.6 (1.9–30.1)	0.003
Recurrent urinary tract infections	1.5	4.5 (1.3–15.1)	0.01
Admission during last year	2.9	18.2 (5.3–61.6)	<0.0001
Age (yr) and sex	0.03	1.03 (1.01–1.05)	0.001
Age (yr)	0.003	1.0 (0.9–1.03)	0.7
Gender	0.2	1.2 (0.5–29.3)	0.8
<b>Case patients infected with CTX-M-9-producing clone</b>			
Fluoroquinolone use	1.6	5.2 (1.4–19.3)	0.01
Age (yr)	0.03	1.03 (1.01–1.06)	0.004
Charlson index	0.5	1.6 (1.1–2.5)	0.01

# Enterobacterias BLEE - *Tratamiento*

Infection type	Therapy choice	2 <sup>nd</sup> line therapy
Urinary tract infection	Quinolone <sup>a</sup>	Amoxicillin/clavualante
Bacteremia		Quinolone <sup>a</sup>
Hospital-acquired pneumonia		Quinolone <sup>a</sup>
Intra-abdominal infection		Quinolone <sup>a</sup> (plus metronidazole)
Meningitis		Intrathecal polymyxin B

<sup>a</sup> If the organism is quinolone susceptible.

# Carbapenémicos – *Clasificación*

Bacteria	Imip	Mero	Dori	Erta
Cocos Gram +	+	+	+	+
Enterobacterias	+	+	+	+
BGN no fermentadores*	+	+	+	–
Anaerobios	+	+	+	+

\**P. aeruginosa, Acinetobacter, S. maltophilia, B. cepacia*



# IPD – *Ertapenem vs. piper/tazo*

## Erradicación

	Ertapenem (n=151)*	Piperacillin/tazobactam (n=135)*	Observed differences (95% CI)
Gram-positive aerobic cocci	135/151 (89.4%)	122/146 (83.6%)	5.8 (-2.0 to 13.9)
Enterococci†	15/18 (83.3%)	8/9 (88.9%)	-5.6
Enterococcus faecalis	10/12 (83.3%)	7/9 (77.8%)	5.6
Staphylococcus aureus	68/77 (88.3%)	57/70 (81.4%)	6.9 (-4.9 to 19.4)
Meticillin resistant	6/8 (75.0%)	4/6 (66.7%)	8.3
Meticillin susceptible	62/69 (89.9%)	53/64 (82.8%)	7.0 (-5.2 to 19.8)
Streptococcus agalactiae	19/21 (90.5%)	21/25 (84.0%)	6.5 (-16.6 to 28.3)
Gram-negative aerobic bacilli	62/67 (92.5%)	40/51 (78.4%)	14.1 (1.5 to 28.5)
Enterobacteriaceae‡	39/41 (95.1%)	26/31 (83.9%)	11.3 (-3.0 to 28.9)
Pseudomonas aeruginosa	10/13 (76.9%)	7/10 (70.0%)	6.9 (-29.2 to 45.7)
Gram-positive anaerobic cocci	72/74 (97.3%)	51/62 (82.3%)	15.0 (5.1 to 27.0)
Peptostreptococcus magnus	37/38 (97.4%)	24/27 (88.9%)	8.5 (-4.5 to 27.0)
Peptostreptococcus asaccharolyticus	11/11 (100.0%)	9/11 (81.8%)	18.2 (-12.1 to 48.3)
Gram-positive anaerobic bacilli§	25/25 (100.0%)	13/17 (76.5%)	23.5 (7.2 to 49.0)
Gram-negative anaerobic bacilli¶	37/40 (92.5%)	30/40 (75.0%)	17.5 (1.1 to 34.7)
Gram-negative anaerobic coccobacilli	25/25 (100.0%)	11/16 (68.8%)	31.3 (12.8 to 56.4)

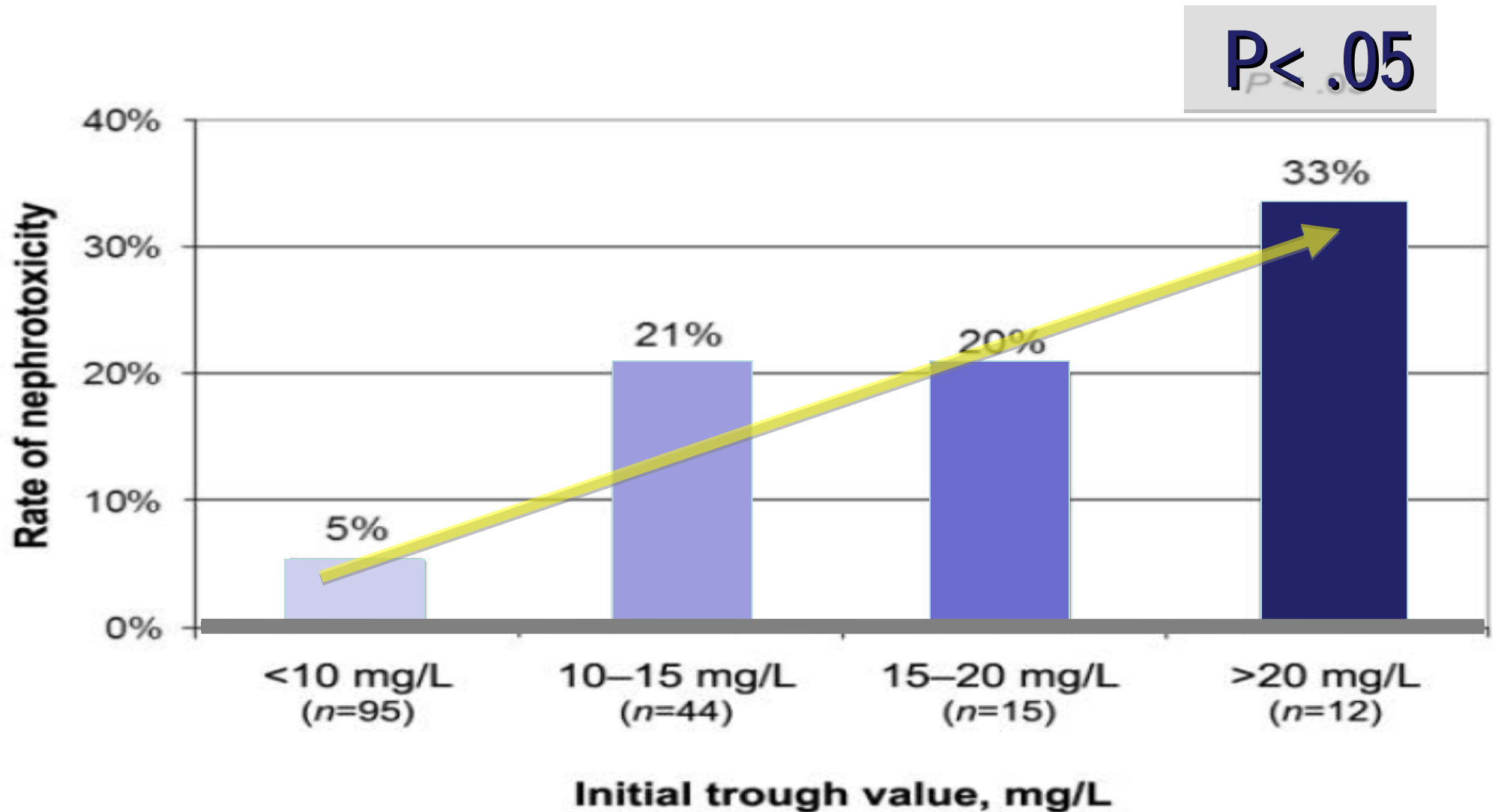
# Infección por SARM - *Fact riesgo*

1. Antecedente de colonización o infección por SARM
2. Presencia de dos o más factores de riesgo de colonización por SARM:
  - Ingreso hospitalario en el curso del último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario en un área con endemia de SARM
  - Tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos
  - Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis
  - Edad > 65 años
3. Prevalencia de SARM en la Unidad/Centro superior al 10%

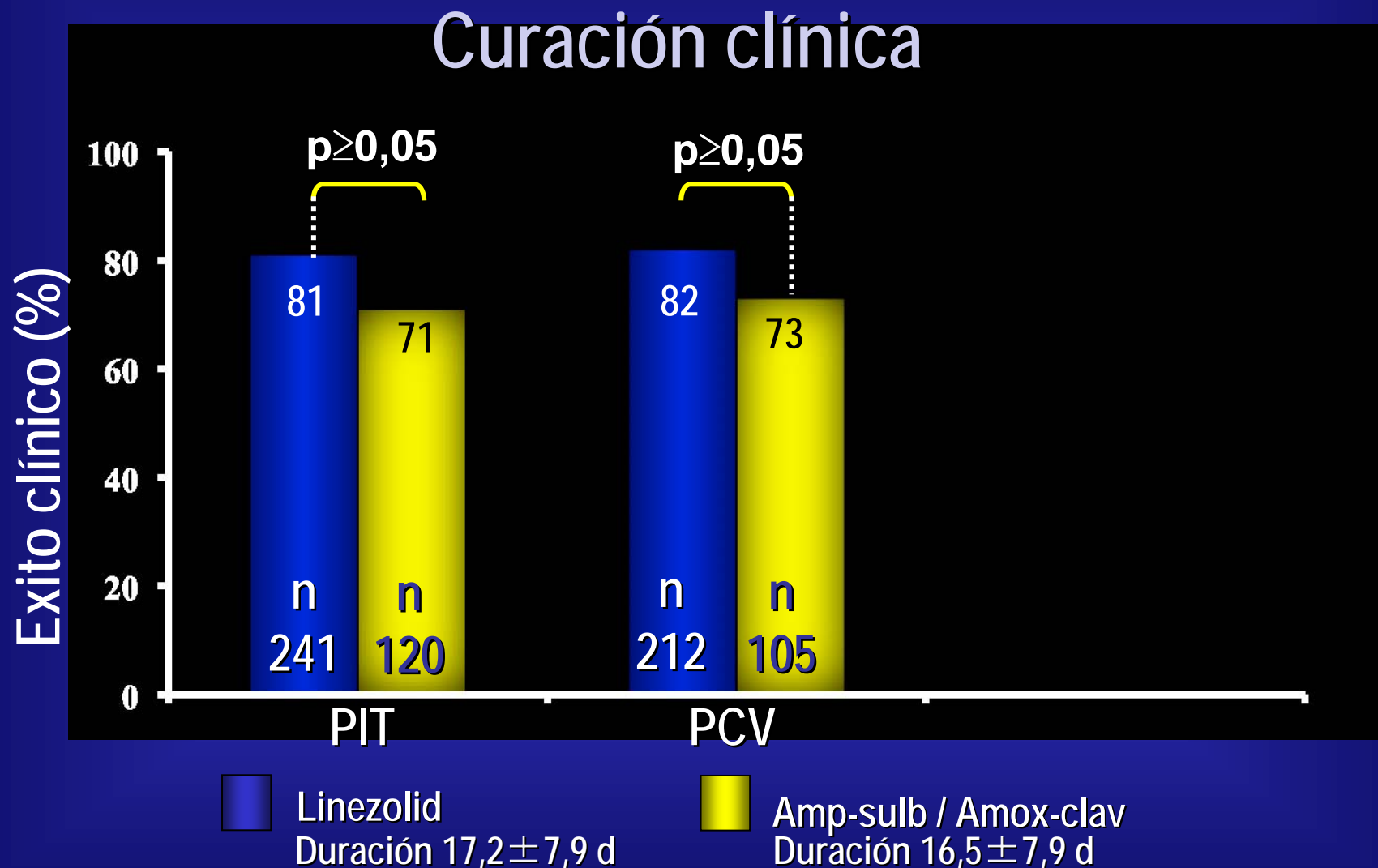
# Antibióticos para SARM – *Características*

Antibiotic	Route	Mechanism of action	tissue penetration (% of serum concentration)	In vitro Spectrum of activity against resistant bacteria	Dose adjustment necessary in renal impairment
Linezolid	i.v., oral	bacteriostatic	105 %	MRSA, VRE	No
Tigecycline	i.v.	bacteriostatic	91%	MRSA, VRE, ESBL, CRB	No
Daptomycin	i.v.	bactericidal	68,4%	MRSA, (VRE)	No
Vancomycin	i.v.	bactericidal	8-10%	MRSA	Yes
TMP-SMX	i.v., oral	bactericidal	n.a.	MRSA	Yes
Rifampicin	i.v., oral	bactericidal	n.a.	MRSA	Yes
Fosfomicin	i.v.	bactericidal	91%	MRSA	Yes
Clindamycin	i.v., oral	bacteriostatic	95%	MRSA	No
Quino./dalfo	i.v.	bactericidal	n.a.	MRSA, (VRE)	Yes

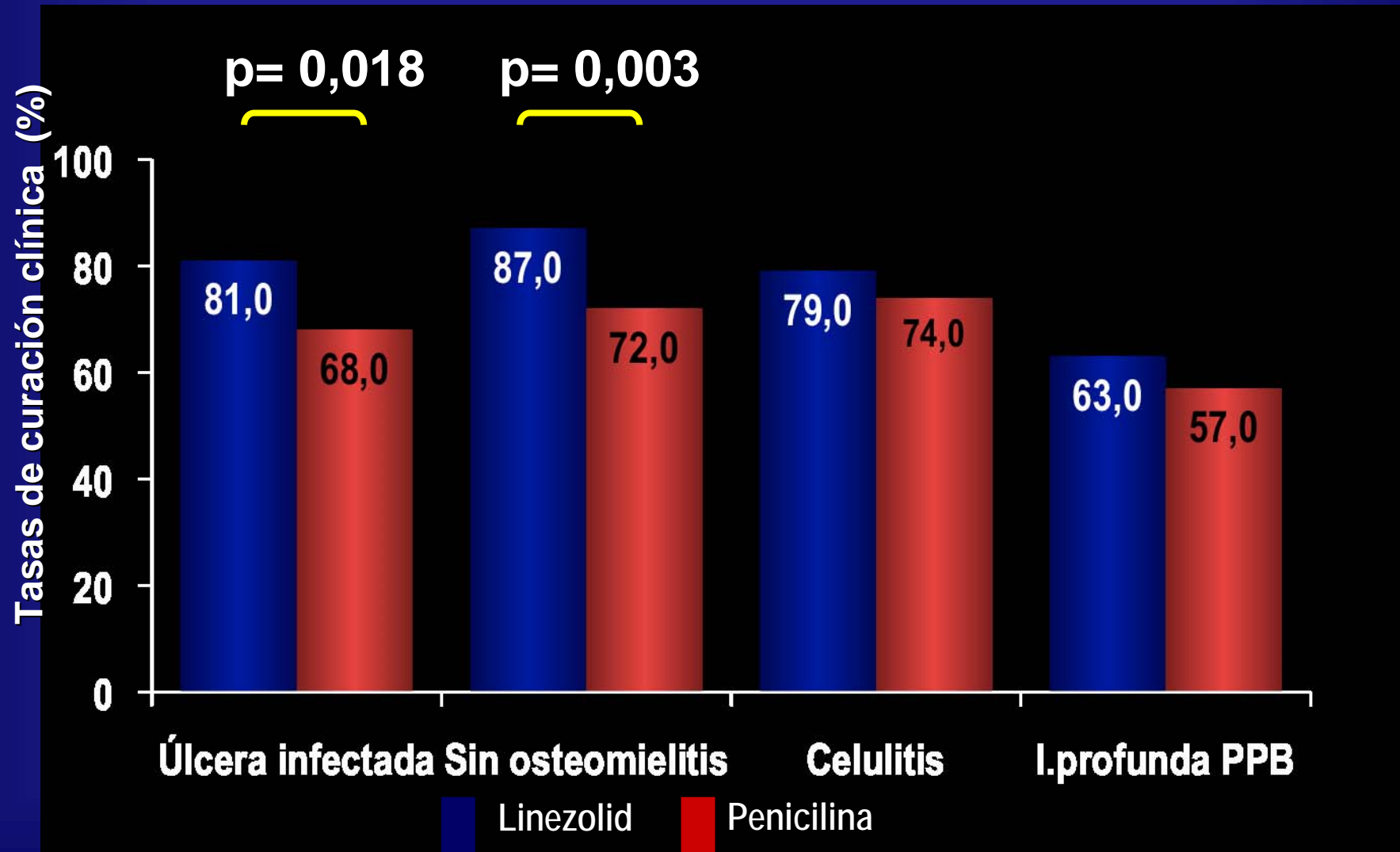
# Dosis inicial vancomicina – Nefrotoxicidad



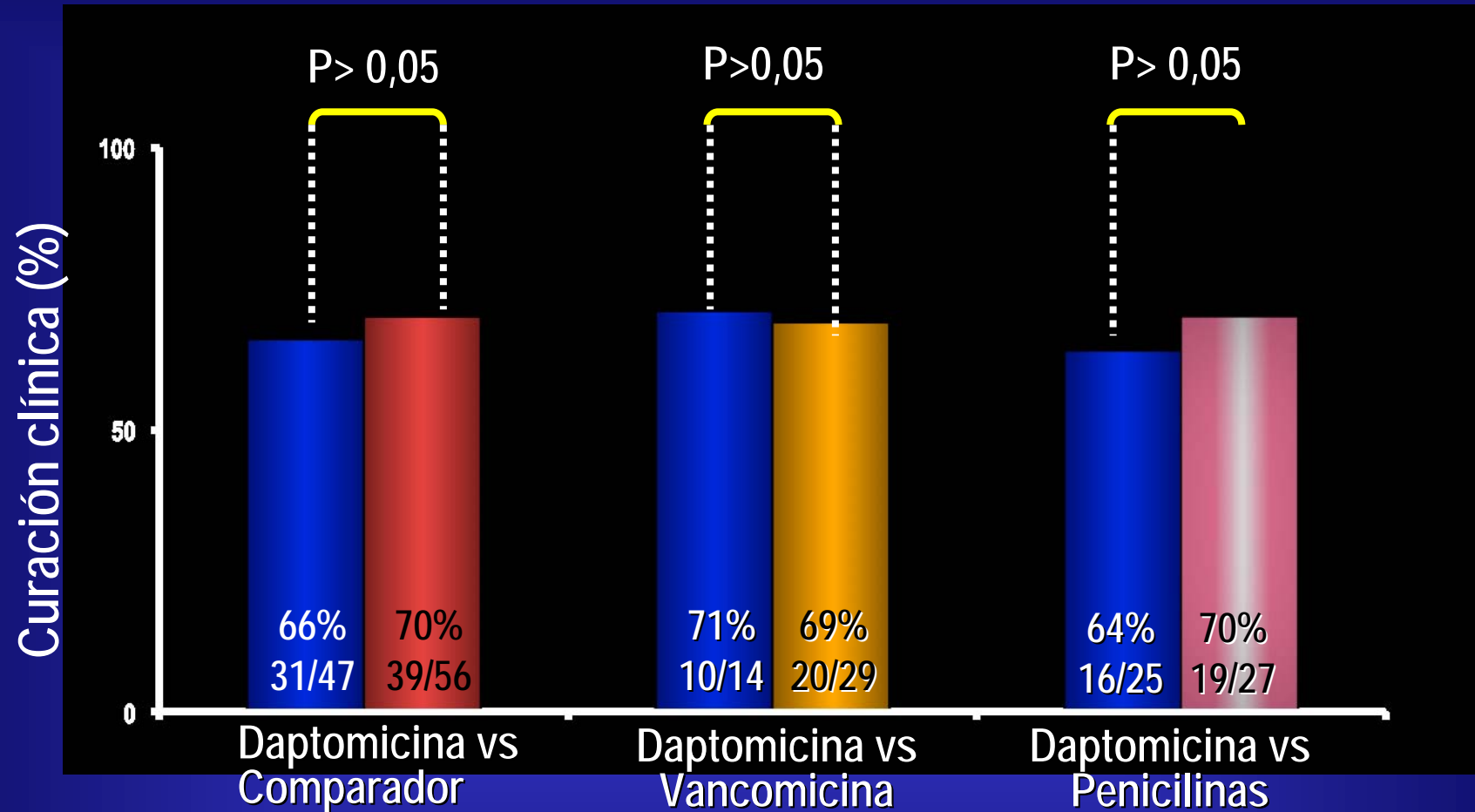
# Pie diabético – *LNZ vs. amp-sulb o amox-clav*



# Pie diabético – *LNZ vs. amp-sulb o amox-clav*



# Pie diabético - *Daptomicina vs Penicilinas (R) o Vancomicina*



■ Daptomicina   ■ Comparadores   ■ Vancomicina   ■ Penicilinas

# Infección pie diabético - *Tratamiento*

Infección	1ª elección	Alternativa
Leve Moderada/leve	Amox-clav po	Levo / moxi po Clindamicina po Cotri o line po
Moderada- grave	Ertapenem iv ± Dapto , line o glucop iv	Amox-clav o piper-tazo iv Cefa 3 <sup>a</sup> o FQ <sup>o</sup> iv + metro iv Imip o merop iv ± Dapto, line o glucop iv
Grave	Imip o merop iv Piper - tazo iv + Dapto, line o glucop iv	Tigeciclina iv ± FQ iv o amika iv



# Infección pie diabético – *Lugar de tratamiento*

Grado  
PEDIS

Gravedad  
infección

Lugar del tratamiento

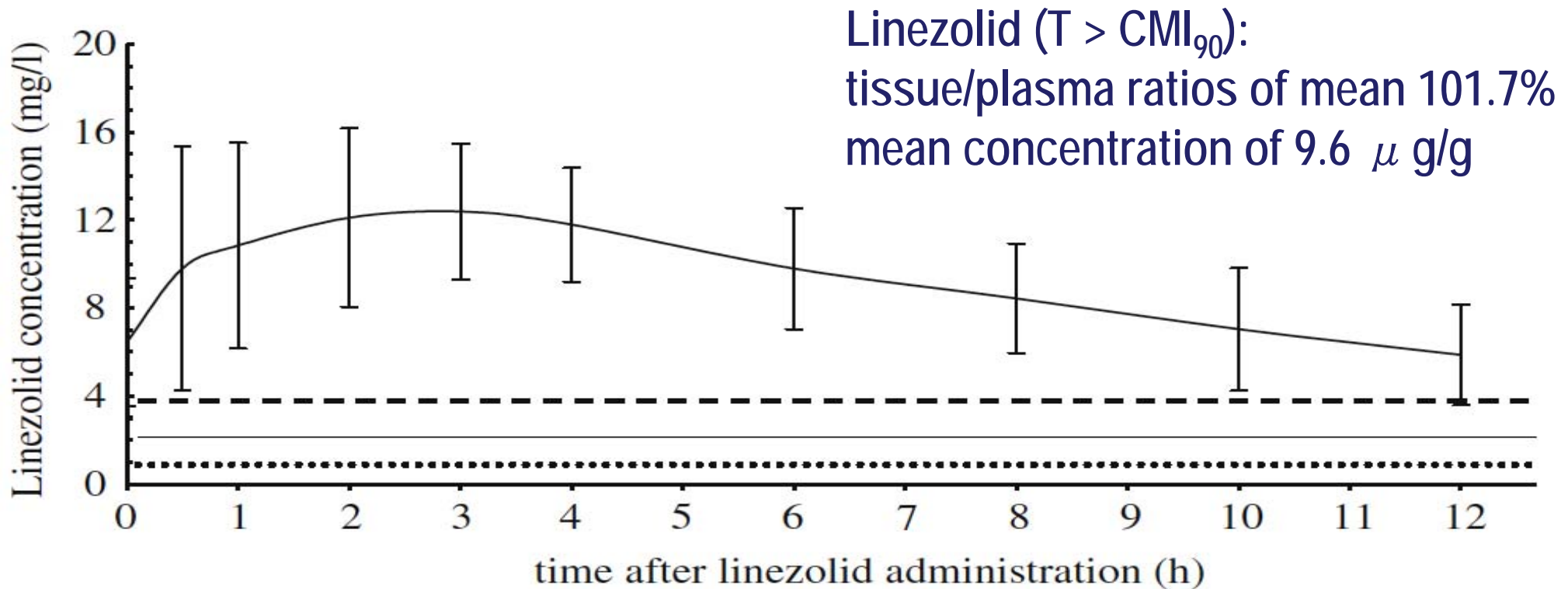
2 Leve Domicilio

3 Moderada/Leve Domicilio

3 Moderada/Grave Hospital

4 Grave Hospital

# Linezolid oral en pie diabético - *Farmacocinética*



**Fig. 1** Mean linezolid steady-state concentrations (600 mg b.d. per os) in plasma of diabetic patients (15). *Horizontal lines* indicate minimal inhibitory concentration that inhibits 90% of organisms (MIC<sub>90</sub>) for *Staphylococcus aureus* (- - -), for *Enterococcus* spp. (\_\_\_\_), and for *Streptococcus pneumoniae* (....)

# Biopelículas - Úlceras

*Light and scanning electron microscopy techniques*

Tipo de úlceras	Nº aislados	% Biopelículas	p
Agudas	16	6	< 0,001
Crónicas	50	60	

Molecular analyses: polymicrobial communities of bacteria, including anaerobic  
Not revealed by culture

# Infección úlceras crónicas – *Cicatrización*

Estudio prospectivo longitudinal de úlceras venosas (180 días) (N= 59)

Ext úlcera

Tiempo cicatrización

Cicatrización

*P. aeruginosa* >  
No *P. aeruginosa*  
(p= 0,008)

*S. aureus* >  
No *S. aureus*  
(p= 0,007)

No *P. aeruginosa* >  
*P. aeruginosa*  
(p= 0,06)

*S. pyogenes* >  
No *S. pyogenes*  
(p= 0,049)

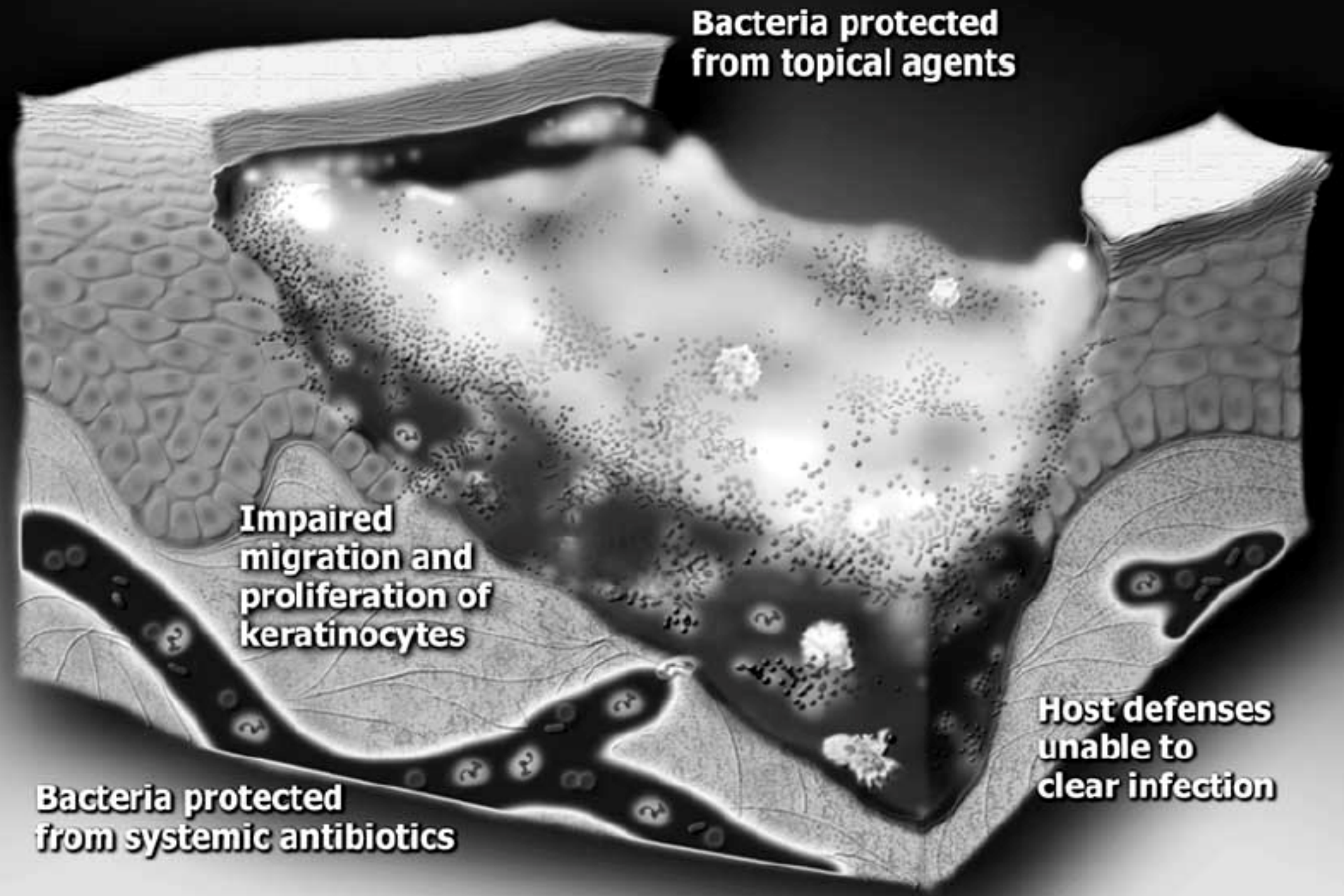
No *S. aureus* >  
*S. aureus*  
(p= 0,02)

**Bacteria protected  
from topical agents**

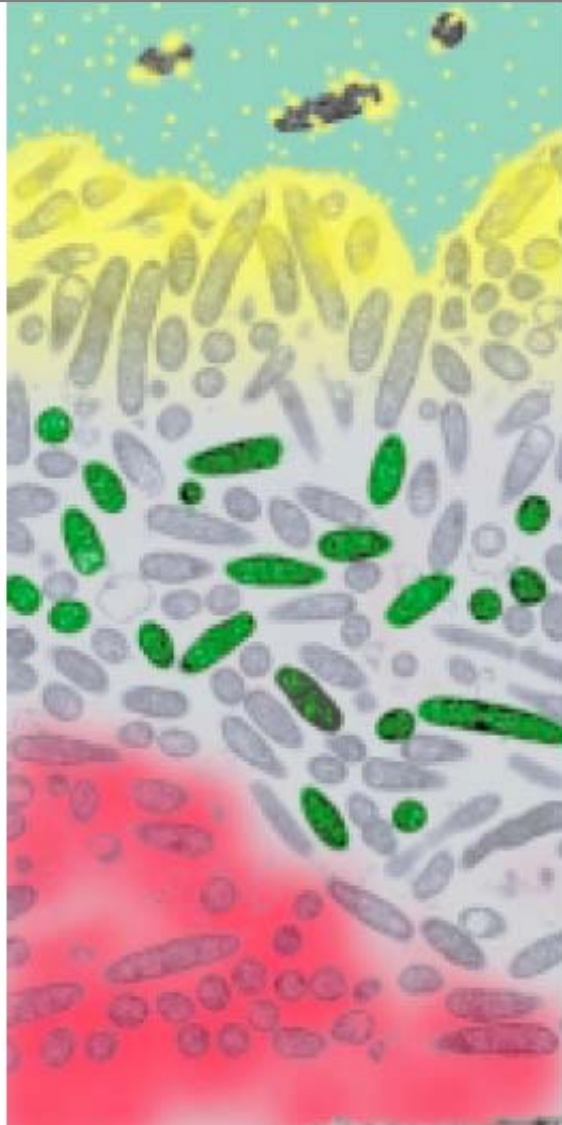
**Impaired  
migration and  
proliferation of  
keratinocytes**

**Host defenses  
unable to  
clear infection**

**Bacteria protected  
from systemic antibiotics**



# Biofilms – *resistencia a antibióticos*



## Slow penetration

Antibiotic (yellow) may fail to penetrate beyond the surface layers of the biofilm

## Resistant phenotype

Some of the bacteria may differentiate into a protected phenotypic state (green)

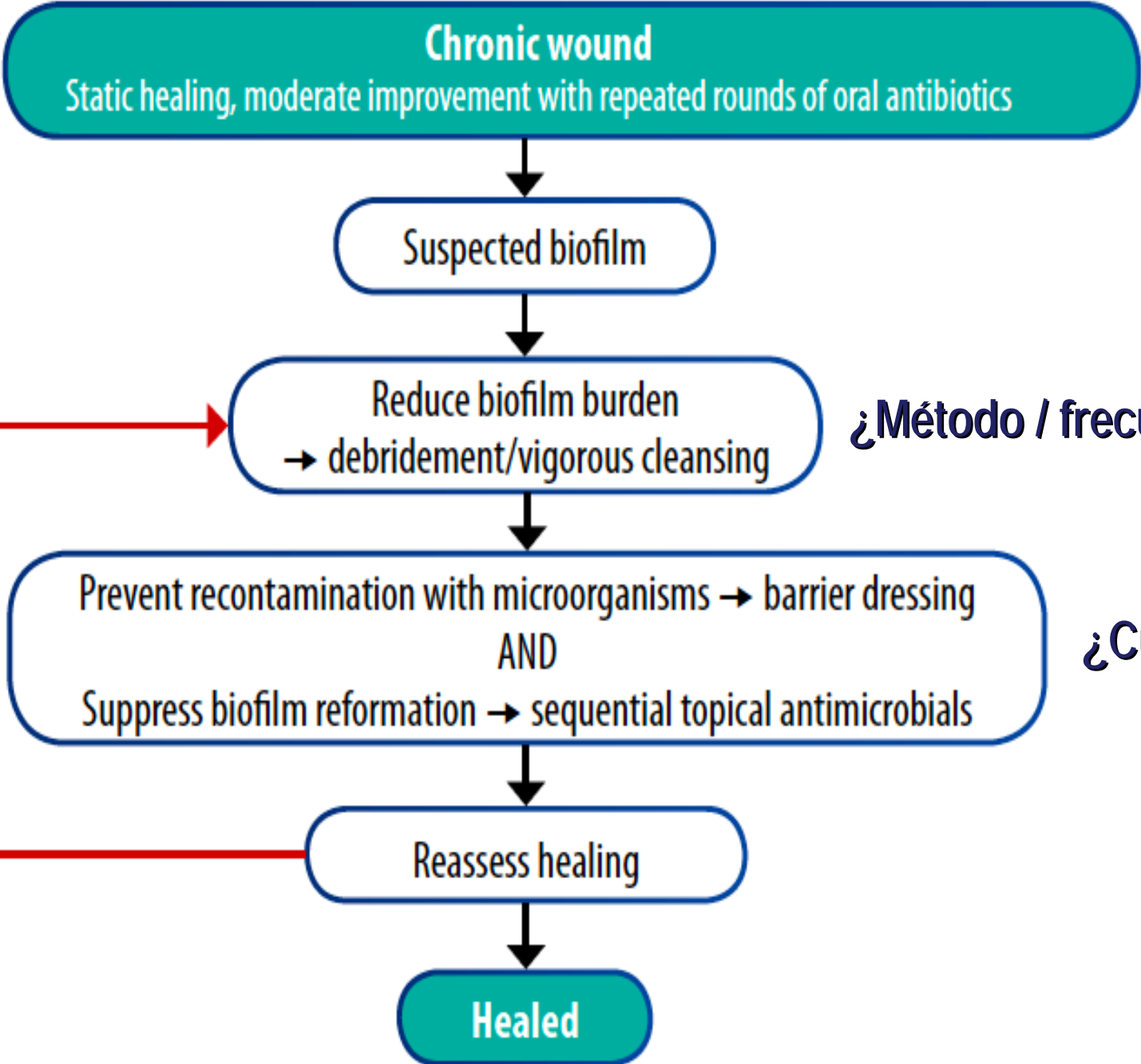
## Altered microenvironment

In zones of nutrient depletion or waste product accumulation (red), antibiotic action may be antagonised

$CMI_{90} \times 100-1000$   
(barrera físico-química)

Transmisión resistencias

Fase vegetativa



# Chronic wound

Static healing, moderate improvement with repeated rounds of oral antibiotics

Suspected biofilm

Reduce biofilm burden  
→ debridement/vigorous cleansing

¿Método / frecuencia?

Prevent recontamination with microorganisms → barrier dressing  
AND  
Suppress biofilm reformation → sequential topical antimicrobials

¿Cuál?

Reassess healing

Healed

# Biofilms úlceras – *Estrategias de control*

## Físico

## Químico

## Biológico

Manual

Eléctrico campo pulsado

Ultrasonidos

Plata iónica

Yodo

Galio

Tioles de bismuto

EDTA

Miel

Lactoferrina

Xilitol

Dispersina B

Bacteriógago

Inhibidor QS



# Infección pie diabético – *Tratamiento*

Gravedad  
infección

Manifestaciones clínicas

Tratamiento  
elección

Leve

Úlcera con pus o  $\geq 2$  signos inflamatorios o  
Celulitis  $\leq 2$  cm alrededor úlcera en dermis

Amox-clav

Moderada/Leve

Celulitis  $> 2$  cm alrededor úlcera  
Infección por debajo fascia superficial  
**Sin** linfangitis, absceso, miositis  
ostemielitis o isquemia crítica

Amox-clav

Moderada/Grave

Celulitis  $> 2$  cm alrededor úlcera  
Infección por debajo fascia superficial  
**Con** linfangitis, absceso, miositis  
ostemielitis o isquemia crítica

Ertapenem  $\pm$   
Dapto, line, vanco

Grave

Cualquier infección con toxicidad sistémica  
(fiebre, escalofríos, shock, inestabilidad  
metabólica)

Mero, piper/tazo +  
Dapto, line, vanco