


Infecciones óseas en el Pie Diabético: reporte de la microbiología

(Microbiology of Diabetic Foot Infections)


Daniel Cascante-Serrano¹, Elvira Segura-Retana², Manuel Ramírez-Cardoche³

Afiliación Institucional:

¹Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital San Juan de Dios, Laboratorio Clínico, San José, Costa Rica.

 0000-0002-2928-8365

²Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital San Juan de Dios, Laboratorio Clínico, San José, Costa Rica.

 0000-0002-7281-4113

³ Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital San Juan de Dios Servicio de Infectología, San José, Costa Rica.

 0000-0001-5337-1030

Abreviaturas: AMP, Ampicilina; BLEE, Betalactamasa de espectro extendido; CAZ, Ceftazidime; CTX, Cefotaxime; HSJD, Hospital San Juan de Dios; IPD, Infección de Pie Diabético; IDSA, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas; MRSA, *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente; OPD, Osteomielitis de Pie Diabético; PSA, Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos; TZP, Piperacilina-tazobactam; VAN, Vancomicina; VISA, *Staphylococcus aureus* vancomicina intermedio

Fuentes de apoyo: esta investigación fue autofinanciada por el equipo investigador.

Conflictos de interés: no se declaran conflictos de interés para la ejecución de este trabajo.

✉ dcascante.serrano@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Resumen

Objetivo: Describir y caracterizar la microbiología de las osteomielitis de pie diabético en pacientes hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios en el año 2018.

Métodos: Se consultó la base de datos local de pacientes de la Unidad de Pie Diabético para obtener los datos demográficos de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de osteomielitis además del sistema de información de la división de Microbiología del Laboratorio Clínico con el fin de obtener los datos de especies bacterianas y sus perfiles de susceptibilidad a los antimicrobianos aisladas de las respectivas muestras de hueso. Con estos datos se construyó una base de datos para el proyecto y el análisis estadístico descriptivo se realizó en hojas de cálculo de Excel.

Resultados: *Enterococcus faecalis* fue el agente más frecuentemente aislado (21%), seguido de *Staphylococcus aureus* (14%), de los cuales 70% presentó fenotipo de metilina resistencia y *Escherichia coli* como tercer lugar (11%). Otros bacilos Gram negativos ocuparon un cuarto lugar, con *Enterobacter cloacae* (8%) y *Klebsiella pneumoniae* (8%) como las principales especies aisladas; cabe destacar que se evidenció la presencia de 24% de cepas portadoras de β -lactamasas de espectro extendido, con *K. pneumoniae* como la principal especie portadora de este fenotipo de resistencia.

Conclusiones: Se reportó por primera vez a *E. faecalis* como la bacteria más aislada en OPD, lo cual permite concluir que la microbiología de estos cuadros en Costa Rica difiere a lo reportado en la literatura internacional y es necesario actualizar a la comunidad médica costarricense. Además, es importante destacar que a pesar de que el porcentaje obtenido de bacilos Gram negativos portadores de BLEE es inferior a lo reportado en la literatura, el 100% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron portadoras de este fenotipo de resistencia, por lo tanto, es posible considerar a nivel local que el hallazgo preliminar de esta especie debería modificar el espectro terapéutico a utilizar en espera de reportes de PSA.

Descriptor: Osteomielitis, Pie Diabético, Microbiología

Abstract

Aim: Describe and characterize the microbiology of diabetic foot osteomyelitis (DFO) in hospitalized patients of the San Juan de Dios Hospital in 2018.

Methods: The local database of patients of the Diabetic Foot Unit was consulted to obtain the demographic data of hospitalized patients with a diagnosis of osteomyelitis in

addition to the information system of the Microbiology division of the Clinical Laboratory to obtain data on species bacteria and their antimicrobial susceptibility profiles isolated from the respective bone samples. With these data, a database for the project was built and the descriptive statistical analysis was carried out in Excel spreadsheets.

Results: *Enterococcus faecalis* was the most frequently isolated agent (21%), followed by *Staphylococcus aureus* (14%) of which 70% presented a methicillin resistance phenotype, and *Escherichia coli* as third place (11%). Other Gram negative bacilli occupied a fourth place, being *Enterobacter cloacae* (8%) and *Klebsiella pneumoniae* (8%) the main isolated species; it should be noted the presence of 24% of strains carrying extended spectrum β -lactamases, with *K. pneumoniae* as the main carrier species of this resistance.

Conclusion: *E. faecalis* was reported for the first time as the most isolated bacterium in DFO, which allows to conclude that the microbiology of these conditions in Costa Rica differ from that reported in the international literature and it is necessary to update the Costa Rican medical community. It is also important to note that even though the percentage obtained from Gram negative rods carrying ESBL is lower than that reported in the literature, 100% of the *K. pneumoniae* strains were carriers of this resistance phenotype, therefore it is possible consider at the local level that the preliminary finding of this species should modify the therapeutic spectrum to be used pending final reports.

Keywords: Osteomyelitis, Diabetic Foot, Microbiology

Fecha recibido: 03 de noviembre, 2020

Fecha aprobado: 08 de diciembre 2021

La infección de pie diabético (IPD) corresponde a una de las principales complicaciones infecciosas en los pacientes con diabetes mellitus, con una incidencia reportada de hasta un 50% del total de ulceraciones de pie diabético, resulta en un incremento en la tasa de hospitalizaciones y en el riesgo de amputación de extremidades inferiores.¹ Los principales factores de riesgo para esta condición son vasculopatías, neuropatías periféricas e inmunopatologías, las dos últimas tienen mayor peso dentro de la fisiopatología de estas infecciones.²

La microbiología de las IPD es variada y depende de si la infección es aguda o crónica. En el caso de los cuadros agudos, los cocos Gram positivos colonizantes de piel son los microorganismos que más frecuentemente se aíslan; usualmente son cuadros cuyo inicio fue un traumatismo cortante en piel y las bacterias que se aíslan con más frecuencia son *S. aureus* y estreptococos β -hemolíticos de los grupos A, B, C y G.³ En el caso de cuadros crónicos estos tienden a ser de naturaleza polimicrobiana y puede haber una mezcla de microorganismos aerobios y anaerobios, con una gran variedad de

bacilos Gram negativos que pueden ser aislados, como las enterobacterias *Escherichia coli*, *Proteus* sp. y especies de *Klebsiella*; además de especies no fermentadoras del género *Pseudomonas*; en el caso de los microorganismos anerobios, se ha reportado la presencia de los géneros *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Fusobacterium* y *Bacteroides* donde usualmente se encuentran en cuadros donde hay isquemia y gangrena denominados “pie fétido”.⁴

La complicación infecciosa más importante de las IPD es la osteomielitis, que se define como infección del hueso y está presente en aproximadamente un 20% de los casos de pacientes con IPD;⁵ además, aumenta significativamente el riesgo de amputación de la extremidad, que es una de las complicaciones de más difícil abordaje.⁶ La osteomielitis de pie diabético (OPD) por lo general ocurre a través de una diseminación por continuidad a partir de una IPD previa afectando el tejido blando circundante al hueso; debido a esto, la microbiología de las OPD es muy similar a la observada en IPD, la cual se indica en el cuadro 1.

Cuadro 1. Descripción de la microbiología reportada a nivel internacional en cuadros de OPD	
Cocos Gram positivos	Bacilos Gram negativos
<i>Staphylococcus aureus</i> *	<i>Escherichia coli</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
	<i>Proteus sp.</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

*Se ha detectado un aumento en la multirresistencia a los antimicrobianos en estas especies⁸

Con respecto al tratamiento antimicrobiano de las OPD, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por su nombre en inglés) recomienda diseñar las terapias empíricas basadas en la microbiología local de cada centro con el fin de optimizar el uso de los antimicrobianos y el éxito terapéutico de las OPD⁷ debido a que se ha demostrado que esta práctica lleva al éxito terapéutico en seguimientos de hasta 12 meses.⁵ En el caso concreto de Costa Rica, no se cuenta con estudios locales que describan la microbiología de las OPD en las Unidades de Pie Diabético por lo que las terapias empíricas usadas suelen estar basadas en los reportes de la literatura internacional respecto a los agentes etiológicos más probables. La terapia empírica actual aplicada a los casos de OPD graves en esta Unidad de Pie Diabético del HSJD consiste en la combinación de vancomicina con una cefalosporina de tercera generación como cefotaxima o ceftazidima, la cual no está sustentada en datos microbiológicos locales.

Métodos

Este estudio observacional retrospectivo fue realizado en el HSJD entre los meses de julio y agosto del año 2019, período en el cuál se realizó la recolección y el análisis de la información obtenida en las bases de datos de la Unidad de Pie Diabético y de la división de Microbiología del HSJD del año 2018, a partir de las cuales inicialmente se describió demográficamente la población de pacientes en términos de género y edad. El objeto de estudio fueron las bacterias y sus perfiles de resistencia a

los antimicrobianos aisladas de muestras de hueso de pacientes con diagnóstico de osteomielitis atendidos en la Unidad de Pie Diabético del HSJD en 2018. En cuanto al perfil de resistencia a los antimicrobianos se realizó una clasificación del antibiograma entre Gram positivos y Gram negativos, esto debido a que las tarjetas de PSA automatizada usadas para su determinación están clasificadas de la misma forma. Los criterios de inclusión fueron hospitalización con diagnóstico de osteomielitis en el año 2018 y muestra ósea con cultivo bacteriológico positivo. La muestra analizada correspondió a la totalidad de pacientes en el 2018 que cumplieron con los criterios de inclusión. Al ser un estudio de tipo observacional descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central como medias y porcentajes para describir las variables estudiadas utilizando el software Microsoft Excel 2019, además el protocolo del estudio cumplió con los requerimientos científicos y bioéticos del Comité Ético Científico (CEC) del HSJD.

Resultados

Se realizó la descripción a nivel de especie y perfil de resistencia a los antimicrobianos de las bacterias aisladas de muestras óseas provenientes de 48 pacientes con diagnóstico de osteomielitis; en cuanto a las características demográficas de la población en estudio, 69% de sexo masculino y 31% de sexo femenino; 40% con un rango de edad entre 61 y 70 años (Figura 1).

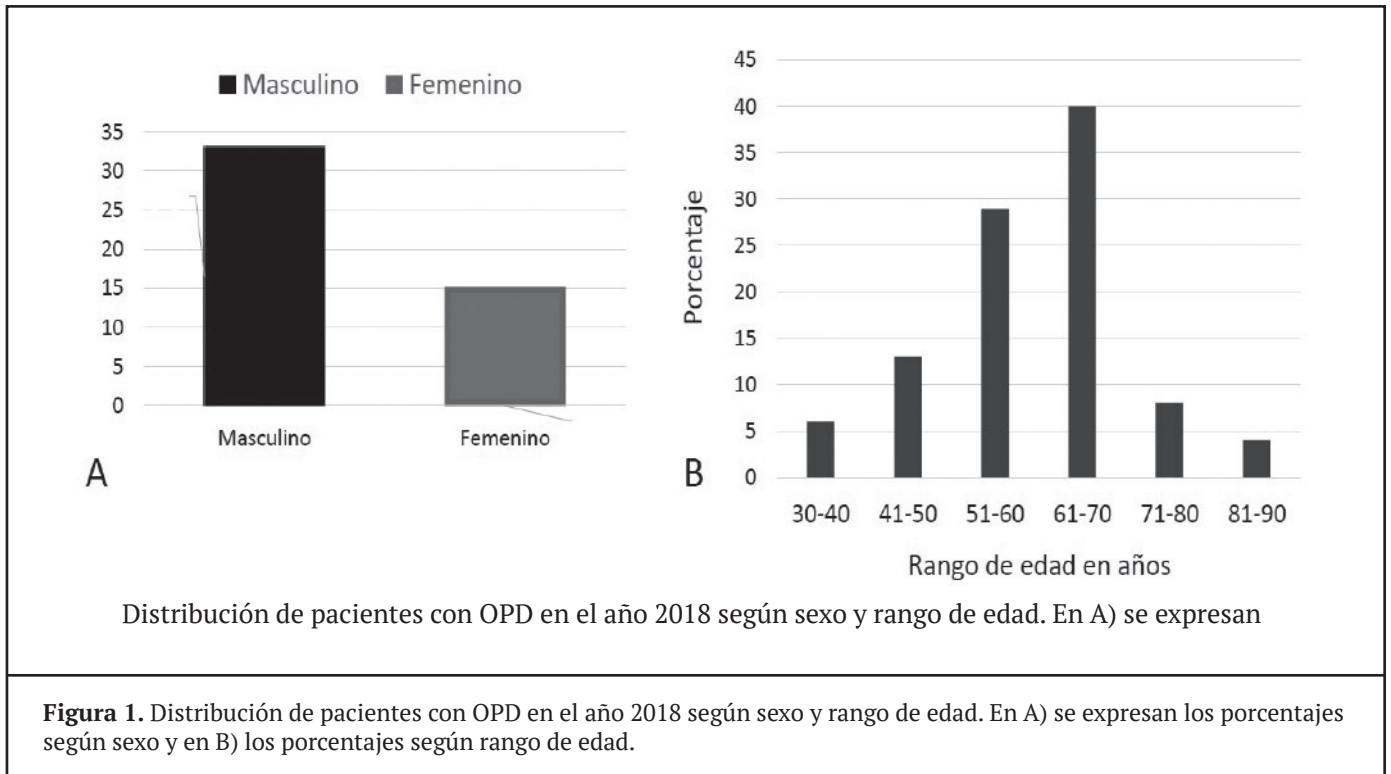


Figura 1. Distribución de pacientes con OPD en el año 2018 según sexo y rango de edad. En A) se expresan los porcentajes según sexo y en B) los porcentajes según rango de edad.

Se contabilizaron un total de 73 aislamientos; el 57% correspondió a bacilos Gram negativos y el 43% a cocos Gram positivos. El microorganismo más frecuente fue *Enterococcus faecalis* (21%),

seguido de *Staphylococcus aureus* (14%), *Escherichia coli* (11%), *Enterobacter cloacae* (8%), *Streptococcus agalactiae* (8%) y *Klebsiella pneumoniae* (8%). (Figura 2.)

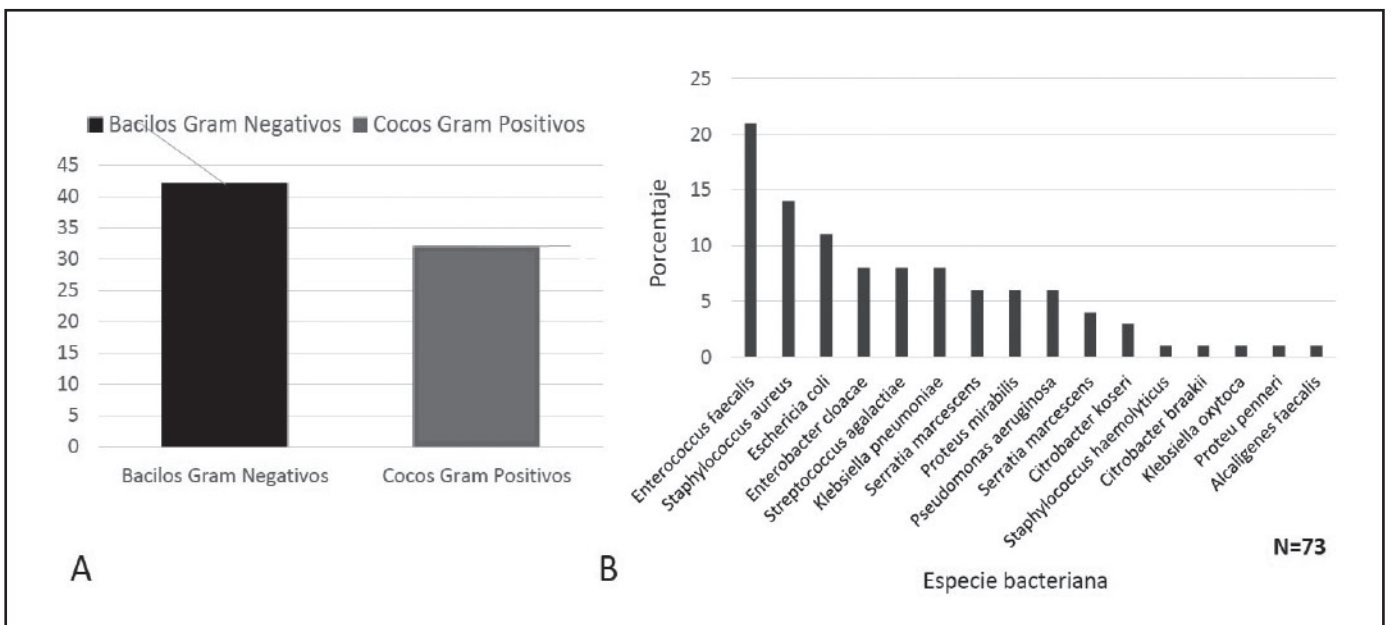


Figura 2. Distribución de frecuencias de las bacterias aisladas de las muestras óseas de los pacientes con OPD en el 2018. En A) se describen las frecuencias según morfología de Tinción de Gram y en B) se desglosa la distribución total de las 75 especies bacterianas aisladas.

En *Enterococcus faecalis*, 100% de las cepas fueron sensible a AMP y VAN y en *Staphylococcus aureus*, en donde se evidenció el mismo porcentaje de sensibilidad para VAN y 70% de aislamientos fueron resistente a la meticilina (SAMR) (Figura 3). En cuanto al perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*, el 100% de las cepas aisladas fueron BLEE positivo (figura 4).

El agente no fermentador de lactosa aislado fue *Pseudomonas aeruginosa*, que mostró un perfil de resistencia de un 50% para piperacilina/tazobactama pero para el resto de antimicrobianos, incluyendo ceftazidima se obtuvo un 100% de sensibilidad.

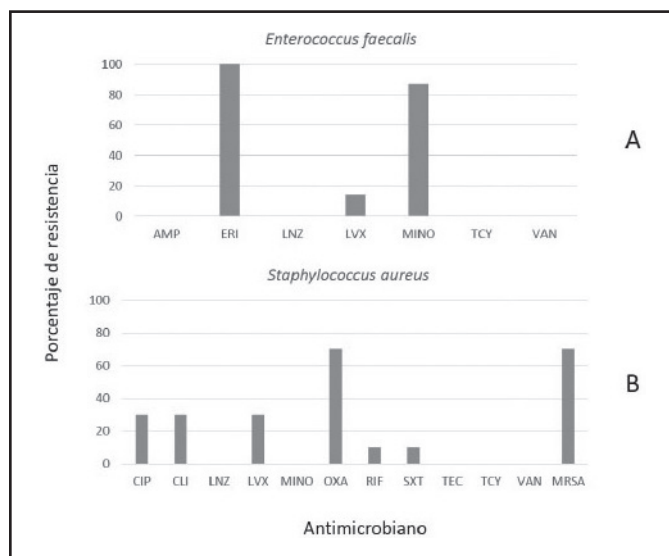


Figura 3. Perfil de resistencia de los principales cocos Gram positivos aislados de muestras óseas de OPD en el año 2018. En A) se muestra en perfil para 15 aislamientos de *Enterococcus faecalis* y en B) el perfil para 10 aislamientos de *Staphylococcus aureus* junto con las cepas con fenotipo SAMR.

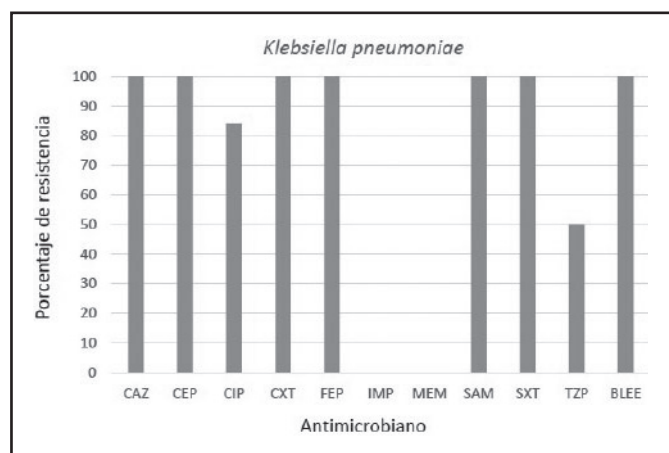


Figura 4. Perfil de resistencia de 6 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y porcentaje de cepas portadoras de mecanismo de resistencia tipo BLEE obtenidos en las muestras óseas de los pacientes con OPD en el año 2018.

Discusión

Las características de la población de pacientes estudiada coinciden con las descritas en la literatura internacional en cuanto a sexo y edad, en donde los cuadros de OPD típicamente se han presentado en la gran mayoría de casos en pacientes masculinos adultos mayores con un promedio de edad de alrededor 62 años.¹⁰ Con respecto a la distribución de las especies bacterianas aisladas la prevalencia *Enterococcus faecalis* difiere de lo reportado en la literatura, donde se sitúa a esta especie en cuarto lugar en términos de frecuencia detrás de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativos y especies de *Streptococcus* sp.¹¹ En cuanto a las enterobacterias aisladas en este estudio, su distribución en términos de frecuencia coincide con lo reportado en la literatura, con *Escherichia coli* como la especie más frecuentemente aislada.¹¹

El porcentaje reportado de SARM en las publicaciones es cercano a 31%,¹³ en la muestra analizada se identificó un porcentaje mucho mayor, concordante con el comportamiento local y nacional de resistencia a la meticilina en los *S. aureus*, cuyas razones no han sido del todo estudiadas en el país pero que se presupone obedece a un mayor consumo (exposición previa), de estos pacientes y de la población general, a pautas antimicrobianas de corto y amplio espectro. Además, según la IDSA, el hecho de que un paciente sea portador de una cepa meticilino resistente es un factor de riesgo independiente que aumenta el riesgo de fallo terapéutico.⁷

El mecanismo enzimático de resistencia detectado en estos pacientes fue el mediado por BLEE, presente en un 24% de los aislamientos. El dato a nivel mundial reportado en la literatura ronda el 38% de BLEE para estos casos.¹³ En el caso específico de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, todas las cepas aisladas mostraron resistencia a las cefalosporinas (BLEE) y se ha demostrado que esta especie es un factor de riesgo asociado a un mayor número de casos de fatalidad.¹⁵ De esta forma, es posible considerar a nivel local, que el hallazgo preliminar de *K. pneumoniae* debería traducir la necesidad de modificar el espectro antimicrobiano a uno con cobertura contra BLEE (piperacilina/tazobactama, ertapenem o meropenem). En cuanto a los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, se mostró

que existe una sensibilidad del 100% a ceftazidima, el cual es un antimicrobiano anti-pseudomónico utilizado con frecuencia en esta unidad y que la microbiología local obtenida sustenta su uso. El uso de vancomicina es consistente con los fenotipos de resistencia de los cocos Gram positivos, por lo tanto, los datos locales aquí mostrados sustentan su uso de la terapia empírica actual.

Conclusiones

Se reportó por primera vez a *E. faecalis* como la bacteria más frecuente en OPD, lo cual permite concluir que la microbiología de estos cuadros en Costa Rica difiere a lo reportado en la bibliografía internacional y es necesario actualizar a la comunidad médica costarricense. Además, es importante destacar que a pesar de que el porcentaje obtenido de bacilos Gram negativos portadores de BLEE es inferior a lo reportado en la literatura, el 100% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron portadoras de este fenotipo de resistencia, por lo tanto, el hallazgo preliminar de esta especie hace necesario considerar el uso de un agente antimicrobiano con espectro contra BLEE.

Tomando esto en consideración, en espera de los cultivos con reporte de especies y PSA que permitan luego la modificación del tratamiento a la monoterapia o la combinación de agentes del menor espectro posible, se sugiere el siguiente esquema de terapia antimicrobiana empírica: a) sin factores de riesgo para BLEE ni *Pseudomonas aeruginosa*: monoterapia con ceftarolina 600 mg IV cada 12 horas o terapia combinada con vancomicina 20-30 mg/Kg IV dosis de carga seguido de 15 mg/Kg IV cada 12 horas, más cefotaxima 2 g IV cada 8 horas; b) con factores de riesgo para BLEE y/o *Pseudomonas aeruginosa*: terapia combinada con vancomicina 20-30 mg/Kg IV dosis de carga seguido de 15 mg/Kg IV cada 12 horas, más piperacilina/tazobactam 4,5 g IV cada 6 horas. Alternativamente, según funcionalidad renal y contraindicaciones para su uso, la vancomicina podría sustituirse por linezolid 600 mg IV cada 12 horas. Los factores de riesgo para BLEE y *Pseudomonas aeruginosa* se enumeran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Factores de riesgo para BLEE y/o *Pseudomonas aeruginosa*

1. Antecedente de hospitalización con o sin cirugía mayor en el último mes previo al internamiento actual ¹³
2. Exposición previa a antimicrobianos en los últimos tres meses (especialmente cefalosporinas y fluoroquinolonas) ¹³
3. Antecedente de infección o colonización por microorganismos multirresistentes (enterobacteriales BLEE o *Pseudomonas aeruginosa*) en los últimos 12 meses ^{13, 14}
4. Antecedente de procedimiento ambulatorio (quimioterapia, hemodiálisis) en el último mes previo al internamiento actual ¹⁵
5. Presencia de catéter o dispositivos endovasculares crónicos ¹³
6. Residencia en hogar de cuidado o centro de salud de larga estancia ¹⁶
7. Puntaje de Charlson ≥ 4 ¹⁵

Agradecimientos y colaboradores

Se agradece a la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios y a su coordinador el Dr. Gerardo Víquez por su colaboración y por brindarnos el listado de pacientes incluidos en el estudio.

Referencias

1. Singh N, Armstron, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005; 293: 217-228.
2. Kimberlee B. Hobizal, DPM and Dane K. Wukich, MD. Diabetic foot infections: current concept review. Diabetic Foot & Ankle. 2012; 3: 18409. doi: 10.3402/dfa.v3i0.18409
3. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA. Bacteriological study of diabetic foot infections.

- J Diabetes Complications. 2005; 19:138-141. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.06.001
4. Miller A, Henry M. Update in diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009; 20: 611-625
 5. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, *et al.* Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991; 266: 1246–1251.
 6. Zimmerli W, Fluckiger U. Classification and microbiology of osteomyelitis. *Orthopade.* 2004; 33(3): 267–272.
 7. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, *et al.* Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 885-910.
 8. Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21(Suppl 4):16–9.
 9. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, Uzun G, Lipsky A, Sevim E, *et al.* Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: a prospective multi-center study. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2016; 30: 910-916.
 10. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes & metabolism.* 2008; 34: 87-95.
 11. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:2819–2828.
 12. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, *et al.* Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis.* 2018; 70:10-14.
 13. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother.* 2016; 22(5):319-26.
 14. Rattanaumpawan P, Choorat C, Takonkitsakul K, Tangkoskul T, Seenama C, Thamlikitkul V. A prospective surveillance study for multidrug-resistant bacteria colonization in hospitalized patients at a Thai University Hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018; 7:102.
 15. Doernberg SB, Winston LG. Risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *Am J Infect Control.* 2012; 40(2):123-7
 16. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, González-Sagrado M, Dueñas-Laita A, Pérez-Castrillón JL. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(9):891-6.