



UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN
TISULAR DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN
FUNCIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA**

SILVIA LOZANO ALONSO

GRANADA 2.015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Silvia Lozano Alonso
ISBN: 978-84-9125-851-3
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43636>

LOS PROFESORES, D. EDUARDO ROS DÍE, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y D. JOSÉ PATRICIO LINARES PALOMINO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Granada, D. Silvia Lozano Alonso, cuyo tema es: “EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN TISULAR DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA”, ha sido realizada bajo nuestra dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de DOCTOR, siempre que así lo considere el citado tribunal.

Granada, Noviembre de 2015.

Fdo.: Prof. Eduardo Ros Díe y Prof. José Patricio Linares Palomino

LA DOCTORANDO SILVIA LOZANO ALONSO Y LOS DIRECTORES DE
LA TESIS: DOCTOR JOSE PATRICIO LINARES PALOMINO, Y DOCTOR
EDUARDO ROS DÍE GARANTIZAMOS:

Que el trabajo ha sido realizado por la doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Noviembre de 2015

Fdo.: Prof. Eduardo Ros Díe y Prof. José Patricio Linares Palomino

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Con las siguientes líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que con su colaboración han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

A los profesores Eduardo Ros y Jose Linares, mis directores, por haber confiado en mí, por el tiempo que les he robado con este proyecto, por haberme motivado e iniciado en el campo de la investigación y porque han luchado contra viento y marea para que no se perdieran los resultados.

A mis queridos compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, sin cuya colaboración no hubiera sido posible la recolección de las muestras, además del cariño y ánimo demostrado en cada etapa de esta Tesis.

A todo el personal de quirófano, que me han hecho más fácil el trabajo, siempre dispuestos a colaborar “con mis muestras”.

A mis amigas Rosario, Toni, Andrea e Inma por los momentos compartidos en los orígenes más remotos de esta tesis cuando aún éramos proyectos de médicas y seguir contando con su amistad a día de hoy.

A Alberto por estar a mi lado, su paciencia y apoyo en estos últimos meses.

A mi hermano Jesús por su cariño y el tiempo que ha dedicado en la maquetación y gráficos de esta Tesis.

A mis padres por su confianza, generosidad, por guiar mis pasos y ser mi sostén.

ÍNDICES

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AC: aclaramiento de creatinina

ABC: área bajo la curva

Amp. 1^a: amputación primaria

ANOVA: análisis de la varianza

ATP: angioplastia transluminal percutánea

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

C_{max}: concentración máxima

C_{min}: concentración mínima

CMI: concentración mínima inhibitoria
CMI-50: concentración mínima del antibiótico que es capaz de reducir en un 50% el número de colonias

CO: monóxido de carbono

DE: desviación típica

EAP: enfermedad arterial periférica

ECN: estafilococo coagulasa negativos

ECV: enfermedad cerebro vascular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IBFL: Isotope Limb Blood Flow

IMC: índice de masa corporal

IRC: insuficiencia renal crónica

ÍNDICE

i.v.: intravenosa

ITB: índice tobillo/brazo

H: hueso

H1,H2, H3: hueso en niveles 1, 2 y 3 respectivamente

HbA1c: hemoglobina glucosilada

HDL: lipoproteína de alta densidad

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina

LDL: lipoproteínas de baja densidad

M: músculo

M1, M2, M3: músculo en niveles 1, 2 y 3 respectivamente

MMII: miembros inferiores

OR: odds ratio

P: piel

P1, P2, P3: piel en niveles 1, 2 y 3 respectivamente

PBPs: proteínas de unión a penicilina

PCR: proteína C reactiva

PD: pie diabético

PT: presión en tobillo

PD: presión en dedo

RCT: randomized control trial (estudios clínicos controlados y aleatorizados)

RR: riesgo relativo

RM: resonancia magnética

S: suero

SARM: estafilococo aureus resistente a meticilina

SASM: estafilococo aureus sensible a meticilina

T>CMI: tiempo por encima de la CMI

T_{max}: tiempo en alcanzar la concentración máxima

TAC: tomografía arterial computarizada

TASC: TransAtlantic Inter-Society Consensus

TcPO₂: presión transcutánea de oxígeno

v.o: vía oral

VSM: velocidad sistólica máxima

INDICE

<u>RESUMEN</u>	<u>1</u>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>9</u>
INTRODUCCIÓN AL TEMA DE ESTUDIO	11
<u>PARTE I: ISQUEMIA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES</u>	<u>13</u>
1. DEFINICIÓN DE ISQUEMIA CRÓNICA E ISQUEMIA CRÍTICA	13
2. CLASIFICACIÓN DE ISQUEMIA CRÓNICA	14
3. EPIDEMIOLOGÍA	16
4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	17
4.1. ETIOLOGÍA	17
4.2. FACTORES DE RIESGO	18
4.2.1. MARCADORES DE RIESGO (FACTORES NO MODIFICABLES)	19
4.2.2. FACTORES DE RIESGO (FACTORES MODIFICABLES)	21
5. VALORACIÓN DEL PACIENTE.	29
5.1. EXPLOCIÓN FÍSICA	29
5.1.1.INSPECCIÓN	29
5.1.2.PALPACIÓN	29
5.1.3.AUSCULTACIÓN	30
5.2. EXPLORACION DEL LABORATORIO VASCULAR	30
5.2.1.INDICE TOBILLO/BRAZO	30
5.2.2.PRESIONES SEGMENTARIAS	33
5.2.3.PRESIONES DIGITALES Y FOTOPLETISMOGRAFÍA	35
5.2.4.PRUEBA DE ESFUERZO	36
5.2.5.PLETISMOGRAFÍA DE VOLUMEN DE PULSO	37
5.2.6.ECO-DOPPLER	38
5.3. DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO	39

ÍNDICE

6. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	40
6.1. PRONÓSTICO DE LA EXTREMIDAD	40
6.2. PRONÓSTICO GENERAL DEL PACIENTE	41
7. TRATAMIENTO	43
7.1. ABANDONO DEL TABAQUISMO	43
7.2. HIPOLIPEMIANTES	43
7.3. ANTIAGREGANTES	45
7.4. ANTIHIPERTENSIVOS	46
7.5. ANTIDIABÉTICOS	47
7.6. CILOSTAZOL	48
7.7. EJERCICIO FÍSICO	48
7.8. CIRUGÍA	48
<u>PARTE II: PIE DIABÉTICO</u>	49
1. EPIDEMIOLOGÍA	49
2. FISIOPATOLOGÍA	51
3. ETIOLOGÍA	53
4. CLASIFICACIÓN	56
5. DIAGNÓSTICO	61
5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	61
5.2. DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO	62
5.3. DIAGNÓSTICO DE OSTEOMIELITIS	62
5.4. DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA	65
6. TRATAMIENTO	66
6.1. ANTIBIÓTICOS	66
6.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INFECCIÓN	70
6.3. TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA	70
6.4. DESCARGA	70

<u>PARTE III: OXIMETRÍA</u>	71
1. DEFINICIÓN	71
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	71
3. MECANISMO FISIOLÓGICO	72
4. VALORES NORMALES Y PATOLÓGICOS	73
5. UTILIDADES DE LA OXIMETRÍA	74
5.1. DETERMINAR EL NIVEL DE AMPUTACIÓN DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES	74
5.2. PREDECIR LA CURACIÓN DE HERIDAS Y EL RIESGO DE AMPUTACIÓN	76
5.3. DETECCIÓN DE ISQUEMIA CRÍTICA EN DIABÉTICOS	77
5.4. DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN DIABÉTICOS	77
5.5. PREDICCIÓN DE LA REPUESTA A LA REVASCULARIZACIÓN	79
<u>PARTE IV: CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS</u>	80
1. CLINDAMICINA	84
1.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO	84
1.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS	85
1.3. REACCIONES ADVERSAS	86
2. VANCOMICINA	87
2.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO	87
2.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS	87
2.3. REACCIONES ADVERSAS	90
3. LINEZOLID	90
3.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO	91
3.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS	92
3.3. REACCIONES ADVERSAS	93
4. LEVOFLOXACINO	94
4.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO	94
4.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS	96

ÍNDICE

5. CEFTAZIDIMA	97
5.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO	97
5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	99
6. MEROPENEM	100
6.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO	100
6.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS	102
7. TABLA RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS	104
<u>HIPOTESIS Y OBJETO</u>	105
1. HIPOTESIS DE TRABAJO	107
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	108
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	108
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	108
<u>PACIENTE Y MÉTODO</u>	109
1. DISEÑO	111
2. SELECCIÓN DE PACIENTES	111
3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO PARA EL PACIENTE	112
4. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	121
5. ADMINISTRACIÓN DEL ANTIBIÓTICO	125
6. TOMA DE MUESTRAS	126
7. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS	128
7.1. FUNDAMENTO CIENTÍFICO-TÉCNICO	128
7.2. CROMATOGRAMAS	129
7.3. INTERPRETACIÓN DE LOS REGISTROS GRÁFICOS	130
7.4. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	131
8. VARIABLES	132
9. ESTUDIO ESTADÍSTICO	136

RESULTADOS	137
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	139
2. DETERMINACIÓN GRADO ISQUEMIA	141
3. CONCENTRACIONES DE ANTIBIÓTICOS	142
4. CLINDAMICINA	143
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO CLINDAMICINA	143
4.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	144
4.3. CONCENTRACIONES DE CLINDAMICINA	145
4.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS	146
4.5. DIFUSIÓN TISULAR DE CLINDAMICINA EN CADA TEJIDO	147
4.6. DIFUSIÓN TISULAR DE CLINDAMICINA EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN	150
4.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA	153
5. VANCOMICINA	155
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO	155
5.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	156
5.3. CONCENTRACIONES DE VANCOMICINA	157
5.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS	158
5.5. DIFUSIÓN TISULAR DE VANCOMICINA EN CADA TEJIDO	159
5.6. DIFUSIÓN TISULAR DE VANCOMICINA EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN	162
5.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA	165
6. LINEZOLID	167
6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES	167
6.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	168
6.3. CONCENTRACIONES DE LINEZOLID	169
6.4. ANALISIS DE VARIABLES PREDICTORAS	170
6.5. DIFUSIÓN TISULAR DE LINZOLID EN CADA TEJIDO	171

6.6. DIFUSIÓN TISULAR DE LINEZOLID EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN	174
6.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA	177
7. LEVOFLOXACINO	179
7.1. CARACTERÍSTICAS BASALES	179
7.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	180
7.3. CONCENTRACIONES DE LEVOFLOXACINO	181
7.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS	182
7.5. DIFUSIÓN TISULAR DE LEVOFLOXACINO EN CADA TEJIDO	185
7.6. DIFUSIÓN TISULAR DE LEVOFLOXACINO EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN	188
7.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA	191
8. CEFTAZIDIMA	193
8.1. CARACTERÍSTICAS BASALES	193
8.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	194
8.3. CONCENTRACIONES DE CEFTAZIDIMA	195
8.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS	196
8.5. DIFUSIÓN TISULAR DE CEFTAZIDIMA EN CADA TEJIDO	197
8.6. DIFUSIÓN TISULAR DE CEFTAZIDIMA EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN	200
8.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA	203
9. MEROPENEM	205
9.1. CARACTERÍSTICAS BASALES	205
9.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA	206
9.3. CONCENTRACIONES DE MEROPENEM	207
9.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS	208
9.5. DIFUSIÓN TISULAR DE MEROPENEM EN CADA TEJIDO	209
9.6. DIFUSIÓN TISULAR DE MEROPENEM EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN	212

9.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA	215
10. TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS	217
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>219</u>
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	221
1.1. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA.	221
1.2. ESTUDIO DE LAS VARIABLES PREDICTORAS: DIABETES MELLITUS E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.	222
1.3. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO.	222
1.4. TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS.	224
1.5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	225
2. JUSTIFICACIÓN DEL MODELO	225
2.1. OXIMETRÍA	225
2.2. ELECCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS.	228
2.3. TAMAÑO MUESTRAL.	230
2.4. MÉTODO.	231
2.5. HPLC	237
3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	238
3.1. ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LA OXIMETRÍA	238
3.2. CLINDAMICINA	239
3.3. VANCOMICINA	243
3.4. LINEZOLID	246
3.5. LEVOFLOXACINO	250
3.6. CEFTAZIDIMA	253
3.7. MEROPENEM	255
<u>CONCLUSUIONES</u>	<u>257</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>261</u>

RESUMEN

EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN TISULAR DE ANTIBIÓTICOS EN ISQUEMIA DE MIEMBROS INFERIORES

RESUMEN

La enfermedad arterial periférica (EAP), sola o en combinación con la diabetes, es la responsable de más de la mitad de las amputaciones realizadas.

Los factores que predicen la necesidad de amputación en pacientes con isquemia de miembros son la presencia de úlceras, insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, estado funcional disminuido y diabetes. Los pacientes con diabetes tienen 10 veces más riesgo de amputación que la población general. Las úlceras en pacientes diabéticos se acompañan de isquemia (49%), de infección (58%) o ambas (31%).

La osteomielitis suele ser secundaria a la extensión por contigüidad de infecciones de piel y parte blandas y acontece en el 20-60% de las ulceraciones del pie diabético, empeorando el pronóstico al aumentar el riesgo de amputación mayor.

En las guías de práctica clínica la elección del antibiótico se basa en la gravedad de la infección. Inicialmente la pauta de antibióticos que se utiliza es de amplio espectro y posteriormente, la terapia empírica inicial se modifica en función de los cultivos obtenidos.

La elección del tratamiento antibiótico dirigido se realiza en función de los datos de sensibilidad *in vitro* y expresados en forma de concentración mínima inhibitoria (CMI).

El problema fundamental radica en que la concentración que alcanzan los diferentes antibióticos en la zona de infección está relacionada con las propias características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico, pero también con la

RESUMEN

perfusión tisular, lo cual puede producir que las concentraciones de antibiótico que se alcancen en el foco infeccioso se encuentren por debajo de la CMI del microorganismo.

El objetivo principal del estudio ha sido valorar si la penetración de antibióticos se ve influenciada por la perfusión tisular disminuida en pacientes con isquemia de miembros, reduciendo la concentración alcanzada en tejidos por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y secundariamente comprobar la influencia de otros factores, como la diabetes o la insuficiencia renal crónica.

Se trata de un estudio prospectivo, donde se incluyeron candidatos a amputación mayor con isquemia crítica de miembro inferior e infección en tratamiento antibiótico. Se determinaron 3 niveles de perfusión en el miembro inferior, midiendo la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂). Se extrajeron muestra de sangre de vía central y biopsias de piel, músculo y hueso de cada uno de los niveles de perfusión antes de realizarse la amputación del miembro. Se determinó la concentración del antibiótico mediante HPLC. Los pacientes habían recibido al menos 4 dosis del antibiótico en estudio para estar seguros de haber alcanzado el estado de equilibrio.

Los antibióticos se han administrado con la siguiente dosificación, si no existía contraindicación: Vancomicina 1 g cada 12 horas (no se hizo la dosificación según niveles plasmáticos), Linezolid 600 mg cada 12 horas, Clindamicina 600 mg cada 8 horas, Levofloxacino 500 mg cada 24 horas, Meropenem 1 g cada 8 horas y Ceftriaxona 2 g cada 8 horas. Una hora antes de la amputación, se ha administrado una dosis del antibiótico en estudio.

El punto de corte de la CMI para cada antibiótico es el establecido en EUCAST y CLSI M100-S25.

El número total de casos es 61 (46 pacientes): 6 Clindamicina, 9 Vancomicina, 8 Linezolid, 18 Levofloxacinó, 9 Ceftazidima y 11 Meropenem. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre todos los niveles de TcPO₂ (p: 0,000), demostrando que todos los pacientes eran isquémicos.

La concentración en piel de Vancomicina, Levofloxacinó y Ceftazidima depende del nivel de perfusión. Vancomicina, Linezolid, Levofloxacinó y Ceftazidima difunden peor en hueso que en el resto de tejidos. La concentración de Ceftazidima no supera la CMI de *Pseudomonas aeruginosa* en tejidos isquémicos y la de Clindamicina es inferior a la CMI de *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile* y algunas cepas de *Bacteroides fragilis*.

El análisis de las variables predictoras (diabetes e IRC) en cada uno de los grupos no mostró relación con el grado de difusión tisular de ningún antibiótico.

Linezolid y Meropenem difunden en todos los tejidos independientemente de la perfusión, alcanzando concentraciones superiores a la CMI de los microorganismos diana, asegurando su efectividad en tejidos isquémicos.

**EVALUATION OF TISSUE DIFFUSION CAPACITY OF ANTIBIOTICS IN
LOWER LIMB ISCHEMIA**

SUMMARY

Peripheral arterial disease, alone or combined with diabetes, is responsible of more than half of amputations performed.

Predictors of amputation in patients with lower limb ischemia are the presence of ulcers, terminal chronic renal insufficiency, decrease functional status and diabetes. Patients with diabetes has ten times more risk of amputation than the general. Ulcers in diabetics patients are in combination with ischemia (49%), infection (58%) or both (31%).

Osteomyelitis is usually secondary to the contiguous spread of skin and soft tissues infections and occurs in 20-60% of diabetic foot ulcers, worsening the prognosis by increasing the risk of amputation.

In clinical practice guideline, antibiotic choice is based in the severity of the infection. Initially, broad-spectrum antibiotics are used at first, and then the first empiric therapy is modified in function of the cultures obtained. Directed antibiotic treatment choice is carried out with *in vitro* sensibility data that is shown as minimum inhibitory concentration (MIC).

The main problem is that antibiotic concentration in the infection area is related with the pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of the antibiotic, but also

with tissue perfusion, which can produce that antibiotic concentration in the infectious site are under the MIC of the microorganism.

The aim of the study has been to evaluate if penetration of antibiotics is affected by decreased tissue perfusion in patients with limb ischemia, reducing its concentration in tissues below the minimum inhibitory concentration (MIC) and test the influence of others factors, like diabetes and chronic renal insufficiency.

It is a prospective study, in which candidates for major amputation with critical limb ischemia and infection on antibiotic treatment, were included. Three levels of perfusion in the lower limb were determined by measuring the transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂). Blood simple of central line and biopsy of skin, muscle and bone was extracted in each perfusion level before amputation surgery. The antibiotic concentration is determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Patients have received as least four doses of the tested antibiotic to be sure of been in steady state.

If there is not contraindication, antibiotic dosage has been: Vancomycin 1g every 12 hours (dosage by plasmatic levels was not done), Linezolid 600 mg every 12 hours, Clindamycin 600 mg every 8 hours, Levofloxacin 500 mg every 24 hours, Meropenem 1 g every 8 hours, and Ceftazidime 2 g every 8 hours. One hour before amputation, tested antibiotic has been administered.

The MIC cutoff for each antibiotic is the established in EUCAST and CLSI M100-S25.

The total number of cases is 61 (46 patients): 6 Clindamycin , 9 Vancomycin, 8 Linezolid, 18 Levofloxacin , 9 Ceftazidime and 11 Meropenem. Statistically significant

RESUMEN

differences were found in all levels of TcPO₂ (ANOVA p: 0.000), proving that all the patients were ischemic.

The Vancomycin, Levofloxacin and Ceftazidime skin concentration depends on perfusion. Vancomycin, Linezolid, Levofloxacin and Ceftazidime diffusion in bone is worse than other tissues. Ceftazidime concentration does not exceed the MIC breakpoint of *P. aeruginosa* in ischemic tissues and the Clindamycin one is lower than the MIC breakpoint of *E. faecalis*, *C.difficile* and some strains of *B.fragilis*.

Analysis of predictor (diabetes and chronic renal insufficiency) in each group did not show any relation with the tissue diffusion of the antibiotics.

Meropenem and Linezolid diffuse in all tissues regardless of perfusion, reaching concentrations above the MIC of the target microorganisms, ensuring its effectiveness in ischemic tissues.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN AL TEMA DE ESTUDIO

El objetivo principal del estudio ha sido valorar la penetración tisular (piel, músculo y hueso) de 6 antibióticos, en función del grado de isquemia, comprobando si la perfusión es un determinante en la concentración alcanzada en cada tejido. El estudio de perfusión se ha realizado con la determinación de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂), determinando 3 niveles con diferente perfusión. Durante el acto quirúrgico, se han tomado muestras de cada nivel de perfusión determinado previamente y la concentración de antibióticos en tejidos se ha determinado con HPLC.

Por tanto, la introducción se ha estructurado en 4 partes:

1. Isquemia crónica de las extremidades inferiores. Todos los pacientes incluidos tenían este diagnóstico, en concreto una isquemia crónica irreversible con indicación de amputación mayor.
2. Pie diabético. Además de isquemia crónica, todos los pacientes precisaban antibióticos por infección de las lesiones en pies (infecciones de pie diabético 70%, o por gangrenas húmedas en pacientes no diabéticos 30%).
3. Determinación objetiva del grado de isquemia. Mediante medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) se han determinado 3 niveles de perfusión, previamente a la cirugía.
4. Características de los antibióticos estudiados: Clindamicina, Vancomicina, Linezolid, Levofloxacino, Ceftazidima y Meropenem. Los pacientes previamente a la cirugía habían estado tratados con alguno de ellos (al menos 4 dosis para alcanzar el estado de equilibrio).

PARTE I: ISQUEMIA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

1. DEFINICIÓN DE ISQUEMIA CRÓNICA E ISQUEMIA CRÍTICA.

La correlación existente entre la oclusión de los vasos arteriales de las extremidades y la aparición de gangrena es conocida desde antiguo, basándose ante todo en los análisis de estudios necrópsicos, pero corresponde a Leriche [1], en 1923, la descripción detallada de las obliteraciones arteriales como causa de la insuficiencia circulatoria arterial de los miembros inferiores.

Se puede definir como “la traducción clínica de una obliteración arterial progresiva, la cual conduce paulatinamente a un estado de déficit crónico de aporte de sangre a los tejidos irrigados”. Aunque el término de isquemia crónica es de uso habitual, en la actualidad se tiende a hablar de enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores [2].

La conferencia TASC II (TransAtlantic Inter-Society Consensus) [3] definió la isquemia crítica de la extremidad como un dolor en reposo, isquémico, persistente y recidivante que exige analgesia con opiáceos durante al menos 2 semanas, úlceras o gangrena en el pie o en los dedos de los pies y una presión arterial sistólica en el tobillo menor de 50 mmHg o una presión sistólica en el dedo del pie menor de 30 mmHg. El concepto implica cronicidad y debe diferenciarse de la isquemia aguda.

El término isquemia crítica identifica al grupo de enfermos en los que la isquemia amenaza la viabilidad de la extremidad, en los que se requeriría amputación mayor, en un plazo de 6 meses a 1 año, si no se consigue una revascularización satisfactoria [4].

2. CLASIFICACIÓN DE ISQUEMIA CRÓNICA.

El sistema de clasificación tradicional de Fontaine [5] agrupa a los pacientes por síntomas:

- I: asintomático.
- II: claudicación:
 - o IIa: claudicación leve: paciente que puede caminar al menos 200 metros sin detenerse.
 - o IIb: claudicación moderada o grave: equivale al concepto de isquemia invalidante, paciente que camina menos de 200 metros sin detenerse.
- III: dolor isquémico en reposo.
- IV: úlcera/necrosis isquémica.

La Sociedad Americana de Cirugía Vascular no utiliza esta clasificación, muy empleada en Europa y recomienda la clasificación de Rutherford [6], con categorías del 0 al 6, para estratificar a estos pacientes con una clasificación más específica:

- Grado 0: asintomático.
- Grado 1: claudicación leve.
- Grado 2: claudicación moderada.
- Grado 3: claudicación grave.
- Grado 4: dolor isquémico en reposo.
- Grado 5: pérdida tisular menor.
- Grado 6: pérdida tisular mayor: se extiende por encima del tobillo, haciendo imposible la recuperación funcional del pie.

La tabla 1 muestra la clasificación de Rutherford, los criterios objetivos para la inclusión en cada categoría y la equivalencia con la clásica clasificación de Fontaine.

Tabla 1: Clasificación de Rutherford de la isquemia crónica de miembros inferiores

Fontaine	Rutherford	Descripción clínica	Criterios objetivos
I	0	Asintomático	Test de ejercicio normal*
IIa	1	Claudicación leve, 20 mmHg menor que en reposo	Test de ejercicio completo; PT** tras ejercicio >50 mmHg
IIb	2	Claudicación moderada	Entre categorías 1 y 3
	3	Claudicación grave	No puede completar el test de ejercicio; PT tras ejercicio <50 mmHg
III	4	Dolor isquémico en reposo	En reposo PT<40 mmHg, PD***<30
IV	5	Pérdida tisular menor	En reposo PT<60 mmHg, PD<40 mmHg
	6	Pérdida tisular mayor	En reposo PT<60 mmHg, PD<40 mmHg

*Test de ejercicio durante 5 minutos a 2 millas por hora en una cinta rodante con pendiente al 12%. **PT: presión en tobillo. ***PD: presión en dedo.

Los estadios III y IV de Fontaine o 4, 5 y 6 de Rutherford se incluirían en la definición de isquemia crítica de las extremidades

3. EPIDEMIOLOGÍA.

La EAP es una patología de difícil diagnóstico por ser de presentación mayoritariamente asintomática, que precisa un alto grado de sospecha. El mejor método para determinar la prevalencia de EAP es la realización de un índice tobillo/brazo (ITB), estableciéndose el diagnóstico cuando el valor del ITB es inferior a 0,9 [7].

La prevalencia de EAP varía entre el 3 y el 20%. Se estima que el 16% de la población americana y europea presenta EAP, lo que supone más de 27 millones de personas afectadas; de ellas, más de 17 millones presentan la enfermedad de manera asintomática [3].

En España, hay varias publicaciones de diferentes zonas geográficas, con personas o pacientes que acudían a centros de salud. Con estos trabajos, podemos afirmar que la prevalencia de EAP en población general española varía entre el 4,5-8,5%; de la que el 3,83-24,5% es silente y 6-29,3% se puede presentar como claudicación intermitente [8-14].

La prevalencia de EAP aumenta con la edad, incrementándose desde el 12% en la década de los 50 hasta el 60% en la década de los 80. [15].

La prevalencia de la EAP, tanto sintomática como asintomática, es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en población joven, ya que en edades más avanzadas se va reduciendo esta diferencia hasta igualarse. [16].

Hoy en día es aceptado que la aterosclerosis es una patología sistémica que afecta a varios territorios vasculares de forma conjunta. La prevalencia de EAP, mayoritariamente asintomática, es muy alta en sujetos con enfermedad vascular establecida en otros

territorios así como en aquéllos con factores de riesgo cardiovascular. Aproximadamente 1 de cada 3-4 diabéticos tipo 2 presenta EAP y en los pacientes con hipertensión arterial se estima una prevalencia entre el 20 y el 40%. Uno de cada 2-3 pacientes con cardiopatía isquémica o ictus isquémico tienen EAP [17].

4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

4.1. ETIOLOGÍA

La etiología más frecuente de este proceso es la arteriosclerosis, que puede crear zonas de obstrucción o estenosis en las arterias.

El sistema arterial troncular tiene la función de transportar la sangre, mientras que el sistema capilar se encarga de suministrar oxígeno y nutrientes a los tejidos, a la vez que, las vénulas, les eliminan los metabolitos y productos de desecho. Para asegurar este intercambio de sustancias son necesarias unas condiciones mínimas de presión y flujo.

El tejido muscular necesita oxígeno en cantidad suficiente para desarrollar procesos oxidativos que liberan energía. Cuando este oxígeno no es suficiente, se produce la glucólisis anaerobia que aporta una cantidad de energía mucho menor y que libera sustancias como el ácido láctico, responsable de diversas manifestaciones clínicas cuando se acumula en los tejidos.

El cuadro de isquemia crónica se caracteriza entonces por las consecuencias fisiopatológicas de un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos, siendo el músculo el más afectado. Así, en una primera fase aparece claudicación intermitente en distintos grados, y si la situación continúa, se llega a una fase de dolor de reposo. Al final, la célula se ve incapaz de mantener su metabolismo, muere y aparece la fase de lesión trófica.

INTRODUCCIÓN

Aunque la aterosclerosis es la causa más común de isquemia crónica de las extremidades, puede haber otros trastornos como:

- Atrapamiento de arteria poplítea
- Degeneración quística mucinosa
- Enfermedad de Buerger
- Coartación aórtica abdominal
- Émbolos periféricos
- Fibrodisplasia
- Seudoxantoma elástico
- Endofibrosis de arteria iliaca (Síndrome del ciclista)
- Tumores arteriales primarios

4.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de la EAP han sido plenamente identificados y básicamente, son los mismos que favorecen la aparición de la arteriosclerosis.

Existen factores de riesgo no modificables como la edad, raza, sexo masculino, y antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica. Los factores de riesgo modificables son el tabaquismo, diabetes mellitus, HTA, dislipemia e hiperhomocisteinemia, siendo la diabetes mellitus y el tabaquismo los que están más específicamente relacionados con la EAP [17].

Actualmente un factor de riesgo vascular se define como la condición que aumenta la probabilidad de que en el futuro se desarrolle arteriosclerosis en los individuos que lo

presentan; Esto implica que una persona con al menos uno de estos factores está más predispuesta a padecer arteriosclerosis y ulteriormente a desarrollar la enfermedad, que otras personas que carezcan de esos factores. En consecuencia, cuanto mayor sea el número de factores de este tipo que coincidan en un individuo, mayor será la probabilidad de aparición de la enfermedad y, probablemente, también será mayor su gravedad.

También se ha demostrado como la coexistencia de dos o más factores de riesgo supone un riesgo no adicional, sino multiplicativo, de modo que es mucho más grave la coexistencia de pequeñas alteraciones en las cifras de colesterol junto con leve hipertensión arterial y leve tabaquismo que una hipercolesterolemia aislada de 350 mg/dl. [18].

Por último, hay que tener igualmente en cuenta, el concepto de factor de riesgo independiente, que es aquel que persiste aún después de haber controlado aquellos otros a los que se asocia [19].

4.2.1 MARCADORES DE RIESGO (FACTORES NO MODIFICABLES)

EDAD:

Es el principal marcador de riesgo de EAP. La incidencia y la prevalencia aumentan de forma importante con la edad de la población, de tal manera que la prevalencia es cercana al 2,5% en la franja de edad de 50-59 años y asciende hasta el 14,5% en mayores de 70 años [7,3,20].

SEXO:

La prevalencia de la EAP, tanto sintomática como asintomática, es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en población joven, ya que en edades más

INTRODUCCIÓN

avanzadas se va reduciendo esta diferencia hasta casi igualarse. Además, la prevalencia en los hombres es mayor en los grados de afectación más grave, como la isquemia crítica. Según diversos estudios, esta proporción puede llegar a ser de 2:1 o de 3:1, aunque puede verse alterada en los próximos años debido a la tendencia a la baja en el consumo de tabaco en hombres y al aumento de dicho consumo en mujeres. Es decir, los factores hormonales y la distinta incidencia de tabaquismo son las causantes de estas diferencias [3].

La enfermedad coronaria es más frecuente en los varones que en las mujeres, aunque esas diferencias tienden a igualarse a partir de la menopausia. El infarto cerebral es más frecuente en varones que mujeres en todos los estudios [21].

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA:

La predisposición a presentar EAP es multigénica. Se ha demostrado sobre 2500 pacientes multiétnicos de 29 a 91 años que la presencia de una historia familiar de EAP es un factor independiente de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de EAP [22].

El haplotipo H2 y el alelo C rs 1333049 (variante del cromosoma 9p21) se asocian con aumento de la prevalencia de EAP [23,24].

RAZA:

La incidencia de EAP en la población de raza negra de los EE.UU. duplica la de la población caucásica. Parece que esta diferencia es independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Según el National Health and Nutrition Examination Survey de EE.UU. es más frecuente en sujetos de raza negra no latinoamericanos (7,8%) que en

sujetos de raza blanca (4,4%) [25]. Este factor de riesgo se ha confirmado por el estudio GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy) [26].

4.2.2. FACTORES DE RIESGO (FACTORES MODIFICABLES)

TABACO:

Es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de EAP y sus complicaciones. En algunos estudios se ha encontrado una asociación más importante entre abuso de tabaco y EAP que entre abuso de tabaco y cardiopatía isquémica. Más del 80% de los pacientes con EAP son o han sido fumadores. El tabaco aumenta el riesgo de esta enfermedad en 2-6 veces. Este incremento de riesgo es dependiente de la dosis, y se incrementa en función del número de cigarrillos consumidos por día y en función del número de años de hábito tabáquico. La EAP aparece con una década de adelanto en fumadores frente a no fumadores. El tabaquismo activo influye en la gravedad de la EAP, aumenta el riesgo de amputación, de oclusión, de procedimientos de revascularización y de mortalidad. El abandono del hábito tabáquico reduce progresivamente el riesgo de desarrollar la enfermedad. El riesgo relativo de desarrollar claudicación intermitente en las extremidades inferiores es, como mínimo, entre 2 y 10 veces más alto en fumadores que en no fumadores [17].

El tabaco aumenta el riesgo de progresión de una claudicación estable a una isquemia crítica y a una amputación. El tabaco está más íntimamente relacionado con el riesgo de desarrollar una EAP (odds ratio [OR] = 2-3) que con la cardiopatía isquémica o con la enfermedad cerebrovascular. En el Edimburgh Artery Study [27] se observó un RR para EAP sintomática de 3,7 en pacientes fumadores frente a los que no lo eran y de 3,0

INTRODUCCIÓN

para los exfumadores que llevaban más de cinco años sin fumar. El cese del tabaquismo se asocia con una rápida disminución de la incidencia de la claudicación que se iguala a la de los no fumadores al año de haber dejado de fumar [27,7,3,20].

El tabaco tiene dos tipos de efectos: unos agudos, que facilitarían la aparición de eventos isquémicos oclusivos a corto plazo, y otros crónicos, que justificarían el desarrollo de la arteriosclerosis.

- EFECTOS CRÓNICOS:

- Los fumadores tienen un índice colesterol HDL / colesterol LDL más bajo que los no fumadores.

- El tabaco aumenta la producción plaquetaria de factores promotores de la proliferación y emigración de células musculares lisas, y altera el equilibrio entre el tromboxano A, y la prostaciclina, lo que trastoca claramente el equilibrio endotelial.

- El monóxido de carbono, como quizás otros de los 4000 componentes del humo de los cigarrillos, podría actuar como un tóxico endotelial mantenido, lo que enlazaría con la hipótesis del daño endotelial que conduce a disfunción endotelial y que facilita la oxidación de las LDL por contacto con la capa subendotelial tras lesión del endotelio, estimulando de ese modo su acumulo subendotelial.

- Por otro lado, el tabaco aumenta las tasas de fibrinógeno plasmático circulantes y es bien conocido, que la hiperfibrinogenemia es un factor de riesgo.

- EFECTOS AGUDOS: Una buena parte de ellos podrían deberse a la acción de la nicotina y del monóxido de carbono:

- La nicotina favorecería una situación hiperadrenérgica y por tanto un mayor consumo de oxígeno.

o La inhalación del humo del tabaco supone una concentración de CO alveolar de 400 ppm. El CO reduciría parcialmente la capacidad transportadora de O₂ de la hemoglobina, lo que ayudaría a empeorar la isquemia relativa endotelial con su consiguiente disfunción. Los fumadores pueden tener hasta un 15% de su hemoglobina como carboxihemoglobina, y se debe tener en cuenta que las normas laborales aceptan como máximo nivel es 4 % [28].

HIPERTENSIÓN ARTERIAL:

Es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente y se relaciona con la presencia de enfermedad cardiovascular, incluida la EAP, aunque el riesgo relativo es menor que con otros factores, como el tabaco o la diabetes. Se ha demostrado la relación de hipertensión arterial y EAP en estudios epidemiológicos, aunque la interpretación de los resultados es controvertida porque la presión arterial forma parte de la definición de la enfermedad y puede también afectar al grado de isquemia y la aparición de síntomas. Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre el aumento de la presión y la claudicación [7,3].

En otro estudio, el 5% de los pacientes recién diagnosticados de hipertensión arterial presentaban EAP, mientras que el 55% con EAP eran hipertensos [29].

En el estudio Framingham [30], los hipertensos tenían 2,5 y 4 veces más riesgo de claudicación que los normotensos en hombres y mujeres respectivamente, siendo el riesgo proporcional a la gravedad de la hipertensión. El mecanismo por el que actúa la hipertensión arterial no está bien definido, pero parece hemodinámico, por alteración en la actividad plaquetaria, disfunción endotelial y concentración anormal de factores

INTRODUCCIÓN

homeostáticos que pudieran favorecer el estrés oxidativo y el desarrollo de la respuesta inflamatoria que lleva a la formación de la placa de ateroma.

Es un factor de riesgo, que afecta a un 20% de la población adulta. Es independiente para varones y mujeres en todos los grupos de edad, tanto para la presión arterial sistólica como para la diastólica. La mejoría en el control de la hipertensión contribuye notablemente a la reducción de la frecuencia de sus complicaciones [31].

DIABETES MELLITUS:

Existe una relación directa entre diabetes mellitus y EAP. La presencia de Diabetes Mellitus se asocia con un incremento de 2 a 4 veces superior de desarrollar EAP y entre 3,5 y 8,6 veces de riesgo de claudicación en hombres y mujeres respectivamente, con un mayor riesgo de desarrollar isquemia crítica. La relación diabetes-claudicación es tan estrecha como con la cardiopatía isquémica. Su gravedad y duración afectan al nivel de riesgo [7,3,20].

En un estudio de Al-Delaimy [32], el riesgo relativo para el desarrollo de EAP fue de 1,39 en diabéticos de 1-5 años, de 3,63 para 6-10 años, de 2,55 para 11-25 años y de 4,53 para más de 25 años.

La diabetes es un factor de riesgo no sólo cualitativo, sino también cuantitativo, ya que por cada aumento del 1% de hemoglobina glucosilada se incrementa el riesgo de EAP en un 25% [33].

La resistencia a la insulina, aun sin criterios analíticos de diabetes, también es un factor de riesgo de EAP, que hace aumentar el riesgo en un 40-50%. Este incremento de

riesgo se asocia con las alteraciones metabólicas del paciente diabético. La afectación de vasos distales es habitual y, junto con la microangiopatía y neuropatía, condicionan un riesgo de amputación de hasta 10 veces mayor que en pacientes no diabéticos.

Comparados con pacientes no diabéticos, los que presentan diabetes mellitus tienen un porcentaje de mortalidad más alto (el 51,7 frente al 25,6%; $p < 0,002$, en un seguimiento de 4,5 años), tienen una mortalidad más precoz ($64,7 \pm 11,4$ frente a $71,2 \pm 8,7$ años; $p < 0,04$) y cinco veces más probabilidades de amputación (el 41,4 frente al 11,5%; $p < 0,0001$). Además, los que presentaban una hemoglobina glucosilada (HbA1c) superior al 7,5% desarrollaron cinco veces más claudicación y hospitalizaciones por EAP [3].

DISLIPEMIA:

Existe un incremento del riesgo de desarrollar EAP asociado con alteraciones del metabolismo lipídico. En el estudio PARTNERS, la prevalencia de hiperlipemia en pacientes con EAP fue del 77% [34].

En el estudio Framingham se encontró que niveles de colesterol total por encima de 270 mg/dl se asociaban al doble de incidencia de claudicación.

En el estudio PHS la relación colesterol total/colesterol HDL era el mejor predictor para el desarrollo de EAP [35].

Se ha visto que los pacientes con EAP tienen niveles más elevados de triglicéridos y colesterol LDL, y niveles más bajos de colesterol HDL, que los controles [36].

Hay controversias en cuanto a si el colesterol total es un factor independiente para la EAP. El riesgo de EAP aumenta en un 10% por cada incremento de 10 mg/dl de

INTRODUCCIÓN

colesterol total. Valores de lipoproteína(a) superiores a 30 mg/dl también son un factor de riesgo independiente de EAP. Los valores elevados de colesterol HDL y de apoproteína A1 son protectores. Se calcula que un incremento de 1 mg/dl de HDL se asocia con un descenso del 2-3% en el riesgo de cardiopatía isquémica y del 4-5% en el riesgo de muerte cardiovascular [3].

La elevación de las concentraciones de colesterol es un factor de riesgo directo y continuo relacionado con la mortalidad, que aumenta discreta y progresivamente entre cifras de 150 y 200 mg/dl, para acentuarse en cifras de 200 y 240 mg/dl, a partir de las cuales el riesgo es mucho más acentuado. El colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se relaciona más directamente con las enfermedades cardiovasculares que las cifras de colesterol total, al tiempo que otros factores de riesgo (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes) potencian su acción lesiva sobre la pared arterial [37].

La dislipemia se considera el tercer factor en importancia causante de la arteriopatía periférica, después del tabaquismo y la diabetes. La hiperlipidemia mixta parece ser la más relacionada con la arteriosclerosis del sector aortoiliaco con un riesgo relativo de 20 [38].

HOMOCISTEINA:

Aproximadamente, el 30-40% de pacientes con EAP presentan altos niveles de homocisteinemia (1% en la población general), que se ha asociado a un aumento de 2-3 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad arterial aterosclerótica. Hasta un 30% de pacientes jóvenes con EAP presentan hiperhomocisteinemia. Es un factor pronóstico adverso para los pacientes sometidos a revascularización [3,17].

INFLAMACIÓN:

La inflamación es importante para el inicio y la progresión de la EAP, y los mediadores inflamatorios que participan en este proceso son similares a los que contribuyen al desarrollo de la enfermedad coronaria. El tabaco y la diabetes, los más fuertes predictores del desarrollo de EAP, promueven un estrés oxidativo que, directa o indirectamente, participa en las vías inflamatorias. También la inflamación puede participar en la HTA, que afecta hasta un 80% de pacientes con EAP. Así, la angiotensina II aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 o la proteína-1 quimioconcentrante de monocitos. Además, la dislipemia puede activar funciones inflamatorias para modificar la oxidación de lipoproteínas de baja y muy baja densidad.

Se han publicado numerosos estudios que demuestran una conexión entre la inflamación y la EAP. Cada molécula investigada no es un simple marcador de inflamación sino que desempeña un papel activo en la aterogénesis periférica. En hombres aparentemente sanos de la cohorte del estudio PHS (Physician's Health Study) [35] se demostró que el riesgo relativo de desarrollar EAP aumentaba de forma significativa con la elevación de la proteína C reactiva (PCR). Esta relación también se ha demostrado en mujeres jóvenes sanas. En contraste, todavía no se ha definido claramente si estos aumentos de PCR son la causa o el efecto. Asimismo, este estudio demostró que valores elevados de moléculas tipo 1 solubles intercelulares de adhesión, pero no de células vasculares, estaban independientemente asociadas con el desarrollo de EAP.

En el Edimburgh Artery Study [27] se obtuvieron resultados similares y un 14% de pacientes desarrollaron EAP a los 17 años de seguimiento. La PCR y otras moléculas

INTRODUCCIÓN

proinflamatorias se asociaron claramente con el aumento de riesgo de desarrollar EAP [3,17].

INFECCIONES:

La alteración inflamatoria de origen infecciosa se considera por algunos autores como una posible causa de arteriosclerosis. La infección más relacionada es la producida por la *Chlamyphila pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Citomegalovirus y Herpes virus. Los trabajos de nuestro Grupo concluyeron que la infección por *C. pneumoniae* juega un papel etiopatogénico en la arteriosclerosis [39].

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan mayor prevalencia de EAP. En el último consenso sobre tratamiento de la EAP se reconoce que la enfermedad renal crónica es un factor de riesgo de EAP [3,17].

HIPERVISCOSIDAD SANGUÍNEA Y ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD E HIPERFIBRINOGENEMIA:

Se ha descrito un hematocrito elevado e hiperviscosidad, posiblemente relacionados con el tabaquismo, en pacientes con EAP. Algunos estudios han demostrado que las concentraciones elevadas de fibrinógeno condicionan una alteración de la microcirculación que se asocia con una clínica más importante de EAP [3,17].

5. VALORACIÓN DEL PACIENTE.

5.1. EXPLORACIÓN FÍSICA

5.1.1. INSPECCIÓN

Observar el aspecto de la extremidad aporta información sobre la existencia de isquemia y su intensidad:

- **COLORACIÓN DE LA PIEL:** en un paciente con isquemia arterial crónica, el aspecto de la piel puede ser de palidez o de cianosis, aunque un tono normal de la piel no descarta isquemia, ya que en las fases iniciales no se afecta la coloración. La cianosis persistente es indicativa de isquemia grave al igual que la palidez extrema al elevar la extremidad. Además en los grados de de isquemia avanzada, al dejar las piernas en posición declive, después de la elevación, los pies adquieren un rubor conocido como eritromelalgia declive. Éste fenómeno se debe a la vasodilatación de los capilares cutáneos que ocurre en los pacientes con isquemia crítica, en un intento por aumentar al máximo la perfusión tisular.
- **CAMBIOS TRÓFICOS DE LA PIEL:** aparecen en grados avanzados de isquemia, como son: adelgazamiento de la piel, engrosamiento de las uñas, sequedad cutánea y pérdida del vello de los dedos.
- **TIEMPO DE RELLENO CAPILAR:** en personas sanas este tiempo es de uno a dos segundos y aumenta progresivamente en proporción a los grados de isquemia.

5.1.2. PALPACIÓN

La exploración de los pulsos es la parte aislada más importante de la exploración física para confirmar el diagnóstico de enfermedad arterial periférica [40]. De manera rutinaria deben explorarse los pulsos femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior. Es importante recordar que la ausencia aislada del pulso pedio no significa por sí misma presencia de

patología arterial: hasta en un 10% de la población sana esta arteria está ausente de forma congénita [41].

El registro de la amplitud de los pulsos es recomendado por TASC. Los gradúa de 0 a 2, donde 0 es la ausencia de pulso; 1, el pulso débil, y 2, el pulso normal.

La estimación de la temperatura cutánea es un dato bastante inespecífico pero normalmente permite detectar diferencias de temperatura de uno o dos grados entre zonas distintas. La frialdad asimétrica de la piel sugiere patología arterial proximal.

Al igual que la historia clínica, la exploración física no tiene una sensibilidad y especificidad máximas.

5.1.3. AUSCULTACIÓN

Un soplo suele indicar una estenosis en el trayecto arterial que se esté auscultando, y es de ayuda para diferenciar una estenosis de una oclusión y para localizar la lesión. Los soplos también pueden aparecer en el caso de fístula arteriovenosa, aneurismas o tumores vasculares.

5.2. EXPLORACIÓN DEL LABORATORIO VASCULAR

5.2.1. INDICE TOBILLO/BRAZO

En ausencia de patología, la presión sistólica no disminuye entre la aorta y las arterias distales, e incluso aumenta levemente debido a la rigidez de la pared arterial. En presencia de una estenosis/oclusión arterial, se producirá una caída de flujo y presión, distal a aquella. Sin embargo, dada la escasa contribución de las arterias de gran y mediano calibre a la resistencia global de la extremidad, en relación con la contribución del lecho microvascular, para que esta estenosis tenga significación hemodinámica, deberá ser superior al 70%.

La disminución absoluta de la presión sistólica en el tobillo es un buen indicador de afectación oclusiva arterial en los miembros inferiores (MMII) y se ha utilizado con frecuencia en estudios epidemiológicos, en la definición de isquemia crítica, valoración de riesgo de dolor de reposo y probabilidad de cicatrización de lesiones [3,40]. Sin embargo, la utilización de tales valores absolutos está sujeta a las variaciones de la presión sistémica del paciente, e impide tanto comparaciones entre distintos pacientes como valoraciones evolutivas en un mismo sujeto. Por tanto, es más efectivo para el diagnóstico y valoración de la isquemia de los miembros inferiores la utilización de un índice de presión, en este caso, el índice tobillo/brazo (ITB), que correlaciona la presión sistólica maleolar frente a la presión sistólica del brazo [42].

Las utilidades del índice tobillo/brazo son las siguientes [3]:

- Confirma la presencia de EAP
- Detecta presencia de EAP en pacientes asintomáticos (sedentarios)
- Diagnóstico diferencial con claudicación no vascular o síntomas no vasculares de miembros inferiores.
- Identifica pacientes con reducción funcional de la extremidad (reducción de velocidad de la marcha o acortamiento de la distancia recorrida en seis minutos).
- Valoración del pronóstico a largo plazo del paciente.
- Estratificación adicional del riesgo.
- Alta asociación con enfermedad coronaria y cerebrovascular.
- Facilita una estratificación de riesgo adicional al Framingham score.

INTRODUCCIÓN

El ITB es efectivo para el diagnóstico y valoración de la isquemia de los MMII, ya que correlaciona de forma adecuada con la presencia de afectación oclusiva de los MMII y con su gravedad. Sin embargo, es poco efectivo para la valoración de la magnitud de la clínica isquémica, puesto que no puede predecir las relaciones que se establecen entre aporte hemodinámico y demanda con el ejercicio [42].

Se ha observado que un ITB en reposo de 0,9 tiene una sensibilidad para detectar una EAP del 95% y una especificidad para identificar sujetos sanos de entre el 90-100% [43].

Como hemos señalado, el ITB no sólo correlaciona con la presencia de EAP, sino que sus valores correlacionan con la gravedad de la afectación oclusiva, y, además, es un parámetro predictivo de la evolución del paciente. Así, podemos establecer una gradación de los valores del ITB [44]:

- ITB: 1-1,29: valores normales
- ITB: 0,91- 0,99: valores limítrofes
- ITB menor de 0,9: diagnóstico de EAP.
- o ITB > 0,5: isquemia moderada, su riesgo de progresión a isquemia crítica es bajo, sin que se registren amputaciones a 6,5 años de seguimiento.
- o ITB < 0,5: isquemia grave con riesgo relativo de progresión a isquemia crítica de 2,3-2,4 [45].
- o ITB < 0,4: parámetro hemodinámico de isquemia crítica que identifican sujetos con alto riesgo de presentar dolor de reposo en la extremidad, úlceras isquémicas o gangrena [46].

Los parámetros de presión que definen la isquemia crítica son: la presencia de una presión en el tobillo < 50 mmHg en un paciente con dolor de reposo que dura más de dos semanas o la existencia de una presión en el tobillo < 70 mmHg en un paciente con lesiones tisulares menores o mayores [47].

Estos valores indican igualmente una baja probabilidad de cicatrizar lesiones tróficas distales sin revascularización previa y se asocian a un alto riesgo de pérdida de la extremidad (progresión a isquemia crítica y pérdida de extremidad del 8,5% anual) y fallecimiento [48].

5.2.2. PRESIONES SEGMENTARIAS

La detección de presiones segmentarias en las extremidades inferiores consiste en el registro de la presión arterial a diferentes niveles de la extremidad. Se fundamenta en los mismos principios que el ITB. La disminución de presión entre los diferentes puntos de medición permitirá localizar aquellos segmentos con una estenosis u oclusión y valorar su repercusión hemodinámica [24,25]. Permite valorar por sectores la gravedad de la EAP. Es útil durante el seguimiento para objetivar la mejoría o el empeoramiento de la EAP. Permite valorar el resultado de la cirugía de revascularización o terapéutica endovascular en las extremidades inferiores.

Es importante conocer que en personas normales, sin enfermedad oclusiva arterial periférica, existe una presión en el tercio superior del muslo superior en 30 mmHg a la presión sistólica braquial. Por tanto, la existencia de una presión similar o menor que la braquial en la región alta del muslo indica patología arterial oclusiva que puede situarse a varios niveles: en el sector aortoiliaco, en la arteria femoral común, femoral superficial o

INTRODUCCIÓN

femoral profunda.

Entre niveles consecutivos de manguitos, una diferencia de presión mayor o igual a 20 mmHg se considera hemodinámicamente significativa, pero sin posibilidad de distinguir entre estenosis y obstrucción. También es significativa una diferencia de 20 mmHg entre ambas extremidades en un mismo nivel de exploración.

Limitaciones de los índices de presión:

- La obesidad mórbida, la delgadez extrema, así como la anchura inadecuada del manguito de presión pueden condicionar errores en la medición por exceso (ya que el manguito no logra colapsar adecuadamente la arteria) o por defecto.
- La existencia de úlceras en la región supramaleolar, incisiones postoperatorias, hematomas, etc., dificulta la realización de la prueba, ya que el paciente tolera mal la presión en la zona.
- La dificultad o imposibilidad de colapsar las arterias con la presión del manguito proporciona un ITB falsamente elevado o imposible de medir. Ello sucede en presencia de calcificaciones de la pared arterial en segmentos proximales en el paciente arterioesclerótico, o en las arterias distales, más típica del paciente diabético o con insuficiencia renal crónica. La presencia de estos ITB superiores a 1,4 no solamente será indicativa de afectación aterosclerótica grave de los MMII, sino que también se asocia a un incremento de la mortalidad a medio y largo plazo de estos pacientes.

Se sospechará calcificación arterial en los siguientes supuestos [49]:

- Flujos no compresibles aun con presiones en el manguito superiores a 200 mmHg.
- Presiones maleolares superiores en más de un 25% a la presión humeral.

- Discrepancia entre la clínica del paciente, su exploración física o el tipo de onda doppler registrada y la presión sistólica obtenida.
- Discrepancias en la evolución de presión segmentarias según se desciende por la extremidad .
- Presión significativamente más elevada en la interrupción del flujo al elevar la presión del manguito que en su reaparición en el descenso.
- En general, todos aquellos índices tobillo/brazo superiores a 1,3-1,4.

5.2.3. PRESIONES DIGITALES Y FOTOPLETISMOGRAFÍA:

Mediante un haz de luz infrarroja se detecta la pulsatilidad del flujo cutáneo arterial. Cuanto mayor es el flujo, mayor es la señal de luz infrarroja reflejada.

Se realiza esta técnica como valoración indirecta del flujo arterial en pacientes diabéticos y pacientes con enfermedad vasoespástica. Los valores normales del índice dedo-brazo son diferentes a los del ITB. Por encima de 0,65 se consideran normales [50].

Los parámetros de presión digital que definen la isquemia crítica son: presión en el dedo menor de 30 mmHg en un paciente con dolor de reposo que dura más de dos semanas o presión en el dedo menor de 50 mmHg en un paciente con lesiones tisulares menores o mayores.

Sus principales limitaciones tendrán que ver con aquellas situaciones que pueden asociar lesión oclusiva de las arcadas plantares o arterias digitales, tales como enfermedad de Büerguer, arteritis de pequeño vaso, etc., en las que no será un adecuado índice de la perfusión de la extremidad. En pacientes diabéticos, esta prueba puede verse limitada por la frecuente presencia de lesiones tróficas o úlceras digitales.

5.2.4. PRUEBA DE ESFUERZO

En condiciones normales, la respuesta fisiológica al ejercicio es taquicardia y aumento de la presión de perfusión, y el flujo se incrementa en la extremidad. Sin embargo, en presencia de una estenosis/oclusión fija al flujo arterial, presión y flujo muestran una relación inversa, ya que el mantenimiento del flujo se produce a expensas de una disminución de las resistencias periféricas y, por tanto, caída de la presión distal [51]. Por lo tanto, la valoración de las presiones en la extremidad tras la realización de un ejercicio puede servirnos para desenmascarar lesiones moderadas que no producen gradiente de presión en reposo.

El empleo del test de esfuerzo será útil para establecer el diagnóstico del proceso oclusivo cuando la lesión es moderada y el ITB en reposo es normal, documentar objetivamente el grado de limitación funcional de los pacientes y establecer el diagnóstico diferencial con otras molestias en los miembros inferiores con la deambulación o claudicación de origen no vascular.

El protocolo estándar se basa en el empleo de una cinta rodante a una velocidad constante de 3,2 km/h con una inclinación del 12%. El ejercicio se interrumpirá cuando el paciente no pueda seguir caminando, bien por molestias en los miembros inferiores o por otras molestias (disnea, dolor precordial, etc.) o a la conclusión del test (cinco minutos), y se registrará la distancia al inicio de la clínica y al alcanzar la máxima distancia caminada. Se registran las presiones en el tobillo antes de realizar el ejercicio, un minuto después de parar y cada minuto hasta la normalización de las presiones. La magnitud del descenso de presión y el tiempo de recuperación correlacionan con la presencia de afectación oclusiva

de los miembros inferiores y su magnitud [46]. Un descenso de presión de un 15-20% respecto del basal se considerará significativo y diagnóstico de EAP [3]. Podemos distinguir cuatro patrones básicos [52]:

- El sujeto normal muestra una elevación en la presión maleolar, paralela a la presión braquial, con recuperación del valor basal en pocos minutos.
- Cuando existen lesiones a un solo nivel, se produce una caída significativa de presión, sin llegar, por lo general, a perderse el flujo arterial, con recuperación de los valores basales en dos a seis minutos.
- La presencia de lesiones multisegmentarias conlleva el descenso profundo en la presión maleolar, que se mantiene baja o no registrable hasta 12 minutos.
- Los pacientes con isquemia profunda presentarán una pérdida de señal arterial distal, que no se recupera en más de 15 minutos.

Las limitaciones de esta técnica estarán sobre todo en relación con aquellas situaciones que contraindiquen o impidan completar el test: cardiológicas (estenosis aórtica grave, hipertensión arterial de mal control, ángor inestable...), respiratorias (disnea) o mecánicas (afectación de la marcha de origen osteoarticular o neurógeno).

5.2.5. PLETISMOGRAFÍA DE VOLUMEN DE PULSO

La pletismografía arterial mide variaciones de volumen en la extremidad, y no de presión arterial. Ayuda a localizar el nivel de la enfermedad arterial periférica, sobre todo cuando las arterias son rígidas y no se dejan colapsar por los manguitos de presión.

Habitualmente los pletismógrafos están incorporados en estaciones de trabajo que

registran alternativamente las presiones segmentarias y los volúmenes de pulso a través de los mismos manguitos de presión.

Las ondas de volumen de pulso modifican su configuración cuando existe una disminución del volumen de flujo arterial bajo el manguito de presión secundario a una EAP. A mayor limitación del flujo arterial, mayor afectación de la onda de pulso. Los parámetros de medición se basan en la morfología de la curva, pero no tienen traducción numérica. Por tanto, una de las limitaciones es que proporciona parámetros cualitativos, y no cuantitativos, y la estimación del grado de isquemia y localización de la EAP es más subjetiva [53].

5.2.6. ECO-DOPPLER

La cartografía de miembros inferiores, tanto aortoiliaca como infrainguinal, es otra exploración realizada en el laboratorio vascular que puede indicarse para el estudio topográfico de la enfermedad arterial isquémica de miembros inferiores de cara a planificar una actuación terapéutica sobre esta. Ofrece información tanto anatómica como hemodinámica.

De todos los parámetros que resulta posible medir mediante Doppler, los que mejor orientan sobre el grado de estenosis del segmento vascular estudiado son la morfología de la onda Doppler, la velocidad sistólica máxima (VSM) en el segmento objeto de estudio, y, sobre todo, la relación entre la VSM en el segmento estudiado y la VSM previa a este segmento. Es decir, la gradación de la estenosis debe basarse en parámetros velocimétricos.

Utilizando esta técnica de exploración se ha obtenido, en la comparación con la arteriografía, una sensibilidad del 75-100% y una especificidad del 76-99%, con una

correlación Kappa de 0,58-0,81 [54-57].

La cartografía arterial no debe intentar asemejarse a una imagen angiográfica. La indicación de esta exploración es para planear la resolución quirúrgica, endovascular o con cirugía abierta de un paciente con isquemia de miembros inferiores, y para ello debemos ser capaces de identificar patrones lesionales y zonas susceptibles de revascularización, o bien cuál es el mejor vaso dador y receptor en caso de plantear una derivación [58].

La calcificación arterial, la profundidad de algunos segmentos arteriales, las lesiones de las extremidades con isquemia crítica y el edema hacen que la fiabilidad del examen se reduzca en vasos como el tronco tibio-peroneo o la arteria femoral superficial distal. La cartografía constituye actualmente una de las exploraciones más dependiente del explorador que se pueden realizar [56,58].

A diferencia del ITB, el eco-doppler no proporciona información alguna sobre la repercusión hemodinámica global del pie y se indica, al igual que otras exploraciones morfológicas, cuando ya se contempla la posibilidad de revascularización.

5.3. DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

La angio RM y la angio TAC constituyen exploraciones morfológicas (anatómicas) que informan sobre la topografía lesional y permiten establecer la estrategia de revascularización endovascular o quirúrgica más conveniente. La angio RM y la angio TAC son mínimamente invasivas (punción venosa), pero su resultado es poco fiable en vasos de pequeño calibre (vasos infrapopliteos) y en presencia de calcificaciones arteriales (TAC) o stents intraluminales (RM). Su indicación se halla limitada en casos de alergia al contraste o insuficiencia renal.

La arteriografía constituye el patrón oro del diagnóstico morfológico de la arteriopatía periférica. Requiere una punción arterial y la administración de contraste yodado, por lo que suele reservarse como examen previo o simultáneo a una revascularización endovascular o quirúrgica. Al igual que angio TAC y angio RM no proporciona información hemodinámica.

6. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

6.1. PRONÓSTICO DE LA EXTREMIDAD

La evidencia sugiere que la progresión de la EAP es idéntica en sujetos sintomáticos y en los silentes. No hay nada que demuestre que la progresión a isquemia crítica, dependa de la presencia o ausencia de síntomas de claudicación intermitente, ya que si se desarrollan síntomas o no, depende en gran medida del nivel de actividad del sujeto [3].

Aunque la EAP es progresiva, en pacientes con claudicación intermitente el curso es sorpresivamente estable en la mayoría de casos. Sólo un 25% de pacientes se deteriorará de forma significativa progresando a estados clínicos más graves, lo que es más frecuente en el primer año del diagnóstico (7-9%) comparado con un 2-3% anual a partir del primer año [59]. La estabilidad clínica puede deberse al desarrollo de colaterales y a la adaptación metabólica del músculo isquémico.

Se ha demostrado que en los pacientes con claudicación, el mejor predictor de progresión de la EAP es el ITB menor de 0,50, con un hazard ratio mayor de 2, comparado con los que tienen ITB mayor de 0,50. También se ha informado de que en pacientes con

una presión del tobillo baja (40-60 mmHg), el riesgo de progresión a isquemia crítica es del 8,5% por año.

Los pacientes que debutan en forma de isquemia crítica (1-3%), presentan al año, una tasa de amputación del 30% y de mortalidad del 25% mientras que, un 45% permanecerá vivo sin amputación [3,7].

6.2. PRONÓSTICO GENERAL DEL PACIENTE

La EAP es un potente predictor de la mortalidad global en ambos sexos [60].

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en pacientes con EAP (40-60%) y la enfermedad cerebrovascular supone un 10-20% de ella. La rotura de un aneurisma aórtico supone un 10% de las muertes en estos pacientes, y sólo el 20-30% de pacientes muere por causas no cardiovasculares.

El aumento del riesgo de eventos cardiovasculares está relacionado con la gravedad de la EAP. El porcentaje anual de esos eventos (infarto agudo de miocardio, ictus y muerte vascular) es del 5-7%. Excluidos los pacientes con isquemia crítica, la incidencia anual de infarto de miocardio no mortal es del 2-3% y la de angina es 2-3 veces mayor que el de la población de la misma edad. La morbimortalidad a 5, 10 y 15 años por todas las causas es del 30, 50 y 70% respectivamente. La diferencia de mortalidad entre claudicantes y no claudicantes es 2,5 veces mayor en los claudicantes. Los pacientes con isquemia crítica tienen un 20% de mortalidad en el primer año del diagnóstico. Los que sobreviven, presentan unos patrones similares a los pacientes con EAP crónica [3,7].

La mortalidad en una cohorte de sujetos normales fue del 15%, en sujetos con EAP asintomática fue del 45%, y en sintomáticos alcanzó el 75% a 10 años [61].

INTRODUCCIÓN

En otro estudio, la mortalidad, en relación al ITB obtenido, fue del 20% (ITB mayor de 0,85); 50% (ITB entre 0,4 y 0,85) y del 70% (ITB menor de 0,4) [62].

En el registro FRENA se reclutaron 1.265 pacientes hospitalizados con EAP sintomática, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Tras doce meses de seguimiento, la incidencia de pacientes con EAP que presentaron un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue de 17% pacientes/año frente a 7,9% que tenían cardiopatía isquémica u 8,9% que presentaban enfermedad cerebrovascular. Dicha incidencia se correlaciona con la gravedad de la EAP [63].

Las diferencias de mortalidad entre los pacientes con EAP y la población de la misma edad, una vez ajustada por factores de riesgo, indican que la EAP es señal de un extenso e importante grado de aterosclerosis sistémica, que es la responsable de la mortalidad, independientemente de la presencia de los factores de riesgo de EAP [3].

La EAP afecta también negativamente a la calidad de vida y se asocia con un deterioro funcional importante. La reducción de la velocidad de la marcha y de la distancia recorrida que se asocian con la claudicación intermitente puede dar lugar a una pérdida progresiva de la función y a una discapacidad a largo plazo. Cuando la enfermedad se agrava puede producirse una isquemia crítica de la extremidad que conduce a dolor, ulceraciones isquémicas en el pie y a un riesgo de pérdida de la extremidad. Por todo esto, los sujetos con EAP presentan una peor funcionalidad y calidad de vida, incluso los pacientes asintomáticos [64].

7. TRATAMIENTO

Es imprescindible el control de los factores de riesgo mayores de la enfermedad para lograr una disminución de la morbimortalidad:

7.1. ABANDONO DEL TABAQUISMO.

El abandono completo del tabaco es la medida de prevención más efectiva de todas, con un excelente coste-beneficio. Reduce el riesgo de mortalidad un 36%, que es una reducción significativa comparada con otras terapias de prevención secundaria, como reducir el colesterol.

Aquellos que cesan en el hábito tabáquico disminuyen la tasa de progresión de la EAP, amputación, infarto de miocardio y mortalidad. Comparados con los sujetos que fuman, los individuos con EAP que dejan de fumar tienen el doble de supervivencia en un seguimiento de 5 años que los fumadores. Además, es probable que disminuyan los síntomas de claudicación y mejoren la capacidad de ejercicio.

7.2. HIPOLIPEMIANTES.

En el subgrupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular con EAP sola, del estudio HPS (Heart Protection Study), simvastatina redujo el riesgo relativo (RR) de eventos cardiovasculares mayores en un 22% [65].

Se ha visto también que el tratamiento con estatinas en estos pacientes mejora la función renal y también disminuye la progresión de la aterosclerosis carotídea [66].

Además, las estatinas disminuyen la morbimortalidad perioperatoria en pacientes que deben someterse a cirugía [67].

INTRODUCCIÓN

Por último, el estudio 4S ha demostrado reducir la tasa de disminución anual en la funcionalidad de la extremidad y aumentar la máxima distancia caminada en 50-100 metros y la máxima distancia caminada sin dolor [68].

En el estudio LEADER, el tratamiento con bezafibrato obtuvo un efecto beneficioso sobre la incidencia de eventos coronarios no mortales (RR 0,60) [69]. Sin embargo, la más reciente guía de práctica clínica publicada en 2013 por American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) [70] recomienda evitar la prescripción de tratamientos no-estatinas para la reducción del colesterol tipo fibratos, niacina, ezetimibe o ácidos omega-3, puesto que los efectos beneficiosos en la reducción de eventos cardiovasculares se deben al efecto del grupo de fármacos y no exclusivamente al descenso de los niveles de lípidos.

El Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration en su primer ciclo de análisis (2005), incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados y reclutó 90.056 pacientes seguidos durante 5 años, demostrando que el tratamiento con estatinas era capaz de una reducción de la mortalidad total de un 12% por mmol /l de LDL reducido y una reducción de 1/5 de la incidencia de eventos vasculares mayores [71].

En el segundo ciclo [72] se demostró que las dosis más altas de estatinas consiguieron una reducción más alta de eventos vasculares del 28% y de forma más reciente en 2012, el CTT ha publicado un metanálisis con 27 RCT en pacientes de bajo riesgo o prevención primaria en el que se recomienda la prescripción de estatinas a pacientes asintomáticos cuyo riesgo cardiovascular a los 10 años sea mayor del 7,5%, coincidiendo con lo que publica la Cochrane Collaboration en 2013 [73,74].

Hasta la publicación de la nueva guía de la ACC/AHA las estatinas se prescribían con la intención de reducir el LDL colesterol hasta cierto nivel (menos de 100 mg/dl como nivel óptimo o menos de 70 mg/dl). Actualmente la definición de niveles óptimos de LDL permanecen vigentes, pero la nueva guía ha cambiado el objetivo de prescribir estatinas basándose solo en alcanzar determinados resultados analíticos sino que identifica 4 subgrupos (con un nuevo cálculo de escala de riesgo) de pacientes en los que el beneficio de las estatinas es claramente superior a los riesgos. Su aplicación en la práctica clínica llevaría a sobretratar en prevención primaria, particularmente en personas de edad avanzada, por lo que el Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología siguen apostando por el empleo de la guía europea [75] utilizada hasta ahora [76,77].

7.3. ANTIAGREGANTES.

Los antiagregantes reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con EAP, al igual que en pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

El estudio CLIPS reclutó pacientes con EAP avanzada y demostró una significativa reducción en eventos cardiovasculares isquémicos entre los sujetos aleatorizados a ácido acetil salicílico [78].

En pacientes con EAP se demostró una reducción del 23% de eventos vasculares graves con tratamiento antiplaquetario. Este beneficio también se produjo en pacientes con EAP sintomática y en los que habían sufrido una revascularización percutánea o quirúrgica [79,80].

El metanálisis de Berger [81], demostró un 34% (RR 0,64) de reducción en ictus no mortal entre los pacientes que tomaron aspirina, pero no obtuvo una reducción estadísticamente significativa de los eventos cardiovasculares (RR 0,75).

En el estudio AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis) [82] para analizar el efecto de aspirina frente a placebo en pacientes con EAP asintomática, no se encontraron diferencias en la incidencia del objetivo compuesto (inicio evento coronario mortal o no, ictus, revascularización, angina, claudicación, ataque isquémico transitorio y mortalidad por cualquier causa). Sin embargo, hubo un incumplimiento en el grupo de aspirina del 40%.

En el estudio STIMS en pacientes con claudicación intermitente tratados con ticlopidina o placebo, el antiagregante redujo la incidencia de infarto agudo de miocardio mortal o no, ictus, ataque isquémico transitorio y la necesidad de cirugía vascular [83].

En un subanálisis del estudio CAPRIE [84] en pacientes de alto riesgo cardiovascular con EAP sintomática, el tratamiento con clopidogrel comparado con aspirina, obtuvo una reducción del RR del objetivo compuesto (ictus, infarto agudo de miocardio, muerte cardiovascular) del 23,8%, mientras que en el total de pacientes con enfermedad aterotrombótica esta reducción del RR fue del 8,7%.

7.4. ANTIHIPERTENSIVOS.

Los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) son útiles para la prevención de eventos cardiovasculares, ya que han probado su efecto beneficioso en pacientes de alto riesgo con EAP sintomática, al obtener una reducción del objetivo compuesto de IAM,

ictus y muerte cardiovascular del 25% en el estudio HOPE [85] o en eventos cardiovasculares en el estudio EUROPA [86].

En el estudio ONTARGET [87], los resultados del ARA-II telmisartán en pacientes con alto riesgo cardiovascular no fueron inferiores al IECA ramipril, por lo que se infiere que ambos grupos de fármacos tienen efectos similares, aunque se toleran mejor los ARA-II.

En cuanto a los beta-bloqueantes, y en consonancia con la guías actuales sobre el manejo de EAP, hay que reseñar que su uso no está contraindicado en estos pacientes [3,7,20]. Un metanálisis de 11 estudios aleatorios controlados encontró que los beta-bloqueantes no afectan negativamente a la capacidad de marcha ni empeoran los síntomas de claudicación intermitente en pacientes con leve a moderada EAP. También los beta-bloqueantes obtuvieron una reducción del 53% de nuevos eventos coronarios en pacientes con EAP e infarto agudo de miocardio anterior [88].

7.5. ANTIDIABÉTICOS.

El estricto control de la glucemia y la normalización de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos ha demostrado ser beneficioso para prevenir el desarrollo de la enfermedad microvascular (retinopatía, neuropatía y nefropatía) pero no se han obtenido beneficios sobre la prevención de enfermedad macrovascular [89-92].

Un análisis de los datos del estudio UKPDS indican que cada descenso del 1% de la hemoglobina glucosilada se asocia a una reducción del 21% en el riesgo de muertes relacionadas con la diabetes y a un 14% de reducción en IAM mortal o no, en 10 años. Un

tratamiento intensivo de la glucemia reduce el riesgo de IAM en un 16%, pero no el riesgo de muerte, ictus o amputación [91,92].

7.6. CILOSTAZOL.

Cilostazol redujo eventos vasculares y cerebrovasculares comparado con placebo, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción de eventos cardiacos [93].

También demostró mejorar las distancias caminadas en pacientes con EAP sintomática y la calidad de vida [94].

7.7. EJERCICIO FÍSICO.

El ejercicio físico puede mejorar la claudicación intermitente, como se ha demostrado con programas supervisados de ejercicio. Además, estos programas mejoran también otros parámetros, como la calidad de vida, los factores de riesgo y la función endotelial. Por otra parte, la actividad física previene y ayuda a tratar muchos factores de riesgo ateroscleróticos establecidos, incluyendo la hipertensión arterial, resistencia a insulina e intolerancia a la glucosa, concentraciones de triglicéridos elevadas, colesterol LDL elevado, bajas concentraciones de colesterol HDL y obesidad [95].

7.8. CIRUGÍA.

Mientras la revascularización es obligatoria en pacientes con isquemia crítica, la evidencia a largo plazo del tratamiento endovascular frente al ejercicio supervisado y el tratamiento médico adecuado no es concluyente, sobre todo en pacientes con claudicación media o moderada [96]. Hay estudios que demuestran una disminución de la mortalidad con la revascularización [97].

PARTE II: PIE DIABÉTICO

1. EPIDEMIOLOGÍA

La Diabetes Mellitus es una enfermedad de elevada prevalencia (6% de la población), existiendo un porcentaje similar de pacientes que presentándola no están diagnosticados [98].

Además, existe un incremento con la edad, alcanzando un 11% en mayores de 65 años [99].

En los países desarrollados es la séptima causa de muerte por causa directa, sin tener en cuenta su papel en la mortalidad cardiovascular, que es la principal causa de muerte precoz en diabéticos [99,100].

La úlcera en el pie es una de las complicaciones más frecuentes en las extremidades inferiores de los diabéticos. Aparece durante el curso de la enfermedad en aproximadamente el 15% de los casos [101-103]. Su incidencia anual es del 2-3% y del 7% en aquellos pacientes con neuropatía, y su prevalencia del 2-10% [104,105].

La mitad de estas úlceras se acompañan de isquemia (49%) o de infección (58%), o de la conjunción de ambas en un tercio de los casos (31%). Ello agrava el proceso, incrementando la tasa de amputaciones y de mortalidad en estos pacientes [106].

Las infecciones del pie son la causa más frecuente de hospitalización de los diabéticos (25%), con estancias prolongadas [102].

La diabetes es la causa más frecuente de amputación de la extremidad inferior en Europa y EE.UU [107]. Estos enfermos tienen entre 15 y 40 veces más posibilidades de requerir una amputación que los no diabéticos [108,109].

Entre los países desarrollados pertenecientes a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) [110], la media de amputaciones de extremidad inferior en pacientes diabéticos es de 14,5 por 100.000. En España, se sitúa en 26,5 por 100.000; en EE.UU., 35,7 por 100.000; en Austria, 6,6 por 100.000, y en el Reino Unido 9 por 100.000.

Los últimos datos disponibles del Ministerio de Sanidad [111], Servicios Sociales e Igualdad (2012) referentes a amputaciones de miembros inferiores en nuestro país, muestran una tasa de altas (por 1.000 personas diabéticas), para 2009 de 4,7 para hombres y de 1,7 para mujeres. Según el territorio geográfico, el rango para las mujeres oscila entre 1,3/1.000 en Andalucía y 3,2/1.000 en Baleares, y para los hombres entre 2,7/1.000 en La Rioja y 10,7/1.000 en Melilla.

La úlcera del pie es la precursora de más del 85% de las amputaciones de las extremidades inferiores en estos pacientes [112].

Después de la amputación de una extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera y/o la amputación contralateral a los 2-5 años es del 50% [102,113].

La supervivencia de los pacientes diabéticos amputados es significativamente peor que la del resto de la población, y aún menor si han sufrido otra amputación previa [102]. Solo el 50 y 40% de los pacientes sobreviven a los 3 y 5 años de una amputación, respectivamente, y el pronóstico empeora conforme se hace más proximal el nivel donde se realiza la misma [113,114].

2. **FISIOPATOLOGÍA**

La neuropatía, presente en más del 90% de las úlceras, tiene un papel principal en el desarrollo y progresión del pie diabético. Provoca un pie insensible y deformado, alterando la biomecánica de de la marcha, desarrollando hiperqueratosis, donde se concentra la presión plantar, y donde, por un pequeño traumatismo, se puede producir una úlcera. La isquemia y la infección son las que determinan el pronóstico de la úlcera y de la extremidad [115-117].

La forma más frecuente de neuropatía es la polineuropatía metabólica, simétrica, distal, crónica, de aparición insidiosa, somática (sensitivo-motora) y autonómica. Afecta predominantemente a los miembros inferiores [118]. Se encuentra en un 30% de los diabéticos [119], aumentando su prevalencia conforme aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad [120].

La macroangiopatía diabética no es más que una arteriosclerosis en pacientes diabéticos, sin diferencias en el tipo de lesión anatomopatológica. Sin embargo, aparece a una edad más temprana, con similar incidencia en ambos sexos [121] y

con diferente localización de las lesiones, pues suele ser multisegmentaria, bilateral y distal [122].

La microangiopatía diabética no origina una disminución de la luz, pero si un engrosamiento de la membrana basal capilar secundario a hiperglucemia, glucosilación no enzimática de colágeno y proteinglicanos y susceptibilidad genética. Existen anomalías funcionales a nivel capilar, puesto que la última responsable de la necrosis tisular es el fracaso de la función de la microcirculación, que en diabéticos es debido a una interacción de los efectos que sobre ella tienen la neuropatía, la macroangiopatía y la propia microangiopatía [123].

La infección no suele ser la causa de la úlcera, excepto en casos concretos de infecciones fúngicas (Tinea pedis, candidiasis) en los espacios interdigitales. Sin embargo, va a determinar en gran manera tanto el pronóstico como el tratamiento de cualquier lesión del pie.

Existe una alteración del sistema inmune, tanto celular como humoral, concretamente de los granulocitos, afectando la diapedesis, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, fagocitosis y lisis intracelular. Estos aspectos están agravados por un mal control de la glucemia [124].

3. ETIOLOGÍA

Los microorganismos implicados en la etiología de la infección del pie diabético varían según el tipo de infección y determinadas situaciones del paciente (tratamiento antibiótico, manipulación u hospitalización previas) [125].

Las infecciones de las úlceras son generalmente polimicrobianas y mixtas, aislándose bacterias grampositivas y gramnegativas, facultativas y anaerobias, y *Cándida* spp. La complejidad de la flora encontrada aumenta con los ingresos en el hospital, la duración de la úlcera, la profundidad/gravedad de la lesión y los antecedentes de tratamientos antimicrobianos [126,127].

En infecciones moderadas o graves de úlceras, en pacientes que no recibían antibióticos, se ha comunicado el aislamiento de anaerobios en casi la mitad de las muestras positivas, en la mayoría de los casos en asociación.

Según esta serie, por orden de frecuencia, entre los aerobios y facultativos se recuperaron *S. aureus*, sensibles y resistente a la meticilina (18,7%), *Streptococcus* spp. (15,5%), estafilococos coagulasa negativos (ECN) (15,3%), *Enterococcus* spp. (13,5%), *P. aeruginosa* (13,5%), enterobacterias (12,8%) y *Corynebacterium* spp. (10,1%). La distribución de los anaerobios fue la siguiente: cocos grampositivos (45,2%), *Prevotella* spp. (13,6%), *Porphyromonas* spp. (11,3%) y diversas especies del grupo de *Bacteroides fragilis* (10,2%) [126].

En otro estudio realizado en España, se encontraron resultados parecidos: por orden de frecuencia las especies más recuperadas fueron: *S. aureus* (33%), *P.*

INTRODUCCIÓN

aeruginosa (12%), *Escherichia coli* (8%) y *E. faecalis* (8%). El 38% de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina (SARM), lo que significa que esta bacteria estaba presente en el 12% de las muestras clínicas analizadas. Las bacterias anaerobias se aislaron fundamentalmente en cultivos polimicrobianos [128].

En las osteomielitis un importante número de muestras tomadas por biopsia o aspiración son estériles. En las que se obtiene crecimiento bacteriano se suelen encontrar pocas especies bacterianas, con frecuencia solamente una. Los microorganismos aislados son similares a los encontrados en las úlceras crónicas. En un estudio reciente en alrededor del 50% de los casos se aislaron bacterias grampositivas, especialmente *S. aureus* sensible y resistente a la meticilina, a distancia de ECN, estreptococos del grupo B, enterococos y corinebacterias. Los bacilos gramnegativos se recuperaron en cerca de un 40% de los casos, superando las enterobacterias a los no fermentadores. En aproximadamente un 10% de las ocasiones se encontraron bacterias anaerobias [129-131].

Las bacterias aisladas en las infecciones del PD pueden ser multirresistentes. Como factores de riesgo significativos se han descrito la antibioterapia previa, la duración del tratamiento antimicrobiano, la frecuencia de ingresos hospitalarios por la misma herida, la duración de la estancia hospitalaria, la presencia de osteomielitis, neuropatía y el tamaño de la úlcera [132,133].

Atendiendo a especies bacterianas concretas, *S. aureus* es la más recuperada, tanto en infecciones leves como en la graves, en las recientes y en las de larga

evolución [126]. Los SARM representan del 15 al 30%, detectándose tanto en el hospital como en la comunidad [134]. En España y en PD con infecciones complicadas se ha comunicado hasta en un 38% [128]. Así mismo hay que señalar que su presencia se ha incrementado con el paso del tiempo [135]. El riesgo de resistencia a la meticilina se incrementa por el ingreso previo en el hospital, la duración de la úlcera, la insuficiencia renal crónica, la presencia de osteomielitis, la colonización nasal, el uso previo de antimicrobianos y el tamaño de la úlcera [127,134].

La infección por SARM y SARM es un factor predictivo significativo de la amputación de una extremidad [136]. El conocimiento de la prevalencia local de la resistencia a meticilina es importante para el establecimiento de la terapia antimicrobiana empírica. La sensibilidad de los SARM a vancomicina es motivo de controversia. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) han aumentado (cepas con resistencia moderada y elevada), existen aislados tolerantes e incluso hay muchos fallos terapéuticos en cepas con CMI dentro de la sensibilidad [137,138].

Los biofilm son frecuentes en las infecciones crónicas de las úlceras, en las que están incluidas numerosas bacterias como se ha demostrado genómicamente. El biofilm explica alguna de las características de estas infecciones como cronicidad, etiología polimicrobiana, importancia y dificultad de la toma de la muestra para el diagnóstico, limitación de las técnicas microbiológicas tradicionales que solo

recuperan algunas bacterias, utilidad de las técnicas genómicas y problemas en el tratamiento, ya que es imprescindible retirarla (sonicación) [139].

4. CLASIFICACIÓN

Es necesaria una clasificación de las lesiones del pie diabético para conocer la evolución de las distintas lesiones y comparar los resultados de distintos tratamientos y para mejorar la comunicación interdisciplinaria. Se han desarrollado una gran variedad de sistemas de clasificación, aunque ninguno ha sido aceptado universalmente. Vamos a comentar las 3 clasificaciones más utilizadas por la comunidad científica.

La clasificación de Wagner [140] da gran importancia a la profundidad de la lesión. Se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Escala de Wagner

Grado 0	Ausencia de úlceras en un pie de alto riesgo.
Grado 1	Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no los tejidos subyacentes.
Grado 2	Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos pero no compromete el hueso.
Grado 3	Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.
Grado 4	Gangrena isquémica localizada al antepie.
Grado 5	Gangrena isquémica extensa que compromete todo el pie.

La limitación de esta clasificación estriba en que los grados 4 y 5 no son una fase más avanzada de los 1, 2 y 3, no diferencia si hay o no isquemia en los grados 1, 2 y 3, fundamental para conocer el pronóstico, y no especifica si hay infección asociada y en qué grado.

La clasificación de la Universidad de Texas [141], valora profundidad, isquemia e infección. Relaciona los grados 0, I, II y III de profundidad de la lesión, con un estadio A, B, C y D: no infección, no isquemia (A); infección sin isquemia (B); isquemia sin infección (C); e isquemia e infección (D). Ha sido validada por sus autores demostrando que conforme aumenta el grado y el estadio de la lesión, empeora el pronóstico de la misma, siendo mucho más elevada la probabilidad de amputación [142]. Se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de la Universidad de Texas

Grado I-A	Ulceración superficial, no infectada, no isquémica.
Grado I-B	Ulceración superficial, infectada, no isquémica.
Grado I-C	Ulceración superficial, no infectada, isquémica.
Grado I-D	Ulceración superficial, infectada e isquémica.
Grado II-A	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, no infectada, no isquémica.
Grado II-B	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, infectada, no isquémica.
Grado II-C	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, no infectada, isquémica.
Grado II-D	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, infectada e isquémica.
Grado III-A	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, no infectada, no isquémica.
Grado III-B	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo infectada, no isquémica.
Grado III-C	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, no infectada, isquémica.
Grado III-D	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, infectada e isquémica.

El Consenso Internacional sobre Pie Diabético (2003) clasificó la infección en 4 grados (PEDIS) (Perfusión, Extensión, Depth, Infection y Sensation) [143]: 1 (ausencia de signos de infección), 2 (infección leve con afectación exclusiva de piel y tejido celular subcutáneo), 3 (infección moderada, con celulitis extensa y/o

infección profunda) y 4 (infección grave con presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Detallada en la tabla 4. Es similar a la de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) [144] y ha sido validada como de valor pronóstico en las infecciones del PD [145]. Ver tabla 4.

La principal ventaja de esta clasificación probablemente sea que tiene en cuenta los signos de toxicidad sistémica como marcadores de la infección grave en estos pacientes. Sin embargo, la ausencia de estos signos no excluye una infección grave que pueda amenazar la vida, ya que, de hecho, más de la mitad de estos pacientes no presenta signos sistémicos de infección.

Tabla 4. Sistema de gradación PEDIS

1-No infectado	Úlcera o herida sin signos de infección (sin pus).
2-Levemente	Presencia de al menos dos signos de infección (pus, eritema, dolor, sensibilidad, calor o induración); las áreas enrojecidas inferiores a 2 cm alrededor de la úlcera; las alteraciones se limitan a piel y al tejido subcutáneo superficial.
3-Moderado	Igual que en grado 2, pero además, uno de los siguiente síntomas: propagación de más de 2 cm del borde de la úlcera, linfangitis, implicación de la musculatura/ fascia; absceso profundo, gangrena; implicación de tendones, articulaciones y hueso
4-Grave	Paciente con síntomas graves de infección sistémica y alteraciones metabólicas (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, obnubilación, vómitos, leucocitosis, hiperglucemia grave, etc.)

INTRODUCCIÓN

A efectos prácticos, lo importante es saber qué infecciones pueden ser tratadas de modo ambulatorio con seguridad, cuáles precisan ingreso hospitalario porque amenazan la extremidad inferior y cuáles amenazan la vida y precisan un proceso ágil de toma de decisiones diagnóstico/terapéuticas:

- En general, en infecciones leves (grado 2 PEDIS) no hay amenaza para la extremidad, aunque sí existe riesgo de osteomielitis (10-20%).
- Cuando la infección es moderada (grado 3 PEDIS) se corre el riesgo de perder la extremidad. Sin embargo, éste es un grupo muy amplio que engloba un gran espectro de infecciones con distinto pronóstico, matizado además por la presencia o no de isquemia asociada. En él se pueden diferenciar además dos subtipos de infección:
 - a) moderada-leve, definida por la presencia de celulitis > 2 cm, limitada a la dermis, sin linfangitis ni isquemia crítica, que no requeriría ingreso hospitalario, pero sí una reevaluación precoz.
 - b) moderada-grave, si la celulitis es > 2 cm, se acompaña de linfangitis o de isquemia crítica, o se extiende profundamente, que sí requeriría hospitalización.
- La infección grave (grado 4 PEDIS) es una moderada que se acompaña de toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica. Supone una amenaza para la extremidad y para la vida.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

La primera fase del diagnóstico es determinar si es neuropática o neuroisquémica, ya que es esencial para conocer el pronóstico y plantear el tratamiento, y puede realizarse mediante la exploración clínica (tabla 5) [40].

Tabla 5. Diagnóstico diferencial entre úlceras neuropáticas y neuroisquémicas

ÚLCERA NEUROPÁTICA	ÚLCERA NEUROISQUÉMICA
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausentes
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localizada en planta del pie	Localizada en los dedos
Pérdida de sensibilidad, reflejos y sentido vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Deformidades óseas, hiperqueratosis	No deformidades óseas ni hiperqueratosis

Las úlceras isquémicas tienen muy escasa tendencia a la cicatrización porque este proceso lleva consigo unas necesidades metabólicas muy superiores a

las necesarias para mantener la integridad de la piel, por lo cual, su tendencia natural es hacia la gangrena.

5.2. DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO:

El siguiente paso en el diagnóstico es la toma de muestras microbiológicas. La muestra ideal es la biopsia de tejido profundo. Otras opciones son el raspado y la aspiración percutánea. La muestra con torunda es la de menor rentabilidad diagnóstica y, en caso de hacerse, deben ser del fondo de la úlcera, mediante presión del hisopo sobre los tejidos para exprimirlos [146].

5.3. DIAGNÓSTICO DE OSTEOMIELITIS:

La diseminación de la infección por contigüidad desde los tejidos blandos puede afectar al hueso subyacente. Aunque la infección del hueso puede ser la consecuencia de una herida penetrante o una úlcera isquémica, habitualmente aparece en una úlcera neuropática que se hace cada vez más profunda y acaba exponiendo el hueso. Así, los lugares más frecuentemente afectados son los dedos del pie, las cabezas de los metatarsianos y el calcáneo.

La ulceración o infección del tejido blando suprayacente alcanza el periostio y provoca su destrucción, lo que desvitaliza el córtex superficial (osteítis). Cuando la infección alcanza el sistema de Havers se produce la invasión del hueso medular y la médula ósea, extendiéndose con rapidez (osteomielitis).

La lesión del periostio provoca la necrosis del hueso subyacente (secuestros) y la reacción perióstica formando hueso nuevo (involucrum). La respuesta del

huésped puede limitar la infección dentro de un área del hueso, favoreciendo la separación de los sequestros, que pueden encontrarse en la base de la úlcera o eliminarse en forma de pequeños fragmentos hasta la superficie de la piel, consiguiendo a veces detener el proceso infeccioso con aparición de un tejido de granulación sano, siendo entonces posible la curación.

Por el contrario, si persiste la infección ósea aparecen nuevas áreas de necrosis ósea con diseminación de la infección al tejido blando circundante. La persistencia de la infección en el hueso se asocia muchas veces a la adherencia de los microorganismos a los sequestros, en las biopelículas, que contienen fenotipos que resisten las defensas del huésped y la mayoría de los agentes antibióticos [147].

Aproximadamente un 10-20% de las infecciones de partes blandas del pie diabético clasificadas como leves se asocian a osteomielitis, mientras que las moderadas/graves lo pueden hacer hasta en un 50-60% [148].

Un aspecto que complica el diagnóstico de la osteomielitis del pie diabético es el difícil diagnóstico diferencial con la neuroosteoartropatía de Charcot, muy frecuente en el pie diabético, pues puede producir cambios óseos no infecciosos difíciles de diferenciar de los atribuibles a la osteomielitis.

El test del sondaje óseo tiene un valor predictivo positivo del 57% y negativo del 98%. Es decir, el test positivo tiene escasa capacidad diagnóstica, pero el test negativo hace improbable el diagnóstico de osteomielitis [149].

INTRODUCCIÓN

La radiografía simple puede ser normal en los estadios iniciales, aunque las realizadas pocas semanas después pueden mostrar engrosamiento del periostio y destrucción ósea. Cualquier foco de destrucción ósea junto a una úlcera debería considerarse potencialmente una osteomielitis.

Ni el «test de sondaje óseo» ni la radiografía simple pueden excluir el diagnóstico de osteomielitis con seguridad [150].

La gammagrafía ósea con ^{99}Tc se considera poco específica y no se recomienda, y la gammagrafía con leucocitos marcados se puede usar cuando la resonancia magnética (RM) esté contraindicada.

La RM es la técnica de imagen más útil para el diagnóstico de la osteomielitis del pie diabético, tanto para valorar su extensión y la afectación de partes blandas asociadas, como para planificar la cirugía [151,152]. Sin embargo, no permite distinguir entre infección y neuroosteoartropatía de Charcot.

El “gold standard” para diagnosticar osteomielitis es el aislamiento de bacterias en una muestra de hueso, adecuadamente obtenida para evitar la contaminación, junto con hallazgos histológicos de células inflamatorias y osteonecrosis. Cuando sea posible, debe suspenderse la antibioterapia 2 a 4 semanas antes. Si no lo permite la situación clínica, se interpretará el cultivo en este contexto clínico.

Cuando el clínico sospecha o quiere descartar el diagnóstico de osteomielitis, el primer paso es obtener una radiografía simple. Si en la radiografía

inicial hay signos sugestivos de osteomielitis se deberían tomar muestras para cultivo microbiológico y después iniciar tratamiento antibiótico. Si la radiografía no es diagnóstica debería tratarse durante una a dos semanas como una infección de partes blandas, y si la sospecha persiste repetir la radiografía a las 2-4 semanas. Si la radiografía es compatible pero no diagnóstica de osteomielitis puede optarse por realizar una RM para establecer o descartar el diagnóstico o iniciar un tratamiento empírico durante otras 2-4 semanas. La biopsia ósea se recomienda cuando el diagnóstico de osteomielitis permanece dudoso, después de las pruebas de imagen y para conocer el agente etiológico y/o su sensibilidad a los antibióticos.

5.4. DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA:

La evaluación de la perfusión arterial constituye un componente esencial del diagnóstico del paciente diabético con una lesión trófica infectada en el pie. El diagnóstico de isquemia crítica asociado a un pie diabético infectado requiere una confirmación por métodos objetivos [3].

Por tanto:

- En toda úlcera de pie diabético debe realizarse una palpación de pulsos para detectar la presencia de isquemia.
- Los métodos hemodinámicos (ITB, presión digital) y la oximetría (ver capítulo siguiente: PARTE III) en general se utilizan para cuantificar el grado de isquemia.
- Los métodos morfológicos (eco-doppler, angio-TAC, angio-RNM, arteriografía) se deben utilizar para plantear la estrategia quirúrgica si va a realizarse una revascularización.

6. TRATAMIENTO

6.1. ANTIBIÓTICOS

No existen datos que avalen el tratamiento antibiótico de las úlceras crónicas, aun con un cultivo positivo. El tratamiento antimicrobiano se indicará si existen criterios clínicos de infección sistémicos o locales [125].

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones del pie diabético está condicionado por la isquemia que dificulta la llegada de los antibióticos al foco séptico, el deterioro de la función leucocitaria y la posible insuficiencia renal en este tipo de pacientes. La isquemia y las alteraciones de los leucocitos hacen que la respuesta de la infección al tratamiento sea peor en los diabéticos y haya empeoramientos rápidos, en horas o pocos días [153,154].

Los defectos funcionales de los neutrófilos en los diabéticos hacen aconsejable el uso de antibióticos bactericidas y durante largo tiempo; la isquemia condiciona el empleo de dosis elevadas y la prevalencia de la insuficiencia renal conduce a evitar fármacos nefrotóxicos, como son los aminoglucósidos, la vancomicina y la anfotericina B [125,153-156].

La gravedad de la infección, el tiempo de evolución de las lesiones y los factores de riesgo relacionados con la aparición de resistencias bacterianas, junto a los patrones de sensibilidad local, condicionan la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, el lugar donde se realiza y la vía de administración. No

obstante, los cocos gram positivos son los patógenos predominantes en cualquier circunstancia, por lo que siempre deben ser cubiertos.

SARM debe ser considerado en las siguientes circunstancias:

- a) colonización o infección previa del paciente por este microorganismo.
- b) prevalencia de la infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización superior al 10%
- c) si se cumplen dos o más de los siguientes aspectos: ingreso hospitalario en el último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro socio sanitario con epidemia de SARM; tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos; paciente mayor de 65 años y enfermo en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica [157].

Hay que hacer lo propio con *E. coli* productor de BLEE en caso de: edad superior a 65 años, si es mujer, hospitalización en el año anterior, infección urinaria recurrente y uso previo de quinolonas. La diabetes en sí misma ya es un factor de riesgo para este microorganismo [158].

Las úlceras crónicas politratadas también constituyen un factor de riesgo para *Enterococcus* spp., ECN y *P. aeruginosa*, sobre todo en úlceras húmedas y maceradas [127].

Las diferentes guías de práctica clínica de pie diabético coinciden en el tratamiento empírico recomendado, basando la elección del antibiótico en la gravedad de la infección. Se especifica en la tabla 6.

INTRODUCCIÓN

Tabla 6. Tratamiento antibiótico empírico infecciones pie diabético

INFECCIÓN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
LEVE v.o.	Amoxicilina-clavulánico	-Levofloxacino -Moxifloxacino -Clindamicina -Cotrimoxazol -Linezolid
MODERADA i.v. / v.o.	Ertapenem +/- Daptomicina/Linezolid/Gluco péptido	-Amoxicilina-clavulánico -Cefalosporina 3 gen. + Metronidazol -Fluorquinolona + Metronidazol -Piperacilina-tazobactam -Imipenem/Meropenem+/- Linezolid/Daptomicina/Gluco péptido
GRAVE i.v.	Imipenem/Meropenem/Piperacilina-tazobactam + Linezolid/Daptomicina/Gluco péptido	Tigeciclina + Fluorquinolona

v.o.: vía oral, i.v.: intravenoso, gen.: generación

En las infecciones leves se recomienda tratamiento oral domiciliario con Amoxicilina- clavulánico, y en caso de riesgo de SARM o ECN, Cotrimoxazol o Linezolid. En pacientes alérgicos a betalactámicos puede utilizarse Levofloxacino, Moxifloxacino, Clindamicina o Cotrimoxazol, excepto si hay sospecha de estreptococos. La duración del tratamiento en estos casos puede ser suficiente con 7 a 14 días [125,144].

En las infecciones moderadas con riesgo de pérdida de la extremidad se aconseja la hospitalización y tratamiento intravenoso de amplio espectro durante dos a cuatro semanas.

Por su gran prevalencia los antibióticos deben ser activos frente a los siguientes microorganismos: cocos gram positivos aerobios (*Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.), bacilos gramnegativos aerobios (enterobacterias) y anaerobios (*Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Bacteroides* spp.) [125,144,156]. En esta situación se puede emplear Ertapenem [159], una cefalosporina de tercera generación más Metronidazol [160] o Amoxicilina-clavulánico [161]. En caso de alta sospecha de participación de *P. aeruginosa* se puede administrar Piperacilina-tazobactam o un carbapenem antipseudomónico [162]. Se debe añadir Daptomicina, Linezolid o en contadas ocasiones Vancomicina (si no hay insuficiencia renal) en caso de existir alta probabilidad de SARM.

Por último, en las infecciones graves con repercusión sistémica y riesgo vital deben cubrirse todas las posibilidades con betalactámicos de actividad antipseudomónica (carbapenem o Piperacilina-tazobactam) asociados también a Daptomicina, Linezolid o Vancomicina si hay riesgo de SARM [163,164]. En caso de alergia a betalactámicos la alternativa pasa por el empleo de Tigeciclina asociada a una quinolona (Ciprofloxacino o Levofloxacino) [165].

Una vez conocido el agente causal y su sensibilidad se procederá al ajuste del tratamiento antimicrobiano.

6.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INFECCIÓN:

Toda úlcera infectada debe ser desbridada. Si la úlcera es superficial bastará con un pequeño desbridamiento que elimine restos necróticos y ayude a estimular el crecimiento de los bordes. En los casos de infecciones que afecten a campos más profundos, el desbridamiento debe ser más agresivo e incluir resección de todos los tejidos necróticos e infectados, puesta a plano de abscesos y amputaciones menores.

6.3. TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA:

- Analgesia: el control del dolor es esencial para mejorar la función y la calidad de vida. Lo ideal es que este alivio se consiga mediante la revascularización de la extremidad, pero será importante el control del dolor mientras esta se lleva a cabo y en los casos en que no es posible la revascularización.

- Antiagregación y estatinas como hemos visto en el capítulo anterior (PARTE I)

- La revascularización precoz es el tratamiento de elección de la isquemia en la úlcera del pie diabético. Como objetivo tiene aliviar el dolor, cicatrizar las úlceras, prevenir la pérdida de la extremidad y mejorar la calidad de vida y la función del paciente.

6.4. DESCARGA:

Los dos componentes fundamentales de las úlceras en el pie diabético son la neuropatía y el aumento de presión local. Por tanto, es necesario que una vez eliminada la infección de la úlcera intentemos disminuir la presión en la zona para conseguir la cicatrización y evitar recidivas. Se debe aplicar el dispositivo que mejor se adapte al paciente y que permita seguir realizando las curas adecuadas.

PARTE III: OXIMETRÍA

1. DEFINICIÓN

La determinación de oxígeno transcutáneo (TcPO₂) es una técnica que permite realizar una estimación de la presión parcial de oxígeno transcutáneo en la superficie de la piel mediante la utilización de un electrodo no invasivo [166].

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Esta técnica fue descrita hace unos 60 años por Clark [167], Hunt [168] y Silver [169], quienes construyeron diferentes electrodos invasivos modificados, que permitieron su utilización en la clínica, utilizados como una herramienta diagnóstica en muchas enfermedades, determinando la presión parcial de oxígeno en úlceras, heridas, colgajos e injertos dérmicos.

En 1956, Clark modificó el electrodo para que se pudiera colocar sobre la piel por medio de un anillo de fijación y, por lo tanto, medir la presión parcial de oxígeno de manera transcutánea [170]. Esto surgió ante la necesidad de monitorizar el oxígeno de manera continua y no invasiva a recién nacidos en incubadoras con una alta proporción de oxígeno que padecían ceguera frecuentemente. Este sistema estaba constituido por un ánodo, un cátodo, un elemento de calentamiento, sensores térmicos, un anillo de fijación y una solución salina de contacto. [170]

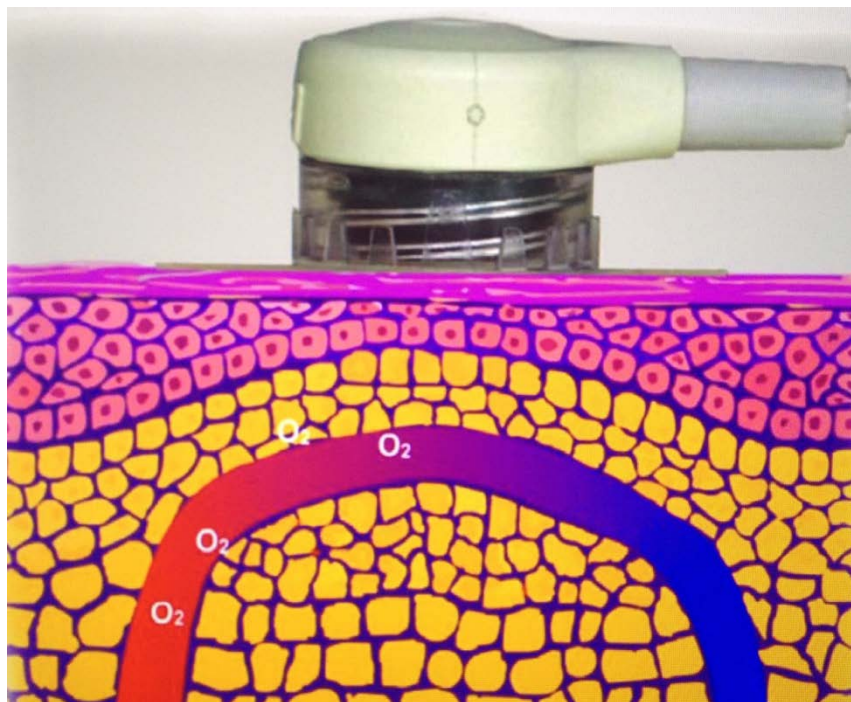
A partir de 1977, tres empresas (Hellige®, Roche® y Radiometer®) ofertaban sus diferentes equipos, sistemas y electrodos para la valoración de TcPO₂.

Los resultados clínicos obtenidos en neonatología fueron muy esperanzadores. Su desarrollo y aplicaciones se han ido incrementando con el paso del tiempo, utilizándose como una herramienta de diagnóstico en la valoración vascular no invasiva [171].

3. MECANISMO FISIOLÓGICO

El electrodo de Clark modificado se adhiere a la piel mediante un anillo de plástico junto con un líquido con electrolitos. Este procedimiento se basa en la aplicación de calor (entre 43-45°C). La hiperemia generada permite al electrodo medir y reducir electroquímicamente el oxígeno que se ha difundido desde los capilares hasta la piel. (Ilustración 1).

Figura 1 Electrodo de Clark modificado



Con ello, se mide el suministro de oxígeno al tejido, siendo este dependiente de la captación de oxígeno en el sistema respiratorio, de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y de las condiciones del sistema circulatorio. Cualquier cambio o patología que influya en la capacidad de captar, transportar y/o ceder oxígeno reflejará una modificación en la determinación de la TcPO₂ realizada en ese punto de la piel seleccionado.

TcpO₂ es una medición directa de la función microvascular. A diferencia de las evaluaciones de presión y volumen, la TcPO₂ indica el suministro de oxígeno real disponible para las células de la piel. TcPO₂ también responde ante los eventos de la macrocirculación, por ejemplo, cambios en la presión arterial y las maniobras de provocación.

4. VALORES NORMALES Y PATOLÓGICOS

La presión de oxígeno medida en la dermis se expresa en mmHg , con un valor normal por encima de los 50 mmHg en el pie. En sujetos sanos, los valores de TcPO₂ tienden a incrementarse de distal (el pie) a proximal (muslo). Si se detecta un valor por debajo de 40 mmHg se considera hipoxia tisular, lo que puede poner en peligro la curación de una herida [172].

En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, las heridas se pueden comportar como hipóxicas hasta los 50 mmHg [173,174].

Los pacientes con isquemia crítica tienen habitualmente una TcPO₂ por debajo de 30 mmHg y en muchas ocasiones incluso, por debajo de 20 mmHg

[3,172].

Sin embargo, estas cifras hay que evaluarlas en el contexto clínico del paciente y teniendo en cuenta las condiciones del momento de la evaluación ya que, se puede detectar baja TcPO₂ en casos de edema importante porque se crea una barrera que dificulta la difusión de oxígeno, cuando hay un exceso de consumo, como ocurre en tejidos inflamados, o cuando existe una vasoconstricción reversible causada por exposición la frío, deshidratación o dolor [172].

5. UTILIDADES DE LA OXIMETRÍA:

5.1. DETERMINAR EL NIVEL DE AMPUTACIÓN DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

Los estudios más recientes demuestran la tendencia a realizar amputaciones infracondíleas preferentemente a las supracondíleas con un ratio aproximado de 2:1 [175-178]. Esta tendencia se debe a la evidencia de que las amputaciones infracondíleas mejoran la morbilidad, la rehabilitación, la independencia, la capacidad funcional y en definitiva, la calidad de vida de los pacientes [179-182].

Además la mortalidad postoperatoria difiere entre los 2 procedimientos. La mortalidad a los 30 días se describe entre 3.6-10% para las amputaciones infracondíleas [183,184] y entre 13,2- 24% para las supracondíleas [185,186]. Esta diferencia también se encuentra en la mortalidad a 1 año: entre 4,3-25,5% y 24,4-49,4% para infracondíleas y supracondíleas respectivamente [175,187].

Por otra parte, las complicaciones de los muñones de amputaciones infracondíleas son más frecuentes [183,188]. Estas complicaciones, obligan a revisar esos muñones que no han curado y realizar en muchos casos reamputaciones por encima de la rodilla. La tasa de reamputaciones se encuentra entre el 14,8- 42% [175,176,189].

En estos casos, no solo se pierden capacidad de rehabilitación y calidad de vida, sino que el paciente se ve sometido a una segunda intervención quirúrgica con anestesia general con los consiguientes riesgos de infección, pérdida sanguínea y complicaciones cardiovasculares.

Por todos estos motivos expuestos, la oximetría se propone como un método objetivo para determinar el nivel de amputación apropiado, ya que la exploración física con palpación de pulsos, el ITB o incluso la arteriografía presentan alta tasa de fallos en este cometido [190-191].

Hay que tener en cuenta que TcPO₂ por debajo de 20 mmHg es un predictor de riesgo independiente de reamputación (OR: 3,8) [192].

Se han establecido puntos de corte que predicen el riesgo de complicación relacionado con la cicatrización del muñón de amputación: un valor por debajo de 40 mmHg supone un incremento del riesgo de complicación del 24% comparado con valores superiores a 40 mmHg. Además, este riesgo de complicación se incrementa conforme disminuye la perfusión de oxígeno de forma estadísticamente significativa para todos los niveles [193]:

- 40 mmHg: RR: 1,24
- 30 mmHg: RR: 1,41
- 20 mmHg: RR: 1,75

- 10 mmHg: RR: 1,80

Utilizando la oximetría para indicar el nivel de amputación se pueden prevenir amputaciones a nivel inadecuado, que requieran posteriormente ser revisadas por déficit de cicatrización y consolidación del muñón, así como identificar pacientes a los que sí se pueda realizar una amputación más distal, que como hemos visto mejora la calidad de vida y disminuya la mortalidad.

5.2. PREDECIR LA CURACIÓN DE HERIDAS Y EL RIESGO DE AMPUTACIÓN

Una adecuada oxigenación tisular es crucial para la cicatrización de heridas, ya que el oxígeno es un requisito indispensable para la formación de colágeno, para la actividad bactericida de los leucocitos y para la función endotelial [194-196].

Diferentes puntos de corte han sido establecidos por diferentes autores para predecir curación: Ballard et al. [197] encontraron diferencias estadísticamente significativas en la curación usando TcPO₂ de 30 mmHg como punto de corte, mientras que Kalani et al. [198], obtuvieron idénticos resultados con 25 mmHg. Ladurner et al. [199] y Pecoraro et al. [200] encontraron las posibilidades de curación extremadamente reducidas si la TcPO₂ era menor de 20 mmHg. Sin embargo, los pacientes con una TcPO₂ superior a 40 mmHg tienen a 1 año una probabilidad de curación del 73% frente al 48% de los que tenían una TcPO₂ inferior a 20 mmHg (p: 0,008). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el grupo que presentaban entre 20 y 40 mmHg. En cuanto a la probabilidad de infección de la herida y a la necesidad de hospitalización, fue menos frecuente a mayor TcPO₂.

La tasa de amputaciones totales se incrementa a menor valor de perfusión de oxígeno, aunque no se encontraron diferencias en la tasa de amputaciones mayores [199]. La tasa de amputación cae por debajo del 3% para TcPO₂ mayor de 40 mmHg [201].

Aunque podamos establecer un valor por debajo del cual disminuyen las probabilidades de curación hay que tener otros factores que pueden influir negativamente en la cicatrización independientemente de la perfusión de oxígeno como son: hipertensión venosa, infección, esteroides u otros inmunosupresores e inadecuada nutrición [172].

5.3. DETECCIÓN DE ISQUEMIA CRÍTICA EN DIABÉTICOS

En la definición de la TASC y TASC II de isquemia crítica se tienen en cuenta la presión en tobillo, la presión en dedo y TcPO₂. El límite de TcPO₂ que establece para la isquemia crítica es de 30 mmHg [3,40,172].

5.4. DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN DIABÉTICOS.

La neuropatía periférica es una de las complicaciones microvasculares más comunes de la diabetes mellitus [202], y el tipo más común de neuropatía diabética (polineuropatía distal simétrica) [203].

En algunos pacientes la neuropatía se manifiesta como un dolor en el miembro que afecta negativamente a su calidad de vida. Además, puede conducir a la aparición de úlceras y a la necesidad de amputación. De ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano [204].

El estudio de conducción nerviosa es el método diagnóstico recomendado por la Asociación Americana de Diabetes [203]. Sin embargo este procedimiento no se hace de rutina porque consume mucho tiempo, es complicado e incómodo para el paciente.

INTRODUCCIÓN

Sin embargo, TcPO₂ es aceptado para valorar la microcirculación y la neuropatía, sin los inconvenientes anteriores. Por ejemplo Meijer et al. [205], reportaron que los pacientes diabéticos sin signos de enfermedad periférica o neuropatía tienen valores más bajos de TcPO₂, dando validez al empleo de la TcPO₂ para detectar la enfermedad microvascular silente.

También Zimny et al. [206], sugirieron que la medida de la TcPO₂ puede ser útil para identificar pacientes diabéticos en riesgo de desarrollar neuropatía en el pie.

Deng et al. [207] establecieron que la TcPO₂ en la posición sentado y en decúbito supino es mayor en los que no tienen neuropatía y además, en los que no tienen neuropatía la diferencia entre el valor de TcPO₂ sentado y decúbito supino es menor.

Los factores de riesgo fuertemente asociados con neuropatía son:

- Diferencia de TcPO₂ sentado-decúbito. OR: 4,791, p: 0,001
- Retinopatía diabética. OR: 3,794, p:0,002
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c). OR: 1,534, p: 0,033

El área bajo la curva de la diferencia de TcPO₂ sentado-supino fue 0,722, con un punto de corte para la identificación de neuropatía de 19,5 mmHg, con una sensibilidad de 61% y una especificidad de 73%. Estos datos demuestran que es una herramienta práctica, coste-efectiva, que emplea menos tiempo que los estudios de conducción nerviosa y es más objetiva. Por tanto en cuanto a datos de sensibilidad y especificidad, tiene una validez comparable a los estudios de conducción nerviosa pero además detecta cambios tempranos, que no pueden detectar los métodos clásicos [207].

5.5. PREDICCIÓN DE LA REPUESTA A LA REVASCULARIZACIÓN.

El incremento en la TcPO₂ que sigue a una angioplastia transluminal percutánea (ATP) tiene una sensibilidad y especificidad mayor que el ITB y además permite durante el procedimiento monitorizar los cambios que se producen durante el mismo [208].

Otra situación en la que es de gran utilidad es en los casos en los que se produce una microembolización de la placa de ateroma, después de la ATP. En estos casos se produce una reducción de la perfusión de oxígeno, al desaparecer la estenosis, es decir, la ATP no consigue un incremento en la TcPO₂, sino que disminuye [209,210].

Un incremento en la TcPO₂ a más de 40 mmHg después de la revascularización (endovascular o cirugía) es una mejoría significativa y generalmente se asocia a curación de heridas. La TcPO₂ sigue aumentando durante 28 días después de la revascularización [172].

PARTE IV: CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los agentes antimicrobianos pueden comportarse de diferentes maneras:

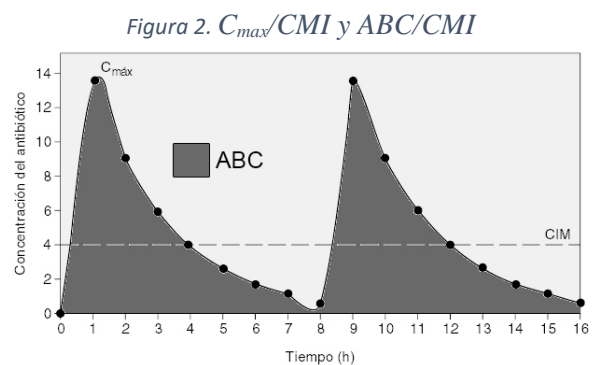
1. Como bactericidas: producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Pertenecen a este grupo los antibióticos Betalactámicos, Aminoglucósidos, Rifampicina, Vancomicina, Polimixinas, Fosfomicina, Quinolonas y Nitrofurantoinas.
2. Como bacteriostáticos: inhiben el crecimiento y replicación bacterianos aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de las bacterias exige el concurso de las defensas del organismo infectado. Pertenecen a este grupo: Tetraciclinas, Cloranfenicol, Macrólidos, Lincosaminas, Sulfamidas y Trimetoprima.

El hecho de que un agente sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por lo tanto, de su estructura, pero contribuyen también otros factores, tanto por parte del antibiótico como por parte del germen: concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen, tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria.

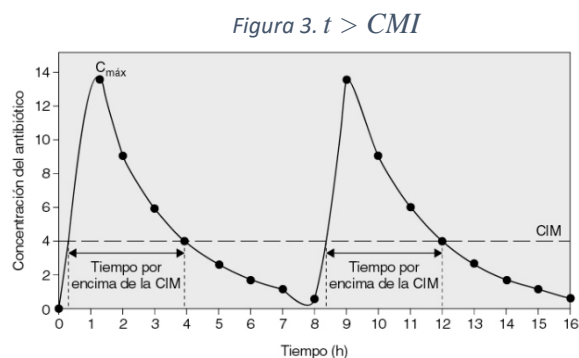
Atendiendo a la relación farmacocinética/farmacodinamia, es decir a la relación entre actividad antibacteriana y concentración alcanzada en el lugar de la infección se establecen dos categorías de antibióticos [211]:

1. Antibióticos con acción dependiente de la concentración. En ellos la mayor actividad bactericida se obtiene cuando se alcanzan concentraciones muy superiores a la

CMI en el lugar de la infección. La relación entre la máxima concentración plasmática que alcance el antibiótico y la CMI para la bacteria responsable de la infección (C_{max}/CMI) y el cociente área bajo la curva (ABC)/CMI es el parámetro que mejor refleja la respuesta al tratamiento. Ver figura 2. A este grupo pertenecen Betalactámicos, Glucopéptidos, Tetraciclinas, Macrólidos y Lincosamidas. V



2. Antibióticos con acción dependiente del tiempo. La concentración de los fármacos de este grupo en el lugar deben superar ligeramente la CMI del patógeno durante el mayor tiempo del intervalo de administración. La relación entre el tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CMI ($t > CMI$) es el parámetro más útil para predecir la eficacia de tratamiento. Ver figura 3. A este grupo pertenecen Aminoglucósidos, Quinolonas y Nitroimidazoles.



El concepto de actividad antibacteriana exige una cuantificación que se consigue mediante los métodos utilizados *in vitro*, para comprobar la susceptibilidad del microorganismo en relación con el antibiótico (antibiograma) y se define como la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Es objetivo primario conseguir una concentración tisular del antibiótico que supere las CMI, lo que no siempre se puede conseguir por varias causas:

- Porque puede no ser fácil el acceso del antibiótico al sitio dónde está ubicado el foco infeccioso.
- Porque la CMI para un determinado germen puede ser excesivamente alta.
- Porque el índice terapéutico o relación entre la concentración tóxica para el paciente y la CMI, puede ser muy pequeño.

Junto al factor concentración también es preciso considerar el factor tiempo, o duración del contacto del antibiótico con el germen. Para ello, además de la accesibilidad de antibiótico al tejido en el que se asienta la infección se deben tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas que establecen las constantes de distribución y de eliminación, lo que condiciona el ritmo de administración.

En la selección del antibiótico, el sitio de la infección, es un factor importante a tener en cuenta ya que condiciona la dosis y la vía de administración. La concentración que alcanza un fármaco en un tejido depende de varios factores:

- Perforación del tejido.
- Capacidad de difusión del fármaco en función de su liposolubilidad y su grado de ionización.
- Inactivación debida a la presencia de pus o fibrina.

Otros factores que pueden condicionar la elección del antibiótico son la edad, función renal y hepática.

1. **CLINDAMICINA:**

Clindamicina es un antibiótico del grupo de los Lincosánidos, derivado de la Lincomicina. Su acción es predominantemente bacteriostática, aunque a dosis elevadas puede ser bactericida frente a organismos altamente sensibles.

Clindamicina inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos y evitando la formación de uniones peptídicas.

1.1. **ESPECTRO MICROBIOLÓGICO [212]:**

El espectro de actividad in vitro de Clindamicina incluye los siguientes microorganismos:

- Aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilasa); estreptococos (excepto *Streptococcus faecalis*); neumococos; *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*.
- Anaerobios gram positivos: *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Actinomyces* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., estreptococos microaerófilos y muchas cepas de *Clostridium perfringens* y *Clostridium tetani* (otras especies de *Clostridium* tales como *C. sporogenes* y *C. Tertium* son resistentes a clindamicina).
- Anaerobios gram negativos: *Fusobacterium* spp. (aunque *F. varium* es normalmente resistente), *Bacteroides* spp. (incluyendo el grupo de *B. fragilis* y *B. melaninogenicus*), *Veillonella*.

La mayor parte de las bacterias aerobias gram negativas, incluyendo las enterobacterias, son resistentes a clindamicina. Los hongos, levaduras y virus son también resistentes.

1.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS [212]:

Clindamicina se administra por vía parenteral en forma de fosfato. El fosfato de clindamicina es biológicamente inactivo, pero tras la administración parenteral se hidroliza rápidamente a clindamicina base, que es la forma activa.

DISTRIBUCIÓN:

Después de la administración intravenosa de 600 mg de clindamicina activa, se obtienen al final de la infusión concentraciones plasmáticas máximas de 10 µg/ml.

Clindamicina se une en más de un 90% a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente y con rapidez a los fluidos y tejidos orgánicos, incluyendo el tejido óseo, pero no alcanza el líquido cefalorraquídeo en concentraciones significativas, ni siquiera en presencia de meninges inflamadas. Alcanza concentraciones elevadas en la bilis. Se acumula en leucocitos y macrófagos [213].

BIOTRANSFORMACIÓN

Clindamicina sufre biotransformación hepática, dando lugar a los metabolitos activos N-demetil y sulfóxido y a otros metabolitos inactivos.

ELIMINACIÓN

El fosfato de clindamicina desaparece rápidamente del plasma, siendo su promedio de semivida biológica de 6 minutos; sin embargo, la semivida plasmática de eliminación

de la clindamicina activa es de unas 3 horas. En pacientes con insuficiencia renal o disfunción hepática grave la semivida de eliminación se puede ver incrementada. En caso de anuria puede incrementarse hasta 6 horas, aunque si la función hepática es normal no es necesario modificar la dosificación.

Se elimina fundamentalmente por vía biliar, alcanzando en bilis, si no existe obstrucción, niveles muy altos. La eliminación urinaria es muy escasa (6-10%) habiéndose detectado tanto en bilis como en orina, dos metabolitos activos.

1.3. REACCIONES ADVERSAS [212]:

La diarrea es el efecto secundario más frecuente (10-20%) de pacientes que reciben clindamicina. La aparición de colitis pseudomembranosa es la reacción adversa más importante. El uso de antibióticos, entre ellos clindamicina, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar el cuadro de colitis pseudomembranosa. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento, pero los casos moderados a graves precisan además de tratamiento con soluciones de electrolitos, proteinoterapia y un antibiótico efectivo frente a *C. Difficile* [212].

2. VANCOMICINA

La Vancomicina es un antibiótico glucopéptido tricíclico que inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias sensibles mediante una unión de alta afinidad a la porción D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. El fármaco es bactericida para los microorganismos en división.

2.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO [212]:

Vancomicina es activa frente a las bacterias grampositivas. Las bacterias gramnegativas son resistentes.

La resistencia adquirida a los glucopéptidos está basada en la adquisición de varios complejos genéticos Van y a la alteración de la D-alanil-D-alanina (diana de acción de los glucopéptidos) a D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina que se unen débilmente a la Vancomicina, debido a la falta del lugar crítico para la unión del hidrógeno. Esta forma de resistencia se observa especialmente en *Enterococcus faecium* [214]. La sensibilidad disminuida o resistencia de *Staphylococcus* a la Vancomicina se explica por varios elementos genéticos y mutaciones múltiples [215-217].

2.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS

[212,218,219]:

Se considera que la actividad antimicrobiana de Vancomicina es dependiente del tiempo durante el cual los niveles del fármaco superan la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un organismo concreto [211].

DISTRIBUCIÓN:

INTRODUCCIÓN

La vancomicina aparece en varios fluidos corporales, incluyendo el líquido pleural, pericárdico, ascítico y sinovial. En los adultos, una dosis intravenosa única de 1 g da lugar a concentraciones plasmáticas de 15 a 30 $\mu\text{g/ml}$ 1 hora después de una perfusión de 1 a 2 horas. El volumen de distribución es de 0,4-1 L/kg. La unión de la vancomicina a las proteínas se cifra entre un 10% y un 50%. Los factores que afectan a la actividad general de la vancomicina incluyen su distribución en los tejidos, tamaño del inóculo y los efectos de unión a las proteínas.

BIOTRANSFORMACIÓN:

La vancomicina se metaboliza solamente en una pequeña proporción. Después de la administración parenteral, se elimina casi completamente como el principio microbiológicamente activo (aprox. 75-90% en 24 horas) a través de filtración glomerular. La eliminación biliar es insignificante (menos del 5% de una dosis).

ELIMINACIÓN:

La semivida de eliminación del suero es de aproximadamente 4-6 horas en adultos con una función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal, la semivida de eliminación en el suero puede estar considerablemente prolongada (hasta 7,5 días). El aclaramiento renal y sistémico total de la vancomicina puede estar reducido en los pacientes de edad avanzada debido a la disminución de la filtración glomerular en este grupo de población.

POSOLOGÍA:

La dosis debe ajustarse individualmente teniendo en cuenta características propias del paciente como la edad y la función renal. Pueden medirse los niveles de vancomicina en suero como ayuda para los ajustes de dosis.

Tras dosis intravenosas múltiples, las concentraciones máximas en suero medidas dos horas después del final de la perfusión, oscilan entre 18-26 mg/l. Los niveles medidos inmediatamente antes de la próxima dosis deben ser de 5-10 mg/l.

La dosis intravenosa recomendada para pacientes con función renal normal es de 1000 mg cada 12 horas. En los pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis para evitar niveles tóxicos en suero. La dosis se calcula en función del aclaramiento de creatinina. Deben controlarse de forma periódica los niveles de vancomicina en suero. La dosis de inicio debe ser siempre de por lo menos 15 mg/Kg.

Para los pacientes anúricos (sin función renal) en diálisis, la dosis inicial es de 15 mg/kg y la dosis de mantenimiento es de aproximadamente 1,9 mg/kg/24 horas. Dado que son convenientes dosis de mantenimiento de 250 mg a 1 g, en los pacientes con una marcada insuficiencia renal, puede administrarse una dosis cada varios días, en vez de seguir una pauta diaria de administración. En el caso de anuria, se recomienda una dosis de 1 g cada 7-10 días.

En caso de utilizar en la hemodiálisis membranas de polisulfonas (diálisis de alto flujo), se reduce la semivida de la Vancomicina. Para los pacientes que se someten a hemodiálisis periódicamente, pueden ser necesarias dosis adicionales de mantenimiento.

2.3. REACCIONES ADVERSAS [212]:

- Relacionadas con la perfusión: La administración en bolo rápido puede estar asociada con una acusada hipotensión, incluyendo shock y raramente paro cardíaco, respuestas tipo histamina y erupción maculopapular o eritematosa (“síndrome de hombre rojo” o “síndrome del cuello rojo”). Vancomicina debe ser perfundida lentamente en una solución diluida a una velocidad no superior a 10 mg/min y durante un período de tiempo no inferior a 60 minutos, a fin de evitar reacciones relacionadas con la perfusión rápida. Estas reacciones normalmente cesan rápidamente al parar la perfusión.
- Ototoxicidad: se ha observado principalmente en los pacientes a los que se les administran altas dosis o los que siguen un tratamiento concomitante con otros medicamentos ototóxicos, o con una reducción preexistente de la función renal o de la audición [220].
- Trastornos renales: insuficiencia renal manifestada principalmente por un aumento de la creatinina en suero [220].

3. LINEZOLID

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas. Inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Específicamente, se une al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación [221].

3.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO [212]:

Posee actividad in vitro frente a bacterias aerobias grampositivas y microorganismos anaerobios.

Microorganismos sensibles:

- Aerobios gram positivos: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, ECN, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Estreptococos grupo C, Estreptococos grupo G.
- Anaerobios gram positivos: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.*

Microorganismos resistentes:

Haemophilus influenzae, *Moxarella catarrhalis*, *Neisseria spp*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*

Resistencia cruzada:

El mecanismo de acción de Linezolid difiere de los de las otras clases de antibióticos. Los estudios in vitro con aislados clínicos (incluyendo estafilococos resistentes a Meticilina, enterococos resistentes a Vancomicina y estreptococos resistentes a Penicilina y a Eritromicina) indican que Linezolid es normalmente activo frente a microorganismos resistentes a una o más clases de antimicrobianos [222].

La resistencia a Linezolid está asociada a mutaciones puntuales en el 23S rRNA. Como se ha documentado con otros antibióticos al utilizarse en pacientes con dificultad para tratar infecciones y/o por períodos de tiempo prolongados, se han observado descensos emergentes en la sensibilidad frente a Linezolid. La resistencia a Linezolid se ha notificado

en enterococos, *Staphylococcus aureus* y ECN. Este hecho se ha asociado generalmente a tratamientos prolongados y a la presencia de material protésico o abscesos no drenados [222].

3.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS

[212,219,223]:

El parámetro farmacodinámico clave de eficacia fue el tiempo durante el que el nivel plasmático de Linezolid excedió la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo [221].

Dosificación: 600 mg, 2 veces al día. En pacientes con alteración grave de la función renal (es decir, AC < 30 ml/min) no se requiere un ajuste de dosis.

ABSORCIÓN/DISTRIBUCIÓN:

Linezolid se absorbe rápida y ampliamente tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las dos horas siguientes a la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de linezolid es completa, de aproximadamente el 100%.

Tras la administración intravenosa de 600 mg 2 veces al día, las C_{max} y C_{min} plasmáticas de linezolid (media y [DE]) determinadas en el estado estacionario fueron de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente. Los niveles estables se alcanzaron al segundo día de administración.

El volumen de distribución medio en el estado estacionario en adultos sanos es de 40-50 litros y se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas se sitúa alrededor de un 31% y no es dependiente de la concentración.

BIOTRANSFORMACIÓN

Linezolid es biológicamente activo y se metaboliza para formar derivados inactivos.

El linezolid se metaboliza principalmente por la oxidación del anillo morfolínico, dando lugar, principalmente, a la formación de dos metabolitos inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto: el ácido aminoetoxicético (PNU-142300) y la hidroxietilglicina (PNU-142586). La hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito humano predominante y se cree que se forma a través de un proceso no enzimático. El metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-143000) es menos abundante.

ELIMINACIÓN:

En pacientes con la función renal normal o con alteración de la función renal leve o moderada, linezolid, en el estado estacionario, se excreta principalmente en orina como PNU-142586 (40%), fármaco inalterado (30%) y PNU-143000 (10%). La semivida de eliminación media de linezolid es de 5-7 horas.

El aclaramiento extrarrenal constituye aproximadamente un 65% del aclaramiento total de linezolid. Al incrementar la dosis de linezolid, se observa un pequeño grado de no-linealidad en el aclaramiento; esto parece deberse a que el aclaramiento renal y extrarrenal de linezolid disminuyen a medida que aumentan la dosis de linezolid. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento es pequeña y no se refleja en la semivida de eliminación aparente.

3.3. REACCIONES ADVERSAS [212]:

La principal es la mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó

seguimiento, se ha visto que tras interrumpir el tratamiento los parámetros hematológicos afectados han aumentado hacia los niveles anteriores al tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada en tratamiento con linezolid pueden presentar un mayor riesgo de experimentar discrasias sanguíneas que los pacientes más jóvenes. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con alteración de la función renal grave, sometidos o no a diálisis.

4. LEVOFLOXACINO

Levofloxacinó es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia racémica ofloxacinó.

Como agente antibacteriano fluoroquinolónico, levofloxacinó actúa sobre el complejo ADN- girasa y sobre la topoisomerasa IV [224].

4.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO [212]:

Microorganismos frecuentemente sensibles:

- Bacterias aerobias gram positivas: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* grupo C y G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
- Bacterias aerobias gram negativas: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.
- Bacterias anaerobias: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*

Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema:

- Bacterias aerobias gram positivas: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus haemolyticus* resistente a meticilina, *Staphylococcus coagulase* spp.
- Bacterias aerobias gram negativas: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- Bacterias anaerobias: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteroides vulgatus*.

Organismos con resistencia intrínseca:

- Bacterias aerobias gram positivas: *Enterococcus faecium*.
- Bacterias aerobias gram negativas: *Burkholderia cepacia*.
- Bacterias anaerobias: *Bacteroides* spp, *Clostridium difficile*.

El principal mecanismo de resistencia es debido a una mutación de gyr-A. Existe una resistencia cruzada in vitro entre Levofloxacino y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre Levofloxacino y otras familias de agentes antibacterianos [225].

4.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS [212,219]

El grado de actividad bactericida de Levofloxacino depende del ratio de la concentración máxima en suero (Cmax) o el área bajo la curva (ABC) y la mínima concentración inhibitoria (CMI) [211].

ABSORCIÓN/DISTRIBUCIÓN:

Levofloxacino se absorbe rápida y casi completamente, tras su administración oral, obteniéndose las concentraciones plasmáticas pico en el plazo de 1 hora. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100%. Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacino.

Aproximadamente el 30-40% de Levofloxacino se une a las proteínas séricas. El tratamiento repetido con 500 mg una vez al día mostró una acumulación insignificante del fármaco. Tras dosis de 500 mg dos veces al día se produce una acumulación modesta pero predecible de Levofloxacino. El estado de equilibrio se alcanza en el plazo de 3 días.

BIOTRANSFORMACIÓN

Levofloxacino se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el desmetillevofloxacino y el N-óxido de levofloxacino. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis eliminada por orina.

ELIMINACIÓN

Levofloxacino se elimina del plasma de manera relativamente lenta (vida media: 6 - 8 h), tras la administración oral e intravenosa. Su eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (>85% de la dosis administrada). No existen diferencias

importantes en la farmacocinética de Levofloxacino ya sea su administración intravenosa u oral, lo que sugiere que las vías oral e intravenosa son intercambiables.

Levofloxacino presenta una farmacocinética lineal en el rango de 50 a 600mg.

La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de Levofloxacino. Con la disminución de la función renal, disminuyen la eliminación y aclaramiento renales, y aumentan las semividas de eliminación.

5. **CEFTAZIDIMA**

Es una cefalosporinas de tercera generación. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis de la pared celular por unión a las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs). Esto provoca una interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), lo que conduce a muerte y lisis de la célula bacteriana [212].

5.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO [212]:

Especies sensibles frecuentemente:

- Microorganismos aerobios gram positivos: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*
- Microorganismos aerobios gram negativos: *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp.*

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:

INTRODUCCIÓN

- Microorganismos aerobios gram negativos: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*.
- Microorganismos aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Microorganismos anaerobios gram positivos: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*
- Microorganismos anaerobios gram negativos: *Fusobacterium spp.*

Microorganismos intrínsecamente resistentes:

- Microorganismos aerobios gram positivos: Enterococos incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, *Listeria spp.*
- Microorganismos anaerobios gram positivos: *Clostridium difficile*.
- Microorganismos anaerobios gram negativos: *Bacteroides spp.* (muchas cepas de *Bacteroides fragilis* son resistentes).

La resistencia bacteriana a Ceftazidima puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos [226]:

- Hidrólisis por betalactamasas de amplio espectro (BLEE) y por enzimas cromosómicamente codificadas (AmpC) que pueden ser inducidas o establemente reprimidas en ciertas especies de bacterias aerobias gram negativas.

- Disminución de la afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina.
- Impermeabilidad de la membrana exterior, lo que restringe el acceso de Ceftazidima a las proteínas de fijación a penicilina en los organismos gram negativos.
- Bombas de eflujo bacterianas.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS [212,219,227]:

Para las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia in vivo es el porcentaje de intervalo de dosis en el que la concentración no unida permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para las especies diana individuales (es decir %T>CMI) [211].

ABSORCIÓN/DISTRIBUCIÓN:

Cinco minutos después de la inyección por bolus intravenoso de 500 mg, 1 g ó 2 g, los niveles plasmáticos son 46, 87 y 170 mg/l, respectivamente. La cinética de Ceftazidima es lineal en el rango de dosis de 0,5 a 2 g tras la administración intravenosa o intramuscular.

La unión de Ceftazidima a proteínas séricas es baja, en torno a un 10%. Se pueden alcanzar concentraciones por encima de la CMI para patógenos comunes en tejidos como hueso, corazón, bilis, esputo, humor acuoso y fluidos sinovial, pleural y peritoneal.

BIOTRANSFORMACIÓN: Ceftazidima no se metaboliza.

ELIMINACIÓN:

Tras la administración parenteral los niveles plasmáticos decrecen con una semivida de unas 2 h. Ceftazidima se excreta inalterada en orina por filtración glomerular; aproximadamente un 80-90% de la dosis se recupera en orina en 24 h. Menos de un 1% se excreta a través de la bilis.

La eliminación de Ceftazidima disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se debe reducir la dosis.

6. MEROPENEM

El grupo farmacoterapéutico es Carbapenemes. Meropenem ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias gram positivas y gram negativas, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (PBPs) [228].

6.1. ESPECTRO MICROBIOLÓGICO [212]:

Especies frecuentemente sensibles:

- Aerobias gram positivas: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina), especies de *Staphylococcus* (sensible a meticilina) incluyendo *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (Grupo B), Grupo de *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, y *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (Grupo A).
- Aerobias gram negativas: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*

oxytoca, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

- Anaerobias gram positivas: *Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, especies de *Peptostreptococcus* (incluyendo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).
- Anaerobias gram negativas: *Bacteroides caccae*, Grupo de *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema:

- Aerobias gram positivas: *Enterococcus faecium*.
- Aerobias gram negativas: Especies de *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Organismos inherentemente resistentes:

- Aerobios gram negativos: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella* spp.

La resistencia bacteriana a Meropenem puede aparecer como resultado de: (1) el descenso de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gram negativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las PBPs diana, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de eflujo, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los Carbapenemes.

No hay resistencia cruzada basada en la diana entre Meropenem y agentes de las clases quinolona, aminoglucósido, macrólido y tetraciclina. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o bomba(s) de eflujo.

6.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS [212,219]:

De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha mostrado que el tiempo que las concentraciones de Meropenem exceden la CIM ($T > CIM$) se correlaciona mejor con la eficacia [211].

DISTRIBUCIÓN:

En individuos sanos la semivida media plasmática es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, cayendo a 205 ml/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos, dan unos valores de C_{max} media de aproximadamente 23, 49 y 115 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, siendo los valores del ABC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 $\mu\text{g.h/ml}$. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 $\mu\text{g/ml}$ tras dosis de 500 y 1000 mg respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a individuos con función renal normal, no hay acumulación de Meropenem.

La unión a proteínas plasmáticas promedio de Meropenem fue aproximadamente del 2% e independiente de la concentración.

Se ha mostrado que Meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales: incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, fluido cerebrospinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

BIOTRANSFORMACIÓN:

Meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo.

ELIMINACIÓN:

Meropenem se excreta inalterado principalmente a través de los riñones; aproximadamente el 70% (50- 75%) de la dosis se excreta inalterada en 12 horas. Se recupera un 28% adicional como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal determinado y el efecto de probenecid muestran que Meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Una insuficiencia renal da lugar a un ABC en plasma mayor y una semivida más prolongada para meropenem. Existieron aumentos del ABC de 2,4 veces en pacientes con una insuficiencia moderada (CrCL 33-74 ml/min), de 5 veces en una insuficiencia grave (CrCL 4-23 ml/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL < 2 ml/min), en comparación con individuos sanos (CrCL > 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal, el ABC del metabolito con el anillo abierto microbiológicamente inactivo aumentó también considerablemente. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

7. TABLA RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Tabla 7. Características farmacocinéticas

	CLINDAMICINA	VANCOMICINA	LINEZOLID	LEVOFLOXACINO	CEFTAZIDIMA	MEROPENEM
DOSIS	600 mg	1g/24h	600 mg/12h	500 mg/24h	2g/8h	1g/8h
C _{max} (mg/L)	10	15-30	15	6,6-8,7	170	49
T _{max} (h)	3	1	2	1	0,08	1
ACLARAMIENTO L/h	16,2	0,58 (L/h/kg)	4,5-8,5	9,3-9,7	9	14-18
ABC 24h (mg.h/L)		520	200-275	48,6-72,5	1002	62,3
FRACCIÓN UNIDA PROT. (%)	90	10-50	31	30-40	10	2
VOL. DISTRIBUCIÓN	1	0,4-1	0,7-0,8	1,4	0,17-0,20	0,25
METABOLISMO HEPÁTICO	Si	No	Si	No	No	Si
ELIMINACIÓN	10% Renal 90% Biliar	Renal	35% Renal 65%	Renal	Renal	Renal
SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN (h)	3	4-6	5-7	6-8	2	1

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La enfermedad arterial periférica (EAP), sola o en combinación con la diabetes, es la responsable de más de la mitad de las amputaciones realizadas. Se ha documentado una incidencia de amputaciones mayores debidas a EAP de 12 a 50 por 100.000 habitantes y año [3].

Los factores que predicen la necesidad de amputación en pacientes con isquemia de miembros son la presencia de úlceras, la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, un estado funcional disminuido y la diabetes. Los pacientes con diabetes tienen 10 veces más riesgo de amputación que la población general [229]. Las úlceras en pacientes diabéticos se acompañan de isquemia (49%), de infección (58%) o ambas (31%) [230].

La osteomielitis suele ser secundaria a la extensión por contigüidad de infecciones de piel y partes blandas [231] y acontece en el 20-60% de las ulceraciones del pie diabético [232], empeorando el pronóstico al aumentar el riesgo de amputación mayor [233].

En las guías de práctica clínica sobre pie diabético, la elección del antibiótico y la necesidad de cirugía de desbridamiento se basa en la gravedad de la infección, es decir, en la extensión y profundidad de la lesión en el pie, existencia de afectación sistémica y presencia de isquemia o necrosis [234-236].

Inicialmente la pauta de antibióticos que se utiliza es de amplio espectro y posteriormente, la terapia empírica inicial se modifica en función de los cultivos obtenidos. La elección del tratamiento antibiótico dirigido se realiza en función de los datos de sensibilidad *in vitro* y expresados en forma de concentración mínima inhibitoria (CMI).

El problema fundamental radica en que la concentración que alcanzan los diferentes antibióticos en la zona de infección está relacionada con las propias

características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico, pero también con la perfusión tisular, lo cual puede producir que las concentraciones de antibiótico que se alcancen en el foco infeccioso se encuentren por debajo de la CMI del microorganismo.

De los antecedentes anteriormente planteados se desprende la siguiente hipótesis de trabajo:

- HIPÓTESIS NULA: la isquemia de miembros inferiores no influye en la difusión tisular de los antibióticos.
- HIPÓTESIS ALTERNATIVA: la difusión tisular de los antibióticos depende del grado de isquemia tisular.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Valorar si la penetración tisular de Clindamicina, Vancomicina, Linezolid, Levofloxacin, Ceftazidima y Meropenem, se ve influenciada por la perfusión tisular disminuida en pacientes con isquemia de miembros, reduciendo la concentración alcanzada en tejidos por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI).

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- a. Identificar otros factores relacionados con la penetración tisular de los antibióticos, como la diabetes o la insuficiencia renal crónica.
- b. Determinar si la penetración de antibióticos en todos los tejidos, incluyendo el hueso, es adecuada.

PACIENTES Y MÉTODO

1. DISEÑO

Estudio observacional con recogida de muestras de forma prospectiva.

2. SELECCIÓN DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Isquemia de miembros: pacientes con criterios de isquemia crítica [3], en los que se indica amputación mayor de miembro inferior por no ser candidatos a revascularización (amputación primaria) [40] o porque ésta ha fracasado (amputación secundaria):

Los criterios de isquemia crítica según la recomendación nº 16 del documento de consenso sobre EAP, TASC II son:

- Dolor en reposo isquémico persistente y recidivante que exige analgesia con opiáceos durante al menos 2 semanas.
- Úlceras o gangrena en el pie o en los dedos de los pies.
- Presión arterial sistólica en el tobillo menor de 50 mmHg o una presión sistólica en el dedo del pie menor de 30 mmHg.
- Implica cronicidad y debe excluirse la isquemia aguda.

Las indicaciones de amputación mayor primaria en la isquemia crítica de las extremidades según la recomendación nº 103 del documento de consenso TASC son: isquemia distal avanzada con dolor o infección incontrolables en el contexto de:

- Enfermedad oclusiva arterial irreparable.

- Necrosis de áreas significativas de la porción del pie que soporta el peso.
 - Contractura en flexión fija e irreversible de la extremidad inferior.
 - Enfermedad terminal o con expectativas de vida muy limitadas debido a comorbilidades.
2. Lesiones tróficas con infección local o sistémica que precisen tratamiento antibiótico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con pie diabético neuropático (presentan infección de pie diabético pero no asocian isquemia de miembros).
2. Los que rechazaron participar en el estudio o no estaban capacitados para otorgar la debida autorización.
3. Pacientes en estado clínico de shock séptico.
4. Pacientes que precisaron amputación urgente.

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO PARA EL PACIENTE

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Granada en su reunión del día 28 de marzo de 2012 y todos los pacientes han firmado el consentimiento informado específico del estudio.

Se detalla a continuación el documento:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

1 - Título: EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN TISULAR DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA.

2 – Objetivos:

La información que contiene este documento, que se conoce como Hoja de Información al Sujeto de estudio, está destinada a que usted pueda conocer más a fondo este estudio clínico y le ayude a decidir si quiere o no participar en el mismo.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al investigador que desarrolla el estudio clínico que le explique todas las palabras o la información que usted no comprenda claramente. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no participar en el presente estudio clínico, consulte a personas de su confianza y pregunte cuanto sea necesario. Si lo desea, puede llevarse la hoja de información a su casa, para meditar con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Si decide no participar, esta decisión no afectará en modo alguno a los cuidados médicos actuales o futuros que usted reciba.

El servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada está llevando a cabo un estudio en pacientes que precisen una amputación mayor, como es su caso, por no ser candidatos a revascularización o porque ésta se ha realizado y ha fracasado.

Dicho estudio consiste en conocer la penetración de diferentes antibióticos en relación al grado de isquemia del tejido analizado. El conocimiento de esta circunstancia

es vital para poder establecer el tratamiento antibiótico óptimo de aquellos pacientes con infecciones y que tengan algún grado de isquemia.

La isquemia crítica que usted presenta, en una o ambas de sus piernas, es una de las manifestaciones más graves de aterosclerosis en el organismo, es decir, es una consecuencia del depósito de grasa, colesterol, y otras sustancias en la pared de las arterias, que dificulta la circulación a través de ellas. Como consecuencia de este problema circulatorio, la isquemia crítica que usted presenta en sus piernas se caracteriza por dolor crónico en reposo, úlceras o gangrena, problemas con la cicatrización de heridas y pérdida de la piel de la zona por el insuficiente aporte de sangre a través de los vasos sanguíneos que usted tiene afectados. Si no se consigue mejorar la circulación a través de dichos vasos, se llega a una situación clínica que requiera la amputación de la pierna afectada.

El tratamiento de las infecciones en el pie, en pacientes diabéticos, se basa en 2 pilares, la limpieza del tejido muerto e infectado y el tratamiento antibiótico. Sin embargo, la penetración de los antibióticos al lugar de infección se ve comprometida o retrasada por la existencia de una mala circulación sanguínea a los tejidos afectados.

El objetivo principal de este estudio clínico es estudiar qué antibióticos son los más adecuados para pacientes con infección en el pie, y que además tienen insuficiente aporte de sangre al pie.

3 – Metodología empleada:

Se van a analizar 6 antibióticos distintos, de los más usados en nuestro servicio, para las infecciones en pie diabético. Será necesario estudiar 6 pacientes por antibiótico para que los resultados obtenidos sean fiables. Dado el número de pacientes que atendemos

al año en nuestro servicio, en un año habremos acabado el periodo de reclutamiento de pacientes y podremos obtener los resultados del estudio.

En este documento se le presenta la posibilidad que usted tiene de participar en un estudio clínico, que consiste en suministrarle la dosis de antibiótico necesario para tratar la infección que usted padece una hora antes de operarlo y analizar muestras de sangre y de tejido del miembro inferior que se va a amputar, para comprobar el grado de penetración del antibiótico.

En este estudio clínico se comparará la concentración del antibiótico en diferentes niveles de perfusión y en diferentes tejidos (piel músculo y hueso).

Los niveles de perfusión se determinan el día previo a la cirugía mediante una prueba denominada oximetría, que mide la presión de oxígeno en la piel. Es una prueba indolora y no tiene riesgo de ninguna complicación ni de empeorar su enfermedad.

A usted se le administrará la dosis del mismo antibiótico que ya tenía prescrito y que queremos estudiar por lo que la participación en el estudio no supondrá alargar el tiempo de hospitalización.

4 - Cuáles son los beneficios esperados y los riesgos potenciales de este estudio (reacciones adversas):

El principal riesgo es una reacción alérgica al antibiótico utilizado, aunque usted ya lo tenía en uso (el que se administró en la planta para el tratamiento de su infección). Además previo a la administración del antibiótico en estudio, se habrá revisado su historial para comprobar que no existen datos sugerentes de alergia al antibiótico que se le suministrará.

La toma de muestras de tejido no le supondrá ninguna molestia porque se realizará durante la operación, una vez anestesiado.

5- ¿Se dispone de otros tratamientos? (tratamientos alternativos disponibles):

Una vez decidido que usted es candidato a una amputación mayor por isquemia irreversible, se le propondrá participar en el estudio. La participación o no en el estudio, no evitará la amputación mayor, ya que su caso es una situación irreversible. Los datos obtenidos serán útiles en los estadios iniciales de la enfermedad en caso de infección asociada a isquemia crónica de miembros inferiores en otros pacientes.

6- Su participación es voluntaria

Tendrá la posibilidad de revocar su consentimiento, en cualquier momento, y sin necesidad de tener que dar explicaciones.

7- Confidencialidad y protección de datos:

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente o carácter científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio”.

8- Muestras para el estudio:

Durante la operación, una vez anestesiado, se procederá a la extracción de muestras de sangre (10 ml) y 9 muestras de tejido de la pierna que se va a amputar (muestras de piel, músculo y hueso, de 3 zonas determinadas previamente).

Las muestras obtenidas en este estudio solo serán utilizadas para los fines específicos del mismo.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Título del estudio: EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN TISULAR DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA.

Yo, (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.-Cuando quiera
- 2.-Sin tener que dar explicaciones
- 3.-Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Las muestras obtenidas en este estudio solo serán utilizadas para los fines específicos del mismo.

Fecha

Firma del paciente

Fecha

Firma del Investigador

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN TISULAR DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Yo,(nombre y apellidos).....

en calidad de (relación con el participante).....de (nombre del participante)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.....

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1.- Cuando quiera
- 2.- Sin tener que dar explicaciones
- 3.- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

.....participe en este estudio.

Fecha

Firma del representante

Fecha

Firma del Investigador

4. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA:

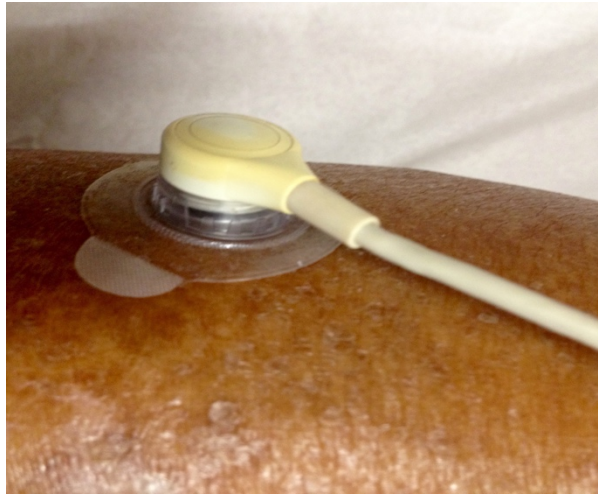
Se hace previamente a la cirugía, midiendo la presión transcutánea de oxígeno (tcpO₂) con el sistema de monitorización TCM-400 (Radiometer®), que consta de 3 electrodos tipo Clark.

Figura 4. Oxímetro TCM- 400



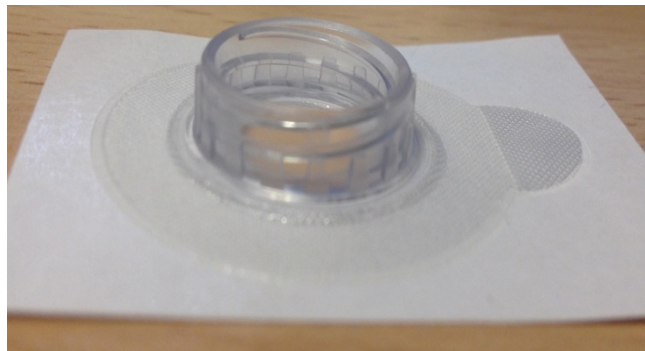
La determinación del oxígeno transcutáneo (TcPO₂) es una técnica no invasiva que permite realizar una estimación de la presión parcial de oxígeno en la superficie de la piel mediante la utilización de un electrodo [166]. Esta técnica fue descrita hace unos 60 años por Clark [167].

Figura 5. Electrodo tipo Clark.



Este procedimiento se basa en la aplicación de calor (44 °C). La hiperemia generada permite al electrodo medir y reducir electroquímicamente el oxígeno que se ha difundido desde los capilares hasta la piel. La fijación del electrodo a la piel se consigue mediante un anillo de plástico adhesivo junto con un líquido de contacto con electrolitos.

Figura 6. Anillo adhesivo de fijación del electrodo.



Los electrodos se ponen en contacto con la piel después de limpiarla con solución salina, evitando zonas cicatriciales, edematosas y prominencias óseas.

Al comienzo, el sistema necesita entre 15-20 minutos para alcanzar la temperatura necesaria para la medición que es el tiempo de calibración. Se precisan entre 3-7 minutos para obtener valores fiables de TcPO₂ una vez que el sensor se ha colocado adecuadamente en el paciente. Los valores obtenidos se considerarán fiables cuando la variación durante un mismo minuto, en condiciones constantes, no son mayor de ± 2 mmHg. El paciente permanece en decúbito supino en una habitación entre 21-23°C, respirando aire a presión ambiental o normobárica.

Se realizaron 4 mediciones: en tórax (TcPO₂-T), considerada la zona mejor oxigenada y 3 en el miembro inferior afectado:

- El nivel 1, en el muslo, con buena perfusión, será la zona elegida para la realización de la amputación, con TcPO₂ mayor de 40 mmHg.
- El nivel 2, en la pantorrilla, se ha definido como una zona de isquemia parcial con TcPO₂ de 40-30 mmHg.
- El nivel 3 es la zona más distal del pie. Se ha definido como zona de isquemia crítica con TcPO₂ menor de 30 mmHg. Se han evitado las zonas ulceradas con tejido desvitalizado [172].

Figura 7. Medición tórax.



Figura 8. Mediciones en miembro inferior.



5. ADMINISTRACIÓN DEL ANTIBIÓTICO:

Los pacientes han recibido al menos 4 dosis del antibiótico que se estudia para estar seguros de haber alcanzado el estado de equilibrio. Se han adecuado los antibióticos a las necesidades de cada paciente en cuanto a alergias, incompatibilidades o interacciones con otros fármacos y se ha ajustado la dosis según aclaramiento de creatinina. Los antibióticos se han administrado con la siguiente dosificación intravenosa (i.v.), si no existía contraindicación:

- Clindamicina 600 mg cada 8 horas.
- Vancomicina 1 g cada 12 horas (no se hizo la dosificación según niveles plasmáticos, sino en base a función renal).
- Linezolid 600 mg cada 12 horas.
- Levofloxacin 500 mg cada 24 horas.
- Meropenem 1 g cada 8 horas.
- Ceftazidima 2 g cada 8 horas.

Una hora antes de la amputación, se ha administrado una dosis i.v. del antibiótico en estudio.

6. TOMA DE MUESTRAS:

Una vez anestesiado el paciente y antes de realizarse la amputación, se han extraído las siguientes muestras: muestra de sangre de la vía central y biopsias de piel, músculo y hueso de cada uno de los 3 niveles de perfusión diferenciados previamente.

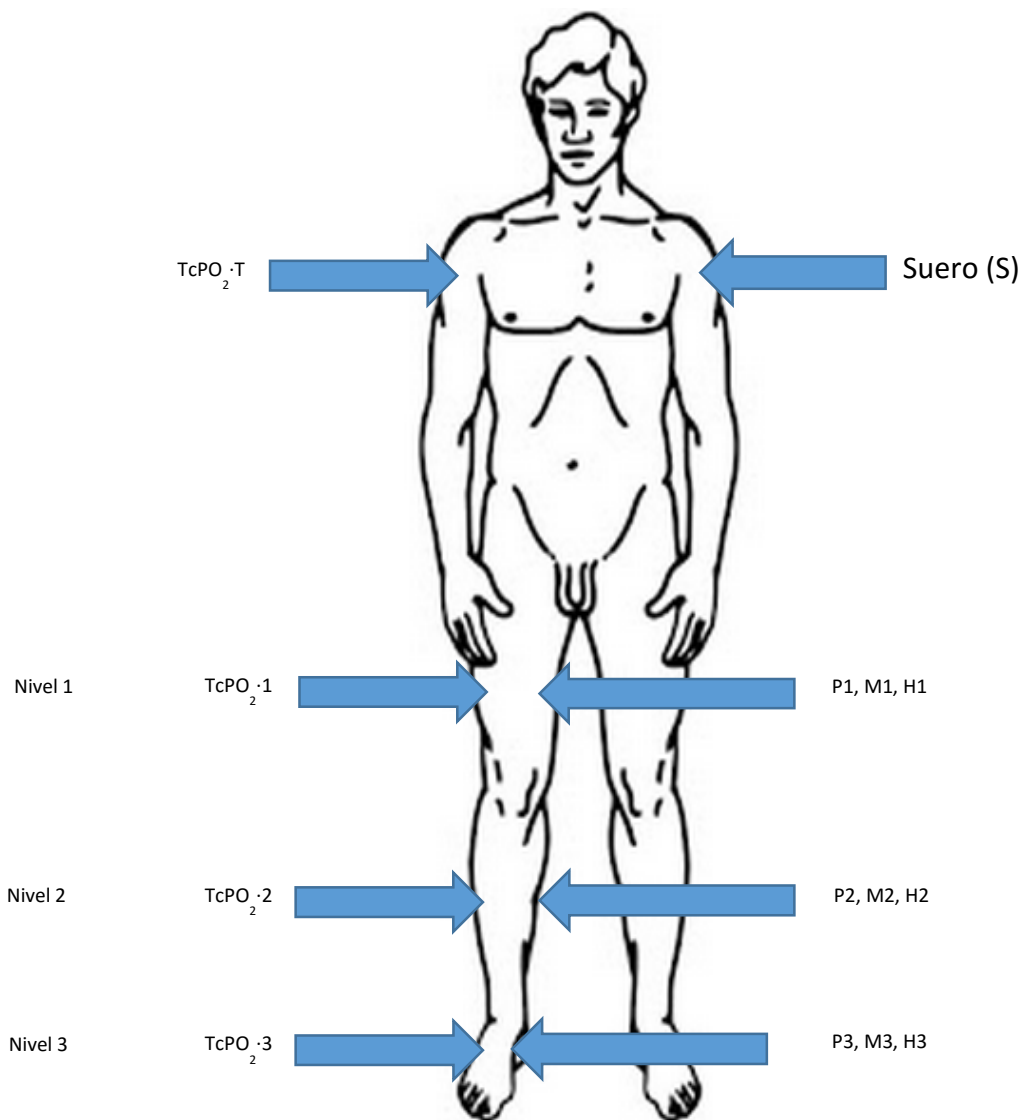
Las biopsias de piel y músculo se han realizado con bisturí extrayendo 10 x10 mm de cada tejido. La biopsia de hueso se ha realizado usando un escoplo gubia y extrayendo igualmente 10 x10 mm de hueso.

Figura 9. Escoplo gubia



Todas las muestras se han limpiado meticulosamente, se ha retirado la sangre visible adherida y se han conservado en criotubos independientes a -80°C, hasta la determinación de la concentración del antibiótico. Igualmente el suero se ha conservado a -80°C.

Figura 10. Esquema del método.



Las flechas de la izquierda señalan cada nivel de perfusión (Nivel 1, 2 y 3) y el control en tórax ($TcPO_2 \cdot T$). Las flechas a la derecha señalan el lugar donde se toman las muestras de tejidos coincidiendo con cada nivel de perfusión: piel (P), músculo (M) y hueso (H).

7. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS:

Se ha realizado mediante HPLC (high performance liquid chromatography), usando un cromatógrafo de líquidos de ultra-alta presión (UPLC) WATERS® modelo ACQUITY H CLASS acoplado a espectrómetro de masas con analizador de triple cuádruplo (triple-quad) WATERS® modelo XEVO TQ-S con Ionización por impacto electrónico positivo (EI+).

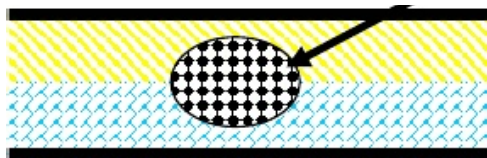
El cromatógrafo usa una columna ACQUITY UPLC BEH® C18 de 50 mm y un volumen de inyección de 5 µL.

La prueba tiene un límite de sensibilidad de 0,1 µL/mL con unos coeficientes de variación intra e interdía de menos de 5% en un rango de concentración de 0.1–100 µL/mL.

7.1. FUNDAMENTO CIENTÍFICO-TÉCNICO

La cromatografía es un método usado principalmente para la separación de los componentes de una muestra, en el que, los componentes son distribuidos entre dos fases, una de las cuales es estacionaria, mientras que la otra es móvil. La fase estacionaria, con la que es inmisible, se fija a una columna o a una superficie sólida.

Las separaciones cromatográficas se consiguen mediante la distribución de los componentes de una mezcla, entre la fase fija y la fase móvil. La separación entre dos sustancias empieza cuando una es retenida más fuertemente por la fase estacionaria que la otra, que tiende a desplazarse más rápidamente en la fase móvil. Como consecuencia de la distinta movilidad, los componentes de la muestra se separan en bandas que pueden analizarse cualitativa y/o cuantitativamente.

Figura 11. Principios de cromatografía

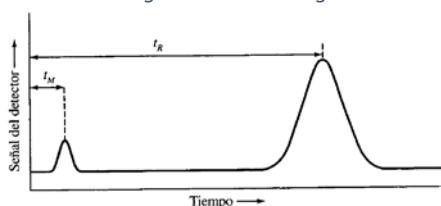
Con el objeto de aumentar la eficiencia en las separaciones, el tamaño de las partículas de la fase fija se fue disminuyendo hasta el tamaño de los micrones, lo cual generó la necesidad de utilizar altas presiones para lograr que fluya la fase móvil. De esta manera, nació la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) [237].

7.2. CROMATOGRAMAS

Idealmente las diferencias que resultan en las velocidades son causa de que se separen los componentes en bandas a lo largo de la longitud de la columna.

El detector es un dispositivo para revelar la presencia de las sustancias a la salida de la columna (en nuestro caso un espectrómetro de masas que está acoplado al cromatógrafo). Se pueden basar en la medida de una propiedad de la disolución o en una propiedad del soluto. En ambos casos la medición se traduce en una señal tipo eléctrica que indica el momento que salen de la columna los componentes. Su señal se lleva a una gráfica como una función del tiempo, obteniéndose una serie de picos, esta gráfica se llama cromatograma.

Figura 12. Cromatograma



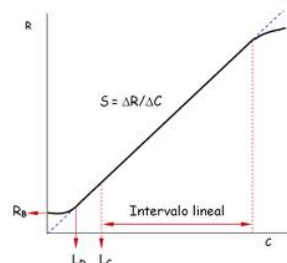
Es útil tanto para análisis cualitativo como cuantitativo. Las posiciones de los picos se utilizan en la identificación de las sustancias y las áreas para las concentraciones [237].

7.3. INTERPRETACIÓN DE LOS REGISTROS GRÁFICOS

El análisis cuantitativo de la cromatografía en columna se basa en la comparación de la altura o del área del pico del analito, con las de los patrones, ya que están relacionados con la concentración.

Los métodos de cuantificación que principalmente se utilizan en cromatografía son las rectas de calibrado. La obtención de rectas de calibrado se lleva a cabo preparando una serie de disoluciones patrón, de composición parecida a la de la muestra y con concentración de analito conocida, obteniendo los correspondientes cromatogramas y representando las áreas de pico (o las alturas) en función de la concentración. Por interpolación con la gráfica se obtiene la concentración problema [237].

Figura 13. Recta de calibrado



7.4. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS:

La preparación de las muestras se ha hecho congelándolas con nitrógeno líquido y pulverizando con un mortero.

Se tomaron 200 mg de muestra de tejido siendo incubada durante 15 minutos en 2 mL de disolución de extracción (agua/metanol/ácido perclórico/ácido fosfórico 500:500:10:1) y se homogeniza durante 1 minuto en vórtex. Para asegurarse de la completa extracción de los antibióticos las muestras homogeneizadas se almacenan durante una noche a 4°C. Todas las muestras (patrones de calibración, controles de calidad y muestras de tejido) fueron atemperadas a temperatura ambiente.

En un tubo de hemolisis, se mezclan 200 µL de muestra con el patrón interno a una concentración 25 mg/L en un tampón fosfato de pH=4, 40 mL. Una alícuota de 400 µL es transferida a un Microcon YM10 y se centrifuga a 12.000 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente. Una alícuota de 125 µL del filtrado se transfieren a un vial de carga de muestra y 40 µL se inyectan en el sistema cromatográfico.

La estabilidad del filtrado de antibióticos en suero y tejidos se evalúan después de un periodo de almacenamiento de 24 horas, tanto a temperatura ambiente como a 4°C. La estabilidad de las disoluciones de antibióticos almacenadas y de patrones se evaluó a temperatura ambiente tras 24 horas.

La recuperación de antibióticos de las muestras se evalúa comparando las áreas de los picos de los diferentes controles de calidad con los blancos a los que se les añade concentraciones conocidas. Así se determina la variabilidad de recuperaciones [238-242].

8. VARIABLES:

Las variables principales son:

- Concentración de antibiótico en cada muestra de tejido (piel, musculo, hueso), expresada en $\mu\text{g/g}$:
 - o P1, P2, P3: concentración de antibiótico en piel del nivel de perfusión 1, 2 y 3 respectivamente.
 - o M1, M2, M3: concentración de antibiótico en músculo del nivel de perfusión 1, 2 y 3 respectivamente.
 - o H1, H2 Y H3: concentración de antibiótico en hueso del nivel de perfusión 1, 2 y 3 respectivamente.
- Concentración de antibiótico en suero (S), expresada en $\mu\text{g/ml}$.

Las variables predictoras son:

- TcpO_2 en los diferentes niveles de perfusión, expresada en mmHg.
- Insuficiencia renal crónica (IRC) definida como Aclaramiento de Creatinina (según la fórmula de Cockcroft-Gault) [243] inferior a $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$.
- Diabetes.

La concentración en suero es el control de las concentraciones en tejidos y la tcpO_2 en tórax es el control de tcpO_2 en niveles 1-3 del miembro inferior.

La CMI de referencia para cada antibiótico es la establecida en EUCAST [219] y/o CLSI M100-S25 [244]. En caso de que no haya concordancia entre los 2 documentos, consideramos el punto de corte de la CMI mayor.

Tabla 1. CMI Clindamicina

MICROORGANISMOS DIANA	CMI (µg/ml)
<i>S. Aureus</i>	0,06-0,25
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5-2
<i>Clostridium difficile</i>	2-8
<i>E. faecalis</i>	4-16

Tabla 2. CMI Vancomicina

MICROORGANISMOS DIANA	CMI (µg/ml)
<i>Streptococcus agalactiae / pyogenes</i>	1
<i>S. Aureus</i>	2
<i>E. faecalis / faecium</i>	4
ECN	4
<i>S. epidermidis</i>	4

Tabla 3. CMI Linezolid

MICROORGANISMOS DIANA	CMI (µg/ml)
ECN	2
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>S. agalactiae / pyogenes</i>	2
<i>S. aureus</i>	4
<i>E. faecalis / faecium</i>	4
<i>Clostridium difficile</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	8

Tabla 4. CMI Levofloxacino

MICROORGANISMOS DIANA	CMI (µg/ml)
<i>E. coli</i>	0,25
<i>Klebsiella spp.</i>	0,25
<i>Proteus spp.</i>	0,25
<i>S. aureus</i>	0,5
ECN	0,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,5
<i>E. faecalis / faecium</i>	2 (CLSI) / 4(EUCAST)
<i>S. pyogenes</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4

Tabla 5. CMI Ceftazidima

MICROORGANISMOS DIANA	CMI (µg/ml)
<i>Proteus mirabilis</i>	0,125
<i>Morganella morganii</i>	0,25
<i>S. pyogenes</i>	0,5
<i>E. coli</i>	0,5
<i>Serratia spp.</i>	0,5
<i>Klebsiella spp</i>	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	4 (CLSI) / 8 (EUCAST)

Tabla 6. CMI Meropenem

MICROORGANISMOS DIANA	CMI (µg/ml)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,125
<i>E. coli</i>	0,125
<i>Klebsiella spp.</i>	0,125
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25
<i>Citrobacter freundii</i>	0,25
<i>Morganella morganii</i>	0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,25
<i>Serratia spp.</i>	0,25
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	1 (CLSI) / 2(EUCAST)

9. ESTUDIO ESTADÍSTICO:

Se ha realizado análisis de la varianza (ANOVA) de 2 vías de Friedman por rangos para muestras relacionadas para identificar las diferencias en las concentraciones según nivel de perfusión.

Este mismo análisis se ha realizado para identificar diferencias entre los diferentes tejidos en un mismo nivel de perfusión.

Se ha empleado T-Student para análisis variables predictoras. Se han considerado diferencias estadísticamente significativas para valor p menor de 0,05.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

El número total de pacientes incluidos es 46. En algunos de ellos se ha analizado más de 1 antibiótico, por lo que el número de casos es 61, con la siguiente distribución: 6 Clindamicina, 9 Vancomicina, 8 Linezolid, 18 Levofloxacin, 9 Ceftazidima y 11 Meropenem.

En la Tabla 13 se detallan las características basales del conjunto de pacientes. La mayoría de los pacientes eran varones (70,5%). Como vimos, los factores de riesgo más influyentes para la enfermedad arterial periférica, eran la diabetes, presente en nuestra serie en un alto porcentaje (70,5%) y el tabaquismo. Aunque solo el 23% eran fumadores en el momento del estudio, otro 13% había fumado en algún momento de su vida. Al igual que la diabetes, la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC), la consideramos variable predictora. La definimos como un aclaramiento de creatinina (AC) menor de 60 mL/min/1,73m². La media (M) del AC en nuestra muestra es 64,55 +/- 31,66 de desviación típica (DT). Ya describimos que los factores de riesgo de amputación en las úlceras del pie diabético, eran tanto la isquemia de miembros, como la presencia de IRC, que representa casi el 50%.

También encontramos como coexisten las manifestaciones de la aterosclerosis en otros territorios, en un 23% de los pacientes existía enfermedad cerebro vascular (ECV) y en 21,3% cardiopatía isquémica. El factor de riesgo que se asocia en mayor número de pacientes, es la hipertensión arterial (HTA), encontrándose en el 80,3% de ellos.

Casi en la mitad de los casos (45,9%) se indicó amputación mayor primaria y en el resto se indicó amputación secundaria después de algún procedimiento de revascularización fallido.

RESULTADOS

Otras variables estudiadas para definir la muestra, han sido enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): 29,5%, el índice de masa corporal (IMC): 26,61 kg/m² de media +/- 4,57 (DT) y si eran alcohólicos crónicos, 11,5%.

Tabla 14. Características basales

Nº pacientes	46
Sexo varón (%)	70,5
Diabetes (%)	70,5
Dislipemia (%)	45,9
HTA (%)	80,3
IRC (%)	49,2
Alcohol (%)	11,5
Tabaco (%)	23
EPOC (%)	29,5
Cardiopatía (%)	21,3
ECV (%)	23
Amp. 1ª (%)	45,9
Edad (M y DT)	75,28 (9,01)
IMC (M y DT)	26,61 (4,57)
AC (M y DT)	64,55 (31,66)

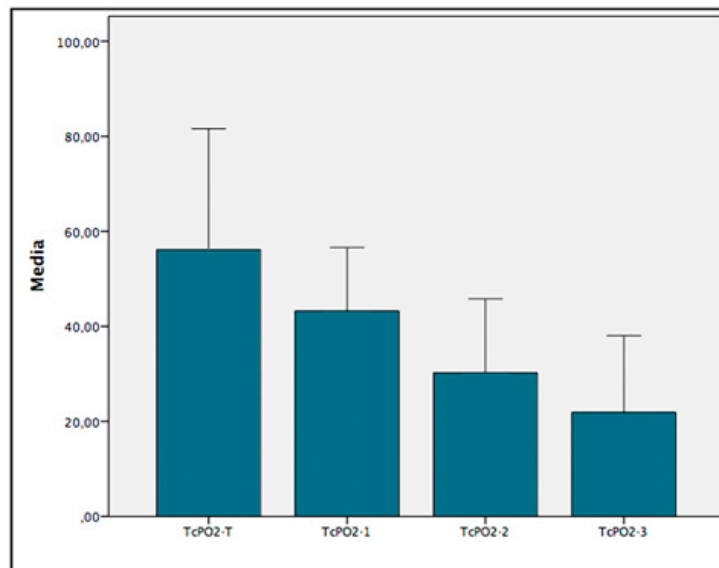
HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1ª: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

2. DETERMINACIÓN GRADO ISQUEMIA.

Los valores de la TcPO₂ se representan en la Figura 5, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre todos los niveles [(p < 0,001(ANOVA)], como era de esperar, ya que todos los pacientes presentaban isquemia de miembro inferior, como quedó especificado en los criterios de inclusión.

La TcPO₂·T es de media (DT) 55,63 mmHg +/- 25,52. La media en los niveles 1, 2 y 3 es 43,50 mmHg +/- 13,46, 30,28 mmHg +/- 15,46 y 21,88 mmHg +/- 16,13 respectivamente. Estos hallazgos han sido constantes en todos los grupos de antibióticos. En la Figura 8 se representan gráficamente estos valores (las columnas representan la media de la TcPO₂ en mmHg y las barras de error, la desviación típica).

Figura 14. TcPO₂ en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior



RESULTADOS

3. CONCENTRACIONES DE ANTIBIÓTICOS

En la tabla 14 se detallan la media y desviación típica (entre paréntesis) de concentraciones de antibióticos expresada en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

Tabla 15. Concentraciones de antibióticos en suero y tejidos

	Clindamicina	Vancomicina	Linezolid	Levofloxacino	Ceftazidima	Meropenem
Suero	3,83 (3,37)	16,95 (12,87)	65,74 (49,33)	14,66 (9,27)	22,04 (16,59)	29,25 (24,75)
P1	1,57 (1,24)	11,34 (10,22)	28,92 (31,96)	19,36 (17,18)	7,08 (5,00)	8,57 (7,08)
P2	1,35 (1,30)	13,50 (12,62)	26,23 (35,84)	13 (10,79)	5,14 (4,57)	8,18 (6,26)
P3	0,90 (0,70)	6,33 (7,36)	31,08 (41,15)	7,14 (5,96)	4,64 (7,73)	4,72 (3,11)
M1	1,88 (2,55)	10,58 (13,48)	25,62 (32,42)	17,12 (15,04)	5,15 (6,42)	15,07 (13,97)
M2	1,54 (2,21)	11,08 (12,56)	26,13 (28,05)	21,09 (17,47)	5,2 (5,1)	9,41 (8,24)
M3	1,36 (0,92)	8,18 (13,36)	26,13 (28,05)	17,34 (15,62)	7,6 (10,01)	10,48 (8,36)
H1	1,23 (1,28)	6,07 (9,08)	10,51 (11,71)	4,13 (2,96)	2,56 (3,37)	33,97 (39,90)
H2	1,01 (1,29)	7,23 (8,39)	15,30 (15,48)	6,39 (6,18)	3,68 (5,43)	31,12 (60,66)
H3	0,75 (1,09)	4,28 (4,02)	21,08 (30,00)	6,05 (5,08)	3,35 (3,39)	19,21 (20,33)

4. CLINDAMICINA

4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO CLINDAMICINA

En la tabla 16 se especifican las características demográficas que definen este grupo. No hay apenas diferencias con las características basales de la muestra completa salvo que en este grupo de Clindamicina todos los pacientes son diabéticos y no hay ningún paciente diagnosticado de cardiopatía isquémica.

Tabla 16. Características basales del grupo Clindamicina

Nº casos	6
Sexo varón (%)	50
Diabetes (%)	100
Dislipemia (%)	66,7
HTA (%)	83,3
IRC (%)	50
Alcohol (%)	16,7
Tabaco (%)	16,7
EPOC (%)	16,7
Cardiopatía (%)	0
ECV (%)	16,7
Amp. 1ª (%)	50
Edad (M y DT)	75,5 (5,5)
IMC (M y DT)	24,9 (2,8)
AC (M y DT)	51,98 (27,06)

RESULTADOS

HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1^a: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

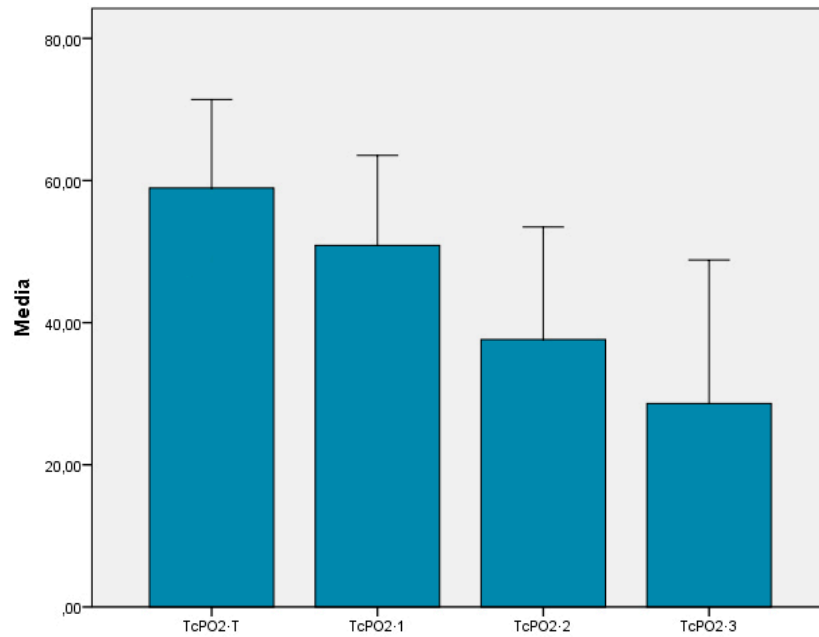
4.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Comprobamos que la TcPO₂ va disminuyendo en los niveles más distales y las diferencias entre los distintos niveles son estadísticamente significativas [p: 0,002 (ANOVA)]. Los valores medios se especifican en la tabla y figura siguientes:

Tabla 17. Valores oximetría grupo Clindamicina

Niveles oximetría	Media (mmHg)	DT
TcPO ₂ ·T	58,95	12,45
TcPO ₂ ·1	50,87	12,66
TcPO ₂ ·2	37,62	15,84
TcPO ₂ ·3	28,63	20,19

Figura 15. TcPO2 en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior del grupo Clindamicina



4.3. CONCENTRACIONES DE CLINDAMICINA

En la tabla 18 encontramos la media y desviación típica (entre paréntesis) de la concentración de Clindamicina expresada en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

RESULTADOS

Tabla 18. Concentraciones de Clindamicina

Suero	3,83 (3,37)
P1	1,57 (1,24)
P2	1,35 (1,30)
P3	0,90 (0,70)
M1	1,88 (2,55)
M2	1,54 (2,21)
M3	1,36 (0,92)
H1	1,23 (1,28)
H2	1,01 (1,29)
H3	0,75 (1,09)

4.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS

La variable predictora diabetes no puede ser estudiada para comprobar su influencia en la difusión tisular de Clindamicina ya que todos los pacientes del grupo son diabéticos.

No hay diferencias entre el grupo con IRC y los que no lo son, en cuanto a la perfusión (TcPO₂) y a la difusión tisular de Clindamicina.

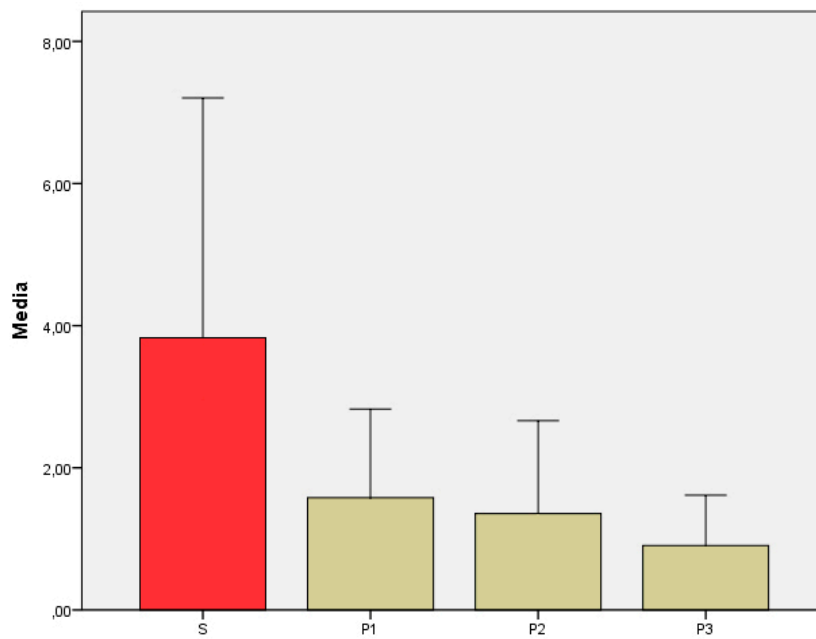
4.5. DIFUSIÓN TISULAR DE CLINDAMICINA EN CADA TEJIDO

En el análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas, se obtiene los siguientes resultados:

En piel:

- Las distribuciones de S, P1, P2 y P3 no son diferentes: $p: 0,221$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, P2 y P3 no son diferentes: $p: 0,607$ (ANOVA).

Figura 16. Concentración de Clindamicina en piel

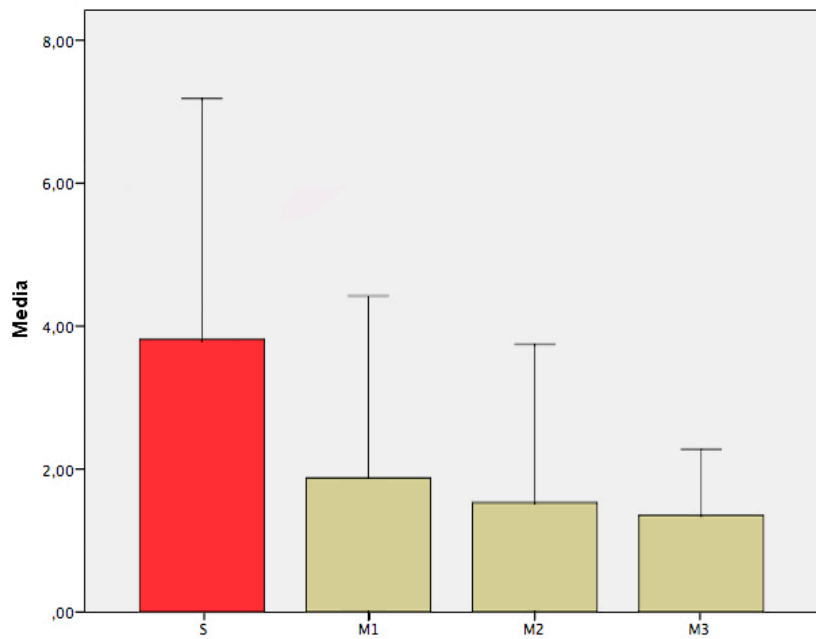


RESULTADOS

En músculo:

- Las distribuciones de S, M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,284$ (ANOVA).
- Las distribuciones de M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,846$ (ANOVA).

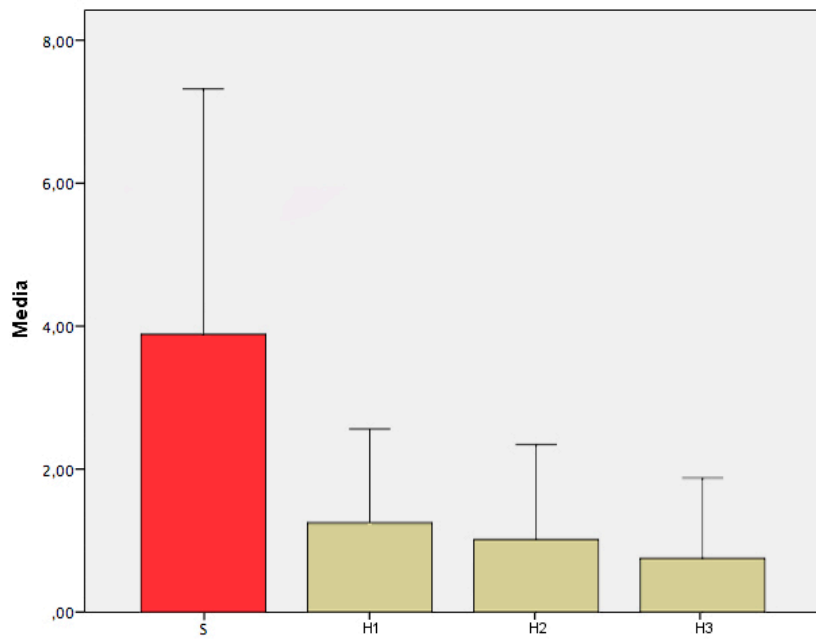
Figura 27. Concentración de Clindamicina en músculo



En hueso:

- Las distribuciones de S, H1, H2 y H3 no son diferentes: p: 0,102 (ANOVA).
- Las distribuciones de H1, H2 y H3 no son diferentes: p: 0,311 (ANOVA).

Figura 38. Concentración de Clindamicina en hueso



En este grupo, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en la difusión tisular de Clindamicina con la disminución de la TcPO₂ en ninguno de los tejidos, ni tampoco entre la concentración en suero y la alcanzada en los tejidos.

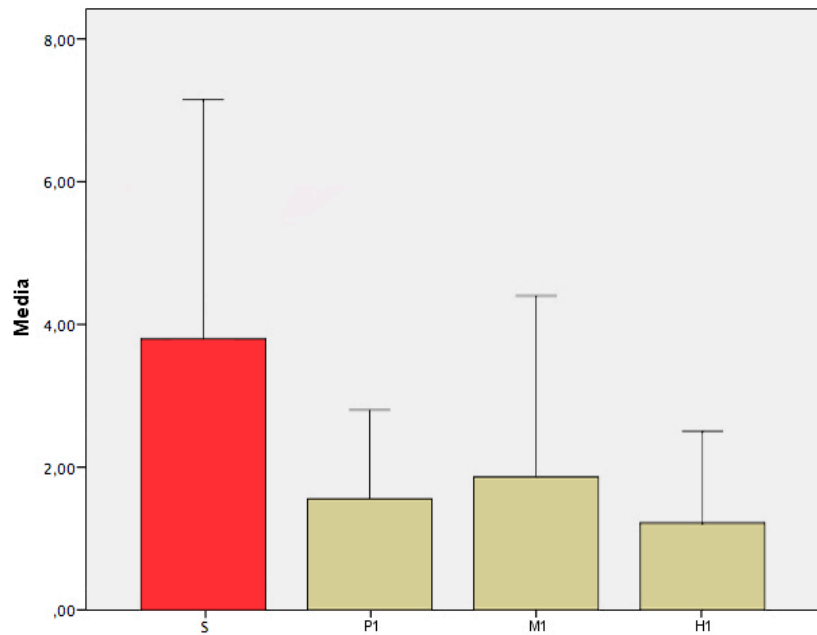
RESULTADOS

4.6. DIFUSIÓN TISULAR DE CLINDAMICINA EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN

En el nivel 1:

- Las distribuciones de S, P1, M1 y H1 son las mismas: ANOVA: 0,158
- Las distribuciones de P1, M1 y H1 son las mismas: ANOVA: 0,311

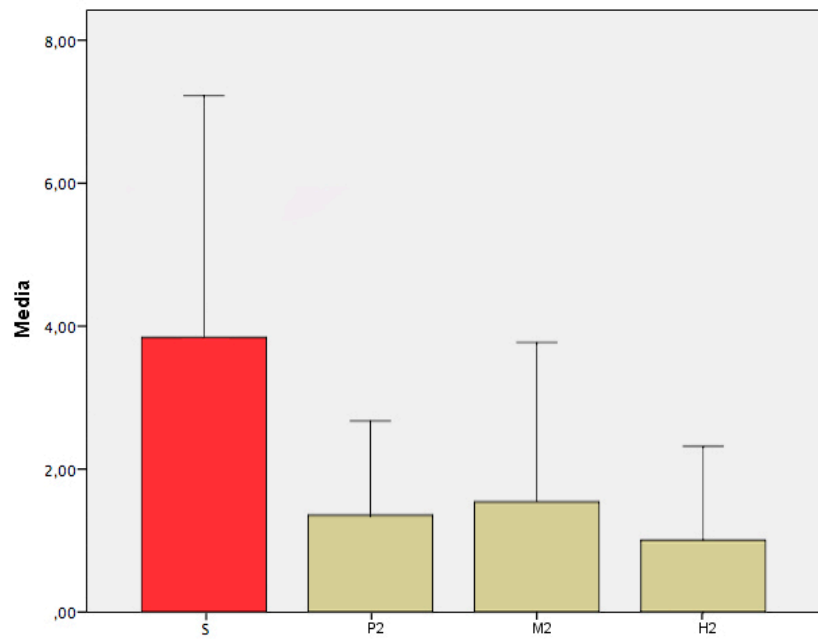
Figura 49. Concentración de Clindamicina en nivel 1



En el nivel 2:

- Las distribuciones de S, P2, M2 y H2 no son diferentes: $p: 0,133$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P2, M2 y H2 no son diferentes: $p: 0,513$ (ANOVA).

Figura 20. Concentración de Clindamicina en nivel 2

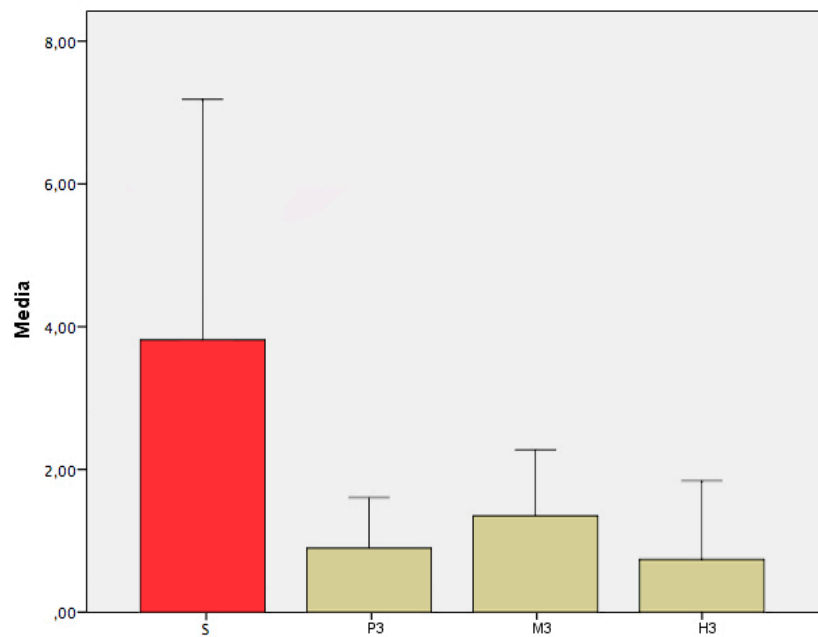


RESULTADOS

En el nivel 3:

- Las distribuciones de S, P3, M3 y H3 no son diferentes: $p: 0,122$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P3, M3 y H3 no son diferentes: $p: 0,223$ (ANOVA).

Figura 21. Concentración de Clindamicina en nivel 3



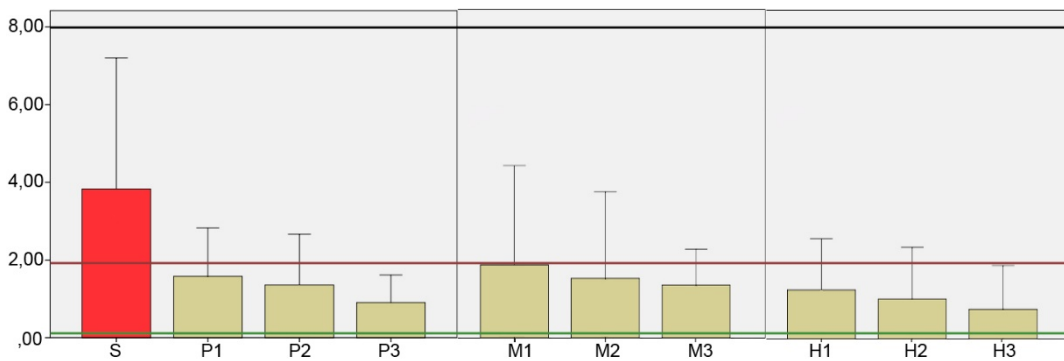
En el análisis por niveles, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre la concentración en piel, músculo y hueso.

4.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA

La concentración de Clindamicina en los tejidos a todos los niveles es superior al punto de corte de la CMI para *S. aureus* (CMI: 0,06-0,25) y de la mayoría de cepas de *Bacteroides fragilis* (CMI: 0,5-2), aunque para otros cocos gram positivos como *Enterococcus faecalis* (CMI: 4-16) y *Clostridium difficile* (CMI: 2-8) no alcanzarían la concentración mínima necesaria para ser eficaz [219, 244]. Se representa gráficamente en la figura: las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error, la desviación típica. S: suero, P: piel, M: músculo y H: hueso. El número 1, 2 o 3 representa el nivel de perfusión. Las líneas horizontales representan el punto de corte de la CMI de diferentes microorganismos:

- *E. faecalis*, *C. difficile*.
- *B. fragilis*.
- *S. aureus*.

Figura 22. Relación concentración de Clindamicina - CMI



RESULTADOS

En resumen, se ha podido comprobar que la concentración en los tejidos no depende de la perfusión y que la difusión del antibiótico es similar en piel, músculo y hueso. Sin embargo, las concentraciones alcanzadas no serían eficaces para todos los microorganismos, en concreto para *Enterococcus faecalis*, para *Clostridium difficile* y para algunas cepas de *Bacteroides fragilis*.

5. VANCOMICINA

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO

Las características demográficas que definen este grupo se expresan en la tabla 18. La principal diferencia de este grupo con el conjunto de la muestra es en el porcentaje de IRC, que en este grupo es mínimo (11,1%) con un aclaramiento de creatinina mayor que la media de la muestra (AC: 73,9 mL/min/1,73m²). Esto se debe a que se evita el uso de Vancomicina en pacientes con función renal disminuida.

Tabla 19. Características basales del grupo Vancomicina

Nº casos	9
Sexo varón (%)	88,9
Diabetes (%)	33,3
Dislipemia (%)	55,6
HTA (%)	77,8
IRC (%)	11,1
Alcohol (%)	11,1
Tabaco (%)	44,4
EPOC (%)	44,4
Cardiopatía (%)	33,3
ECV (%)	22,2
Amp. 1ª (%)	44,4
Edad (M y DT)	76,33
IMC (M y DT)	27,56
AC (M y DT)	73,9

RESULTADOS

HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1^a: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

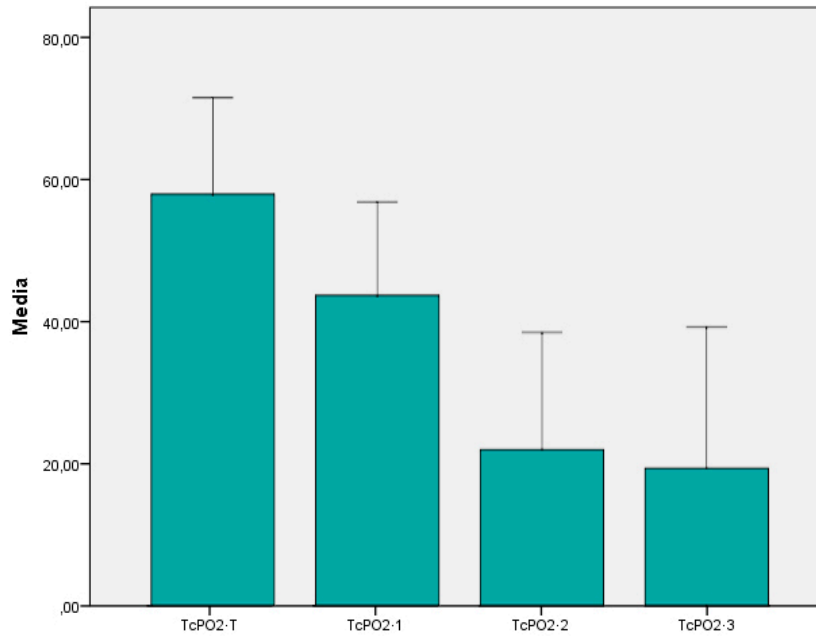
5.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Al igual que ocurre con el global de pacientes, en el grupo Vancomicina, también existen diferencias estadísticamente significativas [p: 0,0001(ANOVA)] entre los niveles de perfusión, quedando demostrado el componente isquémico de los pacientes que forman el grupo. Los valores medios y sus desviaciones típicas se especifican en la tabla 20 y figura.

Tabla 20. Oximetría Vancomicina

Niveles oximetría	Media (mmHg)	DT
TcPO ₂ ·T	58,00	13,62
TcPO ₂ ·1	43,72	13,21
TcPO ₂ ·2	22,03	16,43
TcPO ₂ ·3	19,39	19,84

Figura 23. TcPO2 en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior del grupo Vancomicina



5.3. CONCENTRACIONES DE VANCOMICINA

En la tabla se especifican la media y desviación típica (entre paréntesis) de las concentraciones de Vancomicina en todos los tejidos y niveles, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

Tabla 21. Concentraciones Vancomicina

Suero	16,95 (12,87)
P1	11,34 (10,22)
P2	13,50 (12,62)
P3	6,33 (7,36)
M1	10,58 (13,48)
M2	11,08 (12,56)
M3	8,18 (13,36)
H1	6,07 (9,08)
H2	7,23 (8,39)
H3	4,28 (4,02)

5.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS

La variable IRC no puede evaluarse en este grupo ya que solo 1 paciente de los 9 que componen el grupo presenta dicha característica.

En el caso de la diabetes no se encuentran diferencias en las concentraciones del antibiótico en tejidos ni en los valores de la oximetría, entre diabéticos y los que no lo son.

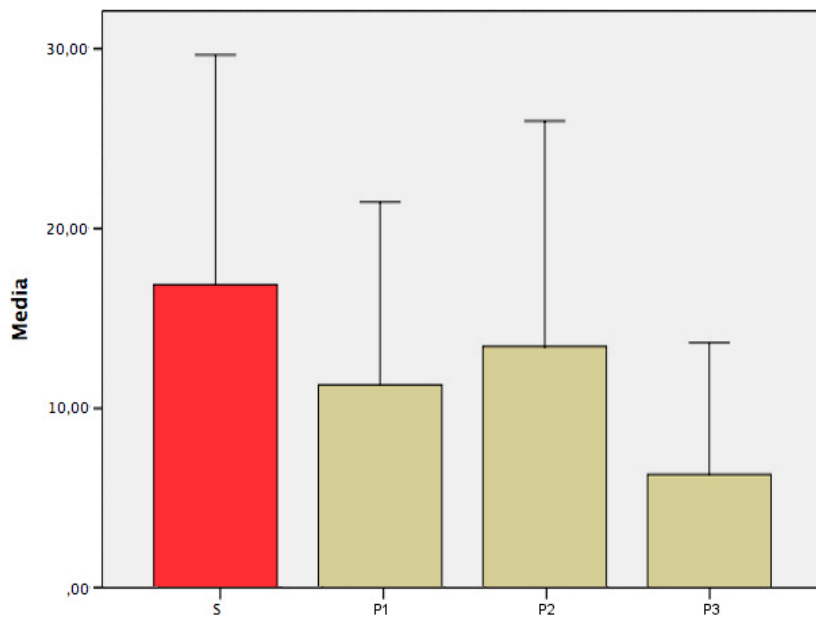
5.5. DIFUSIÓN TISULAR DE VANCOMICINA EN CADA TEJIDO

El análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas, se obtiene los siguientes resultados:

En piel:

- Las distribuciones de S, P1, P2 y P3 no son diferentes: $p: 0,064$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, P2 y P3 son diferentes: $p: 0,045$ (ANOVA).

Figura 24. Concentración de Vancomicina en piel

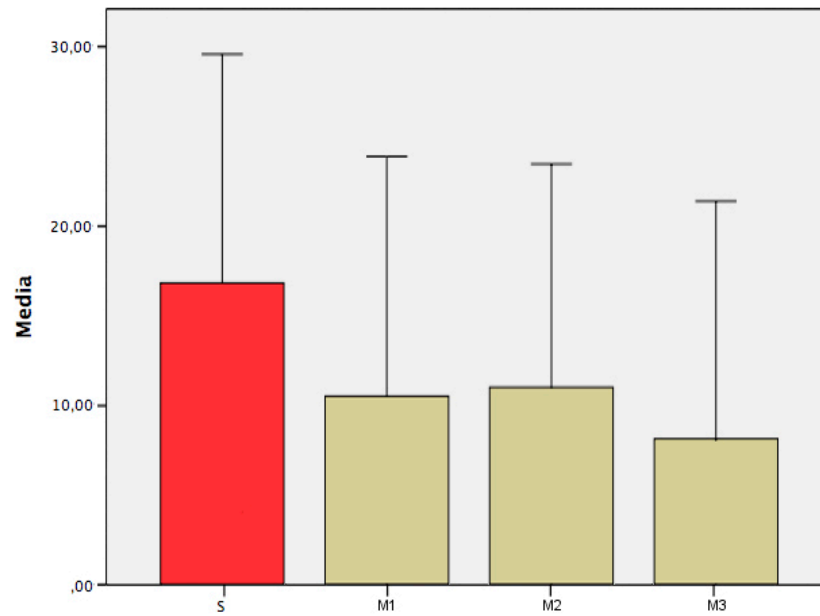


RESULTADOS

En músculo:

- Las distribuciones de S, M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,081$ (ANOVA).
- Las distribuciones de M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,459$ (ANOVA).

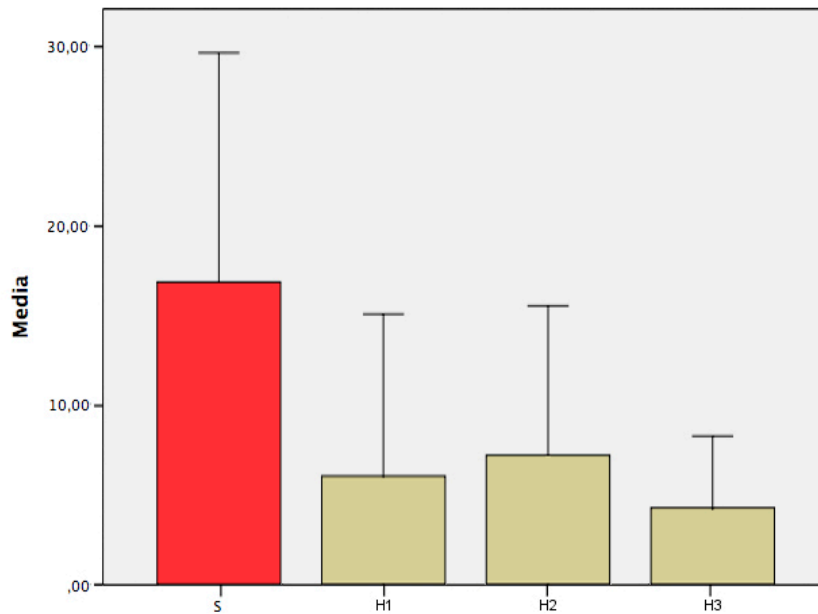
Figura 25. Concentración de Vancomicina en músculo



En hueso:

- Las distribuciones de S, H1, H2 y H3 son diferentes: p: 0,045 (ANOVA)
- Las distribuciones de H1, H2 y H3 no son diferentes: p: 0,459 (ANOVA)

Figura 26. Concentración de Vancomicina en hueso



En la piel, la concentración de la zona peor perfundida (nivel 3) es inferior de forma estadísticamente significativa al resto de niveles (ANOVA p: 0,045).

En el músculo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre niveles de perfusión ni con la concentración en suero.

En el hueso, tampoco hay diferencias entre los niveles aunque si hay diferencia estadísticamente significativa con la concentración en suero (p: 0,045).

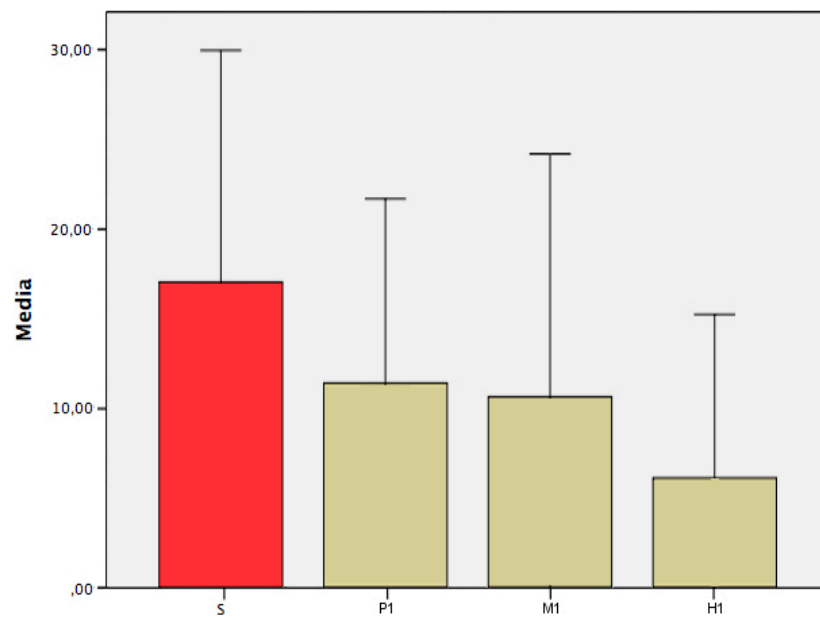
RESULTADOS

5.6. DIFUSIÓN TISULAR DE VANCOMICINA EN CADA NIVEL DE PREFUSIÓN

En el nivel 1:

- Las distribuciones de S, P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,003$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,003$ (ANOVA).

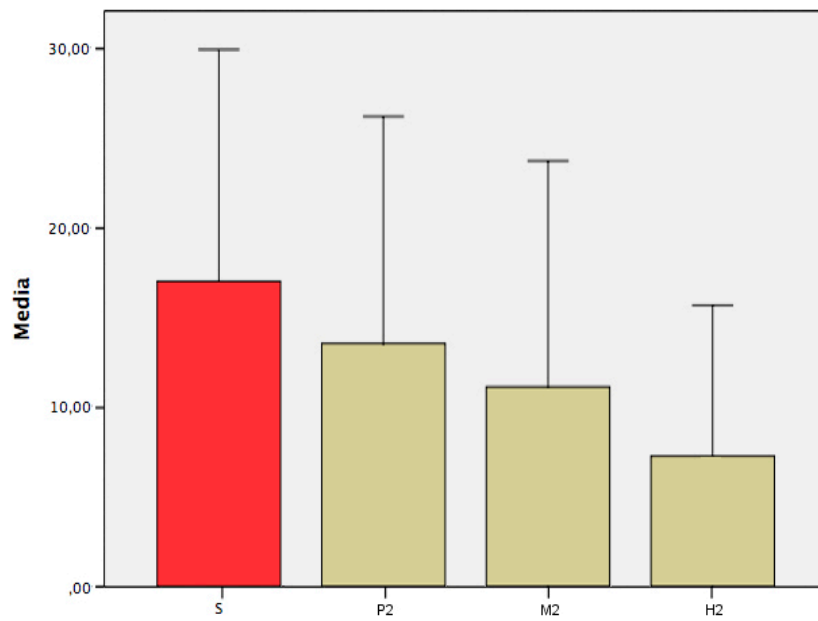
Figura 27. Concentración de Vancomicina en nivel 1



En el nivel 2:

- Las distribuciones de S, P2, M2 y H2 no son diferentes: p: 0,506 (ANOVA).
- Las distribuciones de P2, M2 y H2 no son diferentes: p: 0,641 (ANOVA).

Figura 28. Concentración de Vancomicina en nivel 2

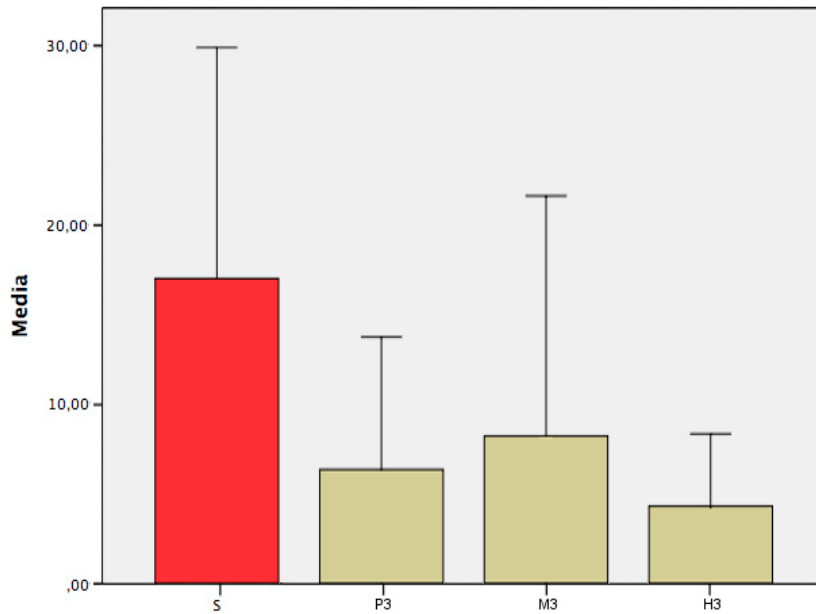


RESULTADOS

En el nivel 3:

- Las distribuciones de S, P3, M3 y H3 son diferentes: p: 0,013 (ANOVA).
- Las distribuciones de P3, M3 y H3 no son diferentes: p: 0,169 (ANOVA).

Figura 29. Concentración de Vancomicina en nivel 3

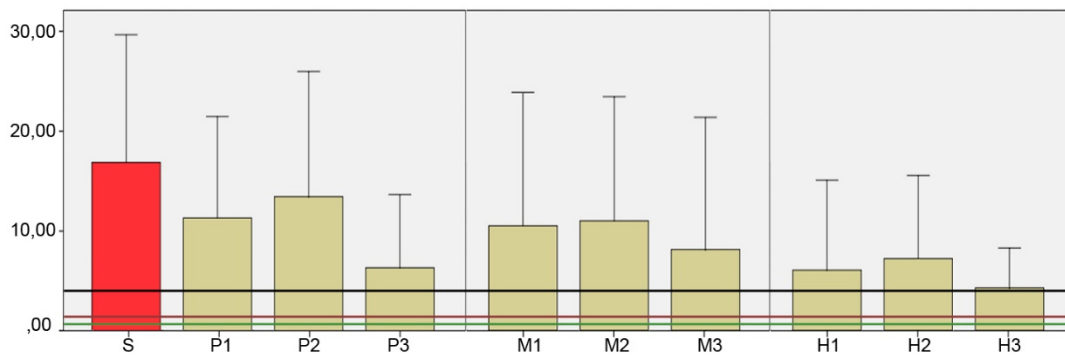


Con este análisis podemos observar como en el nivel 3, es decir, en la zona peor perfundida, la difusión tisular es inferior a la del resto de niveles. En el nivel 1, la penetración en hueso es inferior a la de piel y músculo.

5.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA

Todas las concentraciones determinadas en los tejidos son superiores a la CMI para los microorganismos diana de dicho antibiótico.^{18,19}

Figura 30. Relación concentración de Vancomicina CMI



Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error, la desviación típica. S: suero, P: piel, M: músculo y H: hueso. El número 1, 2 o 3 representa el nivel de perfusión. Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos:

— *E. faecalis, E. faecium, S. epidermidis, ECN.*

— *S. aureus.*

— *S. agalactiae, S. pyogenes.*

RESULTADOS

A la vista de estos resultados, podemos resumir que la concentración de Vancomicina en piel depende de la perfusión, sin embargo, la concentración en músculo y hueso se mantiene constante sea cual sea la $TcPO_2$, siendo en hueso inferior a la del resto de tejidos.

6. LINEZOLID**6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES***Tabla 22. Características basales grupo Linezolid*

Nº casos	8
Sexo varón (%)	75
Diabetes (%)	87,5
Dislipemia (%)	25
HTA (%)	87,5
IRC (%)	50
Alcohol (%)	12,5
Tabaco (%)	12,5
EPOC (%)	25
Cardiopatía (%)	50
ECV (%)	37,5
Amp. 1ª (%)	50
Edad (M y DT)	74,38 (9,56)
IMC (M y DT)	26,68 (3,99)
AC (M y DT)	64,37 (39,54)

RESULTADOS

HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1^a: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

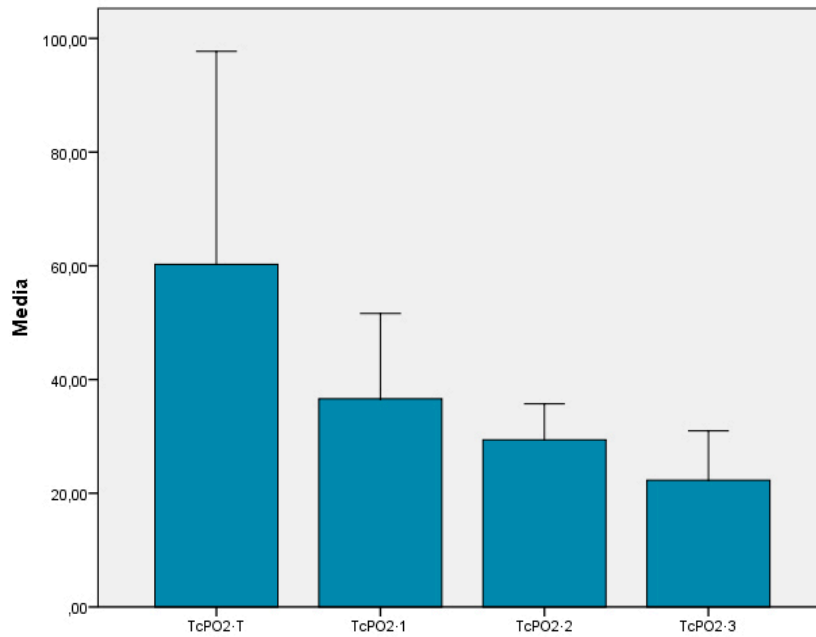
6.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Los siguientes valores plasmados en la tabla y en la gráfica demuestran el grado de isquemia de los pacientes de este grupo, con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes niveles [p: 0,001 (ANOVA)].

Tabla 23. Oximetría Linezolid

Niveles oximetría	Media (mmHg)	DT
TcPO ₂ ·T	60,26	37,46
TcPO ₂ ·1	36,61	14,99
TcPO ₂ ·2	29,39	6,32
TcPO ₂ ·3	22,28	8,68

Figura 31. TcPO2 en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior del grupo Linezolid



6.3. CONCENTRACIONES DE LINEZOLID

En la tabla se especifican la media y desviación típica (entre paréntesis) de las concentraciones de Linezolid en todos los tejidos y niveles, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

Tabla 24. Concentraciones de Linezolid

Suero	65,74 (49,33)
P1	28,92 (31,96)
P2	26,23 (35,84)
P3	31,08 (41,15)
M1	25,62 (32,42)
M2	26,13 (28,05)
M3	26,13 (28,05)
H1	10,51 (11,71)
H2	15,30 (15,48)
H3	21,08 (30,00)

6.4. ANALISIS DE VARIABLES PREDICTORAS

- La diabetes no puede analizarse en este grupo, ya que solo un paciente del grupo no presenta la enfermedad.
- La IRC no influye en las concentraciones tisulares, en suero ni en la TcPO₂ de ningún nivel.

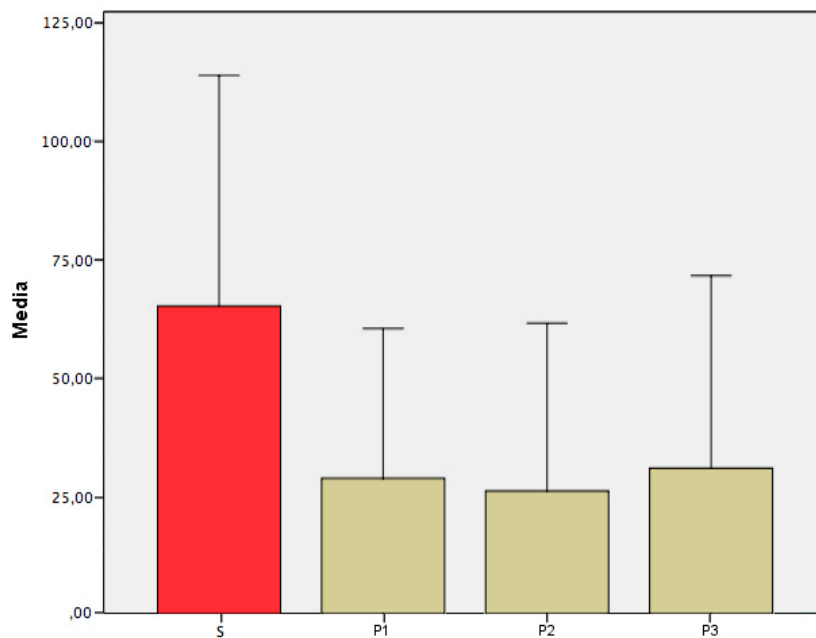
6.5. DIFUSIÓN TISULAR DE LINZOLID EN CADA TEJIDO

El análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas, se obtiene los siguientes resultados:

En la piel:

- Las distribuciones de S, P1, P2 y P3 son distintas: $p: 0,006$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, P2 y P3 son diferentes: $p: 0,882$ (ANOVA).

Figura 32. Concentración de Linezolid en piel

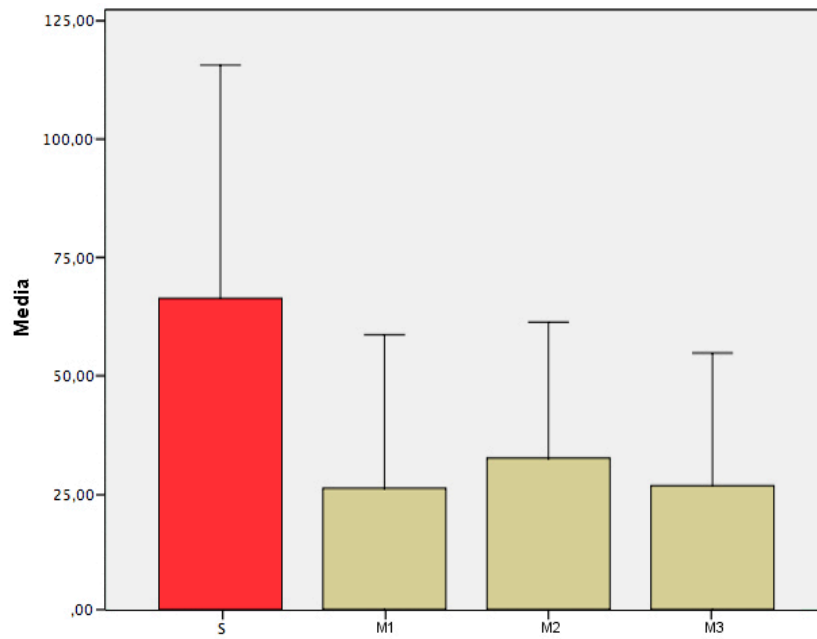


RESULTADOS

En el músculo:

- Las distribuciones de S, M1, M2 y M3 son diferentes: $p: 0,004$ (ANOVA).
- Las distribuciones de M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,368$ (ANOVA).

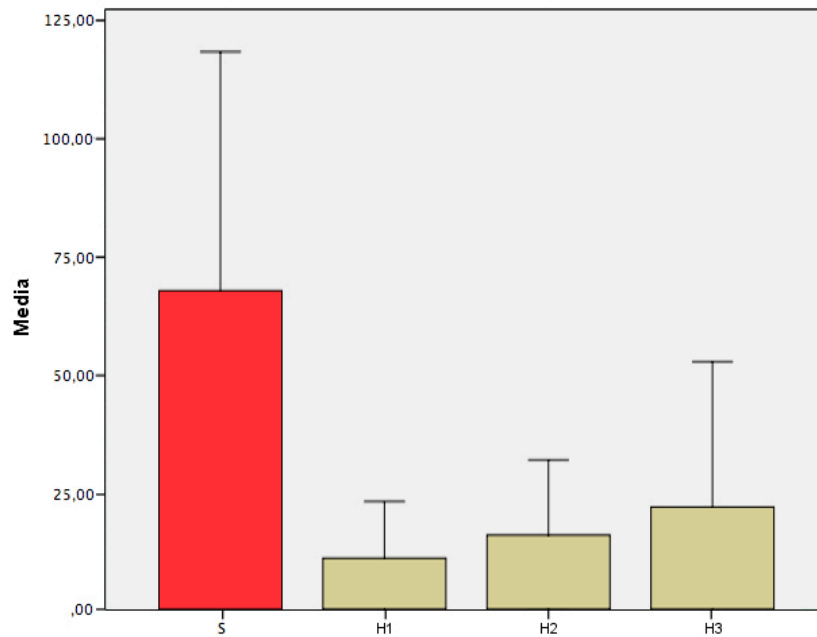
Figura 33. Concentración de Linezolid en músculo



En el hueso:

- Las distribuciones de S, H1, H2 y H3 son diferentes: $p: 0,001$ (ANOVA).
- Las distribuciones de H1, H2 y H3 son las mismas: $p: 0,446$ (ANOVA).

Figura 34. Concentración de Linezolid en hueso



No se detectan diferencias estadísticamente significativas en la concentración de los tejidos en función del nivel de perfusión. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la concentración en suero y los niveles alcanzados en piel ($p: 0,006$), músculo ($p: 0,004$) y hueso ($p: 0,001$). La penetración en hueso es similar a la del resto de tejidos.

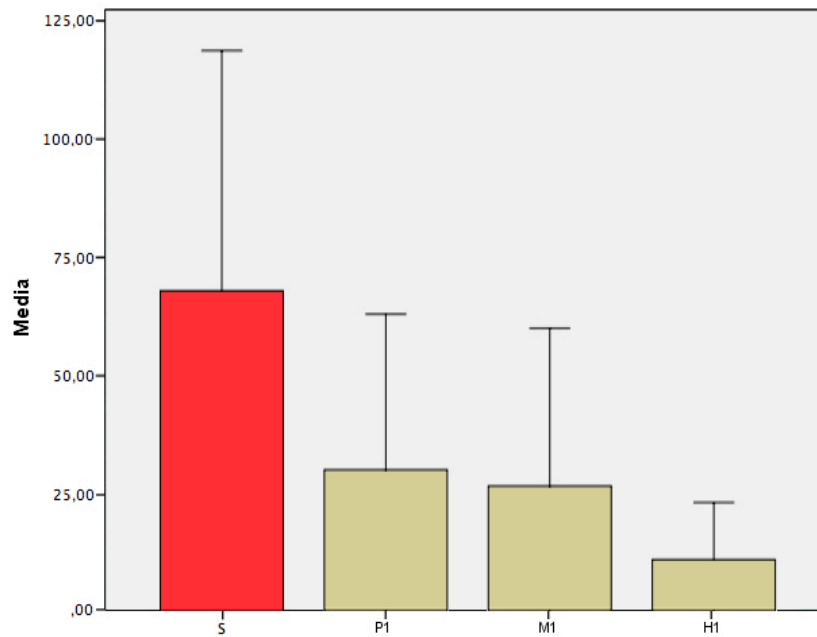
RESULTADOS

6.6. DIFUSIÓN TISULAR DE LINEZOLID EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN

En el nivel 1:

- Las distribuciones de S, P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,000$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,004$ (ANOVA).

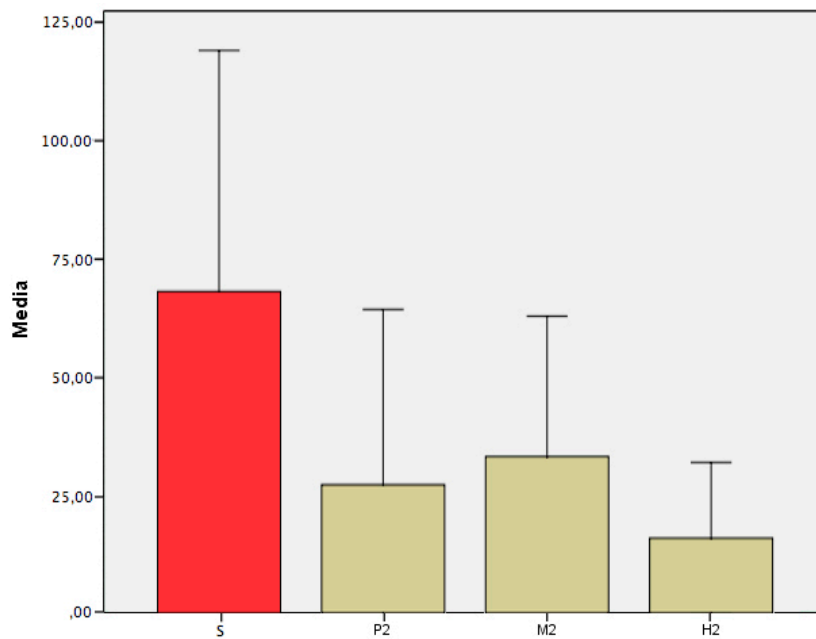
Figura 35. Concentración de Linezolid en nivel 1



En el nivel 2:

- Las distribuciones de S, P2, M2 y H2 son diferentes: $p: 0,001$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P2, M2 y H2 no son diferentes: $p: 0,073$ (ANOVA).

Figura 36. Concentración de Linezolid en nivel 2

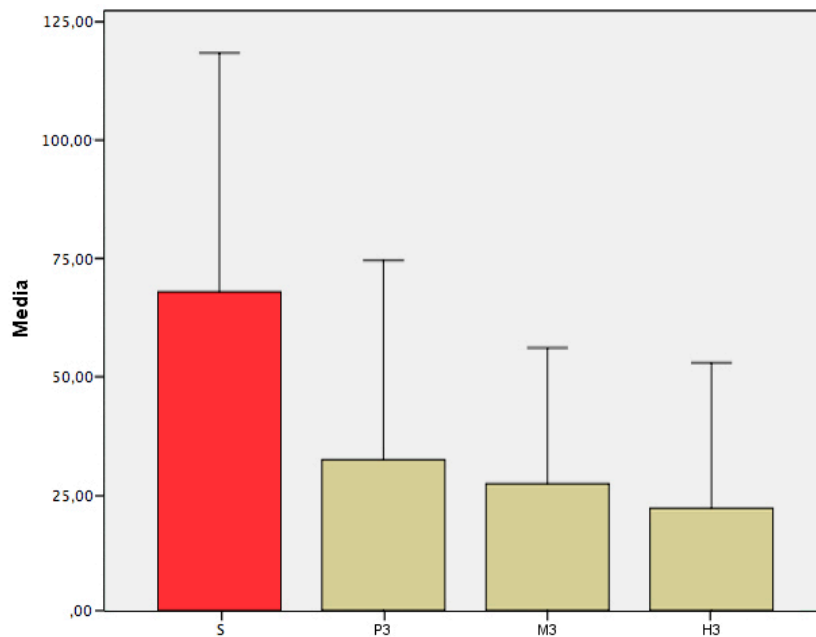


RESULTADOS

En el nivel 3:

- Las distribuciones de S, P3, M3 y H3 son diferentes: ANOVA: 0,001
- Las distribuciones de P3, M3 y H3 son las mismas: ANOVA: 0,093

Figura 37. Concentración de Linezolid en nivel 3



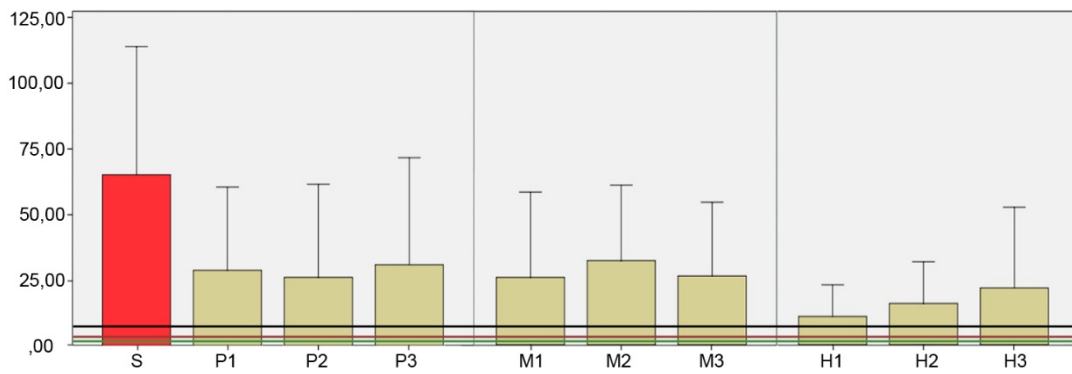
En este análisis se vuelve a poner de manifiesto la diferencia de concentración entre el suero y los tejidos, diferencias estadísticamente significativas en todos los niveles (p: 0,000, 0,001 y 0,001 para los niveles 1, 2 y 3 respectivamente).

Además en el nivel 1, la concentración en hueso es inferior a la del resto de tejidos (p: 0,004). Sin embargo, esta diferencia no se detecta en los niveles más distales.

6.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA

Todas las concentraciones determinadas en los tejidos son superiores a la CMI para los microorganismos diana de dichos antibióticos.^{18,19}

Figura 38. Relación concentración de Linezolid CMI



Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error, la desviación típica. S: suero, P: piel, M: músculo y H: hueso. El número 1, 2 o 3 representa el nivel de perfusión. Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos:

— *B. fragilis*.

— *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *C. difficile*.

— *S. epidermidis*, *S. coagulasa negativo*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*.

RESULTADOS

En resumen, la difusión tisular de Linezolid no se ve influenciada por la perfusión, difundiendo por igual en todos los tejidos, salvo en el nivel 1 donde la concentración del hueso es inferior, asegurándonos eficacia frente a gram positivos e incluso anaerobios para los que Clindamicina sería ineficaz.

7. LEVOFLOXACINO**7.1. CARACTERÍSTICAS BASALES***Tabla 25. Características basales Levofloxacino*

Nº casos	18
Sexo varón (%)	77,8
Diabetes (%)	72,2
Dislipemia (%)	55,6
HTA (%)	77,8
IRC (%)	55,6
Alcohol (%)	11,1
Tabaco (%)	22,2
EPOC (%)	33,3
Cardiopatía (%)	16,7
ECV (%)	38,9
Amp. 1ª (%)	50
Edad (M y DT)	76,44 (9,73)
IMC (M y DT)	26,62 (3,70)
AC (M y DT)	60,73 (32,97)

RESULTADOS

HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1^a: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

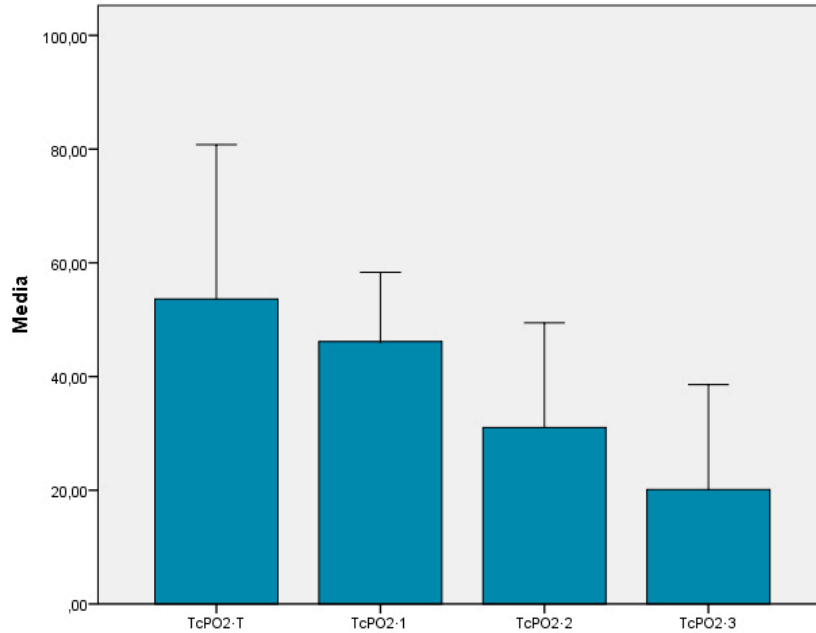
7.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Los siguientes valores especificados en la tabla y representados en la gráfica demuestran el grado de isquemia de los pacientes de este grupo, con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes niveles [p: 0,000 (ANOVA)].

Tabla 26. Oximetría Levofloxacino

Niveles oximetría	Media (mmHg)	DT
TcPO ₂ ·T	52,15	27,08
TcPO ₂ ·1	46,97	12,31
TcPO ₂ ·2	31,31	17,89
TcPO ₂ ·3	20,14	18,42

Figura 39. TcPO2 en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior del grupo Levofloxacino



7.3. CONCENTRACIONES DE LEVOFLOXACINO

En la tabla se especifican la media y desviación típica (entre paréntesis) de las concentraciones de Levofloxacino en todos los tejidos y niveles, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

Tabla 27. Concentraciones Levofloxacino

Suero	14,66 (9,27)
P1	19,36 (17,18)
P2	13 (10,79)
P3	7,14 (5,96)
M1	17,12 (15,04)
M2	21,09 (17,47)
M3	17,34 (15,62)
H1	4,13 (2,96)
H2	6,39 (6,18)
H3	6,05 (5,08)

7.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS

En el análisis de la variable diabetes encontramos algunas diferencias estadísticamente significativas:

- La TcPO₂ del nivel 2 y del nivel 3 es mayor en diabéticos.
- La concentración de piel en el nivel 1 es mayor en diabéticos.

En la tabla 28 se especifican la media y desviación típica (entre paréntesis) de las concentraciones de Levofloxacino en diabéticos y no diabéticos en todos los tejidos y niveles, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión. Y en la tabla 29 se detallan los datos de las variables en las que se detectan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes diabéticos y los que no lo son.

Tabla 28. Concentraciones de Levofloxacino en diabéticos y no diabéticos

	DIABETICOS	NO DIABÉTICOS
S	15,85 (8,71)	11,57 (11,00)
P1	24,29 (17,84)	6,53 (3,95)
P2	15,25 (11,81)	7,14 (4,11)
P3	8,45 (6,01)	3,73 (4,75)
M1	16,47 (15,15)	18,79 (16,37)
M2	17,75 (14,70)	29,76 (22,78)
M3	17,22 (14,53)	17,63 (20,07)
H1	4,12 (3,02)	4,16 (3,14)
H2	5,81 (5,22)	7,91 (8,76)
H3	6,81 (5,82)	4,09 (1,13)

RESULTADOS

Tabla 29. Análisis de diabetes.

Variable	Diabetes	Media	Desviación típica	Significación	Intervalo de confianza al 95%	
TcPO _{2,2}	No	12,52	13,36	0,002	-41,28	-10,76
	Si	38,54	13,78			
TcPO _{2,3}	No	5,06	3,51	0,003	-31,46	-7,97
	Si	24,78	18,72			
P1	No	6,53	3,95	0,046	-35,13	-0,37
	Si	24,29	17,84			

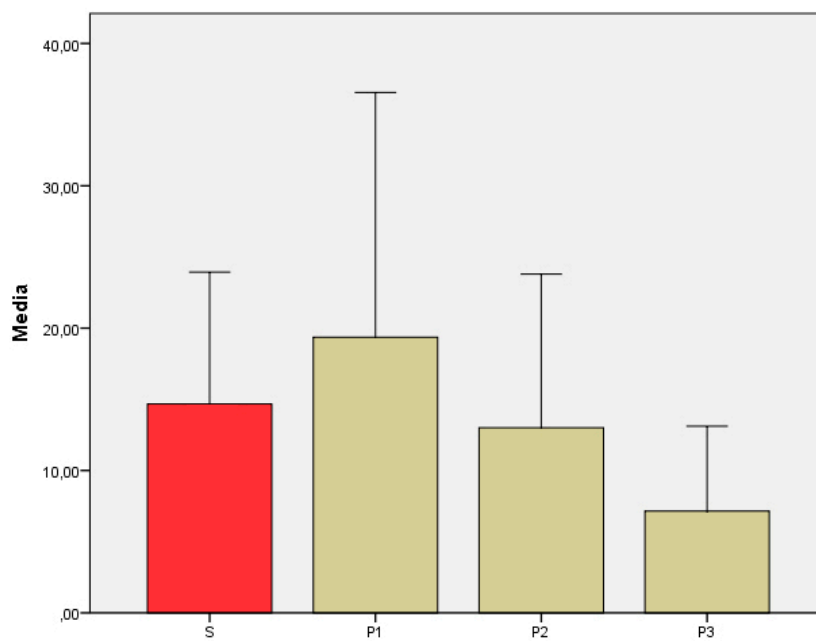
En el análisis de insuficiencia renal crónica no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.

7.5. DIFUSIÓN TISULAR DE LEVOFLOXACINO EN CADA TEJIDO

En la piel:

- Las distribuciones de S, P1, P2 y P3 son diferentes: $p: 0,001$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, P2 y P3 son diferentes: $p: 0,002$ (ANOVA).

Figura 40. Concentración de Levofloxacinó en piel

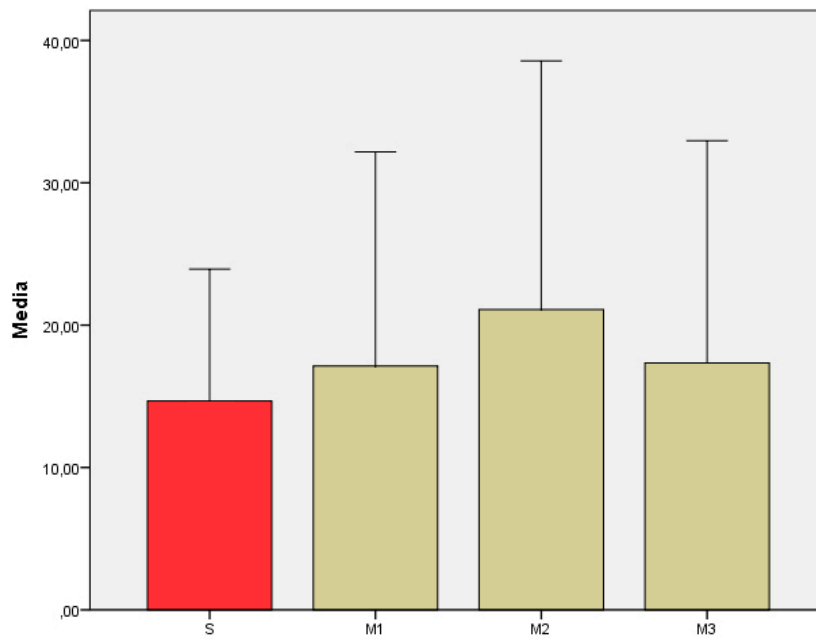


RESULTADOS

En el tejido muscular:

- Las distribuciones de S, M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,177$ (ANOVA).
- Las distribuciones de M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,128$ (ANOVA).

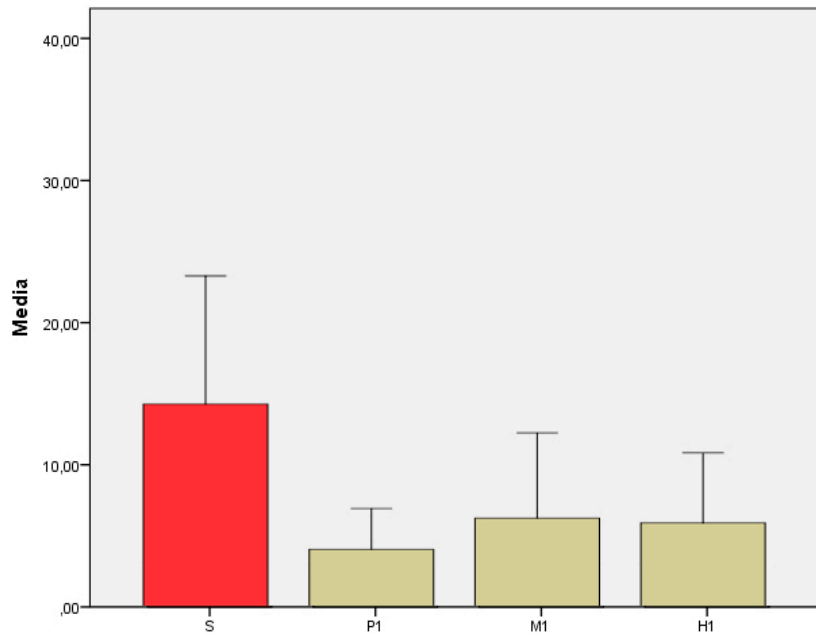
Figura 41. Concentración de Levofloxacinó en músculo



En el hueso:

- Las distribuciones de S, H1, H2 y H3 son diferentes: $p: 0,000$ (ANOVA).
- Las distribuciones de H1, H2 y H3 no son diferentes: $p: 0,092$ (ANOVA).

Figura 42. Concentración de Levofloxacinó en hueso



En la piel, hay una caída de la concentración entre el nivel 1 y el nivel 3, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,002$).

En el músculo no hay diferencias estadísticamente significativas entre niveles de perfusión, alcanzándose concentraciones estadísticamente similares al suero.

En el hueso no hay diferencias entre los diferentes niveles de perfusión, pero se observa que las concentraciones en hueso son inferiores a la alcanzada en suero en todos los niveles ($p: 0,000$), lo que indicaría menor difusión en hueso que en el resto de tejidos.

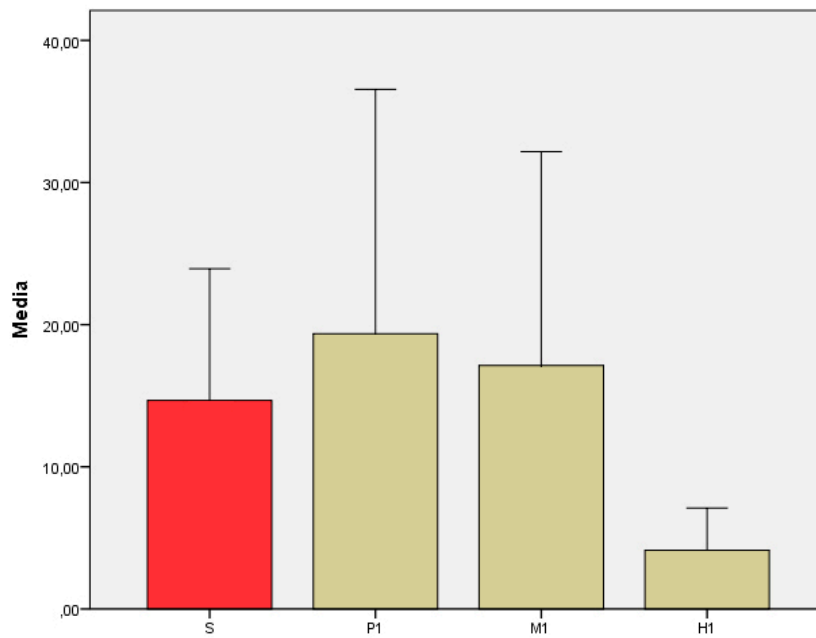
RESULTADOS

7.6. DIFUSIÓN TISULAR DE LEVOFLOXACINO EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN

En el nivel 1:

- Las distribuciones de S, P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,000$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,000$ (ANOVA).

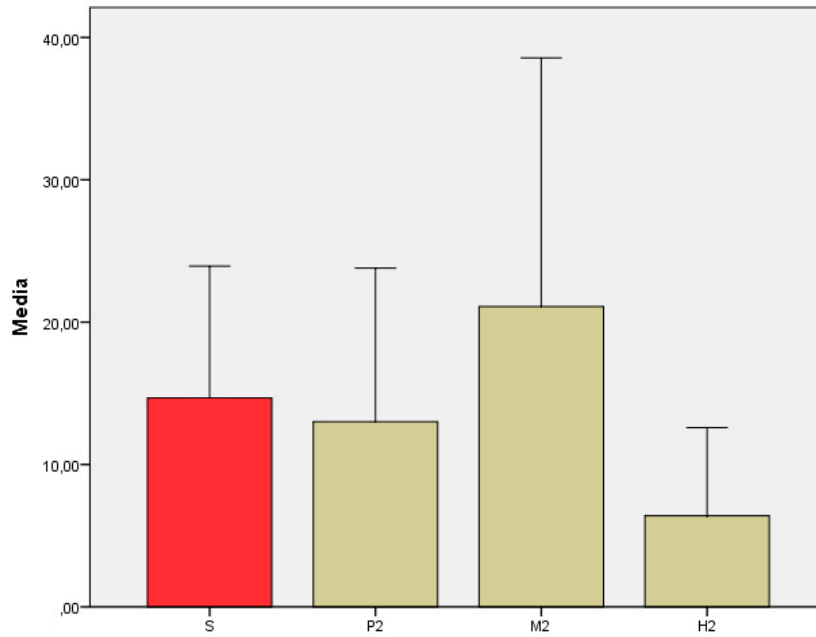
Figura 43. Concentración de Levofloxacinó en nivel 1



En el nivel 2:

- Las distribuciones de S, P2, M2 y H2 son diferentes: $p: 0,000$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P2, M2 y H2 son diferentes: $p: 0,000$ (ANOVA).

Figura 44. Concentración de Levofloxacino en nivel 2

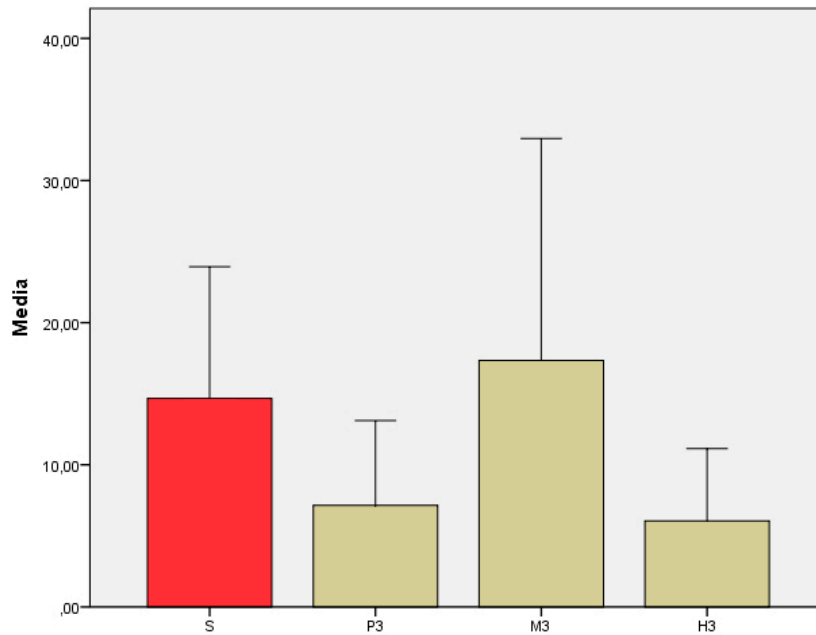


RESULTADOS

En el nivel 3:

- Las distribuciones de S, P3, M3 y H3 son diferentes: p: 0,000 (ANOVA).
- Las distribuciones de P3, M3 y H3 son diferentes: p: 0,016 (ANOVA).

Figura 45. Concentración de Levofloxacino en nivel 3

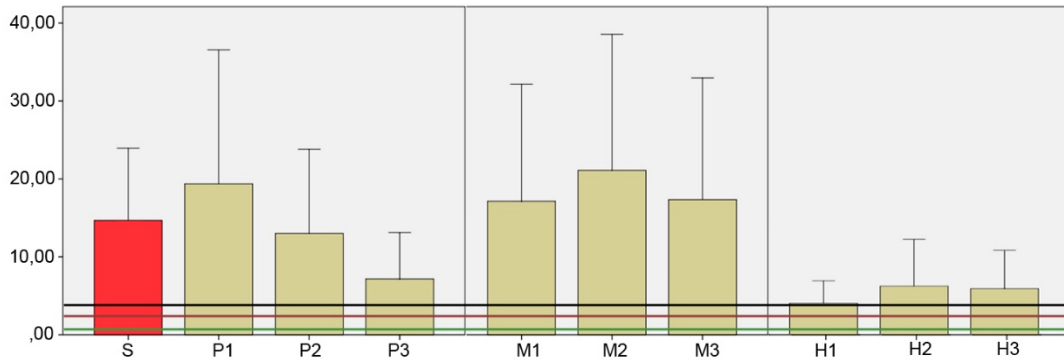


Lo más importante a destacar de este análisis es que en los 3 niveles la concentración en hueso es inferior a la del resto de tejidos.

7.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA

Todas las concentraciones determinadas son superiores a la CMI para los microorganismos diana del antibiótico.^{18,19}

Figura 46. Relación concentración de Levofloxacin CMI



Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error, la desviación típica. S: suero, P: piel, M: músculo y H: hueso. El número 1, 2 o 3 representa el nivel de perfusión. Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos:

— *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. faecium*

— *S. pyogenes*.

— *Acinetobacter spp*, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *S. aureus*, *S. coagulasa negativo*.

RESULTADOS

Resumiendo, la concentración de Levofloxacino en la piel se ve influenciada por la perfusión. Sin embargo, la concentración en músculo y hueso no depende de la misma. La difusión en hueso es inferior a la del resto de tejidos.

8. CEFTAZIDIMA**8.1. CARACTERÍSTICAS BASALES***Tabla 30. Características basales Cef tazidima*

Nº casos	9
Sexo varón (%)	55,6
Diabetes (%)	55,6
Dislipemia (%)	33,3
HTA (%)	77,8
IRC (%)	0
Alcohol (%)	11,1
Tabaco (%)	33,3
EPOC (%)	33,3
Cardiopatía (%)	88,9
ECV (%)	11,1
Amp. 1ª (%)	44,4
Edad (M y DT)	76,67 (11,80)
IMC (M y DT)	25,38 (3,26)
AC (M y DT)	77,30 (23,15)

RESULTADOS

HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1ª: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

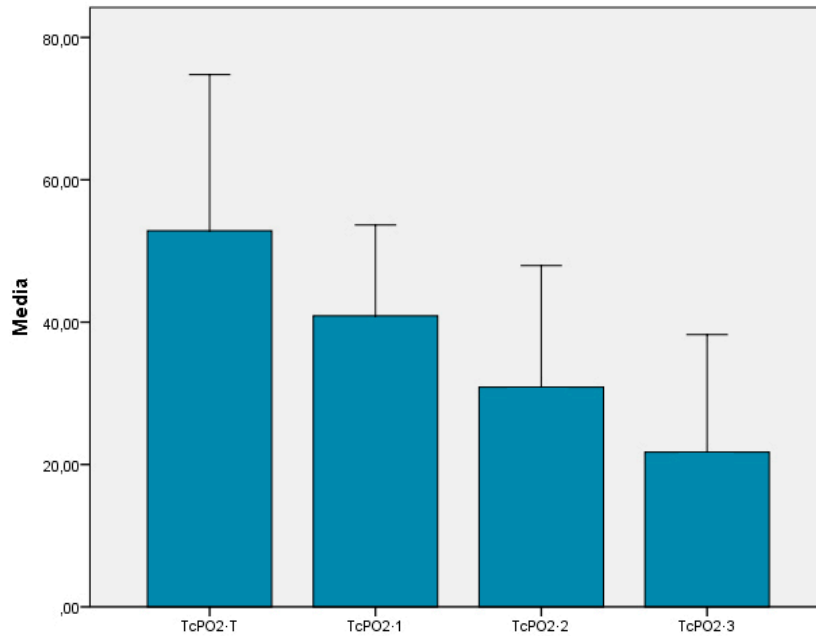
8.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Los siguientes valores especificados en la tabla y representados en la gráfica demuestran el grado de isquemia de los pacientes de este grupo, con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes niveles [p: 0,000 (ANOVA)].

Tabla 31. Valores oximetría grupo Cefazidima

Niveles perfusión	Media (mmHg)	DT
TcPO ₂ -T	52,83	21,94
TcPO ₂ -1	40,88	12,77
TcPO ₂ -2	30,86	17,08
TcPO ₂ -3	21,74	16,50

Figura 47. TcPO2 en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior del grupo Cef tazidima



8.3. CONCENTRACIONES DE CEFTAZIDIMA

En la tabla 32 se especifican la media y desviación típica (entre paréntesis) de las concentraciones de Cef tazidima en todos los tejidos y niveles, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

Tabla 32. Concentraciones Ceftazidima

Suero	22,04 (16,59)
P1	7,08 (5,00)
P2	5,14 (4,57)
P3	4,64 (7,73)
M1	5,15 (6,42)
M2	5,2 (5,1)
M3	7,6 (10,01)
H1	2,56 (3,37)
H2	3,68 (5,43)
H3	3,35 (3,39)

8.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS

La insuficiencia renal crónica no puede analizarse en este grupo porque no hay ningún caso que la presente.

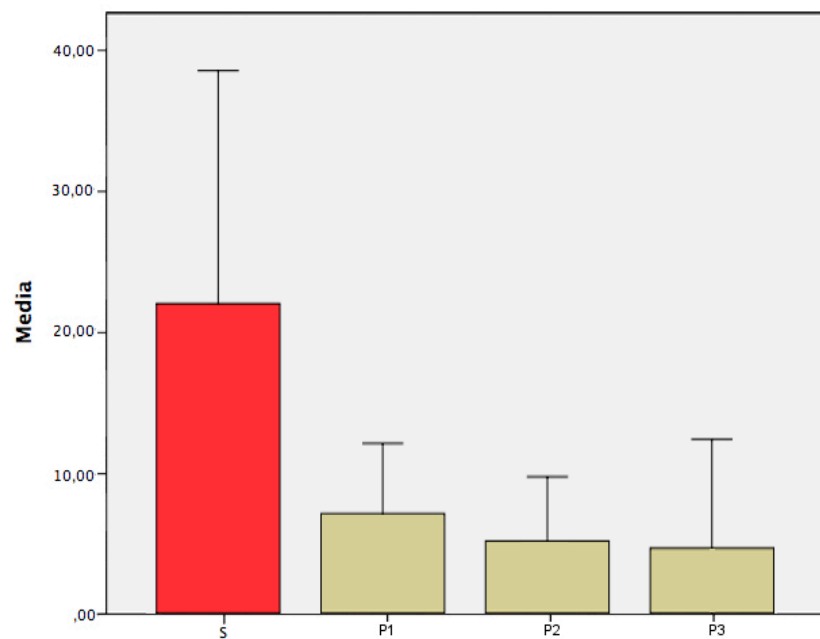
En el caso de la diabetes, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los 2 subgrupos en cuanto a valores de concentración de Ceftazidima ni de TcPO₂.

8.5. DIFUSIÓN TISULAR DE CEFTAZIDIMA EN CADA TEJIDO

En la piel:

- Las distribuciones de S, P1, P2 y P3 son diferentes: $p: 0,004$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, P2 y P3 son diferentes: $p: 0,045$ (ANOVA).

Figura 48. Concentración de Cefotaxidima en piel

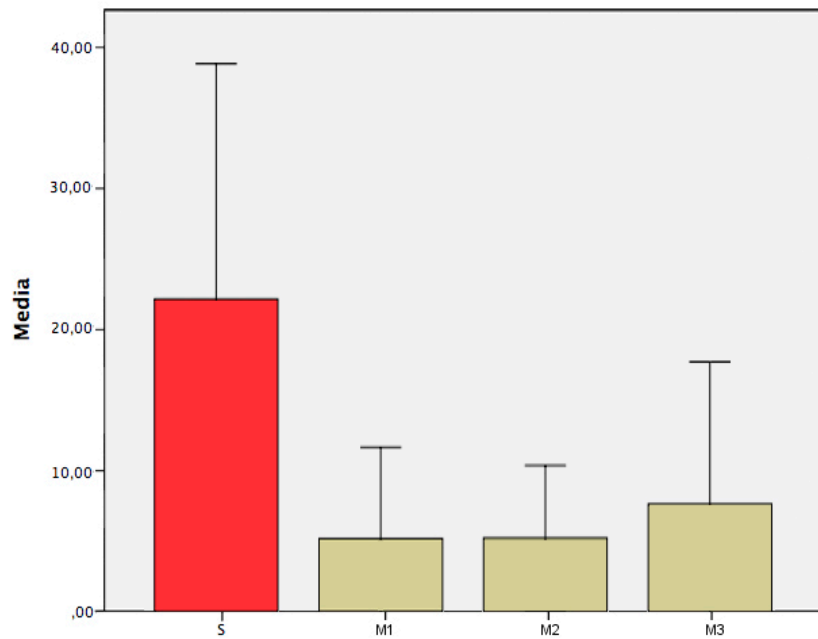


RESULTADOS

En el músculo:

- Las distribuciones de S, M1, M2 y M3 son diferentes: $p: 0,002$ (ANOVA).
- Las distribuciones de M1, M2 y M3 no son diferentes: $p: 0,459$ (ANOVA).

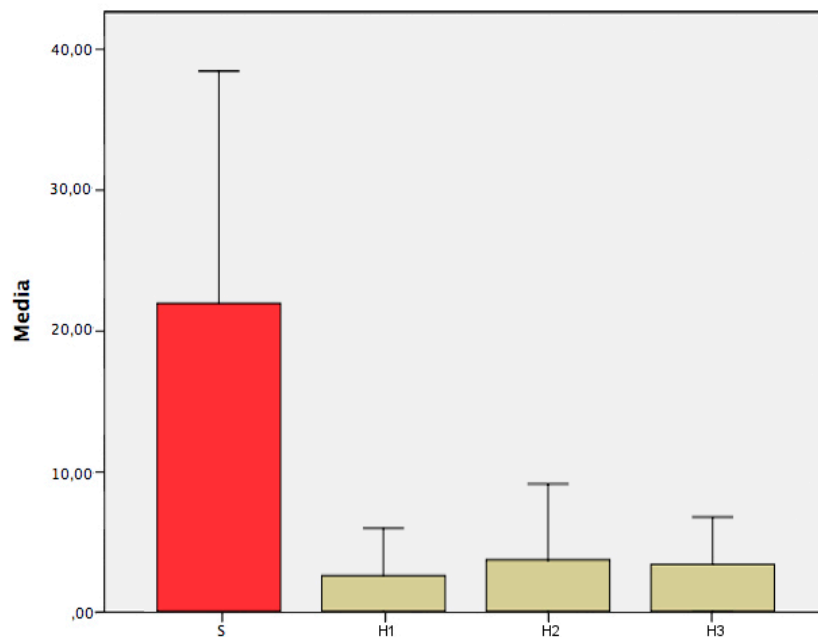
Figura 49. Concentración de Ceftazidima en músculo



En el hueso:

- Las distribuciones de S, H1, H2 y H3 son diferentes: p: 0,000 (ANOVA).
- Las distribuciones de H1, H2 y H3 no son diferentes: p: 0,264 (ANOVA).

Figura 50. Concentración de Ceftazidima en hueso



En la piel, la concentración disminuye con la perfusión (p: 0,045) y también la diferencia con la concentración en suero es significativa (p: 0,004).

La penetración en músculo y hueso es similar en cualquier nivel de perfusión, existiendo también diferencias con la concentración en suero (p: 0,002 y 0,000 respectivamente).

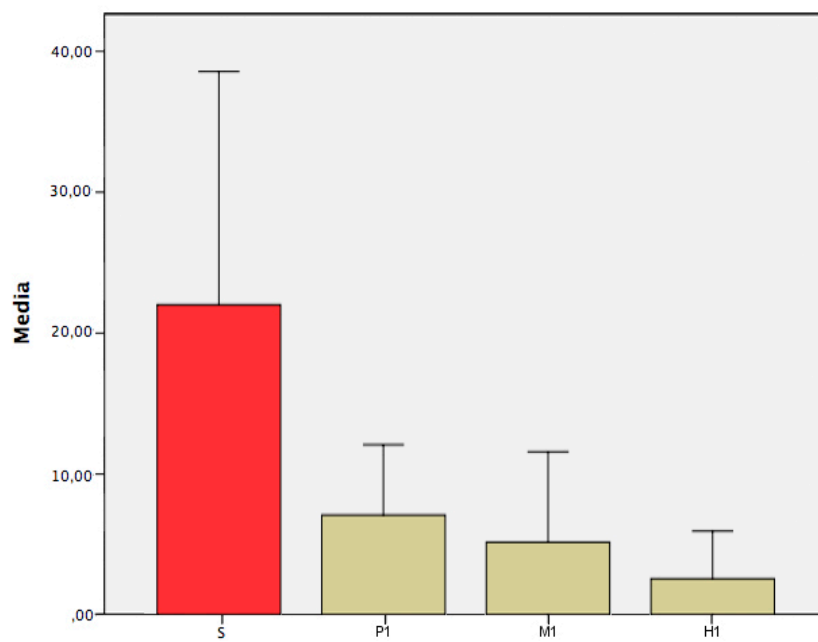
RESULTADOS

8.6. DIFUSIÓN TISULAR DE CEFTAZIDIMA EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN

En el nivel 1:

- Las distribuciones de S, P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,001$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, M1 y H1 son diferentes: $p: 0,018$ (ANOVA).

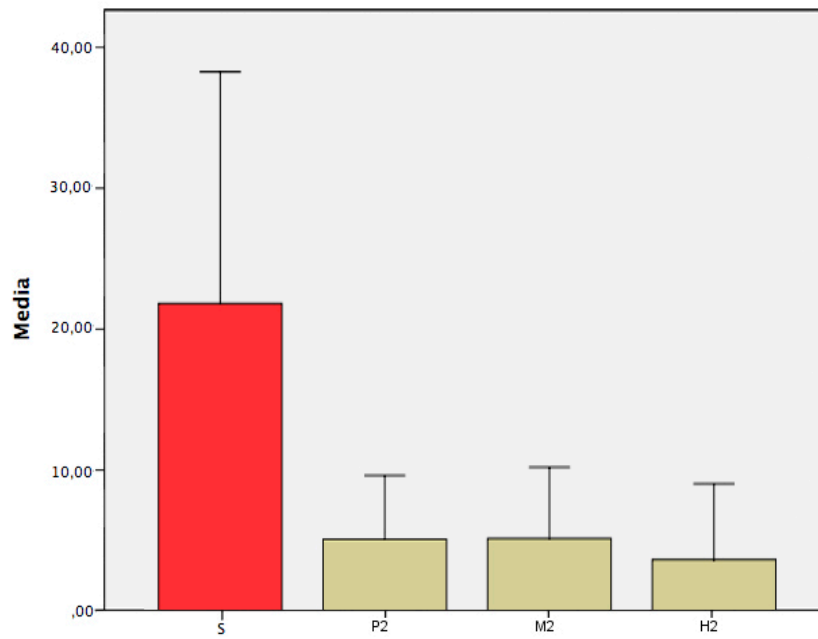
Figura 51. Concentración de Cefotaxidima en nivel 1



En el nivel 2:

- Las distribuciones de S, P2, M2 y H2 son diferentes: $p: 0,001$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P2, M2 y H2 no son diferentes: $p: 0,121$ (ANOVA).

Figura 52. Concentración de Ceftazidima en nivel 2

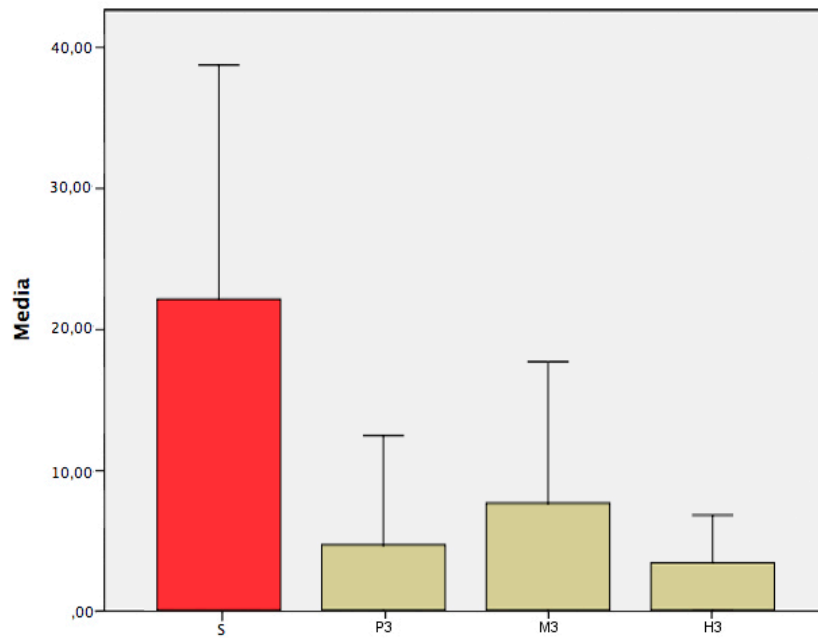


RESULTADOS

En el nivel 3:

- Las distribuciones de S, P3, M3 y H3 son diferentes: $p: 0,002$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P3, M3 y H3 no son diferentes: $p: 0,459$ (ANOVA).

Figura 53. Concentración de Ceftazidima en nivel 3

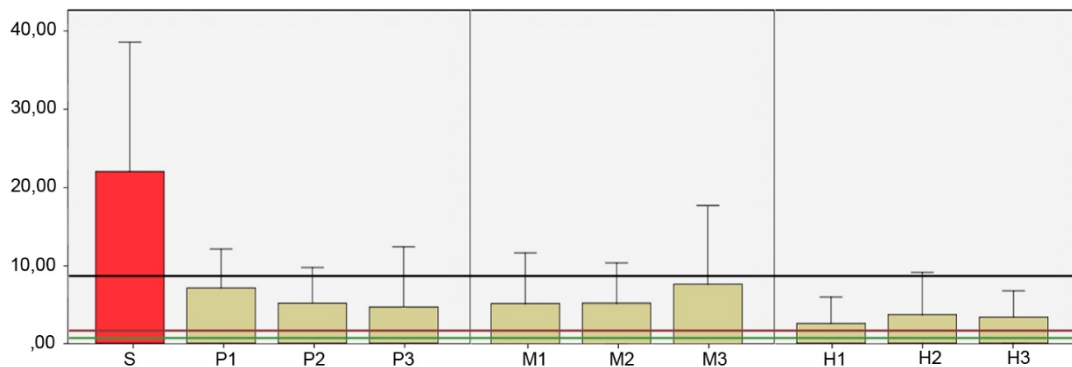


En el nivel 1, la concentración en hueso es inferior a la de piel y músculo, sin que esto ocurra en el resto de niveles.

8.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA

Las concentraciones alcanzadas en los tejidos se encuentran por encima de la CMI de la mayoría de los microorganismos diana, salvo el caso de *Pseudomonas aeruginosa* cuyo punto de corte de CMI varía entre 4 y 8 [219,244].

Figura 54. Relación concentración de Ceftazidima CMI



Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error, la desviación típica. S: suero, P: piel, M: músculo y H: hueso. El número 1, 2 o 3 representa el nivel de perfusión. Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos:

— *P. aeruginosa*.

— *E. cloacae*.

— *E. coli, Klebsiella spp, Serratia spp, M. morgani, P. Mirabilis*

RESULTADOS

En resumen, queda demostrado que la concentración de Ceftazidima en piel disminuye en las zonas más isquémicas, pero esto no se constata en músculo ni hueso. La penetración en hueso en relación con piel y músculo se constata inferior en uno de los 3 niveles. En nuestra serie no se alcanza la CMI de *Pseudomonas aeruginosa* (CMI: 4-8), por lo que no debe emplearse para este microorganismo.

9. MEROPENEM

9.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

Tabla 33. Características basales Meropenem

Nº casos	11
Sexo varón (%)	63,6
Diabetes (%)	81,8
Dislipemia (%)	36,4
HTA (%)	81,8
IRC (%)	45,5
Alcohol (%)	9,1
Tabaco (%)	9,1
EPOC (%)	18,2
Cardiopatía (%)	54,5
ECV (%)	0
Amp. 1ª (%)	36,4
Edad (M y DT)	71,91 (8,13)
IMC (M y DT)	27,11 (4,13)
AC (M y DT)	61,70 (26,21)

RESULTADOS

HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebro vascular, Amp. 1ª: amputación primaria, M: media, DT: desviación típica, IMC: índice de masa corporal, AC: aclaramiento de creatinina.

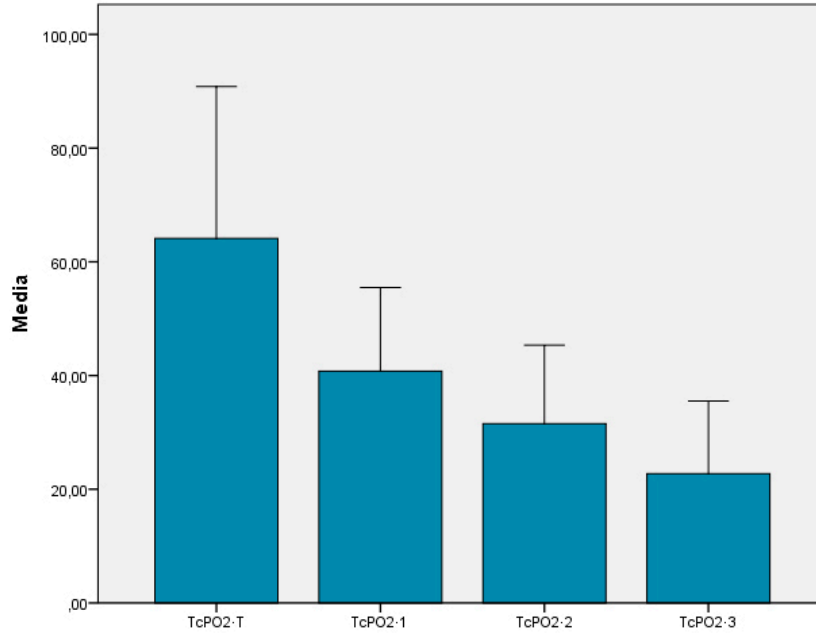
9.2. DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ISQUEMIA

Los siguientes valores de la tabla, representados también en la gráfica demuestran el grado de isquemia de los pacientes de este grupo, con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes niveles [p: 0,000(ANOVA)].

Tabla 34. Oximetría Meropenem

Niveles oximetría	Media (mmHg)	DT
TcPO ₂ ·T	64,11	26,71
TcPO ₂ ·1	40,77	14,70
TcPO ₂ ·2	31,54	13,79
TcPO ₂ ·3	22,75	12,77

Figura 55. TcPO2 en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior del grupo Meropenem



9.3. CONCENTRACIONES DE MEROPENEM

En la tabla 35 se especifican la media y desviación típica (entre paréntesis) de las concentraciones de Meropenem en todos los tejidos y niveles, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ (suero) y $\mu\text{g/g}$ (tejidos). P: piel, M: músculo, H: hueso. 1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión

Tabla 35. Concentraciones Meropenem

Suero	29,25 (24,75)
P1	8,57 (7,08)
P2	8,18 (6,26)
P3	4,72 (3,11)
M1	15,07 (13,97)
M2	9,41 (8,24)
M3	10,48 (8,36)
H1	33,97 (39,90)
H2	31,12 (60,66)
H3	19,21 (20,33)

9.4. ANÁLISIS DE VARIABLES PREDICTORAS

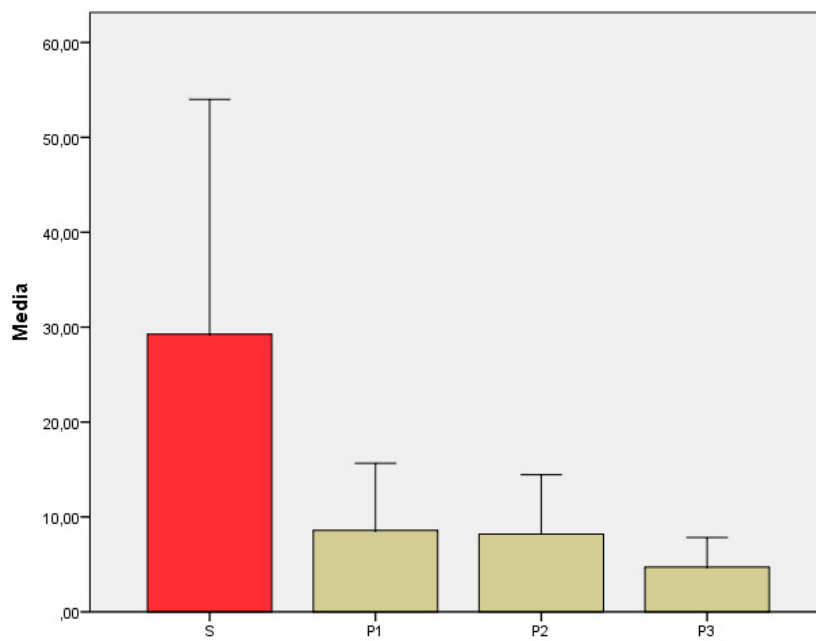
No hay diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de IRC y diabetes y los que no lo son, en cuanto a concentraciones de Meropenem y valores de oximetría.

9.5. DIFUSIÓN TISULAR DE MEROPENEM EN CADA TEJIDO

En piel:

- Las distribuciones de S, P1, P2 y P3 son diferentes: p: 0,008 (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, P2 y P3 no son diferentes: p: 0,266 (ANOVA).

Figura 56. Concentración de Meropenem en piel

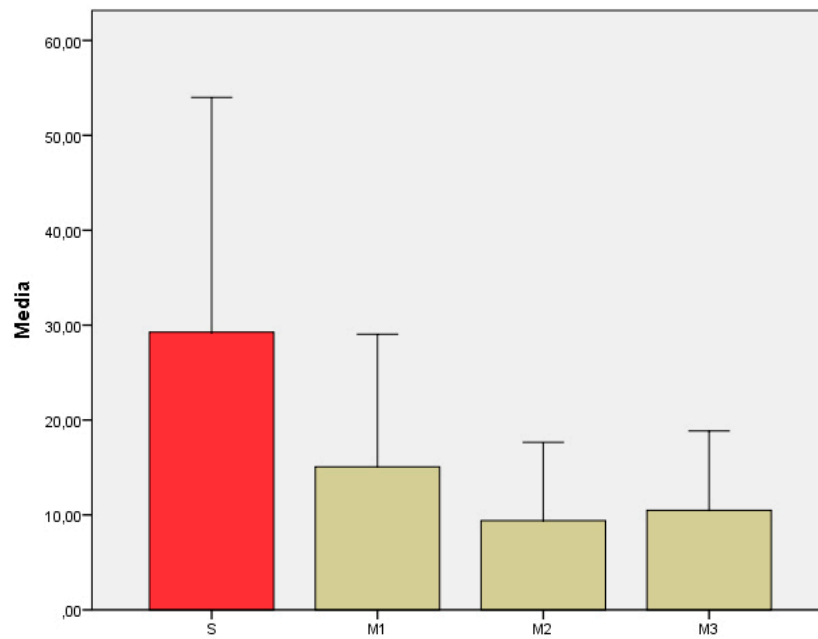


RESULTADOS

En músculo:

- Las distribuciones de S, M1, M2 y M3 son diferentes: p: 0,016 (ANOVA).
- Las distribuciones de M1, M2 y M3 no son diferentes: p: 0,307 (ANOVA).

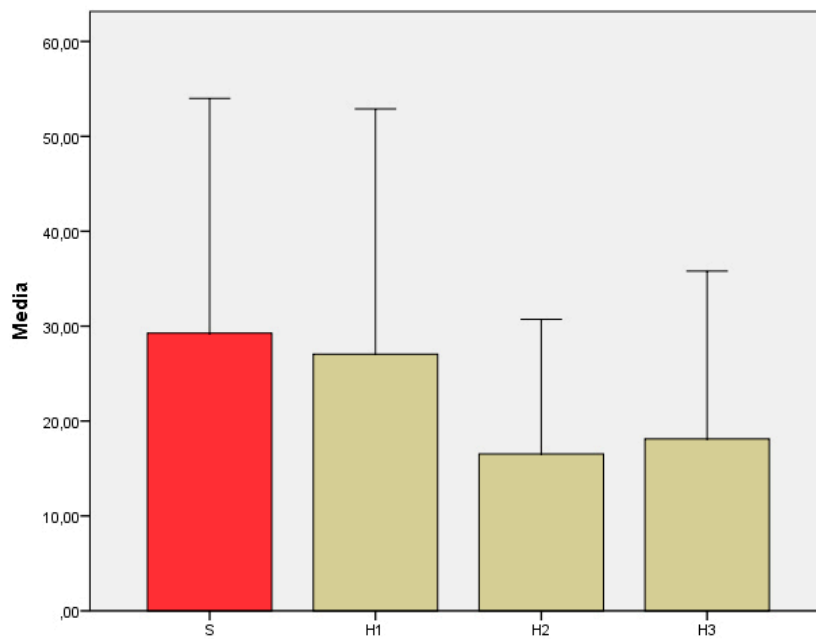
Figura 57. Concentración de Meropenem en músculo



En hueso:

- Las distribuciones de S, H1, H2 y H3 no son diferentes: p: 0,288 (ANOVA).
- Las distribuciones de H1, H2 y H3 no son diferentes: p: 0,695 (ANOVA).

Figura 58. Concentración de Meropenem en hueso



Las concentraciones en piel, músculo y hueso no se modifican a pesar de la disminución de perfusión. A nivel de piel y músculo se alcanza menos concentración que en suero (p: 0,008 y 0,016 respectivamente), perdiéndose esa diferencia en el hueso.

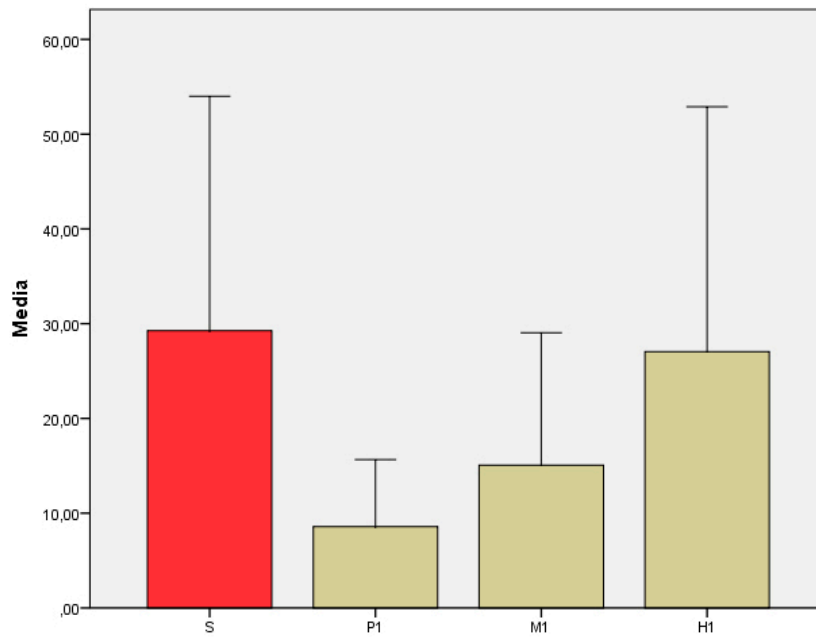
RESULTADOS

9.6. DIFUSIÓN TISULAR DE MEROPENEM EN CADA NIVEL DE PERFUSIÓN

En el nivel 1:

- Las distribuciones de S, P1, M1 y H1 son diferentes: p: 0,010 (ANOVA).
- Las distribuciones de P1, M1 y H1 son diferentes: p: 0,009 (ANOVA).

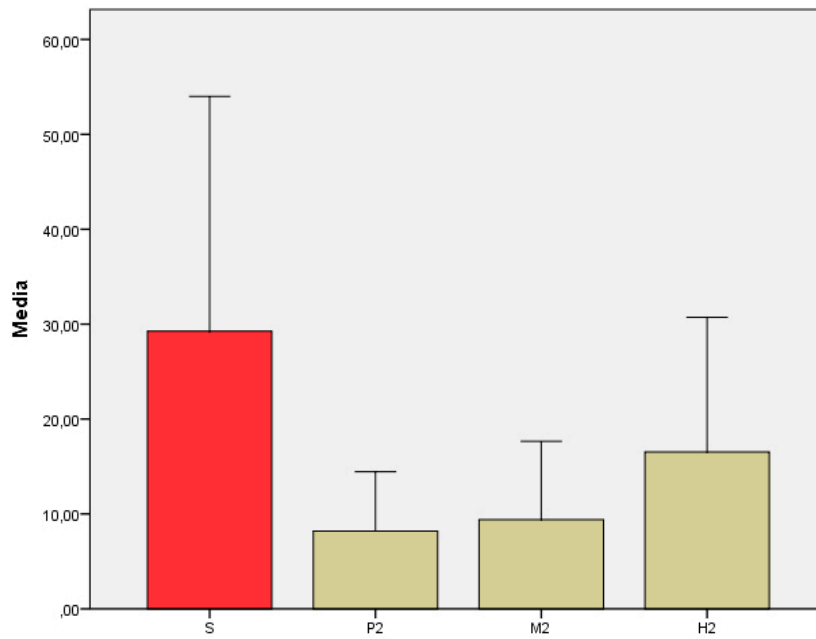
Figura 59. Concentración de Meropenem en nivel 1



En el nivel 2:

- Las distribuciones de S, P2, M2 y H2 son diferentes: $p: 0,011$ (ANOVA).
- Las distribuciones de P2, M2 y H2 no son diferentes: $p: 0,148$ (ANOVA).

Figura 60. Concentración de Meropenem en nivel 2

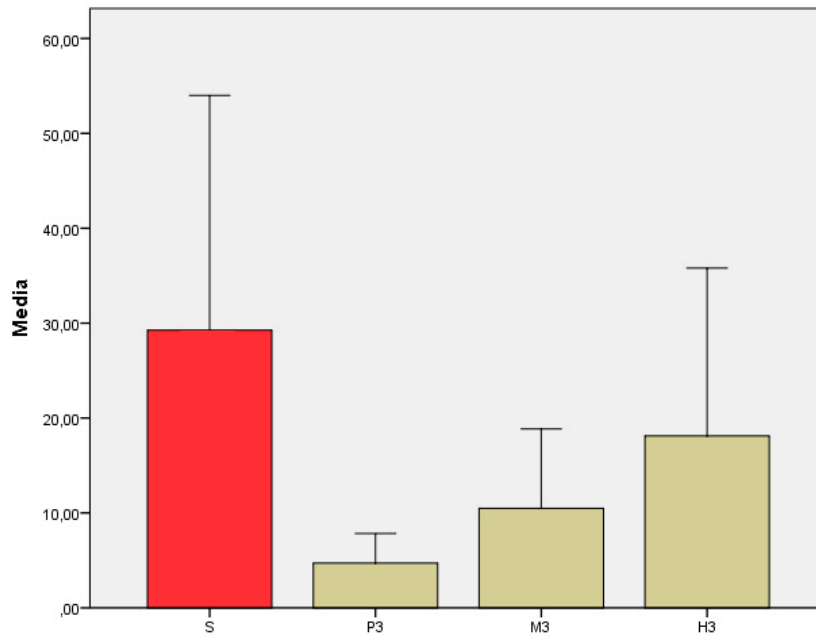


RESULTADOS

En el nivel 3:

- Las distribuciones de S, P3, M3 y H3 son diferentes: p: 0,003 (ANOVA).
- Las distribuciones de P3, M3 y H3 son diferentes: p: 0,029 (ANOVA).

Figura 61. Concentración de Meropenem en nivel 3

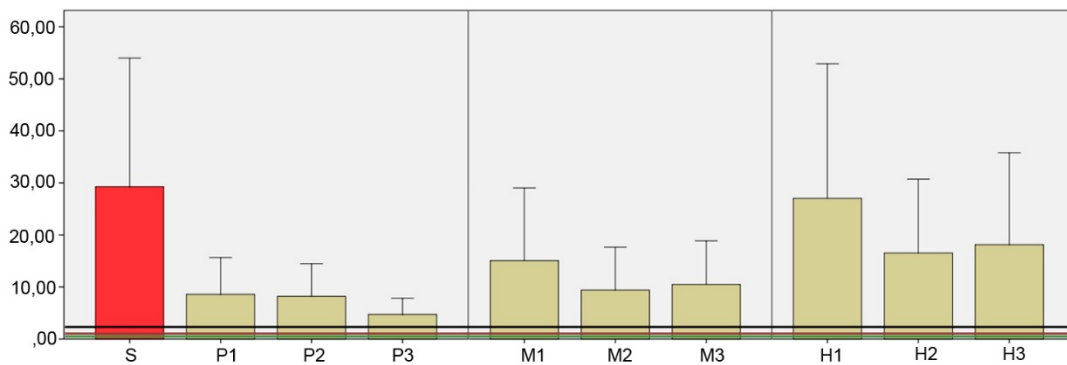


Llama la atención que la concentración en hueso es superior a la que se alcanza en la piel o el músculo, incluso en el nivel de peor perfusión (p: 0,029).

9.7. RELACIÓN CON LA CMI DE LOS MICROORGANISMOS DIANA

Todas las concentraciones determinadas en los tejidos son superiores a la CMI para los microorganismos diana del antibiótico.^{18,19}

Figura 62. Relación concentración de Meropenem CMI



Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error, la desviación típica. S: suero, P: piel, M: músculo y H: hueso. El número 1, 2 o 3 representa el nivel de perfusión. Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos:

— *P. aeruginosa, A. baumannii*

— *B. fragilis, M. morgani, P. mirabilis, Serratia spp.*

— *E. cloacae, E. coli, Klebsiella spp.*

RESULTADOS

Resumiendo, según nuestros resultados si sospechamos que la infección pueda estar causada por *P. aeruginosa*, una excelente alternativa sería el empleo de Meropenem ya que no depende de la perfusión y la concentración que alcanza en hueso es superior a la del resto de tejidos.

10. TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Tabla 36. Tabla resumen de los resultados

ANTIBIÓTICO	¿Disminuye la concentración con la perfusión?	¿Menor penetración en hueso?	¿Supera el punto de corte de la CMI?
CLINDAMICINA	No	No	No (<i>E. faecalis</i> , <i>C. difficile</i> , <i>B. fráglis</i>)
VANCOMICINA	Si (piel)	Si	Si
LINEZOLID	No	Si	Si
LEVOFLOXACINO	Si (piel)	Si	Si
CEFTAZIDIMA	Si (piel)	Si	No (<i>P. aeruginosa</i>)
MEROPENEM	No	No (mayor)	Si

Así, Clindamicina en tejidos isquémicos no alcanza la CMI de algunos anaerobios y cocos gram positivos. La concentración en piel de Vancomicina y Levofloxacino es dependiente de la perfusión, su penetración en hueso es inferior a la del resto de tejidos, aunque se alcanza el punto de corte de la CMI de los microorganismos diana. Ceftazidima es dependiente de la perfusión para la difusión en piel, penetra peor en hueso que en el resto de tejidos y además no sería eficaz en tejidos isquémicos frente a *P. aeruginosa*. Linezolid no se ve influenciado por la perfusión, se detecta menos concentración en hueso, aunque supera el punto de corte de la CMI de los microorganismos diana y Meropenem mantienen su concentración sea cual sea la perfusión y en todos los tejidos.

RESULTADOS

DISCUSIÓN

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La justificación de llevar a cabo este estudio se puede resumir en la alta tasa de amputaciones de la enfermedad arterial periférica, asociada o no a Diabetes Mellitus, y en que siendo el tratamiento antibiótico un pilar fundamental de las infecciones del pie diabético, y aunque se teoriza sobre que la difusión del antibiótico se ve mermada con la disminución del flujo arterial, no se ha estudiado la penetración de los antibióticos en pacientes isquémicos.

1.1. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA.

Los pacientes que debutan en forma de isquemia crítica (1-3%) presentan al año, una tasa de amputación del 30% [3,7], muchos de estos pacientes con lesiones tróficas precisan de tratamiento antibiótico para controlar la infección hasta que son revascularizados.

En este sentido habla un artículo publicado por Joukhadar et al [245], que midió la concentración de Ciprofloxacino en plasma, tejido sano y tejido isquémico, en 10 pacientes que iban a ser sometidos a una angioplastia transluminal percutánea (ATP), antes y después de la misma. Se confirmó que la ATP incrementó de forma significativa la velocidad pico sistólica y el ITB. Antes de la ATP, el área bajo de curva (ABC) de la concentración, fue menor en el tejido isquémico que en el tejido sano (p: 0,03), perdiéndose esta diferencia tras la ATP. Concluye que la mejora del flujo arterial en la extremidad afecta se asocia con mayores tasas de curación de las infecciones de tejidos blandos en estos pacientes.

De aquí deriva la importancia de investigar qué antibióticos son los más afectados por la perfusión de los tejidos, para ofrecer el mejor tratamiento disponible a los pacientes con isquemia de miembros.

1.2. ESTUDIO DE LAS VARIABLES PREDICTORAS: DIABETES MELLITUS E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Los factores que predicen la necesidad de amputación en pacientes con isquemia de miembros son la presencia de úlceras, la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, un estado funcional disminuido y la diabetes. Los pacientes con diabetes tienen 10 veces más riesgo de amputación que la población general [229].

Ante estos datos, hemos tenido en cuenta estas dos variables (diabetes e IRC) para comprobar si en nuestra serie de pacientes con isquemia crítica, los diabéticos o los insuficientes renales, presentaban menor concentración de antibióticos en los tejidos, y no hemos encontrado diferencias para la mayoría de los antibióticos. Solo en el caso de Levofloxacino se detectó menor concentración en la piel y a un solo nivel (P1) en diabéticos. Por tanto, a la vista de nuestros resultados no podríamos concluir que el peor pronóstico de estos pacientes se deba a la menor concentración de antibióticos alcanzada.

1.3. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO.

La Diabetes Mellitus tiene una elevada prevalencia (6% de la población, más un porcentaje similar que no están diagnosticados) [98]. En los mayores de 65 años aumenta la prevalencia hasta el 11% [99]. La úlcera en el pie es una de las complicaciones más frecuentes (15% de los casos) [101-103]. Las infecciones del pie son la causa más frecuente

de hospitalización de los diabéticos (25%), con estancias prolongadas [102]. La diabetes es la causa más frecuente de amputación de la extremidad inferior en Europa y EE.UU [107]. La supervivencia de los pacientes diabéticos amputados es significativamente peor que la del resto de la población y aun menor, si han sufrido otra amputación previa, empeorando el pronóstico conforme más proximal es el nivel de la misma [102, 113,114].

Las úlceras en pacientes diabéticos se acompañan de isquemia (49%), de infección (58%) o ambas (31%)³, lo que agrava el proceso incrementando el riesgo de amputación y de mortalidad de estos pacientes [106].

Como se quiere demostrar con estos datos, la diabetes es una enfermedad muy prevalente y una de las complicaciones mas frecuente es la infección de una úlcera. Además, en un porcentaje importante se asocia a isquemia de miembros. Por tanto, también aquí es importante conocer qué antibióticos penetran mejor en tejidos isquémicos, para disminuir el riesgo de amputación y la supervivencia.

Además del aspecto clínico y de pronóstico para el paciente, también cabe destacar el importante gasto económico que supone esta enfermedad. Los costes derivados de las úlceras e infecciones del pie diabético se calculan entre 4.500 y 28.000 dólares por episodio ulceroso, a los 2 años del diagnóstico. Supone una media de 5.000 dólares por paciente y año [246].

A pesar de que el tiempo de hospitalización de una amputación ha disminuido en los último años, los costes totales siguen siendo muy elevados, entre 20.000 y 40.000 dólares, en función del nivel de la amputación, la estancia o las comorbilidades del paciente [102,247].

DISCUSIÓN

En Europa, los datos económicos calculados en un estudio multicéntrico con 821 pacientes diabéticos con úlceras en pie, incluidos para el análisis económico, son igualmente elevados [248]. Los mayores costes derivan de la hospitalización, los antibióticos, la amputación y otras cirugías. Como es lógico, los costes se incrementan con la severidad del proceso y el coste total por paciente es 4 veces mayor para los pacientes que al ingreso presentan infección y EAP frente a los que no presentan ninguna de estas complicaciones. El coste total (costes directos e indirectos) medio por paciente es de 10.091 euros. En el caso de pacientes con infección y EAP asciende hasta 16.835 euros. Los costes por paciente, si no se ha producido la curación de la lesión al año es de 20.064 euros y si se ha producido una amputación mayor, el coste por paciente es de 25.222 euros. Por tanto, maximizar las posibilidades de curación, usando el antibiótico más adecuado para estos pacientes, supondrá un ahorro económico importante.

1.4. TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS.

La osteomielitis suele ser secundaria a la extensión por contigüidad de infecciones de piel y parte blandas [231] y acontece en el 20-60% de las ulceraciones del pie diabético [232], empeorando el pronóstico al aumentar el riesgo de amputación mayor [233].

De ahí la importancia no solo de conocer los antibióticos que mejor difunden cuando hay un déficit de perfusión, sino específicamente en hueso isquémico.

En nuestros objetivos secundarios incluimos determinar si la penetración de antibióticos en todos los tejidos, incluyendo el hueso, era adecuada. Hemos podido comprobar como para la mayoría de los antibióticos, en el hueso es donde peor difunde el antibiótico a excepción de Clindamicina, con la que no se encuentran diferencias

estadísticamente significativas con la penetración en el resto de tejidos, y de Meropenem en el que se demuestra más concentración del antibiótico en hueso, que en el resto de tejidos.

1.5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

En las guías de práctica clínica sobre pie diabético, la elección del antibiótico y la necesidad de cirugía de desbridamiento se basa en la gravedad de la infección: leves, moderadas o graves, que basan la elección del antibiótico en la vía de administración y el espectro microbiológico que cubren [146,234,235].

Ahora sabemos que en las condiciones de isquemia de nuestros pacientes, estas pautas no serían válidas en todos los casos, ya que a pesar del espectro del antibiótico y de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, también la perfusión tisular juega un papel importante para alcanzar la CMI del microorganismo.

2. JUSTIFICACIÓN DEL MODELO

2.1. OXIMETRÍA

En base al objetivo principal de este estudio, que es valorar si la penetración de los antibióticos se ve influenciada por la perfusión tisular disminuida en pacientes con isquemia de miembros, reduciendo la concentración alcanzada en los tejidos por debajo de la CMI, hemos determinado el grado de isquemia de nuestros pacientes, así como los 3 niveles de perfusión, mediante oximetría. Nos ha parecido el método más apropiado por las razones que se enumeran a continuación:

DISCUSIÓN

1. Es un método aceptado para determinar el nivel de amputación de las extremidades inferiores: existe una asociación estadísticamente significativa entre el valor de TcPO₂ y el riesgo de complicación del muñón de amputación. Con más de 40 mmHg las probabilidades de curación no se ven disminuidas [172].
2. Es un método aceptado para predecir la curación de heridas y el riesgo de amputación. En las infecciones del pie diabético, la ausencia de pulsos distales se ha establecido como factor de riesgo independiente de imposibilidad de curación [249]. El examen físico que incluye palpación de pulsos distales, es la primera exploración para identificar pacientes con enfermedad arterial oclusiva, aunque existe una variabilidad inter e intraobservador importante y el ITB puede no ser valorable en pacientes diabéticos [250]. Sin embargo, la TcPO₂ tiene un valor predictivo positivo mayor que la medición de presiones arteriales o el índice dedo/brazo o tobillo/brazo para predecir la probabilidad de curación [174,198].

Recientemente se ha postulado que la microcirculación en el pie diabético no tiene porque estar alterada cuando lo está la macrocirculación. Por lo tanto, es posible, que aun en presencia de enfermedad arterial oclusiva, la perfusión de oxígeno sea suficiente para garantizar la curación [251]. Por tanto, la oximetría es recomendada como una prueba no invasiva, reproducible inter e intraobservador y sensible para cuantificar la presión de oxígeno en la dermis en un área determinada de la piel, y poder predecir la probabilidad de curación y el riesgo de amputación [252,253].

Nuevamente el valor de 40 mmHg parece ser el más aceptado como valor límite para predecir curación de heridas y por tanto, evitar la amputación [107,199,201,254].

3. Es un método aceptado para detectar isquemia crítica: El valor definido por la TASC y la TASC II para definir la isquemia crítica es una TcPO₂ por debajo de 30 mmHg [3,40,172]. Las presiones arteriales en tobillo y dedo son difícilmente evaluables en diabéticos con isquemia crítica y/o úlceras. En ellos, los vasos tibiales son poco compresibles debido a la calcificación arterial en su capa media [255,256]. Como consecuencia de esto, la presión en tobillo puede no ser evaluable en el 50% de diabéticos con isquemia crítica y/o úlceras [257]. Además, la presencia de una úlcera o gangrena en un dedo, frecuente en diabéticos, impide también la medida de presión en dedo, en un porcentaje aun mayor que la medida de la presión en tobillo [258,259]. A diferencia de las medidas de presión en tobillo y dedo, la oximetría transcutánea en el dorso del pie es fácilmente evaluable en todos los pacientes diabéticos, siendo el parámetro más útil y suficiente para definir el grado de isquemia de este grupo de pacientes [174,197,254,]. Además, Faglia et al. [254] comprueban que las medidas de presión en muchos casos no concuerdan con las medidas de la oximetría. Así, un gran número de pacientes con presión en tobillo mayor de 70 mmHg mostraron angiográficamente oclusión arterial con presión transcutánea de oxígeno menor de 50 mmHg. Por tanto, en pacientes diabéticos con dolor de reposo y lesiones en el pie, es fundamental medir la TcPO₂ para el diagnóstico

de isquemia crítica. Esto debe ser así no solo cuando la presión en tobillo no puede ser evaluada, sino también cuando es mayor de 70 mmHg.

Por todo lo expuesto podemos considerar la medición de la presión transcutánea de oxígeno, un método apropiado para llevar a cabo nuestro objetivo, siendo reproducible, no invasivo y aplicable a todo tipo de pacientes, a diferencia de la clínica que es subjetiva, los pulsos que no son siempre evaluables y el ITB que es poco fiable en los diabéticos por la calcinosis.

Sin embargo, podemos considerar una limitación del estudio, que la TcPO₂ es una medida de la presión de oxígeno en la piel, extrapolando que la perfusión del musculo y del hueso se correlacionan con dicho valor.

2.2. ELECCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS.

Hemos analizado estos 6 antibióticos (Clindamicina, Vancomicina, Linezolid, Levofloxacino, Ceftazidima y Meropenem) porque son los más utilizados en nuestra Unidad, por la microbiología que se asocia a las infecciones de nuestra población al ingreso, que ha sido motivo de una reciente publicación de nuestro Grupo [260]. El objetivo de este trabajo fue establecer si la microbiología o las clasificaciones de TEXAS, PEDIS y Wagner, predicen amputación en los pacientes con infecciones de pie diabético que ingresan en nuestro servicio.

Es un estudio prospectivo de 250 pacientes. Al ingreso se determinó la clasificación de riesgo según las 3 escalas comentadas y se tomaron muestras de tejido de la úlcera para cultivo.

Los resultados que obtuvimos fueron los siguientes:

- 131 pacientes (52%) presentaban infección monomicrobiana.
- *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente (76 pacientes, 30%), siendo resistente a meticilina en 26% (20/76).
- *Escherichia coli* y *Enterobacter faecalis* fueron el segundo y tercer patógenos en frecuencia respectivamente.
- 209 pacientes (85%) precisaron una amputación, siendo mayor en 25 pacientes (10%).
- Los predictores de amputación menor fueron: presencia de osteomielitis y localización de la herida en el antepie. La elevación de Proteína C Reactiva (PCR) fue predictor de amputación mayor. La infección por *E. coli* se asoció de forma estadísticamente significativa con amputación mayor en el análisis univariante, pero falló como predictor de amputación mayor en el análisis multivariante. Un ITB bajo, también es predictor de amputación mayor en el seguimiento.
- En el estudio microbiológico detectamos que el 74% de los gram-positivos fueron sensibles a quinolonas y un 98% a vancomicina.
- De los gram-negativos un 90% fueron sensibles a Cefotaxima y el 95% a Carbapenémicos.

En resumen, se vuelve a poner de manifiesto la importancia de la isquemia como predictor, en este caso, de amputación mayor en el seguimiento.

Otra parte importante de este artículo es el estudio de la microbiología de nuestra región que nos permite ajustar el protocolo de antibióticos empíricos. En nuestra cohorte la combinación de Vancomicina y Carbapenem cubriría la mayoría de los microorganismos involucrados en la infección del pie diabético, pero decidimos usar la combinación de

DISCUSIÓN

Levofloxacino más Clindamicina para las infecciones leves y moderadas ya que cubren la mayoría de los patógenos y además pueden administrarse v.o. o i.v. y reservamos la combinación de Vancomicina más Meropenem para las infecciones graves donde queremos disminuir al máximo las posibilidades de que algún microorganismos no sea sensible a la pauta . En caso de IRC, sustituimos la Vancomicina por Linezolid.

2.3. TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño mínimo muestral se estableció a priori, en función de los resultados de otros estudios pilotos previos. Se estableció a 6 casos como mínimo por grupo. Con un tamaño muestral entre 6 y 10 individuos se obvia el sesgo de la variabilidad biológica. Se especifica en la tabla 36.

Tabla 17. Tamaño muestral

ANTIBIOTICO	Nº CASOS
Clindamicina	6
Vancomicina	9
Linezolid	8
Levofloxacino	18
Ceftazidima	9
Meropenem	11

2.4. MÉTODO.

Nuestro modelo es en vivo y es un modelo válido y novedoso . Podemos destacar varias características que justifican estas afirmaciones:

- Nos ha permitido tener como control al propio paciente: Por un lado, la concentración de los antibióticos en suero, nos ha servido como control de la determinada en los tejidos. Sin embargo, no es posible la determinación de sangre en tejidos, que hubiera sido el control ideal. Por otro lado, se han evaluado 3 tejidos diferentes en cada paciente (piel, músculo y hueso) en 3 niveles distintos de perfusión. El control de las determinaciones de perfusión en el miembro inferior, es la TcPO₂ en tórax. Se obtienen muestras de tejido de 3 zonas con diferente perfusión que ha sido medida previamente y no correlacionamos una sola determinación de la perfusión en miembro inferior, con las concentraciones de diferentes zonas.
- Las muestras no se obtienen en isquemia sino que todas las biopsias se toman antes de proceder a la amputación. El tomar las muestras una vez amputado el miembro supone que se ha ligado el paquete vascular, cesando el flujo arterial de forma brusca en toda la extremidad, lo que produce cambios metabólicos en los tejidos (muerte celular), que pueden alterar las concentraciones de los antibióticos.
- Se estudian antibióticos en fase de equilibrio y no dosis única preoperatoria. Todos los pacientes habían recibido al menos 4 dosis previas del antibiótico de estudio, de esta manera se evita que podamos infraestimar la penetración del antibiótico en un tejido, si por ejemplo, existe un retraso en alcanzar el equilibrio plasma-tejido por diversos factores que se han estudiado como la inflamación, diabetes, déficit de perfusión o la propia farmacocinética del antibiótico.

DISCUSIÓN

- Como veremos más adelante la mayoría de los trabajos que han estudiado la penetración de diversos antibióticos en tejidos, lo han hecho mediante un catéter de microdiálisis, esto les ha permitido la toma de muestras seriadas y el realizar un estudio de la farmacocinética y farmacodinámica. En nuestro caso se han realizado biopsias de tejido. En el caso de las biopsias, los antibióticos son extraídos del tejido homogeneizado tras la compresión de células, matriz extracelular y fluido del espacio extracelular, mientras que, la microdiálisis permite la determinación del antibiótico en el fluido del espacio intersticial [261-263]. Para los fármacos que se acumulan intracelularmente el método de la biopsia puede sobreestimar la concentración de fármaco efectiva en el fluido del espacio intersticial, que representa el sitio anatómico de la mayoría de las infecciones bacterianas [264]. Además, en caso de biopsias solo se detecta la concentración total del antibiótico en estudio, mientras que con la técnica de microdiálisis se detecta la fracción libre que es la farmacológicamente activa [262]. La reacción inflamatoria puede alterar la unión a proteínas del antibiótico haciendo que la concentración de la fracción libre en el sitio de infección sea difícil de predecir. Por esto la medida de la fracción libre en los tejidos proporciona la información más valiosa sobre la concentración de fármaco efectivo en el sitio de infección.
- No existe método validado para medir el pH en tejidos: se conoce que la actividad de determinados antibióticos puede verse modificada por el pH del tejido [265]. No ha sido posible controlar esta variable por no existir un método válido de medición del pH en tejido, aunque pensamos que no debe estar alterado en nuestros pacientes

ya que la cronicidad en la que se ha instaurado la isquemia, habrá producido la adaptación metabólica de los tejidos y la amputación tampoco se realiza en isquemia.

Pocos trabajos han evaluado la perfusión de los antibióticos en tejidos isquémicos, y prácticamente todos han estudiado las cefalosporinas de tercera generación. Así Raymakers JT, publicó dos trabajos en 1998 y 2001. En el primero de ellos [266], estudió la penetración de Cef tazidima en huesos del pie con isquemia grave. Los 10 pacientes recibieron 2 g de Cef tazidima i.v. 30 minutos antes de realizar la amputación de miembro inferior por isquemia crónica estadio IV de Fontaine. El grado de isquemia fue determinado midiendo las presiones arteriales en tobillo y primer dedo. Las concentraciones del hueso y el plasma fueron determinadas por HPLC. Las muestras de sangre se extrajeron en el momento de la amputación y las biopsias de diferentes partes del miembro inferior (primer dedo, primer metatarsiano, quinto metatarsiano, hueso navicular, maléolo interno y tibia) se tomaron una vez amputado. La concentración media en la parte más proximal del pie (hueso navicular y maléolo interno), 4,8 $\mu\text{g/g}$, es superior a la alcanzada en la zona más distal del pie (primer dedo, primer y quinto metatarsiano), 3,1 $\mu\text{g/g}$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p menor de 0,02), comprobándose que en la zona más distal y por tanto, con peor perfusión, la penetración de Cef tazidima en hueso es menor.

En la mayoría de las muestras de hueso (más del 90%), obtenidas de las zonas con gangrena, la concentración fue mayor de 1,8 $\mu\text{g/g}$, por esto concluye que aunque la isquemia pueda afectar a la penetración de Cef tazidima en hueso, se detectan concentraciones relativamente altas en hueso isquémico.

DISCUSIÓN

Las diferencias más importantes respecto a nuestro modelo son que el antibiótico estudiado (Ceftazidima), no se encuentra en estado de equilibrio y que la determinación del grado de isquemia se realiza mediante medición de presiones arteriales en tobillo y primer dedo.

En el trabajo de Raymaker del año 2001 [154], se estableció un protocolo de estudio en 16 pacientes con isquemia crónica, en el que trataron de comprobar los determinantes de la difusión tisular de la Ceftazidima, encontrando que el principal era el grado de isquemia, no viéndose influenciada por la existencia o no de diabetes. Los pacientes recibieron un bolo i.v. de 2 g de Ceftazidima 30 minutos antes de la amputación del miembro inferior por isquemia grave (en 12 pacientes en combinación con infección). La perfusión en la piel ($TcPO_2$) se determinó mediante oximetría en el dorso del pie. Después de la amputación, se realizaron las biopsias de piel y hueso de primer dedo, primer metatarsiano, quinto metatarsiano, hueso navicular, maléolo interno y tibia. Además se tomó biopsia del músculo a nivel de la tibia proximal. Se evitaron zonas con gangrena. Las concentraciones se determinaron con HPLC.

El nivel medio en plasma fue de 67,8 $\mu\text{g/g}$, sin que este nivel difiera entre los pacientes diabéticos y los que no lo son. Tampoco se encuentran diferencias en los niveles de concentración en piel, músculo ni hueso en los diabéticos.

La concentración del hueso en la parte proximal del pie fue mayor que en la distal y que la tibia ($p < 0,01$). Además, el análisis de regresión múltiple mostró que $TcPO_2$ fue el mayor determinante de la concentración en piel y hueso. Las concentraciones medidas en músculo y hueso fueron marcadamente inferiores que las de la piel.

Al igual que en primer artículo concluye que el primer determinante de la concentración de Ceftazidima es la perfusión y que la penetración en hueso es inferior a la del resto de tejidos. El protocolo que sigue en este segundo estudio es similar al primero, la Ceftazidima se administra a los pacientes como dosis única, aunque en este caso la perfusión se determinó con una única medición de la TcPO₂ en el dorso del pie. Confirma que son pacientes isquémicos, pero no hay una medida de la perfusión en cada zona de donde toma las muestras por lo que no podemos afirmar que las diferencias de concentración se deban a la perfusión, ya que no conocemos la perfusión de todas las zonas. Asume que las zonas más distales serán las peor perfundidas, pero de hecho en la tibia detecta niveles inferiores a la zona proximal del pie.

Kerin et al. [267] en otro trabajo, concluye que la penetración de Metronidazol y Cefradina en tejidos isquémicos alcanza el nivel de la CMI-50 para la mayoría de los microorganismos y que el grado de isquemia no altera dichas concentraciones. En este trabajo se incluyen 11 pacientes que requerían amputación mayor por dolor en reposo incoercible o gangrena. Algunos habían sido previamente revascularizados. El grado de isquemia se mide preoperatoriamente mediante ILBF (isotope limb blood flow) escintigrafía. Todos los pacientes presentaban flujo arterial por debajo de los 2,5 ml/100 ml (lo normal es que sea mayor de 10ml/100ml) [268]. En la inducción anestésica se administraba un bolo de Cefradina, seguido de una infusión rápida de Metronidazol. Se extrajeron muestras de sangre a los 0, 10, 30 y 60 minutos de la administración y en el momento de la amputación. De la pierna amputada se tomaron biopsias de músculo y grasa del lugar de la amputación y de 3 zonas más distales. Los valores medios de ambos antibióticos en músculo distal superan la MIC-50 para la mayoría de los microorganismos

DISCUSIÓN

implicados en cirugía vascular. Los valores de IBFL no se correlacionaba con las concentraciones.

Aunque el autor concluye que no hay correlación con la perfusión medida con IBLF, aporta una tabla donde podemos comprobar cómo la media de la concentración tanto el músculo como la grasa es mayor en el lugar de la amputación que en las zonas distales (presumiblemente con mayor grado de isquemia), aunque no conocemos si estas diferencias fueron o no estadísticamente significativas.

Al igual que en los 2 artículos de Raymakers, Kerin correlaciona una sola determinación de la perfusión en el miembro inferior (en el caso de Raymakers TcPO₂ en el dorso del pie y en caso de Kerin la determinación del flujo arterial con escintigrafía), con las concentraciones alcanzadas en diferentes niveles. En nuestro trabajo hemos determinado 3 niveles y exactamente de ellos se han obtenido las muestras, pudiendo obtener datos más precisos.

Otro trabajo sobre Fleroxacino en tejidos isquémicos (hueso, grasa, músculo y tendón), tras administrar una dosis de 400 mg i.v., concluye que la concentración es similar en tejidos isquémicos y en los que no lo son. Sin embargo, las máximas concentraciones medidas, no superan la CMI de patógenos relevantes por lo que proponen aumentar la dosis para profilaxis preoperatoria [269].

Otra diferencia de estos trabajos respecto al nuestro, es que las determinaciones se han realizado después de una única dosis del antibiótico. En nuestro estudio todos los pacientes habían recibido más de 4 dosis del antibiótico en estudio para alcanzar el estado de equilibrio y otra diferencia con nuestro estudio es que en los que hay publicados hasta el momento, las muestras de tejidos se tomaban una vez amputada la pierna, es decir, en

isquemia hasta la biopsia. En nuestro estudio, todas las muestras de tejidos se obtuvieron antes de realizar la amputación, por lo que los resultados obtenidos son se ven falseados por los procesos de muerte celular que se inician al cesar por completo el aporte sanguíneo a la extremidad.

Jonsson et al. [270] recientemente han analizado la penetración de Cloxacilina en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores tras una dosis única de 400 mg. Incluyó 8 pacientes con isquemia crítica y 3 voluntarios sanos. Las muestras de tejido se obtuvieron mediante un catéter de microdiálisis de piel y músculo de la pantorrilla y tórax de todos los pacientes. Puede realizar un análisis farmacocinético porque toman muestras seriadas y concluyen que la penetración de Cloxacilina en pacientes con isquemia crítica no difiere de la de los voluntarios sanos, no siendo por tanto, el flujo arterial una limitación a la difusión de Cloxacilina. En este caso, a parte de las diferencias ya comentadas para los otros artículos, de dosis única y que no se mide el grado isquemia, la toma de muestras se realiza por la técnica de microdiálisis que tiene la ventaja de poder adquirir muestras seriadas y poder llevar a cabo un estudio de la farmacocinética.

2.5. HPLC

Todas las muestras se han analizado con HPLC para determinar la concentración de antibióticos en suero, piel, músculo y hueso siguiendo protocolos bien establecidos en la bibliografía [238-242]. Todos los estudios pilotos previos han usado esta prueba para dichas determinaciones de antibióticos.

3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

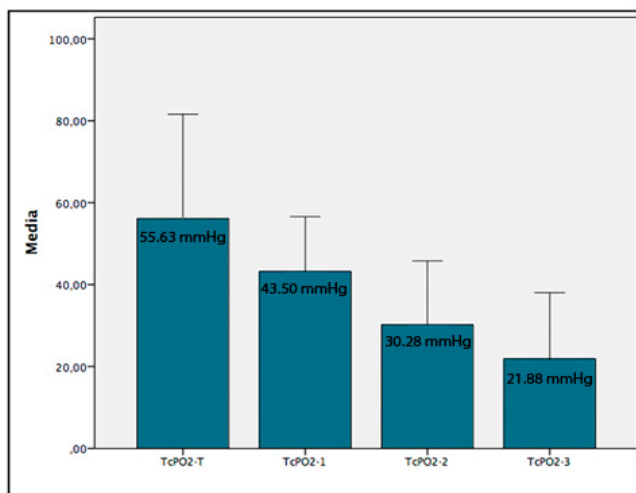
3.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA OXIMETRÍA

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un déficit de perfusión por isquemia crónica de miembros inferiores como se demuestra en la Figura 63 (las columnas representan la media de la TcPO₂ en mmHg y las barras de error, la desviación típica).

La TcPO₂ en tórax es de media (DT) 55,63 mmHg +/- 25,52. La media en los niveles 1, 2 y 3 es 43,50 mmHg +/- 13,46, 30,28 mmHg +/- 15,46 y 21,88 mmHg +/- 16,13 respectivamente.

Estos hallazgos han sido constantes en todos los grupos de antibióticos.

Figura 63. TcPO₂ en tórax y niveles 1, 2 y 3 en miembro inferior



Como vimos, el valor normal en pie era de 50 mmHg [172], siendo de media en nuestra serie de 21 mmHg. Por debajo de 30 mmHg era el valor definitorio de isquemia crítica considerado por la TASC [40], que cumplen también nuestro pacientes.

En el nivel 1, el más proximal y en el que se realiza la amputación, aunque hipóxico, supera el límite de 40 mmHg considerado por la mayoría de los autores como predictor de curación.

3.2. CLINDAMICINA

Respecto al comportamiento de Clindamicina en nuestro trabajo, se ha podido comprobar que la concentración en los tejidos no depende de la perfusión y que la difusión es similar en piel, músculo y hueso. Sin embargo, las concentraciones alcanzadas no serían eficaces para todos los microorganismos, en concreto para el *Enterococcus faecalis* y *Clostridium difficile* y para algunas cepas de *Bacteroides fragilis*.

No hay estudios sobre la penetración de Clindamicina en tejidos isquémicos.

Hay trabajos que avalan su uso en infecciones osteoarticulares [271-273] porque tiene una buena difusión en hueso, amplio espectro microbiológico y posibilidad de vía oral, alcanzando la curación en un número significativo de pacientes.

Posteriormente se han publicado 2 trabajos que plantean un cambio de posología para el tratamiento de la osteomielitis, estudiando las características farmacocinéticas de Clindamicina. El primero de ellos Zeller et al. [274] plantea el tratamiento con una infusión continua de Clindamicina, consiguiendo mejores tasas de curación que las obtenidas en los anteriores trabajos con infusión intermitente de 20 a 30 mg /kg /día. Sin embargo todos son estudios retrospectivos, por lo que no podemos afirmar que un régimen sea mejor que otro sin un ensayo clínico randomizado. Se decidió emplear la perfusión continua porque la actividad de Clindamicina es tiempo dependiente [275]. Consideraron que los niveles óptimos de Clindamicina que debían de alcanzarse en suero, para el tratamiento eficaz de infecciones por *S. aureus* eran de 5 a 8 mg/L, teniendo en cuenta que:

DISCUSIÓN

- La CMI de diferentes cepas de *S. aureus* es 0,1 mg/L y la mínima concentración bactericida de 32 mg/L.
- La penetración en hueso de Clindamicina previamente publicada es de 30-50% [276].
- Para determinar la eficacia de Clindamicina, el ratio Concentración en hueso/CMI debe ser 5 [275].

Las conclusiones que sacan es que la infusión continua de Clindamicina es una alternativa válida para el tratamiento de las infecciones osteoarticulares porque se alcanzan en suero los niveles que han considerado óptimos.

En este mismo sentido, Bouazza et al. [277] concluyen que la dosis de 600 mg cada 8 horas debería incrementarse a 900 mg cada 8 horas para pacientes que pesen más de 75 kg, ya que el aclaramiento de Clindamicina se incrementa con el peso corporal. Según este trabajo los niveles óptimos que deben alcanzarse en suero es 2 mg/L.

Dos mg/L para Bouazza o 5-8 mg /L para Zeller es la concentración en suero que ellos marcan como objetivo para tratar eficazmente la osteomielitis y en función de ellas, recomiendan aumentar la dosis o utilizar la perfusión continua, respectivamente. En nuestro estudio la concentración media en suero fue de 3,83 pudiéndose por tanto, esperar que la concentración en hueso fuera 5 veces la CMI de *S. aureus*. Ahora bien, nosotros contamos con la concentración exacta del hueso, comprobando como la penetración en hueso isquémico cae en el nivel más distal hasta el 19,58 % (32,1 % en H1). Aún ahí la concentración detectada es de 0,75 mg/L, que sería más de 5 veces la CMI de *S. aureus*.

Los estudios comentados hasta el momento sobre Clindamicina, son exclusivamente en pacientes con infecciones osteoarticulares secundarias a cirugía ortopédica o a traumatismos. La mayoría de estos pacientes no son diabéticos y la perfusión está intacta.

Solo Duckworth ha estudiado la penetración de Clindamicina en infecciones de pie diabético [276]. Recoge 11 muestras de tejido de 4 pacientes y suero de los 4, en el momento de la amputación. Hace biopsias de hueso, musculo y grasa. Las dosis que recibieron los pacientes previas a la cirugía son dispares, desde 600 a 900 mg cada 8 horas o dosis única. Tampoco hay uniformidad en el tiempo desde la última dosis de Clindamicina y la toma de las muestras. Las concentraciones más altas que detecta en hueso es 2,8 mg/Kg, en músculo detectó 2,4 mg/kg y 1,3 mg/kg en grasa. La concentración más alta en suero fue 11,1 mg/L. Las concentraciones más altas en hueso corresponden al paciente que mayor concentración de antibiótico presentaba en suero (había recibido una única dosis una hora antes de la cirugía, en el resto la última dosis se había administrado al menos 5 horas antes). La ratio concentración tejido-suero variaba de 0,01-0,73 y fue mayor en los dos pacientes que habían recibido 4 dosis previas de Clindamicina frente a los dos pacientes que habían recibido 2 y 1. Aunque hace referencia a la posibilidad de isquemia asociada en estos pacientes diabéticos, no estudia la perfusión con ninguna técnica diagnóstica y concluye que Clindamicina penetra en tejidos blandos y huesos infectado de pacientes diabéticos y que alcanza concentraciones que alcanzan la CMI de los microorganismos responsables de dichas infecciones, estando presente en las muestras hasta 5 horas después de la última administración. Las conclusiones que obtiene son poco consistentes por las escasas muestras y sobre todo por la falta de uniformidad en la administración del antibiótico.

Las guías de práctica clínica proponen el uso de Clindamicina en las infecciones leves o moderadas-leves por su probada eficacia clínica en ensayos clínicos en las infecciones del pie diabético [146,234]. Incluso de forma más específica se indica para

DISCUSIÓN

infecciones moderadas o graves que asocien isquemia, necrosis o gas, asociado a una cefalosporina de tercera generación [235]. En base a nuestros resultados, las concentraciones alcanzadas podrían ser insuficientes en algunas infecciones. En el caso de tejidos isquémicos deberíamos evitar su uso si sospechamos infección por los microorganismos citados (*E. faecalis* y *C. difficile* y para algunas cepas de *B. fragilis*).

Posterior a estas guías se ha evaluado la pauta de tratamiento empírico ampliamente extendida de Clindamicina más Ciprofloxacino [278]. Este estudio retrospectivo de 110 pacientes diabéticos con infecciones en pie mostró que *S. aureus* como microorganismo único o en infección polimicrobiana estaba presente en 53 muestras, en la mayoría de los casos siendo sensible a Clindamicina (83%). En algún caso de resistencia a Clindamicina fue sensible a Ciprofloxacino por lo que el régimen en conjunto cubre el 85% de las infecciones por *S. aureus* y el 78% de las causadas por especies gram negativas. Como demostraron que las coinfecciones de especies gram negativas y *S. aureus* asociaban mayor riesgo de amputación que las de *S. aureus* solo, ponen en duda la eficacia de esta pauta.

En resumen, no hay estudios sobre la difusión de Clindamicina en tejidos isquémicos, solo un trabajo ha estudiado el comportamiento de este antibiótico en infecciones de pie diabético sin tener en cuenta la perfusión y con datos inconsistentes por el diseño del trabajo. En las guías de práctica clínica de diabetes se recomienda su uso asociado a otros antibióticos aunque para las infecciones más leves porque el porcentaje de microorganismos no sensibles puede ser importante. En cuanto a los trabajos que han evaluado la penetración en hueso, basándose en estudios de farmacocinética se están planteando nuevas pautas de dosificación.

3.3. VANCOMICINA

Se ha comprobado en nuestro trabajo que la concentración de Vancomicina en piel depende de la perfusión, la concentración en músculo y hueso se mantiene constante sea cual sea la $TcPO_2$ y la difusión en hueso es inferior a la del resto de tejidos. No hay otros estudios sobre la influencia de la isquemia en la difusión tisular de Vancomicina.

Graziani et al. [279] compara la concentración de Vancomicina en hueso infectado y no infectado. El grupo de hueso no infectado (14 pacientes) recibe una única dosis preoperatoria y el grupo con osteomielitis (5 pacientes) había estado en tratamiento al menos 48 horas antes. Las concentraciones que se detectan en hueso infectado eran superiores a las detectadas en hueso sano. Sin embargo la variabilidad en la penetración de los pocos pacientes del grupo hace que no se saquen conclusiones concluyentes, ya que la mayor concentración puede explicarse por el aumento de la vascularización en tejidos inflamados o porque los pacientes estaban siendo tratados previamente. Por otra parte en el artículo se señala que en comparación con los datos publicados por Schurman [271] donde la penetración en hueso de Clindamicina era del 40-50% de los niveles en suero, la penetración en hueso de Vancomicina es peor. Sin embargo, al igual que en nuestro trabajo, las concentraciones alcanzadas incluso en el hueso, son suficientes para tratar las infecciones por la mayoría de cocos Gram positivos.

Posteriormente Garanzino en 2008 publicó otro artículo donde se medía la concentración en hueso de Vancomicina en pacientes con pseudoartrosis de tibia. Llamó la atención que los pacientes con mayores concentraciones en hueso asociaban mayor elevación de marcadores inflamatorios como posible consecuencia de la mayor vascularización y mayor permeabilidad vascular asociada a la inflamación [280].

DISCUSIÓN

La difusión tisular de Vancomicina también ha sido evaluada en la grasa en la pared arterial en un estudio que evaluaba la perfusión de vancomicina como profilaxis en pacientes sometidos a una reconstrucción arterial, concluyendo que a pesar de que la concentración en suero se mantenía en un rango estrecho, la concentración detectada en la grasa y en la pared arterial era muy variable. De todos modos, las concentraciones tanto en suero, como en el tejido vascular superaba la CMI de los microorganismos causantes de las infecciones protésicas [281].

Recientemente, en este año 2015 se han publicado 2 trabajos que han estudiado la penetración de Vancomicina con la técnica de microdiálisis. En uno de ellos, Hamada et al. [282] en pacientes diabéticos con infecciones de piel y partes blandas de miembro inferior leves y moderadas, los datos obtenidos sugieren que las dosis estándar de Vancomicina tienen poca probabilidad de alcanzar, en tejidos infectados, la concentración necesaria para ser efectiva contra la infección por *S. aureus* (ratio ABC/CMI mayor de 400 en suero para bacteriemia y neumonía [283], en los tejidos no se ha establecido) cuando la CMI de *S. aureus* es mayor de 1mg/L. Para la dosis de 1g cada 12 horas, la probabilidad de alcanzar la diana terapéutica desciende desde el 39,6 % (CMI es 1 mg/L) al 16,9 % cuando la CMI es próxima a 2 mg/L. Esta baja probabilidad se debe a la amplia variabilidad en la penetración de Vancomicina en el fluido intersticial, que no puede ser predicha por la concentración en suero.

En el segundo trabajo de Housman [284] se postula también en este sentido: en pacientes con infecciones de miembro inferior los datos farmacocinéticos que se calculan con la concentración medida en suero y tejidos, no aseguran una probabilidad de éxito alta frente a *S. aureus* resistente a meticilina cuando la CMI es mayor de 1 mg/L.

Estas conclusiones se relacionan con la nefrotoxicidad que puede producir Vancomicina cuando se emplean altas concentraciones, en concreto más de 20 $\mu\text{g/mL}$ según Lodise [285], se asocia con un riesgo de nefrotoxicidad inaceptable. Como uno de los parámetros farmacodinámicos que predicen eficacia para Vancomicina es el área bajo la curva (ABC) / CMI entre 350-400, cuando la CMI de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) es próxima a 2 $\mu\text{g/mL}$, el riesgo de nefrotoxicidad es relativamente alto.

Skhirtladze et al. [286] estudia la penetración de Vancomicina con la técnica de microdiálisis en vivo, pero en tejido sano, para comparar las diferencias de penetración entre diabéticos y los que no lo son, concluye que la penetración es significativamente inferior en diabéticos. Se determina la concentración en 12 pacientes (6 diabéticos y 6 que no lo son) que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca, después de una dosis de 80-120 mg/h. En nuestro trabajo no hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de diabéticos. Los autores especularon que la menor concentración tisular podría contribuir al fallo del tratamiento y la aparición de resistencias microbiológicas en pacientes con diabetes. También se ha propuesto que la menor penetración de Vancomicina en diabéticos sea debida a cambios en la unión plasmática a proteínas en estos pacientes y a la inflamación local y sistémica [287].

En resumen, no hay trabajos que hayan evaluado la penetración de Vancomicina en isquemia. En base a estudios farmacocinéticos, cuando la CMI de SARM es superior a 1 $\mu\text{g/mL}$ la variabilidad en la penetración puede disminuir la probabilidad de alcanzar la diana terapéutica sin alcanzar dosis nefrotóxicas, y los diabéticos parecen tener peor penetración.

Las concentraciones que nosotros hemos medido en nuestra serie, superan los 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ incluso en el hueso del nivel con peor perfusión (H3), por lo que consideramos que Vancomicina en estado de equilibrio puede ser empleado con seguridad, para el tratamiento de cualquier tipo de infección, en pacientes diabéticos y con isquemia de miembros inferiores.

3.4. LINEZOLID

Con la aparición de los nuevos antibióticos frente a gram positivos como Linezolid, se abren nuevas opciones para el tratamiento de SARM. Eckmann ha evaluado el tratamiento con Vancomicina y Linezolid en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) y/o diabetes en infecciones de piel y tejidos blandos complicadas, causadas por SARM. Se ha evaluado la estancia hospitalaria, la duración del tratamiento antibiótico, el número de procedimientos quirúrgicos requeridos durante la hospitalización y la respuesta clínica al alta.

El tratamiento con Linezolid se asoció a menor estancia y menor duración del tratamiento. En el subgrupo de pacientes con EAP no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto proporción de pacientes que requirieron cirugía ni número de cirugías por paciente y se consiguieron las mismas tasas de curación con Linezolid y Vancomicina [288].

A diferencia de lo que ocurría con Vancomicina [286] la concentración de Linezolid en plasma y tejidos no parece alterarse en pacientes diabéticos [289,290].

Traunmuller et al. [289] determinaron la concentración de Linezolid en estado de equilibrio mediante microdiálisis en 3 pacientes diabéticos con infección grave. Se tomaron muestras de sangre, tejido celular subcutáneo sano (en el muslo), tejido subcutáneo y hueso de la zona inflamada. La concentración libre de Linezolid en plasma se equilibra completamente con la de los tejidos blandos y el hueso una hora después de comenzar la infusión. El ratio $ABC_{tejido_{0-12}}/ABC_{plasma_{0-12}}$ fue aproximadamente 1, indicando una rápida y completa penetración de Linezolid en el espacio intersticial de los tejidos estudiados. Llamamos la atención también sobre que la inflamación no afecta a la penetración ya que no encuentran diferencias estadísticamente significativas con el control del tejido sano en muslo evitando el sesgo de la disminución de perfusión. Por otra parte se conoce que la eficacia de Linezolid depende del ratio ABC_{0-24}/CMI en plasma debe estar comprendido entre 80 y 120 [291] y $t > CMI > 40-80\%$ del tiempo de intervalo entre dosis [292,293] (en tejido aun no se ha establecido), encontrándose en este trabajo en 100 (calculada para CMI menor de 4 mg/L). Por todo esto concluyen que Linezolid constituye un tratamiento efectivo en pacientes diabéticos con infecciones en el pie complicadas con osteomielitis.

Los trabajos de Wiskirchen y Majcher-Pesynska en pacientes diabéticos con infección comprueban que Linezolid penetra eficazmente en las áreas inflamadas de las heridas infectadas de los pacientes diabéticos, viniendo a apoyar los buenos resultados de Linezolid en estos pacientes [290,294].

Se ha descrito previamente buena penetración de Linezolid en hueso, grasa, músculo tejidos blandos y tejidos inflamados en voluntarios sanos y pacientes diabéticos [295-300]. Sin embargo, Stein et al. encuentran que la penetración de Linezolid en tejidos

DISCUSIÓN

blandos es del 51% en pacientes diabéticos y con EAP [301]. Los estudios con microdiálisis tras múltiples dosis de Linezolid documentaron como 0,9 el ratio tejido adiposo-plasma [298,299], contrastando con el 0,51 encontrado en este artículo, que los autores atribuyen al déficit de perfusión de su serie.

Calcula además la actividad inhibitoria y bactericida del suero. Encuentra actividad inhibitoria rápida (1h) y prolongada (12h) y actividad bactericida durante 6 horas para SARM con sensibilidad reducida a Vancomicina. Trabajos previos habían documentado que Linezolid exhibía predominantemente una acción bacteriostática frente a estafilococos en experimentos *in vitro*, sin embargo en este trabajo se demuestra también actividad bactericida. Ante todos estos datos, concluye que Linezolid puede ser efectivo en el tratamiento de SARM multiresistente incluso cuando la concentración en el foco de infección está disminuida a causa de la disminución de perfusión.

Eslam et al. [302] puso de manifiesto un retraso en el equilibrio entre los 2 compartimentos (entre plasma y el tejido) en infecciones del pie diabético. La discrepancia que encontraron entre la penetración tisular después de la primera dosis y una vez alcanzado el estado de equilibrio, no se encontró en voluntarios sanos [299], por lo que concluye que los problemas asociados a la diabetes como la micro y macroangiopatía pueden explicar el retraso en encontrar el equilibrio, mientras que la inflamación local no tendría impacto en la farmacocinética del Linezolid.

En relación al tratamiento de la osteomielitis con Linezolid, como hemos comentado, los trabajos de Traunmuller [289] y Kutscha [297] en infecciones de pie diabético y Rana [295] y Lovering [296] en pacientes a los que se iba a implantar prótesis de rodilla y cadera respectivamente, apoyan su uso por su demostrada efectividad, sin

embargo, se recomienda reservar su uso para cuando no existen otras alternativas, debido a su toxicidad, sobre todo en tratamientos prolongados, pudiendo provocar anemia, trombocitopenia o neuropatía periférica [303].

Resumiendo y en relación con nuestros resultados, llegamos a la conclusión que:

- Linezolid no difunde igual en todos los tejidos, en el hueso la penetración es peor en comparación a la piel y el músculo, diferente a los resultados de Traummuller [289] (que no encuentra diferencias entre el tejido celular subcutáneo y el hueso). En cualquier caso, coincidimos con la bibliografía publicada (Traummuller, Kutscha, Rana, Lovering) en que es un tratamiento eficaz para la osteomielitis, ya que las concentraciones detectadas en hueso superan el punto de corte de la CMI de los microorganismos diana [289,295-297].
- La penetración de Linezolid no depende de la perfusión. En sentido opuesto se pronuncia Stein [301], que realiza su análisis en pacientes con isquemia grave, encontrando una disminución de la penetración. Aún así, concluye que es un tratamiento eficaz aunque exista disminución de perfusión, con actividad bactericida.
- Nosotros no encontramos diferencias en la penetración de Linezolid en diabéticos, sin embargo, Eslam [302] demuestra un retraso en conseguir el equilibrio entre plasma y tejidos, si bien es cierto que nuestros datos se obtuvieron en todos los pacientes una vez alcanzado el estado de equilibrio. Otros trabajos no encuentran ninguna diferencia en la penetración de Linezolid en diabéticos, al contrario de lo que ocurría con Vancomicina.

En conclusión, frente a cocos Gram positivos, la Clindamicina puede no ser eficaz frente a *E. faecalis* y algunos anaerobios, Vancomicina tiene peor difusión en hueso y se ve influenciada por la perfusión, mientras que la difusión tisular de Linezolid no se ve influenciada por la perfusión, y aunque difunde peor en hueso, nos asegura eficacia frente a gram positivos incluido SARM con CMI mayor de 1 (en los que se han documentado fallos con Vancomicina) y anaerobios para los que Clindamicina sería ineficaz.

3.5. LEVOFLOXACINO

Las conclusiones que se pueden sacar de nuestro trabajo respecto a Levofloxacino, es que la concentración en la piel se ve influenciada por la perfusión. Sin embargo, la concentración en músculo y hueso no depende de la misma. Y que la difusión en hueso es inferior a la del resto de tejidos.

Hay varios trabajos que han evaluado la penetración de Levofloxacino en piel y tejidos blandos [304-306]. El primero de ellos, Chow [304] lo hizo en 10 voluntarios sanos, en los que se administró una dosis única diaria de 750 mg vía oral, durante 3 días previos a la toma de muestras. Se realizaron biopsias de piel y extracción de sangre seriadas. Las conclusiones fueron que Levofloxacino penetra en la piel de forma efectiva después de múltiples dosis diarias de 750 mg en voluntarios sanos.

Los otros dos, Bellamann y Trampuz [305, 306], evalúan la difusión de Levofloxacino en piel y tejidos blandos con inflamación local. Los factores que se postulan como barrera a la penetración del antibiótico en tejidos inflamados son la acumulación de fibrina y otras proteínas, el edema, cambios en el pH y alteración de la permeabilidad capilar. Sin embargo, se ha demostrado que la penetración de Levofloxacino no se ve

afectada en tejidos inflamados. Bellmann además comenta la existencia de una variabilidad interindividual en la penetración de Levofloxacino y constata que tras la administración de una dosis estándar de 500 mg intravenosa se alcanzan las concentraciones adecuadas para predecir curación.

Para determinar los parámetros farmacodinámicos que predicen éxito clínico, Preston et al. [307] trataron una mezcla de pacientes con infecciones del tracto urinario, respiratorias o de piel con Levofloxacino a dosis de 250 o 500 mg y determinó que el éxito clínico se correlacionaba con un ratio C_{max} / CMI mayor de 12,2. Otros autores han considerado para predecir la eficacia de fluorquinolonas el ratio C_{max} / CMI entre 8-10 y ratio ABC / CMI mayor de 10 [308,309].

Oberdorfer et al. [310], es el único que estudia la concentración de Levofloxacino en pacientes diabéticos con úlceras infectadas, tomando muestras de la herida y suero después de haber tratado a los pacientes con 500 mg de Levofloxacino oral diariamente durante al menos 6 días. Además se tomaron muestras para estudio microbiológico de la úlcera antes y después de iniciar el tratamiento antibiótico. Determinó el ratio tejido / suero que fue mayor de 1 para cada paciente. El ratio concentración en tejido / CMI fue mayor de 1,2. Concluye que las concentraciones alcanzadas en tejido infectado y necrótico de la úlcera del paciente diabético son altas y que combinando esta dosis de antibiótico, con desbridamiento de la úlcera, Levofloxacino es adecuado para el tratamiento de las infecciones de piel causadas por los microorganismos susceptibles. No establece el grado de isquemia de los pacientes así que no podemos sacar conclusiones a este respecto.

Otras quinolonas si que han sido evaluadas en infecciones de pie diabético e isquemia de miembros [311-313]. Se ha visto que la disminución del flujo sanguíneo lleva

DISCUSIÓN

asociada una disminución de la concentración tisular de Ciprofloxacino en pacientes con EAP y que este efecto es reversible tras la angioplastia transluminal percutánea [245].

En otro trabajo con pacientes sometidos a cirugía ortopédica de von Baum [314], tras dosis única de Levofloxacino 500 mg preoperatoria, encontramos datos concordantes con nuestros resultados, las concentraciones más altas se encuentran en la piel, seguidas por las del músculo y las más bajas en hueso. Concluyen que Levofloxacino es una buena opción en la profilaxis preoperatoria y para el tratamiento de la osteomielitis ya que las concentraciones se encuentran por encima de la CMI de los patógenos más relevantes.

Rimmelé [315] también basó su estudio en pacientes intervenidos para implante de prótesis de cadera. Después de una dosis de 500 mg de Levofloxacino obtuvo muestras de plasma y hueso (cortical y medular). El índice hueso / plasma se calculó entre 0,5 y 1 (para cortical y medular respectivamente), siendo por tanto apropiado para el tratamiento de los microorganismos sensibles cuyo punto de corte es inferior a 2 µg / mL.

Los trabajos comentados hasta el momento coinciden en que la concentración en los tejidos es mayor a la del plasma, siendo el porcentaje de penetración en hueso del 100% y 50% en el trabajo de Rimmelé [315] y 77% y 32% en el caso de von Baum [314], refiriéndonos a hueso medular y cortical respectivamente. Estos datos coinciden con las investigaciones previas que se habían realizado sobre la farmacocinética de Levofloxacino [316]. Incluso en el trabajo de Oberdorfer [310] en pacientes diabéticos también encontramos esta tendencia. Sin embargo, nuestros hallazgos no son concordantes, no al menos en el hueso. Si encontramos que la concentración en piel y músculo es superior a la del suero pero no ocurre esto en el hueso. La diferencia principal de nuestro modelo con

estos trabajos es que todos nuestro pacientes tienen isquemia de miembros demostrada, que puede influir en la penetración de Levofloxacino.

Las nuevas quinolonas como Levofloxacino, que han demostrado tener una menor CMI que Ciprofloxacino in vitro para organismos Gram positivos [317], no han sido evaluadas en gran medida en las infecciones del pie diabético ni su penetración en tejidos isquémicos. Ha sido probada su eficacia en infecciones de piel y partes blandas y en osteomielitis. En nuestro trabajo con pacientes isquémicos hemos comprobado cómo la difusión en piel de este antibiótico se ve disminuida cuando desciende la perfusión y cómo la penetración en hueso es inferior.

3.6. CEFTAZIDIMA

Se ha demostrado con los datos expuestos, que la concentración de Cefotaxidima en piel disminuye en las zonas más isquémicas. No se constata en músculo ni hueso.

Cefotaxidima había sido previamente estudiada por Raymakers en el año 2001 [154] para comprobar la influencia de la isquemia en su difusión, concluyendo que era el principal determinante para la piel y el hueso y que no se veía influenciada por la existencia de diabetes. A diferencia de nuestra serie, donde solo encontramos influencia de la perfusión en piel, Raymakers concluye que la penetración de Cefotaxidima se relaciona con perfusión del hueso porque la concentración del hueso en la parte proximal del pie fue mayor que en la distal y que la tibia (p menor de 0,01). Además, el análisis de regresión múltiple mostró que TcPO₂ fue el mayor determinante de la concentración en piel y hueso. Las concentraciones medidas en músculo y hueso fueron marcadamente inferiores que las de la piel.

DISCUSIÓN

El nivel medio en plasma fue de 67,8 µg/g, sin que este nivel difiera entre los pacientes diabéticos y los que no lo son. Tampoco se encuentran diferencias en los niveles de concentración en piel, músculo ni hueso en los diabéticos.

Como se ha comentado en la justificación del método, este trabajo tiene limitaciones ya que la determinación de TcPO₂ solo se determina en el dorso del pie, asume que las zonas más distales serán las peor perfundidas, pero de hecho en la tibia detecta niveles inferiores a la zona proximal del pie y es después de una sola dosis preoperatoria.

El mismo autor previamente [266] había comprobado que la penetración en hueso de tejidos afectados con isquemia grave, a pesar de disminuida, era adecuada porque la concentración media en la parte más proximal del pie (hueso navicular y maléolo interno), 4,8 µg/g, es superior a la alcanzada en la zona más distal del pie (primer dedo, primer y quinto metatarsiano), 3,1 µg/g, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p menor de 0,02), comprobándose que en la zona más distal y por tanto, con peor perfusión, la penetración de Ceftazidima en hueso es menor.

En la mayoría de las muestras de hueso (más del 90%), obtenidas de las zonas con gangrena, la concentración fue mayor de 1,8 µg/g, por esto concluye que aunque la isquemia pueda afectar a la penetración de Ceftazidima en hueso, se detectan concentraciones relativamente altas en hueso isquémico.

Sin embargo en nuestra serie puede no ser eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa* sobre todo en hueso. Según nuestros resultados si sospechamos que la infección pueda estar causada por *Pseudomonas aeruginosa*, una excelente alternativa sería el empleo de Meropenem ya que no depende de la perfusión y la concentración que alcanza en hueso es superior a la del resto de tejidos.

No existen otros artículos que hayan evaluado la penetración de Cefotaxima en los tejidos.

3.7. MEROPENEM

Se conoce a través de varios artículos con modelos animales que la diana farmacodinámica para la actividad bactericida máxima para Meropenem es $40\%T >CMI$ y para la actividad bacteriostática, $20\% T >CMI$ [318-320].

Respecto a la penetración de Meropenem en los tejidos se ha estudiado en la piel, mostrando una rápida y sustancial concentración en dicho tejido tanto después de dosis única de 500 mg [321] y tras múltiples dosis de 500 mg cada 8 horas [522], consiguiendo para los patógenos comunes de la piel, concentraciones por encima de la CMI más del 70% del intervalo entre dosis [522].

Sin embargo, no se ha estudiado la penetración de este antibiótico en músculo esquelético ni en hueso. Ni tampoco se ha investigado hasta el momento la influencia de la diabetes o la isquemia de miembros en su penetración. En nuestro trabajo hemos comprobado que no se afecta su difusión por la perfusión del tejido, penetrando en todos los tejidos incluido el hueso en que alcanza mayor concentración que en piel o músculo y supera el punto de corte de la CMI de todos los microorganismos implicados en las infecciones del pie diabético. Tampoco encontramos influencia de la diabetes o la insuficiencia renal crónica en su penetración.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo aporta información novedosa sobre antibióticos comúnmente utilizados de los que no se conocía ampliamente su comportamiento en zonas de isquemia, pudiendo con algunos de ellos, como hemos visto, reducirse las probabilidades de curación. Así, Clindamicina en tejidos isquémicos no alcanza la CMI de algunos anaerobios y cocos gram positivos, Vancomicina y Levofloxacino disminuyen su concentración en zonas mal perfundidas y en el hueso, aunque se alcanza la CMI de los microorganismos diana, Ceftazidima también disminuye su concentración en las zonas peor perfundidas y además no sería eficaz en tejidos isquémicos frente a *Pseudomona aeruginosa*. Linezolid no se ve influenciado por la perfusión pero su concentración en hueso desciende respecto a los otros tejidos, aunque supera los puntos de corte de CMI para los microorganismos diana y Meropenem mantienen su concentración sea cual sea la perfusión y en todos los tejidos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto concluimos lo siguiente

1. La oximetría (determinación de la presión transcutánea de oxígeno: TcPO₂) es un método válido para determinar el grado de isquemia de las extremidades inferiores.
2. La concentración de Clindamicina en los tejidos no depende de la perfusión, la difusión del antibiótico es similar en piel, músculo y hueso. Sin embargo, las concentraciones alcanzadas no serían eficaces para algunos microorganismos diana, en concreto para *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile* y para algunas cepas de *Bacteroides fragilis*.
3. La concentración de Vancomicina en piel depende de la perfusión, sin embargo, la concentración en músculo y hueso se mantiene constante sea cual sea la TcPO₂. La penetración en hueso es inferior a la del resto de tejidos.
4. La difusión tisular de Linezolid no se ve influenciada por la perfusión. La penetración en hueso es inferior a la de la piel y del músculo, aunque solo se detecta esta diferencia estadísticamente significativa a nivel proximal.
5. La concentración de Levofloxacino en la piel se ve influenciada por la perfusión. Sin embargo, la concentración en músculo y hueso no depende de la misma. La penetración en hueso es inferior a la del resto de tejidos.

CONCLUSIONES

6. La concentración de Ceftazidima en piel disminuye en las zonas más isquémicas, siendo por tanto dependiente de la perfusión, sin que esto se constatare en músculo ni hueso. La penetración en hueso es inferior a la del resto de tejidos en el nivel proximal. En nuestra serie no se alcanza la CMI de *Pseudomonas aeruginosa*.

7. La difusión tisular de Meropenem no depende de la perfusión y la concentración que alcanza en hueso es superior a la del resto de tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Leriche R. Des oblitérations artérielles hautes (oblitération de la terminaison de l'aorta) comme causes des insuffisances circulatoires des membres inférieurs. Bull Mém Soc Chir. 1923; 49: 1904-1923.
2. Vidal Barraquer F. Patología Vascul. Fisiopatología clínica y tratamiento. Barcelona: Científico-Médica; 1973.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. Int Angiol. 2007; 26(2): 81-157.
4. Jamieson C. The definition of critical ischemia of a limb. Br J Surg 1982; 69: 1.
5. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische behandlung der peripheren durchblutungstörungen. Helvetia Chirurgica Acta. 1954; 5: 199-233.
6. Rutherford RD, Baker JD, Ernst C et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg. 2002; 26: 517-38.
7. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. European Heart Journal. 2011; 32: 2851- 906
8. Miguel MA, Fernández I Prevalencia de arteriopatía periférica no diagnosticada en población mayor de 64 años mediante determinación del índice tobillo-brazo. Cad Aten Primaria. 2005; 12(4): 202-205.
9. Puras E, Cairols M, Vaquero F. Estudio piloto de prevalencia de la enfermedad arterial periférica en atención primaria. ANGIOLOGÍA. 2006; 58: 119-25. 5.
10. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J; ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME study. Ont Angiol. 2009; 28: 20-5.
11. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I, et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. Med Clin (Barc). 2005; 124(17): 641-4. 7.

BIBLIOGRAFÍA

12. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38(3): 305-11.
13. Vallina-Vázquez MJ, Vaquero-Lorenzo F, Álvarez-Salgado A, Ramos-Gallo MJ, Vicente-Santiago M, García J, et al. Estudio de prevalencia de isquemia crónica de miembros inferiores y de aneurisma de aorta abdominal en mayores de 65 años. *Angiología.* 2007; 59 (3): 225-235.
14. Forés R, Alzamora MT, Baena JM, Pera G, Torán P, Ingla J. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc).* 2010, 135 (7): 306-9
15. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18(2): 185-92
16. Diehm C, Schusterb A, Allenbergc JR, Dariusd H, Haberle R, Langef S, Pittrowg D, von Stritzkyh B, Tepohli G, Trampischf H. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95–105
17. Suárez C, Lozano FS, Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Mancera J, Carrasco E, Lobos JM. Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1.ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012
18. Kannel WB. Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. En: Genest J, Koiv E, Kuchel O, editores. *Hypertension: Physiopathology and treatment.* New York: Ed. McGraw Hill; 1977: 888-910.
19. Ros E, Fernández F, Linares J, Control de los Factores de Riesgo. En: Cairols M, editor. *Reintervenciones en el sector fémoro-popliteo y distal.* Barcelona. Ed. J. Uriach & Cia; 2000: 129.
20. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/ AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular

- Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter- Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; 113 (11): 463-654.
21. Badimon L, Davalos A, Castillo J, et al. Consenso sobre aterotrombosis. *Clínica e investigación en arteriosclerosis* 1998; 10: 3-27.
 22. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family History of Peripheral Artery Disease Is Associated With Prevalence and Severity of Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1386-92.
 23. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger JN, Emmerich J, Reny JL. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation*. 2003; 108(24): 2971-3.
 24. Cluett C, McDermott MM, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Miljkovic I, et al. The 9p21 myocardial infarction risk allele increases risk of peripheral artery disease in older people. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(4): 347-53.
 25. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004; 110(6): 738-43.
 26. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003; 8(4): 237-42.
 27. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991; 20(2): 384-92.
 28. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, et al. Coronary artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* 1994; 330: 454-459.

BIBLIOGRAFÍA

29. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens*. 2001; 15(7): 447-54.
30. Oppenheimer GM. Framingham Heart Study: the first 20 years. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 53(1):55-61.
31. Kannel WB, Gordon T, Mayer J, Et al. Recent evidence of drug therapy of mild to moderate hypertension and decreed risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 578-581.
32. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med*. 2004; 116(4): 236-40.
33. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta- analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141(6): 421-31.
34. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*. 2001; 286(11): 1317-24.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998; 97(5): 425-8 55.
36. Sentí M, Nogués X, Pedro-Botet J, Rubiés- Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation*. 1992; 85(1): 30-6
37. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
38. Pomrehn P, Duncan B, Weissfeld L, et al. The association of dyslipoproteinemia with symptoms and signs of peripheral arterial disease. The lipids research clinics program prevalence study. *Circulation* 1986; 73 (Supl 1): 101-107.
39. Linares JP. Detección de *C. Pneumoniae* en la arteriopatía periférica [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada. Facultad de Medicina; 2001.

40. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC): management of peripheral arterial disease (PAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 208-290.
41. Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med*. 1968; 278: 264-5.
42. Ouriel K, Zarins CK. Doppler ankle pressure: an evaluation of three methods of expression. *Arch Surg*. 1982; 117: 1297-300.
43. Yao JST. New techniques of objective arterial evaluation. *Arch Surg* 1973; 106: 600-4.
44. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1608-21.
45. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg*. 1991; 5: 131-3.
46. Yao JST. Hemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg*. 1970; 57: 761-6.
47. Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability, reproducibility and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 29: 443-51.
48. Rosenbloom MS, Flanigan DP, Schuler JJ, Meyer JP, Durham JR, Eldrup-Jorgensen J, et al. Risk factor affecting the natural history of intermittent claudication. *Arch Surg*. 1988; 123: 867-70.
49. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 733-9.
50. Carter SA, Tate RB. Value of toe pulse waves in addition to systolic pressures in the assessment of the severity of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 1996; 24: 258-65
51. Strandness DE Jr, Zierler RE. Exercise ankle pressure measurements in arterial disease. In Bernstein EF, ed. *Vascular diagnosis*. 4 ed. St Louis: Mosby; 1993: 547-53.

BIBLIOGRAFÍA

52. Sumner DS, Strandness DE Jr. The relationship between calf blood flow and ankle blood pressure in patients with intermittent claudication. *Surgery* 1969; 65: 763-71.
53. March García JR, Fontcuberta García JM, de Benito Fernández L, Martí Mestre FX, Vila Coll R. Guía básica para el estudio no invasivo de la isquemia crónica de miembros inferiores. *Angiología* 2009; 61: 75-92.
54. Schneider PA, Ogawa DY. Is routine preoperative aortoiliac arteriography necessary in the treatment of lower extremity ischemia? *J Vasc Surg.* 1998; 28: 28-36.
55. De Benito L, Bueno A, Utrilla F, Fernández-Heredero A, Ros R, Acín F. Valoración mediante ecografía Doppler del sector aortoiliaco. Comparación con arteriografía. *Angiología.* 2004; 56: 17-28.
56. Kohler TR, Nance DR, Cramer MM, Vandenburghe N, Strandness DE Jr. Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: a prospective study. *Circulation.* 1987; 76: 1074-80.
57. Zeuchner J, Geitung JT, Lukes P, Göthlin JH. Angiography and colour flow duplex ultrasonography in the evaluation of peripheral ischaemic occlusive arterial disease. *Acta Radiol.* 1994; 35: 270-4.
58. Luján-Huertas S. Eco-Doppler arterial de miembros inferiores: la paradoja de la información cuantitativa y cualitativa. *Angiología.* 2005; 57: 77-85.
59. McDermott MM, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Pearce WH, et al. Leg strength in peripheral arterial disease: associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg.* 2004; 39(3): 523-30.
60. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation.* 2006; 114(7): 688-99.
61. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326(6): 381-6.
62. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard K, Baekgaard N, Tønnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 293(6555): 1137-40.

63. Monreal M, Álvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suárez C, Toril J, et al. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med.* 2008; 19 (3): 192-7
64. Mays RJ, Casserly IP, Kohrt WM, Ho PM, Hiatt WR, Nehler MR, Regensteiner JG. Assessment of functional status and quality of life in claudication. *J Vas Surg.* 2011; 53: 1410-2.
65. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
66. Alnaeb ME, Youssef F, Mikhailidis DP, Hamilton G. Short-term lipid-lowering treatment with atorvastatin improves renal function but not renal blood flow indices in patients with peripheral arterial disease. *Angiology.* 2006; 57(1): 65-71.
67. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 3 2(3): 286-93.
68. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344 (8934): 1383-9.
69. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002; 325(7373): 1139.
70. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 129 : 1-45.
71. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.

BIBLIOGRAFÍA

72. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith CB, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
73. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
74. Estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD004816.
75. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, European Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
76. López Espada C, Lozano Alonso S, Linares Palomino JP. Puesta al día en estatinas. Nuevas recomendaciones. *Angiología*. 2015; 67 (4): 304-311.
77. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo Bordonada MA, Alegria Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Angiología*. 2015; 67(6): 488-496.
78. Catalano M, Born G, Peto R; Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*. 2007; 261(3): 276-284.
79. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71-86.
80. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1849-60.

81. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2009; 301(18): 1909-1919.
82. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):841-8.
83. Bergqvist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995; 10(1): 69-76.
84. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329-39.
85. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-153.
86. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo- controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782-8.
87. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547-1559.
88. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001; 88(11): 1298-300.

BIBLIOGRAFÍA

89. Moritz T, Duckworth W, Abaira C. Veterans Affairs diabetes trial-corrections. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 1024-5.
90. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2560-72.
91. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352(9131): 854-65.
92. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837-53.
93. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S, Shinohara Y, Gotoh F, Stone WM, et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18(6): 482-90.
94. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003748.
95. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation.* 2011; 123: 87-97.
96. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training randomized controlled trial. *Radiology.* 2009; 250(2): 586-95.
97. Torres Bitrón E y Márquez Calderón, S. Resultados del tratamiento endovascular de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.
98. Centers for Disease Control. Diabetes. A serious health problem. At-A-Glance 2000. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2000.
99. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000; 23:4-19.

100. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
101. Palumbo PJ, Melton LJ. Peripheral vascular disease and diabetes. *Diabetes in America*. Data Compiled 1984 (NIH publ. no. 85-1468). Washington, DC: US Government Printing Office; 1985. p. 1.
102. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. En: Harris MI, Cowie C, Stern MP, editores. *Diabetes in America* (NIH publ. no. 95-1468). 2nd ed. Washington DC: US Government Printing Office; 1995.
103. Frykberg RG, Habershaw GM, Chrzan JS. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. En: Veves A, editor. *Contemporary Endocrinology: Clinical Management of Diabetic Neuropathy*. Totowa, NJ: Humana Press; 1998. p. 273.
104. Moss SE, Klein R, Klein B. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med*. 1992;152: 610-6.
105. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM. Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21:1071-5.
106. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007; 50: 18-25.
107. Pecoraro RE, Reiber G, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990;13:513-21.
108. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998; 21 (3):11-4.
109. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care*. 1999; 22:1354-60.
110. OECD (2013), *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*, OECD Publishing.

BIBLIOGRAFÍA

111. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
112. US Department of Health and Human Services. Diabetes Surveillance, 1997. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1997.
113. American Diabetes Association. Diabetes 1996 Vital Statistics. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 1996.
114. Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenstrom A. Long term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop*. 1998; 350: 149-58.
115. Edmonds ME. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. En: Connor H, Boulton AJM, Ward JD, editores. *The foot in diabetes*. 1st ed. Chichester: Wiley & Sons; 1987: 121-33.
116. Thomson F, Veves A, Ashe H, Knowles EA, Gem J, Walker MG, et al. A team approach to diabetic foot care: the Manchester experience. *Foot (Edinb)*. 1991;1:75-82.
117. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med*. 1986;3:335-7.
118. Boulton AJM. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. *Foot (Edinb)*. 1992;2:67-72.
119. Young MJ, Boulton AJM, Williams DRR, McLeod AF, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK diabetic clinics. *Diabetologia*. 1993;36:150-4.
120. Feibel JH. Neurologic complications of diabetes in the lower extremities. En: Sammarco GJ, editor. *The foot in diabetes*. 1st ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1991: 92-105.
121. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study. *Am J Med*. 1990;88: 376-81.
122. Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freemann DV, Burgess AM, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. 1995;21:375-84.

123. Jennings PE, Barnett AH. New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy. *Diabetic Med.* 1988;5:111-7.
124. McIntyre KE. Control of infection in the diabetic foot: the role of microbiology, immunopathology antibiotics and guillotine amputation. *J Vasc Surg.* 1987;5:787-91.
125. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;39:885-910.
126. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2819-28.
127. Yates CJ, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, et al. Wound chronicity, inpatient care and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009;32:1907-9.
128. Alcalá Martínez-Gómez D, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27: 317-21.
129. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 888-93.
130. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 87-95.
131. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 57-62.
132. Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect.* 2007; 54: 439-45.

BIBLIOGRAFÍA

133. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V. A clinic-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care*. 2006; 8: 1727-32.
134. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs*. 2010; 70: 1785-97.
135. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med*. 2003; 20:159-61.
136. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications*. 2008; 22: 77-82.
137. Appleman MD, Citron DM. Efficacy of vancomycin and daptomycin against *Staphylococcus aureus* isolates collected over 29 years. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66: 441-4.
138. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 193-200.
139. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeethan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *Plos One*. 2008; 3: 3326.
140. Wagner F. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems. *Instr Course Lect*. 1979; 28: 143-65.
141. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35:528-31.
142. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. *Diabetes Care*. 1996;21:855-9.
143. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot (CD-ROM). Brussels: International Diabetes Foundation; 2003.
144. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(S2): 104-14.

145. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007;44:562.
146. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología.* 2012; 64 (1): 31-59.
147. Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hin-chliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:145-61.
148. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA.* 1995;273:721-3.
149. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care.* 2007;30:270-4.
150. NICE Guideline, 2010. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Draft scope for consultation. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder>.
151. Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR Imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. *Radiol Clin North Am.* 2005;43:747-59.
152. Tan PL. The J. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change. *Br J Radiol.* 2007;80:939-48.
153. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: Evaluation and management. En: Remington JS, Swartz MN, editores. *Current clinical topics in infectious diseases.* Cambridge (USA): Blackwell Scientific Publications; 1994: 1-22.
154. Raymakers JT, Houben AJ, Van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med.* 2001;18:229-34.
155. Levin ME. Management of the diabetic foot: Preventing amputation. *South Med J.* 2002;95:10-20.

BIBLIOGRAFÍA

156. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005;366:1725-35.
157. Mensa J, Barberan J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:234-58.
158. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089-94.
159. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005;366:1695-703.
160. Herránz A, Barberán J, Gomis M, Alguacil M, Pastor JR. Cefotaxima en el tratamiento de las osteomielitis en el pie del diabético. *An Med Intern*. 1991;8:273-80.
161. Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: A randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis*. 2004;38:17-24.
162. Zeillemaker AM, Veldkamp KE, Van Kraaij MG, Hoyneck van Papendrecht AA, Diepersloot RJ. Piperacillin/tazobactam therapy for diabetic foot infection. *Foot Ankle Int*. 1998;19:169-72.
163. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:240-5.
164. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res*. 2010;15:554-63.

165. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, for the Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis*. 2005;41:341-53.
166. Rich K. Transcutaneous oxygen measurements: implications for nursing. *J Vasc Nurs*. 2001 Jun;19(2):55-9.
167. Clark LC Jr, Wolf R, Granger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tension by polarography. *J Appl Physiol* 1953; 6: 189-193.
168. Hunt TK. A new method of determining tissue oxygen tension. *Lancet*. 1964;2(7374):1370-1.
169. Silver IA. Some observations on the cerebral cortex with an ultra micro membrane covered oxygen electrode. *Med Electr Biol Eng* 1965; 3: 377-387.
170. Clark LC Jr, Clark EW. A personalized history of the Clark oxygen electrode. *Int Anesthesiol Clin*. 1987 Fall;25(3):1-29.
171. Vicente S, Alfayate JM, Sanchez JP, Cancer S, Criado F, Gutierrez M, et al. Valor pronóstico de la TcPO₂ en la cicatrización de lesiones en pie diabético tras revascularización. *Angiología*. 2015; 67 (6): 476-482.
172. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *UHM* 2009;36(1):43-53.
173. Wyss CR, Matsen FA, Simmons CW, Burgess EM. Transcutaneous oxygen measurements on limbs of diabetic and non-diabetic patients with peripheral vascular disease. *Surgery* 1984; 95: 339-345.
174. Padberg FT, Back TL, Thompson PN, Hobson RW 2nd. Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischaemic extremity. *J Surg Res* 1996; 60 (2):365-369.
175. Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, et al. Major lower extremity amputation. *Arch Surg* 2004;139:395-9.
176. Campbell WB, Kernick VFM, St Johnston JA, Rutter EA. Lower limb amputation: striking the balance. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:205-9.

BIBLIOGRAFÍA

177. Stone PA, Flaherty SK, AbuRahma AF, Hass SM, Jackson JM, Hayes JD, et al. Factors affecting perioperative mortality and wound-related complications following major lower extremity amputations. *Ann Vasc Surg* 2006;20(2):209-16.
178. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D, Park KW. Perioperative and long-term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and nondiabetics. *Anesth Analg* 2005;100:1241-7.
179. Castronuovo Jr JJ, Deane LM, Deterling Jr RA, O'Donnell Jr TF, O'Toole DM, Callow AD. Below-knee amputation: is the effort to preserve the knee joint justified? *Arch Surg* 1980;115:1184-7.
180. Fisher SV, Gullickson Jr G. Energy cost of amputation in health and disability: literature review. *Arch Phys Med Rehabil* 1978;59:12-33.
181. Kegal B, Carpenter ML, Burgess EM. Functional capabilities of lower extremity amputees. *Arch Phys Med Rehabil* 1978;59:109-20.
182. Sarin S, Shami S, Shields DA, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Selection of amputation level: a review. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:611-20.
183. Stone PA, Flaherty SK, AbuRahma AF. Lower extremity amputation: a contemporary series. *W V Med J* 2007;103:14-8.
184. Marelli D, Sampalis J, Shum-Tim D, Scott HJ, Chiu RCJ. Outcome following below-knee amputation for limb ischemia: a multivariate odds ratio analysis of clinical variables. *Vasc Surg* 1994;28(4):267-73.
185. Feinglass J, Pearce WH, Martin GJ, Gibbs J, Cowper D, Sorensen M, et al. Post-operative and late survival outcomes after major amputation: findings from the Department of Veterans Affairs national surgical quality improvement program. *Surgery* 2001;130(1):21-9.
186. Campbell WB, Marriott S, Eve R, Mapson E, Sexton S, Thompson JF. Factors influencing the early outcome of major lower limb amputation for vascular disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83:309-14.
187. Basu NN, Fassiadis N, McIrvine A. Mobility one year after unilateral lower limb amputation: a modern, UK institutional report. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:1024-6.

188. Nehler MR, Coll JR, Hiatt WR, Regensteiner JG, Schnickel GT, Klenke WA, et al. Functional outcome in a contemporary series of major lower extremity amputations. *J Vasc Surg* 2003;38:7-14.
189. O'Dwyer KJ, Edwards MH. The association between lowest palpable pulse and wound healing in below knee amputations. *Ann R Coll Surg Engl* 1985;67:232-4.
190. Clyne CAC. Selection of level for lower limb amputation in patients with severe peripheral vascular disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:148-51.
191. Yip VSK, Teo NB, Johnstone R, Robertson AGN, Robertson JHP, Welch GH, et al. An analysis of risk factors associated with failure of below knee amputations. *World J Surg* 2006;30:1081-7
192. Keyzer-Dekker CMG, Moerman E, Leijdekkers VJ, Vahl AC. Can transcutaneous oxygen tension measurement determine re-amputation levels? *J Wound Care* 2006;15(1):27-30.
193. Arsenault KA, Al-Otaibi A, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittleya JG, Whitlocka RP. The Use of Transcutaneous Oximetry to Predict Healing Complications of Lower Limb Amputations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43 329-336.
194. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK: Oxygen as an antibiotic: the effect inspired oxygen on infection. *Arch Surg*, 2004; 119: 199–204.
195. Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt B: Role of oxygen in repair processes. *Acta Chir Scand*, 1972; 138: 109–10.
196. Hunt TK, Beckert S: The theoretical and practical aspects of oxygen in wound healing. Lee B (ed.), *The Wound Management Manual*. Mc Graw Hill, 2004; 3: 44–54.
197. Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD: A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg*, 1995; 22 (4): 485–90.
198. Kalani M, Brismar K, Fagrell B et al: Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999; 22: 147–51.

BIBLIOGRAFÍA

199. Ladurner R, Küper M, Königsrainer I, Löb S, Wichmann D, Königsrainer A et al. Predictive value of routine transcutaneous tissue oxygen tension (tcpO₂) measurement for the risk of non-healing and amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses. *Med Sci Monit* 2010; 16 (6): CR 272-277.
200. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL: Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes*. 1991; 40: 1305-13.
201. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Morabito A. Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2007; 33(6):731-736.
202. Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27). *J Diabetes Complications* 2012;26:123–8.
203. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
204. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, et al. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:522–9.
205. de Meijer VE, Van't Sant HP, Spronk S, Kusters FJ, den Hoed PT. Reference value of transcutaneous oxygen measurement in diabetic patients compared with nondiabetic patients. *J Vasc Surg* 2008;48:382–8.
206. Zimny S, Dessel F, Ehren M, Pfohl M, Schatz H. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk. *Diabetes Care*. 2001;24:1810–4.
207. Deng W, Dong X, Zhang Y, Jiang Y, Lu D, Wu Q, et al. Transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂): a novel diagnostic tool for peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):336-43.

- 208.** Pardo M, Alcaraz M, Bernal FL, Felices JM, Achel GD, Canteras M. Transcutaneous oxygen tension measurements following peripheral transluminal angioplasty procedure has more specificity and sensitivity than ankle brachial index. *Br J Radiol.* 2015; 88: 20140571.
- 209.** Zollikofer CL, Salomonowitz E, Castaneda- Zuniga WR, Brühlmann WF, Amplatz K. The relation between arterial and balloon rupture in experimental angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 777–9.
- 210.** Cole WC, Aiello EA. Therapeutic modulation of ATP sensitive channels in ischaemia. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 286–7.
- 211.** Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (8): 407-12.
- 212.** Mensa J, Gastell JM, García Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2015. Ed. 25°. Barcelona: Masson; 2015.
- 213.** Oleske JM, Phillips I. Clindamycin: bacterial virulence and host defence. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Supl C): 1-124.
- 214.** Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis.* 2001;1(5):314-25.
- 215.** Avison MB, Bennett PM, Howe RA, Walsh TR. Preliminary analysis of the genetic basis for vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* strain Mu50. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Feb;49(2):255-60. Review.
- 216.** Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet.* 1997;350(9092):1670-3.
- 217.** Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med.* 1999 Feb 18;340(7):493-501.
- 218.** Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(4):257-82.

BIBLIOGRAFÍA

- 219.** The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>
- 220.** Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3(5):376-86.
- 221.** Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet.* 2001; 358(9297):1975-82.
- 222.** Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *Am Fam Physician.* 2002 Feb 15;65(4):663-70.
- 223.** Zurenko GE, Gibson JK, Shinabarger DL, Aristoff PA, Ford CW, Tarpley WG. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1(5):470-6.
- 224.** Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1994;47(4):677-700.
- 225.** Piddock LJ. Mechanisms of resistance to fluoroquinolones: state-of-the-art 1992-1994. *Drugs.* 1995;49 Suppl 2:29-35.
- 226.** Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *J Infect Dis.* 1983;147(3):585-9.
- 227.** Balant L, Dayer P, Auckenthaler R. Clinical pharmacokinetics of the third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(2):101-43.
- 228.** Neu HC. Carbapenems: special properties contributing to their activity. *Am J Med.* 1985; 78(6A):33-40.
- 229.** Dillingham TR, Pezzin LE, Shore AD. Reamputation, mortality, and health care costs among persons with dysvascular lower-limb amputations. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86:480.
- 230.** Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007; 50:18-25. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:1318-26.

231. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:1318–26.
232. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: An entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications.* 1999; 13:254–63.
233. Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam / amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:17–24.
234. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 132–173.
235. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28: 163–178.
236. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: Have we answered the question? *Diabetes Care.* 2014; 37:593–5.
237. Skoog DA, Holler FJ, Nieman T. Introducción a las separaciones cromatográficas. En: *Principios de análisis instrumental.* 5º Ed. EE.UU.: McGraw-Hill; 2001. P. 730-755.
238. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Le Tulzo Y, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Simultaneous Determination of 12 β -Lactam Antibiotics in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 4873–4879.
239. Helmy SA. Simultaneous quantification of Linezolid, Tinidazole, Norfloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin, and Gatifloxacin in Human Plasma for Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Studies in Human Volunteers. *Ther Drug Monit* 2013; 35:770–777.

BIBLIOGRAFÍA

- 240.** Cho SH, Im HT, Park WS, Ha YH, Choi YW, Lee KT. Simple method for the assay of clindamycin in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detector. *Biomed. Chromatogr.* 2005; 19: 783–787 .
- 241.** Li X, Wang F, Xu B, Yu X, Yang Y, Zhang L, et al. Determination of the free and total concentrations of vancomycin by two-dimensional liquid chromatography and its application in elderly patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014; 969:181-9.
- 242.** Boselli E1, Breilh D, Djabarouti S, Bel JC, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of ertapenem into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(4):893-6.
- 243.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- 244.** CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- 245.** Joukhadar C, Klein N, Frossard M, Minar E, Stass H, Lackner E, et al. Angioplasty increases target site concentrations of ciprofloxacin in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 532–9.
- 246.** American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care.* 1998;21:296-309.
- 247.** Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg.* 2000;39:1-60.
- 248.** Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia.* 2008;51:1826-34.
- 249.** Beckert S, Witte M, Wicke C et al: A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care,* 2006, 29: 988–92.
- 250.** Khan NA, Rahim SA, Anand SS et al: Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA,* 2006; 295: 536–46.

- 251.** Urbancic-Rovan V, Bernjak A, Stefanovska A et al: Macro- and microcirculation in the lower extremities – possible relationship. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006; 73: 166–73
- 252.** Rooke TW, Osmundson PJ: Variability and reproducibility of transcutaneous oxygen tension measurements in the assessment of peripheral vascular disease. *Angiology*, 1989; 40: 695–700
- 253.** De Graaf JC, Ubbink DT, Legemate DA et al: Interobserver and intraobserver reproducibility of peripheral blood and oxygen pressure measurements in the assessment of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg*, 2001; 33: 1033–40
- 254.** Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Somalvico F. Evaluation of feasibility of ankle pressure and foot oximetry values for the detection of critical limb ischemia in diabetic patients. *Vasc Endovasc Surg* 2010; 44 (3): 184-189.
- 255.** Emanuele MA, Baughman BJ, Abaira C. Elevated leg systolic pressure and arterial calcifications in diabetic occlusive vascular disease. *Diabetes Care*. 1981;4(2):289-292.
- 256.** van der Feen C, Neijens FS, Kanters SD, Mali WP, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med*. 2002;19(5):366-370.
- 257.** Gibbons GW, Wheelock Fc Jr, Hoar CS Jr, Rowbotham JL, Siembieda C. Predictive success of forefoot amputations in diabetics by noninvasive testing. *Arch Surg*. 1979;114(9):1034-1036.
- 258.** Stone PA, Back MR, Armstrong PA, et al. Midfoot amputations expand limb salvage rates for diabetic foot infections. *Ann Vasc Surg*. 2005;19(6):805-811
- 259.** Dalla Paola L, Faglia E, Caminiti M, Clerici G, Ninkovic S, Deanesi V. Ulcer recurrence following first ray amputation in diabetic patients: a cohort prospective study. *Diabetes Care*. 2003; 26(6):1874-1878.
- 260.** Bravo A, Linares JP, Lozano S, Asensio R, Ros E, Hernández J. Influence of Wound Scores and Microbiology on the Outcome of the Diabetic Foot Syndrome. *J Diabetes Complications*. En prensa.

BIBLIOGRAFÍA

261. Müller M, Haag O, Burgdorff T, Georgopoulos A, Weninger W, Jansen B, et al. Characterization of peripheral-compartment kinetics of antibiotics by in vivo microdialysis in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40: 2703–9.
262. Müller M, Schmid R, Georgopoulos A, Buxbaum A, Wasicek C, Eichler HG. Application of microdialysis to clinical pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 371–80.
263. Müller M. Microdialysis in clinical drug delivery studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; 45: 255-269.
264. Ryan DM. Pharmacokinetics of antibiotics in natural and experimental superficial compartments in animals and humans. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl D): 1–16.
265. Lemaire S, van Bambeke F, Pierard D, Appelbaum PC, Tulkens PM. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 493- 503.
266. Raymakers JT1, Schaper NC, van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ. Penetration of ceftazidime into bone from severely ischaemic limbs. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(4):543-5.
267. Kerin MJ, Greenstein D, Chisholm EM, Sheehan SJ, Kester RC. Is antibiotic penetration compromised in the ischaemic tissues of patients undergoing amputation? *Ann R Coll Surg Engl.* 1992 Jul;74(4):274-6.
268. Parkin A, Wiggins PA, Robinson PJ et al. Use of a gamma camera for measuring limb blood flow in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1987; 74: 271-4.
269. Miglioli PA1, Kafka R, Bonatti H, Fraedrich G, Allerberger F, Schoeffel U. Fleroxacin uptake in ischaemic limb tissue. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2001;48(1):11-5.
270. Jonsson TB, Nilsson TK, Breimer LH, Schneede J, Arfvidsson B, Norgren L. Cloxacillin concentrations in serum, subcutaneous fat, and muscle in patients with chronic critical limb ischemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 957-963.

- 271.** Schurman DJ, Johnson BL, Finerman G, Amstutz HC. Antibiotic bone penetration. Concentrations of methicillin and clindamycin phosphate in human bone taken during total hip replacement. *Clin Orthop Rel Res.* 1975; 111:142–146.
- 272.** El Samad Y, Havet E, Bentayeb H, Olory B, Canarelli B, Lardanchet JF, et al. Treatment of osteoarticular infections with clindamycin in adults. *Med Mal Infect.* 2008;38(9):465-70.
- 273.** Geddes AM, Dwyer NS, Ball AP, Amos RS. Clindamycin in bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 1977;3(5):501-7.
- 274.** Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):88-92.
- 275.** Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1-12.
- 276.** Duckworth C, Fisher JF, Carter SA, Newman CL, Cogburn C, Nesbit RR, Wray CH. Tissue penetration of clindamycin in diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31(4):581-4
- 277.** Bouazza N, Pestre V, Jullien V, Curis E, Urien S, Salmon D, Tréluyer JM. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):971-7.
- 278.** Vries MG, Ekkelenkamp MB, Peters EJG. Are clindamycin and ciprofloxacin appropriate for the empirical treatment of diabetic foot infections?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 453–456.
- 279.** Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(9):1320-2.
- 280.** Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolio A, Maiello A, De Rosa FG, et al. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(12):793-805.

BIBLIOGRAFÍA

281. Payne CJ, Thomson AH, Stearns AT, Watson DG, Zhang T, Kingsmore DB. Pharmacokinetics and tissue penetration of vancomycin continuous infusion as prophylaxis for vascular surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(11):2624-7.
282. Hamada Y, Kuti JL, Nicolau DP. Vancomycin serum concentrations do not adequately predict tissue exposure in diabetic patients with mild to moderate limb infections. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2064-7.
283. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the american society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of america, and the society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 82-98.
284. Housman ST, Bhalodi AA, Shepard A, Nugent J, Nicolau DP. Vancomycin Tissue Pharmacokinetics in Patients with Lower-Limb Infections via In Vivo Microdialysis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015;105(5):381-8.
285. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009; 49 (4): 507-14.
286. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, et al: impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 1372-5.
287. Nicolau DP, Stein GE. Therapeutic options for diabetic foot infections: a review with an emphasis on tissue penetration characteristics. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010; 100: 52-63.
288. Eckmann C, Nathwani D, Lawson W, Corman S, Solem C, Stephens J, et al. Comparison of vancomycin and linezolid in patients with peripheral vascular disease and/or diabetes in an observational European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21 Suppl 2:33-9.
289. Traunmüller F, Schintler MV, Spindel S, Popovic M, Mauric O, Scharnagl E, et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Jul;36(1):84-6.

- 290.** Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(9):4170-5.
- 291.** Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1411-23.
- 292.** MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl:17–25.
- 293.** Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(5): 431-8.
- 294.** Majcher-Peszynska J1, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):1093-100.
- 295.** Rana B, Butcher I, Grigoris P et al. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 747–50. 10.
- 296.** Lovering AM, Zhang J, Bannister GC et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:73–7.
- 297.** Kutscha-Lissberg F, Hebler V, Muhr G et al. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3964–6.
- 298.** Buerger C, Plock N, Dehghanyar P et al. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2455–63.
- 299.** Dehghanyar P, Bugar C, Zeitlinger M et al. Penetration of linezolid into soft tissues of healthy volunteers after single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2367–71.

BIBLIOGRAFÍA

300. Gee T, Ellis R, Marshall G et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1843–6.
301. Stein GE, Schooley S, Peloquin CA et al. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 819–23.
302. Eslam RD, Burian A, Vila G, Sauermann R, Hammer A, Frenzel D, et al. Target site Pharmacokinetics of Linezolid After Single and Multiple Doses in Diabetic Patients With Soft Tissue Infection. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54(9) 1058–1062.
303. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):89-96.
304. Chow AT, Chen A, Lattime H, Morgan N, Wong F, Fowler C, Williams RR. Penetration of levofloxacin into skin tissue after oral administration of multiple 750 mg once-daily doses. *J Clin Pharm Ther*. 2002; 27(2):143-50.
305. Bellmann R, Kuchling G, Dehghanyar P, Zeitlinger M, Minar E, Mayer BX, et al. Tissue pharmacokinetics of levofloxacin in human soft tissue infections. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57(5): 563-8.
306. Trampuz A, Wenk M, Rajacic Z, Zimmerli W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in human skin blister fluid. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2000; 44(5): 1352– 1355.
307. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA*. 1998; 279 (2): 125–129.
308. North DS, Fish DN, Redington JJ. Levofloxacin, a second generation fluoroquinolone. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 15–35.
309. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999; 58(Suppl 2): 29–36.

- 310.** Oberdorfer K, Swoboda S, Hamann A, Baertsch U, Kusterer K, Born B, et al. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(4): 836-9.
- 311.** Müller M, Brunner M, Hollenstein U, Joukhadar C, Schmid R, Minar E, et al. Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(8): 2056-8.
- 312.** Müller-Bühl U, Diehm C, Gutzler F. Tissue concentrations of ofloxacin in necrotic lesions in patients with peripheral vascular disease and in diabetics. *Infection.* 1986; 14 (Suppl 4): 276-8.
- 313.** Mueller-Buehl U, Diehm C, Gutzler F, Adam D. Tissue concentrations of ofloxacin in necrotic foot lesions of diabetic and non-diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa.* 1991; 20(1): 17-2.
- 314.** von Baum H, Böttcher S, Abel R, Gerner HJ, Sonntag HG. Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18(4): 335-40.
- 315.** Rimmelé T, Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Bel JC, Guyot R, et al. Diffusion of levofloxacin into bone and sinovial tissues. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 533-535.
- 316.** Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32(2): 101-19.
- 317.** Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new “respiratory quinolones”. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 1-11.
- 318.** Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Meropenem. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 32-40.
- 319.** Ong CR, Tessier PR, Li C, Nightingale CH, Nicolau DP. Comparative in vivo efficacy of meropenem, imipenem, and efepime against *Pseudomonasaeruginosa* expressing MexA-MexB-OprM efflux pumps. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:153–61.

BIBLIOGRAFÍA

320. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004; 26:1187–98.
321. Wise R, Logan M, Cooper M, Ashby JP, Andrews JM. Meropenem pharmacokinetics and penetration into an inflammatory exudate. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1515–7.
322. Maglio D, Teng R, Thyrum PT, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic profile of meropenem, administered at 500 milligrams every 8 hours, in plasma and cantharidin-induced skin blister fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1771–3.