CARRERA DE POSGRADO

ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

RESCATES BACTERIOLOGICOS EN INFECCIONES DE PIE DIABÉTICO

AUTOR: SAVARECIO NICOLÁS

TUTORES: BADÍAS, MARÍA FLORENCIA, FINUCCI CURI, BALTASAR

CENTRO FORMADOR: HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO

AÑO: 2024

ÍNDICE

- ABREVIATURAS……página 3
- INTRODUCCION……página 4
- OBJETIVOS……página 7
- MATERIALES Y METODOS……...página 8
  -Diseño……..……..página 8
  -Población……..……..página 8
  -Intervenciones……..……página 8
  -Variables……..……página 8
  -Definiciones……..……página 10
  -Análisis estadístico……..……página 11
  -Consideraciones éticas……..…….página 12
- RESULTADOS……..……página 13
  -Análisis descriptivo……..…página 13
  -Análisis comparativo…….página 22
- DISCUSION ……..…página 25
- LIMITACIONES……....página 30
- CONCLUSION...……..…página 31
- BIBLIOGRAFIA..……página 32

ABREVIATURAS

- DM: Diabetes Mellitus
- HG: Hiperglicemia
- PD: Pie diabético
- UPD: Úlcera/s del pie diabético
- IPD: Infección/es del pie diabético
- ATB: Antibiótico/s
- MO: Microorganismo/s
- CGP: Cocos Gram positivos
- BGN: Bacilos Gram negativos
- PAE: Pseudomonas aeruginosa
- FR: Factor/es de riesgo
- OM: Osteomielitis
- MR: Multirresistentes
- PCR: Proteína C reactiva
- HTA: Hipertensión arterial
- ERC: Enfermedad renal crónica
- TRR: Terapia de reemplazo renal
- CI: Cardiopatía isquémica
- IC: Insuficiencia cardiaca
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- TBQ: Tabaquismo
- MM: Monomicrobiana
- PM: Polimicrobiana
- MDR: Multirresistencia
- XDR: Resistencia extendida
- PDR: Panresistencia
- AMS: Ampicilina/ Sulbactam
- TMS: Trimetoprim/Sulfametoxazol
- PTZ: Piperacilina/Tazobactam
- SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina
- GP: Gram positivos
- GN: Gram negativos
- ECN: Estafilococos coagulasa negativo
- SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un grupo de enfermedades metabólicas que se manifiestan clínicamente con hiperglicemia (HG), resultado de defectos en la secreción de insulina, su acción o ambas. Diferentes interacciones entre factores genéticos y ambientales, tienen como consecuencia una pérdida progresiva de la masa y de la función de las células beta del páncreas que conduce a HG crónica, asociado también a la resistencia periférica a la acción de la insulina. La HG crónica se ha asociado con una serie de cambios a nivel micro y macrovascular que se manifiestan con una amplia gama de complicaciones a largo plazo como la disfunción y lesión de diferentes órganos, conduciendo a retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética, como así también a enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular, arteriopatía periférica, entre otras (1-4). Por otro lado, la HG también afecta de manera adversa al sistema inmune (5), aumentando el riesgo de contraer cualquier infección y de morir a causa de esta (6). La décima edición del Atlas de Diabetes estimó que, en el año 2021, a nivel global, 537 millones de adultos padecían DM, lo que sugiere que más de 1 de cada 10 presentaban esta enfermedad. Además, proyectó un aumento a 783 millones de personas con DM para el año 2045, lo que prevé una problemática creciente para los próximos años (7). Asimismo, la Federación Internacional de Diabetes estima que entre las personas con diabetes tipo 2, el 50% desconoce su diagnóstico, lo que contribuye que al momento del mismo muchos presenten complicaciones ya establecidas de la enfermedad.

El pie diabético (PD) es una complicación severa de la DM que abarca la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie, generalmente asociado a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica en la extremidad inferior de una persona con DM (8). La úlcera del pie diabético (UPD) es resultado de la interacción de varios factores asociados que incluyen ruptura de la barrera cutánea, infección, neuropatía, complicaciones microvasculares y una respuesta inflamatoria crónica subóptima, entre otros (9). Tiene una incidencia del 2-6% y una prevalencia entre 5-7%, según diferentes estudios (10-12). El 19-34% de los diabéticos desarrollará una UPD a lo largo de su vida (13), con un riesgo de recurrencia luego de la curación que alcanza hasta un 40% al año, llegando al 60% y 65% a los 3 años y 5 años, respectivamente (13). Además, las personas con DM tienen más riesgo de ser hospitalizados por complicaciones asociadas a una UPD que por cualquier otra complicación de la DM (14). La UPD precede al 75-85% de todas las amputaciones de miembros inferiores relacionadas con la DM, y constituye el principal factor determinante de amputaciones no traumáticas a nivel mundial (15,16). La mortalidad asociada a una UPD es del 40% a 5 años, aumentando al 63% en aquellos que presentan una amputación, lo que ensombrece más el panorama (15).

La infección del pie diabético (IPD) es una de las complicaciones más temidas de una UPD. Se define como la presencia de un proceso inflamatorio de

cualquier tejido por debajo de los maléolos en una persona con DM (17). La mayoría se desarrollan a partir de una UPD, especialmente neuropáticas, que sirven a los patógenos como puerta de entrada. Una vez desatada la infección, esta puede propagarse a tejidos más profundos, incluido el hueso subyacente (5). La IPD representa una de las principales causas de morbilidad, asociado a una reducción de la calidad de vida, mayor necesidad de visitas a centros de atención médica, cuidados de heridas, terapia antimicrobiana y procedimientos quirúrgicos. Además, constituye uno de los motivos más frecuentes de amputación (18), representando el 60% de las mismas. La presencia de infección en una UPD aumenta el riesgo de amputación en un 50% respecto a aquellas no infectadas (19). En Latinoamérica la IPD abarca el 3,7% de las causas de internación y el 20% en los internados con DM (20).

En estos últimos años se ha comenzado a utilizar por parte de algunos autores el término ataque de pie diabético, emulando el concepto de ataque cerebro vascular y ataque cardiaco, para referirse a la IPD como un cuadro de rápida progresión en el que la falta de un oportuno reconocimiento e intervención trae aparejado un alto riesgo de amputación del miembro (21). El abordaje de la IPD requiere una cuidadosa atención interdisciplinaria para realizar un diagnóstico adecuado, obtener muestras apropiadas para cultivos, seleccionar criteriosamente la antibioticoterapia y definir precozmente el requerimiento de una intervención quirúrgica (17). Las guías actuales recomiendan realizar un diagnóstico clínico de la IPD y determinar rápidamente su gravedad a fin de facilitar el abordaje de esta complicación (17), aunque debe tenerse en cuenta que la presencia de neuropatía e isquemia pueden alterar los signos de inflamación e infección haciéndolos menos evidentes (22). Si bien se establece que el tratamiento antibiótico (ATB) empírico de la IPD debe realizarse utilizando aquellos que demostraron ser efectivos en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, la selección del mismo implica la evaluación de varios factores que incluyen los patógenos probables y sus sensibilidades antibióticas, la severidad de la infección, riesgo de eventos adversos, entre otros (17).

Es por tal motivo que el conocimiento acerca de los microorganismos (MO) causantes de las IPD es fundamental para el abordaje terapéutico. Los cocos Gram positivos (CGP) se aíslan con frecuencia, lo que se ha observado sobre todo en IPD leves, donde *Staphylococcus aureus* y, en menor medida, *Staphylococcus spp* y *Streptococcus spp* son los principales responsables (23,24). Sin embargo, cuando se analizaron los cultivos obtenidos de UPD más profundas y de IPD moderadas o graves, o de aquellos que recibieron ATB previo, estos suelen ser polimicrobianos incluyendo, no solo CGP, sino también bacilos Gram negativos (BGN), *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) y anaerobios obligados (25-27). La presencia de estos últimos es común en IPD severas, y si bien su patogenia no es del todo conocida, es probable que causen daño del tejido además de ser marcadores de isquemia y necrosis tisular (28). La cobertura empírica para PAE no siempre es necesaria. Debe considerarse en aquellos países con climas tropicales o subtropicales, o cuando PAE haya sido

aislada en cultivos previos del paciente o en pacientes con exposición frecuente al agua (17). Otros factores de riesgo (FR) asociados fueron el uso previo de ATB, antecedentes de ulcera, uso de vendajes activos, osteomielitis (OM) o amputación (29). Las infecciones por MO multirresistentes (MR) se han asociado con mayores tasas de amputación, menor tasa de curación y mayor tasa de recurrencia (30-32). Se ha asociado a la hospitalización previa, el tamaño de la úlcera, el tratamiento quirúrgico previo y el valor de la proteína C reactiva (PCR) con infecciones por MO MR (33). Es probable que la derivación tardía y el uso inapropiado de ATB de amplio espectro sea la causa principal del aumento en la frecuencia de aislamientos MR (34).

En nuestro país, Carro y col realizaron un relevamiento de los MO causantes de las IPD para establecer el tratamiento empírico más acorde. En dicho estudio no solo destacaron la importancia de adecuar la antibioticoterapia empírica a la epidemiología local, sino también de la realización de una continua vigilancia a fin de evaluar eventuales cambios y prevenir complicaciones como la amputación y la subsiguiente invalidez (35). Comprendida la complejidad de la problemática abordada, cada vez más frecuente en nuestras salas de internación de clínica médica, destacamos la importancia de conocer la epidemiologia local con el fin de poder establecer recomendaciones respecto a pautas antibióticas empíricas acordes, y de mejorar los resultados de los pacientes hospitalizados en nuestro servicio por IPD.

OBJETIVOS PRIMARIOS:

-Determinar los rescates bacteriológicos obtenidos en los cultivos de muestras de líquido de punción, partes blandas y hueso de los pacientes con IPD.

-Describir la sensibilidad a los diferentes ATB de los rescates bacteriológicos obtenidos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Describir variables demográficas, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, FR de MO MR y eventos definidores de mala evolución de la población en estudio.

-Determinar el porcentaje de pacientes con IPD de los cuales se obtuvo rescates de MO MR.

-Analizar la asociación entre los FR de MO MR y la presencia de MO MR.

-Analizar la relación entre eventos definidores de mala evolución y la presencia de MO MR.

-Analizar la relación entre eventos definidores de mala evolución y los FR de MO MR.

-Conocer los esquemas ATB empíricos utilizados y describir la frecuencia de su utilización.

-Conocer el porcentaje de cobertura de los ATB utilizados frente a los MO aislados con mayor frecuencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio observacional, descriptivo y analítico, transversal y retrospectivo, que incluyó pacientes que cursaron internación en sala general del Hospital Provincial de Rosario por cuadro de infección de pie diabético desde 01/01/2020 hasta el 31/12/22

CRITERIOS DE INCLUSION: Pacientes de 18 años o más, con antecedente o diagnostico reciente de diabetes mellitus, ingresados a sala general por infección del pie diabético y de quienes se obtuvo desarrollo bacteriano de muestras tomadas por punción-aspiración o durante procedimiento quirúrgico, dentro de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
-Pacientes de los cuales no se obtuvo muestra para cultivo o desarrollo bacteriano de las mismas.
-Pacientes con muestras tomadas luego de las 48hs del ingreso hospitalario.
-Epicrisis incompletas.

INTERVENCIONES: Se realizó una búsqueda en el archivo de ingresos de nuestro servicio de todos aquellos pacientes internados a cargo del servicio de Clínica Médica por cuadro interpretado como infección de pie diabético. Se utilizó el sistema informatizado del hospital para recolectar los datos de los pacientes incluidos (motivo de consulta, enfermedad actual, examen físico, antecedentes personales, indicaciones al ingreso, hallazgos de laboratorio, cultivos bacteriológicos y resumen de evolución durante la internación).

VARIABLES

- Sociodemográficas
    - Edad
    - Sexo
- Antecedentes patológicos
    - Hipertensión arterial (HTA)
    - Enfermedad renal crónica (ERC)
    - Terapia de reemplazo renal (TRR)
    - Cardiopatía isquémica (CI)
    - Insuficiencia cardiaca (IC)
    - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Hábitos tóxicos
    - Tabaquismo (TBQ)
    - Etilismo
- Factores de riesgo de microrganismos resistentes
    - Valor de PCR
    - Infección grave
    - Mal control glicémico

    - Antibioticoterapia previa
    - Internación reciente
    - Amputación previa
    - Consulta previa
- Tipo de infección
    - Monomicrobiana (MM)
    - Polimicrobiana (PM)
- Rescates bacteriológicos:
    - Gram positivos:
        - *Staphylococcus aureus*
        - *Estafilococos coagulasa negativo*
        - *Streptococcus sp*
        - *Enterococcus Faecalis*
        - *Otros Enterococos*
        - *Corynebacterium spp*
        - Otros
    - Bacilos Gram negativos:
        - *Morganella morganii*
        - *Complejo Acinetobacter baumanii*
        - *Proteus mirabilis*
        - *Pseudomonas aeruginosa*
        - *Klebsiella pneumoniae*
        - *Escherichia coli*
        - *Citrobacter freundii*
        - *Enterobacter cloacae*
        - *Aeromonas spp*
    - Hongos
        - Canida
        - Trichosporon
- Rescate de MO MR
    - Multirresistencia (MDR)
    - Resistencia extendida (XDR)
    - Panresistencia (PDR)
- Sensibilidad antibiótica
- Esquema antibiótico empírico inicial
    - Ampicilina/Sulbactam (AMS)/ Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMS)
    - Piperacilina/Tazobactam (PTZ)/ TMS
    - Cefepime/ Clindamicina
    - PTZ/ Linezolid
    - PTZ/ Vancomicina
    - Cefepime/ TMS
    - Otros
    - Sin antibioticoterapia empírica
- Eventos definidores de mala evolución
    - Amputación menor

- Amputación mayor
- Óbito

DEFINICIONES

- Diabetes Mellitus: Definida según los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (1).
- Infección del pie diabético: Proceso inflamatorio de cualquier tejido localizado por debajo de los maléolos de un paciente con DM, definido clínicamente por la presencia de al menos dos de los siguientes puntos:
  -Hinchazón o induración local
  -Eritema mayor a 0,5 cm alrededor de la úlcera
  -Sensibilidad o dolor local
  -Descarga purulenta
  En ausencia de otras causas de respuesta inflamatoria aguda (ej: trauma, gota, fractura, etc.) (17).
- MO MR: Se utilizó la propuesta de expertos internacionales establecida por el Centro Europeo para la prevención y control de enfermedades que define:
  - MDR: ausencia de sensibilidad adquirida a 1 agente en 3 o más categorías de antimicrobianos. Esta propuesta también incluye como MDR a los *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SAMR).
  - XDR: Ausencia de sensibilidad a 1 agente de todas las categorías de antimicrobianos, excepto a 1 o 2.
  - PDR: Ausencia de sensibilidad a todos los agentes de todas las categorías de antimicrobianos.
  - También se consideró como MO MR a *Pseudomonas aeruginosa* debido a que su cobertura empírica no es necesaria en todos los casos según las recomendaciones internacionales (36).
- Antecedentes patológicos: ERC, TRR, HTA, IC, CI o infección por VIH según lo consignado en la historia clínica.
- Hábitos tóxicos:
  - Etilismo: Según definición estandarizada del servicio tratante (20 g/día para mujeres y 40 g/día hombres).
  - Tabaquismo: Según definición estandarizada del servicio tratante (todo individuo que fume a diario, durante el último mes, al menos un cigarrillo).
- Factores de riesgo:
  - Infección grave: Definida según criterios de clasificación de IWGDF/IDSA como cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas, presentándose con 2 o más de los siguientes ítems: Temperatura mayor a 38° o menor a 36°, frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minutos, frecuencia

respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o recuento de glóbulos blancos mayor a 12.000 o menor a 4.000 (17).
    - Mal control glicémico: Hemoglobina glicosilada obtenida durante la internación o 3 meses previos a la misma con un valor igual o mayor a 10%
    - Antibioticoterapia previa: Pacientes con antecedente de uso de antibióticos por 5 o más días dentro de los 30 días previos al ingreso.
    - Consulta previa: Cualquier consulta a un centro de salud por la misma lesión que motiva la hospitalización actual.
    - Internación reciente: Pacientes con una internación de más de 48 horas dentro de los 90 días previos al ingreso actual.
    - Amputación previa: Pacientes con antecedentes de amputación de miembros inferiores debido a infección de pie diabético.
    - PCR elevada: Se consideró como factor de riesgo un valor mayor a 5 mg/dL en el laboratorio del ingreso.
- Tipo de infección
    - Monomicrobiana: Crecimiento de un solo microorganismo en los cultivos de las muestras obtenidas de un mismo paciente.
    - Polimicrobiana: Crecimiento de dos o más microorganismos en los cultivos de las muestras obtenidas de un mismo paciente.
- Eventos definidores de mala evolución
    - Amputación menor: Incluye amputación transtarsiana o ectomías de los dedos.
    - Amputación mayor: incluye amputación infrapatelar o supracondilea.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recolectados se organizaron en una plantilla de Microsoft Excel y se analizaron posteriormente con el programa SPSS Statistics version 25. Para las variables cuantitativas se calcularon los promedios, con sus mínimas y máximas, y sus desvíos estándar. Para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones entre las proporciones se realizaron mediante la prueba de Chi-Cuadrado. Se consideró significativo a un valor inferior a 0,05. Los datos se presentaron en tablas y gráficos.

CONSIDERACIONES ETICAS

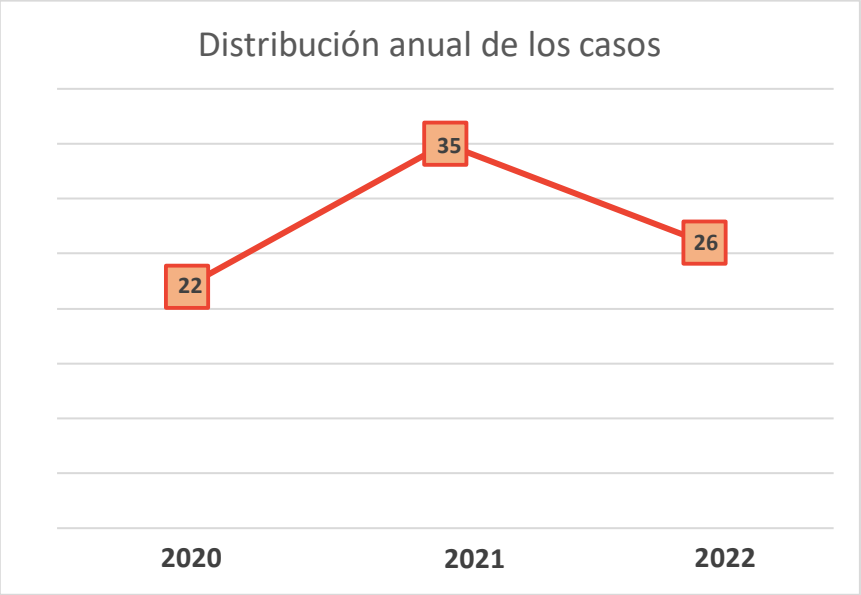
La recolección de datos se realizó con previa aprobación del Comité de Ética del Hospital Provincial de Rosario. Se respetó la confidencialidad de los datos recogidos y se mantuvo el anonimato de los pacientes incluidos.

RESULTADOS

ANALISIS DESCRIPTIVO

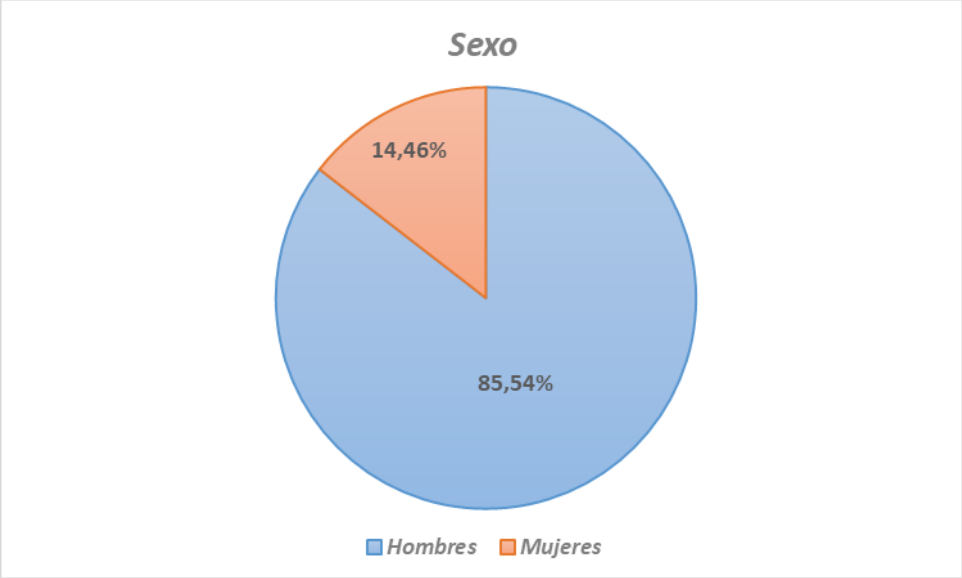
Se incluyeron a 83 pacientes internados en sala general por IPD con rescates bacteriológicos de las muestras obtenidas. La distribución anual del total de los casos se puede observar en la Figura N° 1.

Figura N° 1: *Distribución anual de los pacientes internados por infección de pie diabético.*



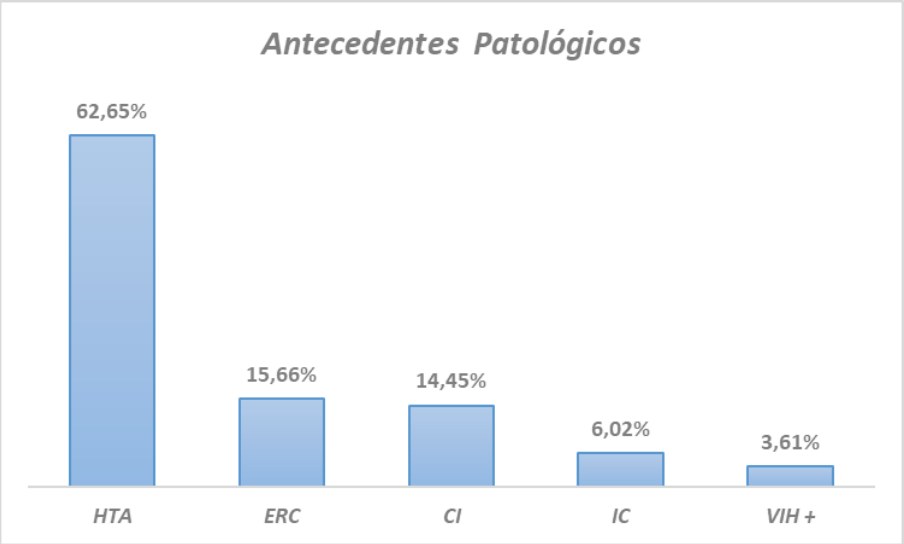
Del total, 85,54% (n=71) eran hombres y 14,46% (n=12) mujeres (*Figura N° 2*). La edad promedio fue 52,9 años, con un mínimo 25 años, un máximo de 75 años y un desvío estándar 11,1.

Figura N° 2: *Sexo de los pacientes con infecciones de pie diabético.*



<u>Antecedentes patológicos</u>: Se observó que un 62,65% (n=52) tenía HTA, 15,66% (n=13) ERC, de los cuales ninguno se encontraba en TRR, 14,45% (n=12) tenía CI, 6,02% (n=5) IC y 3,61% (n=3) tenía infección por el VIH (*Figura N° 3*).

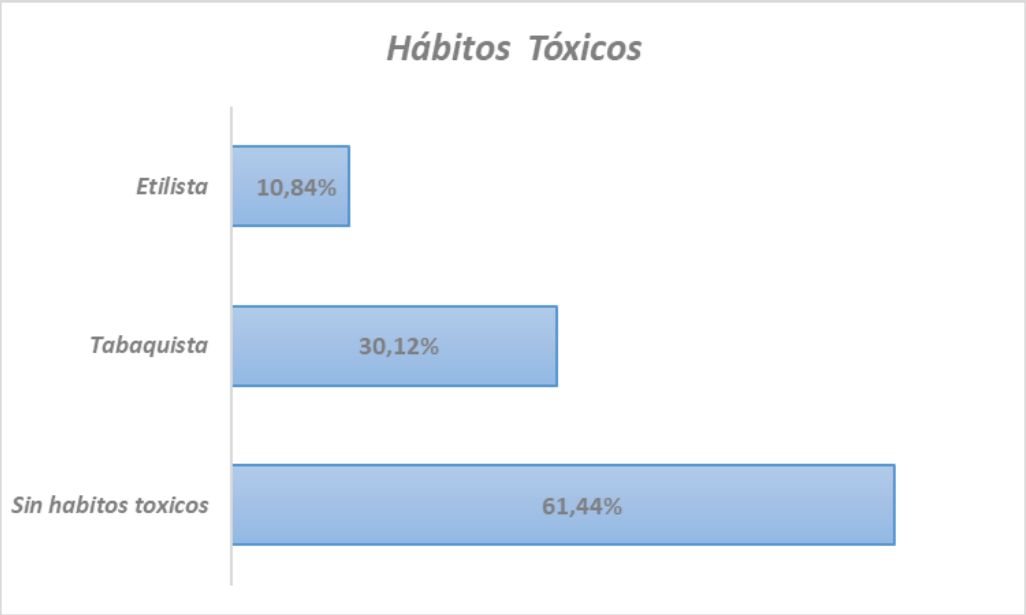
Figura N° 3: *Antecedentes patológicos de los pacientes con infecciones de pie diabético.*



HTA: Hipertensión arterial. ERC: Enfermedad renal crónica. CI: Cardiopatía isquémica. IC: Insuficiencia cardiaca. VIH +: Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

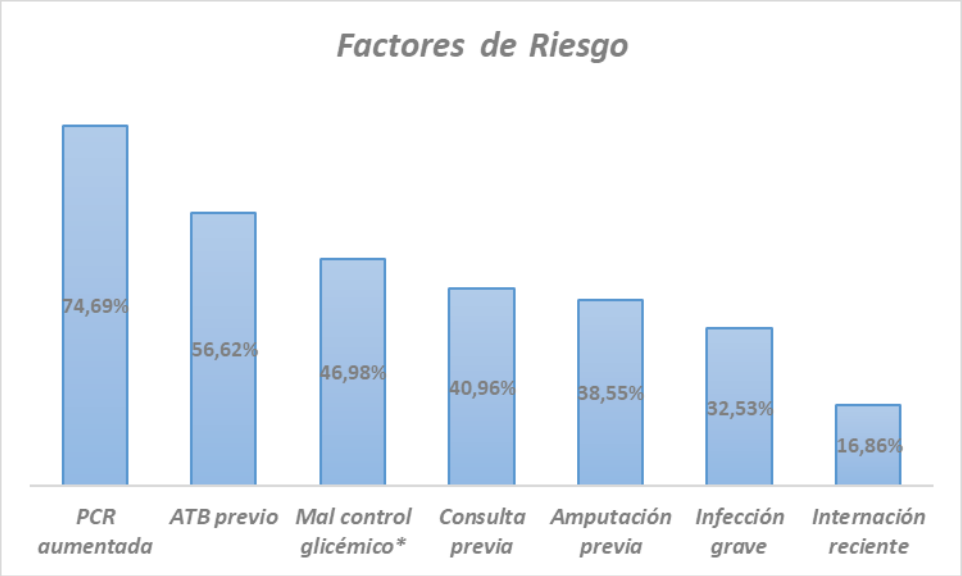
<u>Hábitos tóxicos</u>: Un 30,12% (n=25) era tabaquista mientras que un 10,84% (n=9) era etilista al momento del ingreso. Por otra parte, un 61,44% (n=51) no presentaba ningún hábito tóxico (*Figura N° 4*).

Figura N° 4: *Hábitos tóxicos de los pacientes con infecciones del pie diabético.*



FR de infecciones por MO MR: Se observó que un 56,62% (n=47) había recibido tratamiento ATB antes de la internación actual, 46,98% (n=39) tenía mal control de la glicemia, 40,96% (n=34) había realizado una consulta previa, 38,55% (n=32) tenía antecedentes de amputación, 32,53% (n=27) presentaba una infección grave al ingreso, 16,86% (n=14) había cursado una internación recientemente y un 74,69% (n=62) tenía una PCR aumentada al ingreso (*Figura N° 5*).

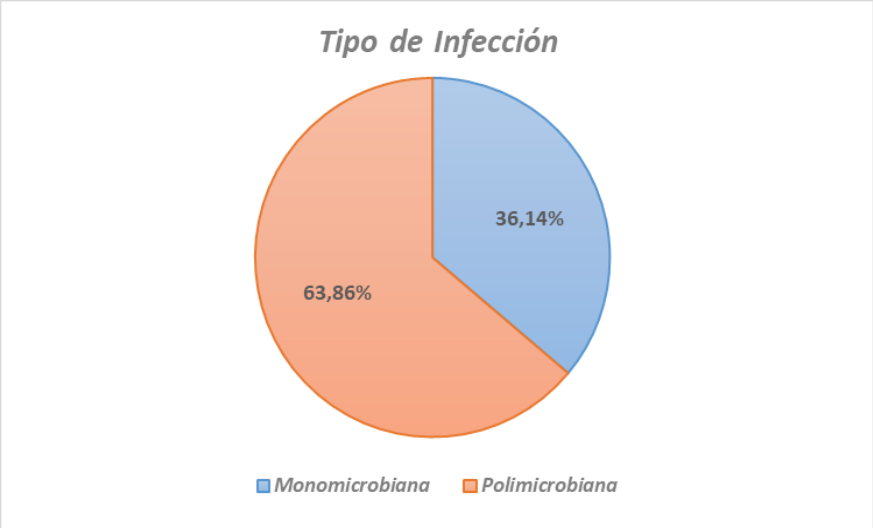
Figura N° 5: *Factores de riesgo de infecciones por microorganismos multirresistentes.*



PCR: Proteina C reactiva. ATB: Antibiótico/s. *El valor de hemoglobina glicosilada se obtuvo de 71 pacientes.

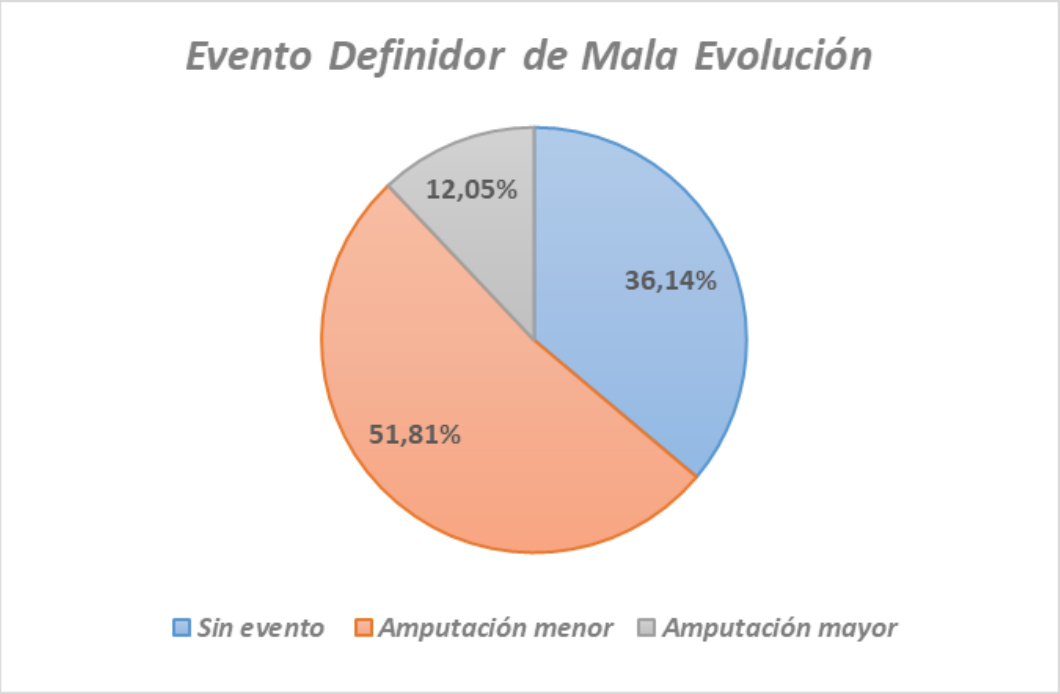
Tipo de infección: El 36,14% (n=30) presentó una infección MM mientras que las infecciones PM se observaron en el 63,86% (n=53) (Figura N° 6).

Figura N° 6: *Tipo de infección de pie diabético.*



Eventos definidores de mala evolución: Un 63,86% (n=53) presentó un evento definidor de mala evolución durante su internación. Dentro de este grupo se observó que el 51,81% (n=43) se sometió a una amputación menor y el 12,05% (n=10) a una amputación mayor. No se registró ningún óbito entre los pacientes incluidos. Por otra parte, el 36,14% (n=30) no presentó ningún evento definidor de mala evolución (*Figura N° 7*).

Figura N° 7: *Eventos definidores de mala evolución durante la internación.*



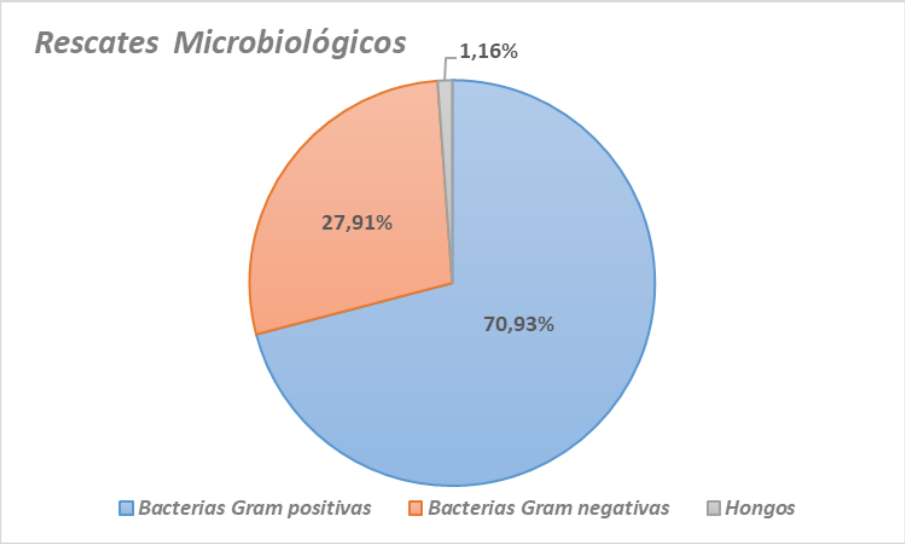
Antibioticoterapia empírica: El 96,38% (n=80) de los pacientes recibió tratamiento ATB de manera empírica al ingreso. Dentro de las pautas más utilizadas se destacan la combinación de AMS/ TMS en el 27,71% (n=23), PTZ/ TMS en el 26,51% (n=22) y cefepime/ clindamicina en el 16,87% (n=14). El resto de las pautas se detallan en la *Tabla N° 1.*

Tabla N° 1*: Antibioticoterapias empíricas utilizadas en los pacientes ingresados por infecciones de pie diabético*.

Antibioticoterapia empírica	***n (%)***
AMS/ TMS	*23 (27,71)*
PTZ/ TMS	*22 (26,51)*
Cefepime/ clindamicina	*14 (16,87)*
PTZ/ linezolid	*5 (6,02)*
PTZ/ vancomicina	*4 (4,82)*
Cefepime/ TMS	*3 (3,61)*
Otros	*9 (10,84)*
Sin antibioticoterapia empírica	*3 (3,61)*

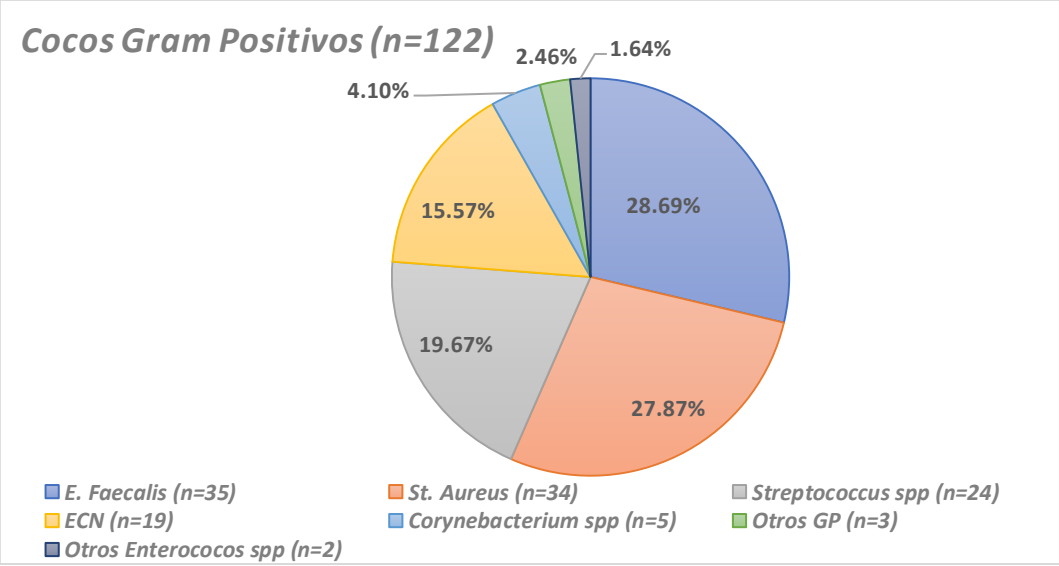
<u>Rescates</u> <u>Bacteriológicos</u>: Se obtuvo desarrollo de un total de 172 MO de los cultivos de las diferentes muestras recolectadas. De estos, el 70,93% (n=122) fueron Gram positivos (GP), 27,91% (n=48) Gram negativos (GN) y 1,16% (n=2) hongos (Figura N° 8).

Figura N° 8: *Rescates microbiológicos de las muestras obtenidas en infecciones de pie diabético.*



Dentro del grupo de MO GP, el 28,69% (n=35) fueron *Enterococcus faecalis*, 27,87 % (n=34) *Staphylococcus aureus*, 19,67% (n=24) *Streptococcus spp*, 15,57% (n=19) *Estafilococos coagulasa negativo (ECN)*, 4,1% (n=5) *Corynebacterium spp*, el 2,46% (n=3) otros GP menos comunes y el 1,64% (n=2) otros E*nterococcus spp* (*Figura N° 9*).

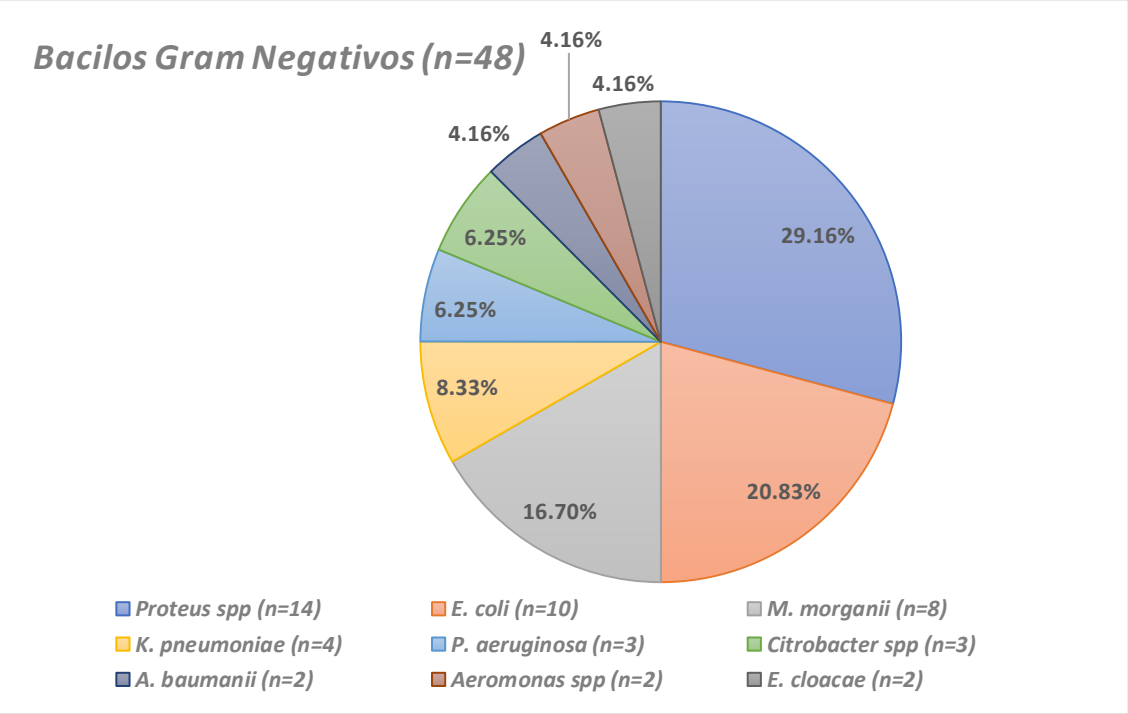
Figura N° 9: *Rescates de microorganismos Gram positivos en infecciones de pie diabético.*



ECG: Estafilococos coagulasa negativa. GP: Gram positivos

Entre los rescates GN se encontró que el 29,16% (n=14) eran *Proteus spp*, 20,83% (n=10) *Escherichia coli*, 16,7% (n=8) *Morganella morganii*, 8,33% (n=4) *Klebsiella pneumoniae*, 6,25% (n=3) *Psuedomonas aeruginosa* y *Citrobacter spp*, y 4,16% (n=2) *Acinetobacter baumanii*, *Aeromonas spp* y *Enterobacter cloacae* (Figura N° 10).

***Figura N° 10**: Rescates de microorganismos Gram negativos obtenidos en infecciones de pie diabético*.



Se analizó la distribución de los principales MO aislados según el tipo de infección. Los resultados se expresaron en la tabla N° 2.

***Tabla N° 2:** Distribución de los MO según el tipo de infección.*

Microorganismos	***Monomicrobiana (%)***	***Polimicrobiana (%)***
Enterococcus faecalis	*11,43*	*88,57*
Staphylococcus aureus	*29,41*	*70,59*
Streptococcus spp	*29,17*	*70,83*
ECN	*10,53*	*89,47*
BGN	*12,5*	*87,5*

Sensibilidad antibiótica de los rescates microbiológicos: Respecto a la sensibilidad de los MO rescatados se observaron los siguientes resultados. Dentro del grupo de MO GP, *Staphylococcus aureus* se mostró sensible a oxacilina en el 57,5% (19/33). Para ciprofloxacina y rifampicina la sensibilidad fue del 97,1% (33/34) y para TMS, vancomicina, linezolid y daptomicina fue del

100% (34/34). Entre los *Staphylococcus epidermidis* rescatados ninguno fue sensible a oxacilina. Además, se observó una sensibilidad del 37,5% (3/8) para clindamicina, ciprofloxacina y TMS. No se encontraron cepas resistentes a vancomicina, linezolid, rifampicina ni minociclina. Los *Enterococcus faecalis* rescatados mostraron una sensibilidad del 100% (35/35) para ampicilina, vancomicina y linezolid. Entre los *Streptococcus spp* la sensibilidad a penicilina fue del 79,2% (19/24), a ampicilina del 83,3% (20/24) y a vancomicina del 100% (24/24). El resto de las sensibilidades de los GP se muestran en la Tabla N° 3.

***Tabla N° 3**: Sensibilidad Antibiótica de los principales Cocos Gram Positivos obtenidos en los rescates bacteriológicos*.*

Antibióticos	St aureus (n=34)	St epidermidis (n=12)	Otros ECN (n=7)	Streptococcus spp (n=24)	E. Faecalis (n=35)	Otros Enterococos (n=2)
Clindamicina	50% (17/34)	37.5% (3/8)	83.3% (5/6)	87.5% (21/24)		
TMS	100% (34/34)	37.5% (3/8)	83.3% (5/6)			
Oxacilina	57.5% (19/33)	0% (0/8)	83.3% (5/6)			
Rifampicina	97.1% (33/34)	100% (8/8)	100% (6/6)			
Vancomicina	100% (34/34)	100% (8/8)	100% (6/6)	100% (24/24)	100% (35/35)	100% (2/2)
Minociclina	96.7% (28/29)	100% (8/8)	100% (6/6)			
Gentamicina	34.4% (11/32)	50% (4/8)	100% (6/6)		51.5% (17/33)	100% (2/2)
Eritromicina	47.1% (16/34)	25% (2/8)	83.3% (5/6)	66.7% (16/24)		
Ciprofloxacina	97.1% (33/34)	37.5% (3/8)	100% (6/6)			
Linezolid	100% (34/34)	100% (8/8)			100% (35/35)	100% (2/2)
Daptomicina	100% (34/34)	100% (8/8)	100% (6/6)			
Penicilina				79.2% (19/24)		
Ampicilina				83.3% (20/24)	100% (35/35)	50% (1/2)
Estreptomicina					78.8% (23/33)	100% (2/2)

ECN: Estafilococo coagulasa negativo. TMS: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
**No se contaba con el antibiograma de la totalidad de los microorganismos rescatados.*

Respecto a la sensibilidad antibiótica de los MO GN, el 78,5% (11/14) de las cepas de *Proteus* fue sensible a TMS, 92,8% (13/14) a ciprofloxacina y el 100% (14/14) a AMS, PTZ y meropenem. Cabe destacar que ninguno cumplió con criterios de clasificación para multirresistencia. De las *Escherichia coli* analizadas el 20% (2/10) mostró sensibilidad para AMS y ciprofloxacina, 30% (3/10) para TMS y 60% (6/10) para ceftriaxona, cefepime y PTZ. Por otro lado, todas fueron sensibles a amikacina y meropenem. Respecto a *Morganella morganii* la sensibilidad a AMS fue del 42,8% (3/7), y a TMS y ciprofloxacina del 75% (6/8). El 100% (8/8) se mostró sensible a amikacina, ceftriaxona, cefepime, PTZ y meropenem. Respecto a *Klebsiella spp* el 75% (3/4) fue sensible a AMS y el 100% (4/4) fue sensible al resto de los antibióticos evaluados. La sensibilidad del resto de los GN rescatados se muestran en la Tabla N° 4.

***Tabla N° 4**: Sensibilidad Antibiótica de los principales Bacilos Gram negativos obtenidos de los rescates microbiológicos*.*

Antibióticos	M. morganii (n=8)	Proteus (n=14)	Pseudo-monas (n=3)	E. Coli (n=10)	Klebsiella (n=4)	A. Baumanii (n=2)	Citro-bacter (n=3)	Entero-bacter (n=2)	Aero-monas (n=2)
Amikacina	100% (8/8)	100% (14/14)	100% (3/3)	100% (10/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	100% (3/3)	100% (2/2)	100% (2/2)
Gentamicina	87.5% (7/8)	84.6% (11/13)	100% (3/3)	70% (7/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	100% (3/3)	0% (0/2)	100% (2/2)
Ampicilina	0% (0/8)	21,4% (3/14)		0% (0/10)	0% (0/4)		0% (0/3)	0% (0/2)	
AMS	42.8% (3/7)	100% (14/14)		20% (2/10)	75% (3/4)	50% (1/2)	66.6% (2/3)	0% (0/2)	
Ceftriaxona	100% (8/8)			60% (6/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	66.6% (2/3)	0% (0/2)	
Cefepime	100% (8/8)	100% (14/14)	100% (3/3)	60% (6/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	66.6% (2/3)	0% (0/2)	100% (2/2)
Ciprofloxacina	75% (6/8)	92.8% (13/14)	66% (2/3)	20% (2/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	33.3% (1/3)		50% (1/2)
PTZ	100% (8/8)	100% (14/14)	100% (3/3)	60% (6/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	100% (3/3)	0% (0/2)	100% (2/2)
TMS	75% (6/8)	78.5% (11/14)		30% (3/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	100% (3/3)	0% (0/2)	100% (2/2)
Meropenem	100% (8/8)	100% (14/14)	100% (3/3)	100% (10/10)	100% (4/4)	50% (1/2)	100% (3/3)	50% (1/2)	
Fosfomicina		100% (14/14)		100% (10/10)		0% (0/2)			
Colistín						100% (2/2)			
Minociclina						0% (0/2)		100% (2/2)	
Ceftazidima/ Avibactam								100% (2/2)	

AMS: Ampicilina/Sulbactam. PTZ: Piperacilina/Tazobactam. TMS: Trimetoprim/Sulfametoxazol.
**No se contaba con el antibiograma de la totalidad de los microorganismos rescatados.*

Cobertura de los ATB utilizados empíricamente: En la Tabla N° 5 se observa la cobertura de cada uno de los ATB utilizados con mayor frecuencia de manera individual frente a los MO GP y GN.

***Tabla N° 5**: Cobertura de los principales antibióticos utilizados frente a los aislamientos bacterianos*.*

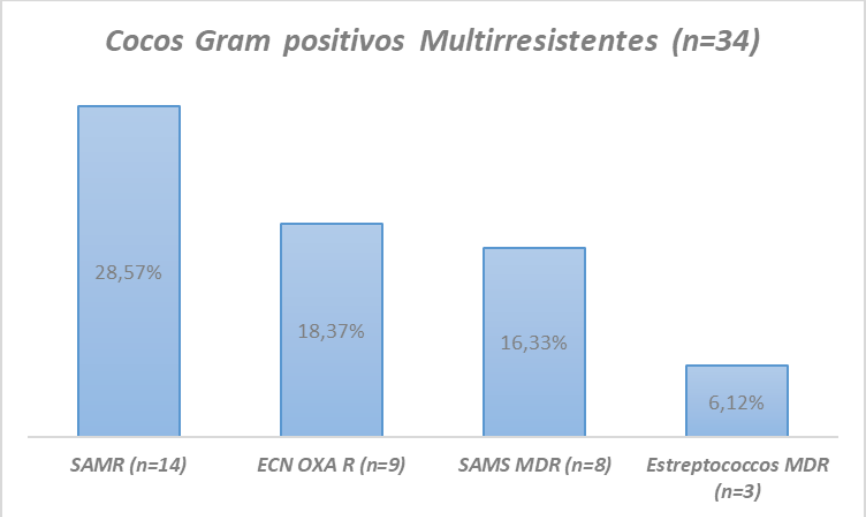
Antibióticos	Cobertura contra CGP	Cobertura contra BGN	Cobertura total
Clindamicina	42,20% (46/109)	-	-
AMS	74,07% (80/108)	53,19% (25/47)	67,74% (105/155)
TMS	38,53% (42/109)	66,66% (30/45)	46,75% (52/154)
PTZ	74,07% (80/108)	85,41% (41/48)	77,56% (121/156)
Cefepime	40,74% (44/108)	83,33% (40/48)	53,84% (84/156)
Vancomicina	100% (109/109)	-	-
Linezolid	100% (79/79)	-	-

CGP: Cocos Gram positivos. BGN: Bacilos Gram negativos. AMS: Ampicilina/Sulbactam.
TMS: Trimetoprim/Sulfametoxazol. PTZ: Piperacilina/Tazobactam.
**No se contaba con el antibiograma de la totalidad de los microorganismos rescatados.*

Rescates de MO MR: Del total de pacientes incluidos en el trabajo el 48,19% (n=40) presentó una infección causada por MO MR. De los 172 MO aislados, los MO MR representaron el 28,48% (n=49). Del total de MO MR, el

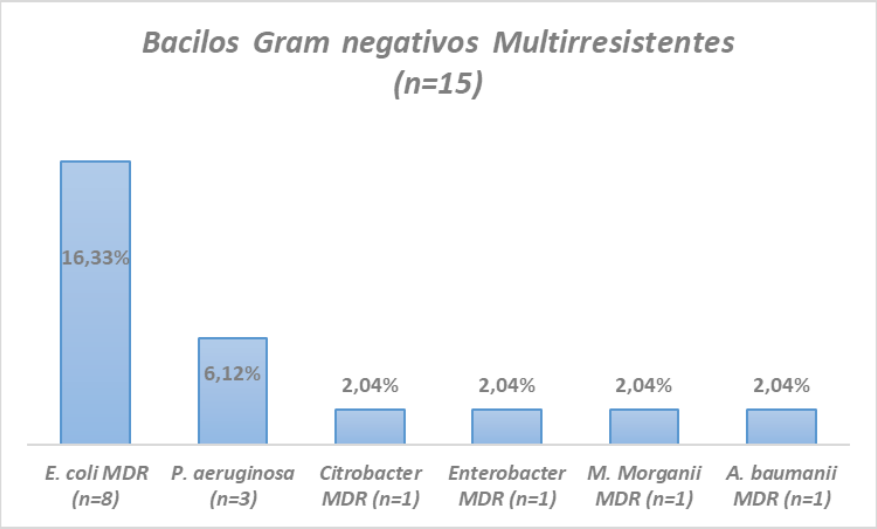
69,39% (n=34) eran CGP y el 30,61% (n=15) BGN. Dentro del primer grupo se observó que el 28,57% (n=14) era SAMR, 18,37% (n=9) ECN resistente a oxacilina, 16,33% (n=8) *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina (SAMS) MDR y 6,12% (n=3) *Streptococcus spp* MDR. En el grupo de BGN se destacó un 16,33% (n=8) de *Escherichia coli* MDR, 6,12% (n=3) *Pseudomonas aeruginosa*, 2,04% (n=1) *Citrobacter freundii* MDR, 2,04% (n=1) *Enterobacter cloacae* MDR, 2,04% (n=1) *Morganella morganii* MDR, y 2,04% (n=1) *Acinetobacter baumanii* XDR (Figura N° 11 y 12).

***Figura N° 11**: Rescate de Cocos Gram positivos multirresistentes obtenidos en infecciones de pie diabético*.



SAMR*:* *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina. ECN: Estafilococo coagulasa negativo.
OXA R: Resistente a oxacilina. SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina.
MDR: Multirresistencia.

***Figura N° 12**: Rescate de Bacilos Gram negativos multirresistentes obtenidos en infecciones de pie diabético*.



MDR: Multirresistencia.

ANALISIS COMPARATIVO

Asociación entre FR y el crecimiento de MO MR: Cuando analizamos la relación entre los FR de MO MR y los rescates bacteriológicos obtenidos se observó que entre aquellos pacientes que tenían una infección grave al ingreso el 51,8% presentó rescates de MO MR, mientras que este porcentaje disminuyó al 46,4% en aquellos que no padecían infección grave, sin observarse una relación estadísticamente significativa entre ambos grupos (*p=0.64*). Respecto a los pacientes que presentaban mal control glicémico se observó que el 56,4% tuvo infección por MO MR en comparación de aquellos que tenían un mejor control, en donde se observó un 48,4% de MO MR (*p*= 0.5). De los pacientes que habían tenido una internación previa se encontró un 71,4% de MO MR comparado al 43,4% entre aquellos que no habían sido internados recientemente. Sin embargo, no se encontró una relación estadísticamente significativa (*p*=0.056). Los que habían realizado una consulta previa al ingreso actual tuvieron un 50% de rescates de MO MR, mientras que en aquellos que no la habían realizado este número disminuyo al 46,9% (*p*=0.78). Los pacientes con antecedentes de amputación previa tuvieron un 50% de rescates de MO MR, mientras que en aquellos sin este antecedente el porcentaje disminuyó al 47%, sin relación estadísticamente significativa (*p*=0.79). La antibioticoterapia previa se asoció a un 48,9% de rescates de MO MR, mientras que en aquellos que no referían este antecedente el porcentaje fue de 47,2% (*p*=0.87). Por último, un valor elevado de PCR al ingreso se asoció con un 52,4% de MO MR, comparado al 46,8% entre los que presentaron un valor bajo de la misma (*p*=0.65). Los hallazgos expresados se resumen en la Tabla N° 6.

***Tabla N° 6**: Asociación entre factores de riesgo de microorganismos multirresistentes y el desarrollo de microorganismos multirresistentes.*

	MOMR n (%)	NO MOMR n (%)	Valor de *p*
Infección grave	14 (51,8)	13 (48,2)	0.64
Sin infección grave	26 (46,4)	30 (53,6)	
Mal control glicémico	22 (56,4)	17 (43,6)	0.5
Sin mal control glicémico	15 (48,4)	16 (51,6)	
Antibiótico previo	23 (48,9)	24 (51,1)	0.87
Sin antibiótico previo	17 (47,2)	19 (52,8)	
Internación previa	10 (71,4)	4 (28,6)	0.056
Sin internación previa	30 (43,4)	39 (56,6)	
Antecedente de amputación	16 (50)	16 (50)	0.79
Sin amputación previa	24 (47)	27 (53)	

Consulta previa	**17 (50)**	**17 (50)**	**0.78**
Sin consulta previa	**23 (46,9)**	**26 (53,1)**	
PCR elevada	**11 (52,4)**	**10 (47,6)**	**0.65**
Sin PCR elevada	**29 (46,8)**	**33 (53,2)**	

Asociación entre eventos definidores de mala evolución y el crecimiento de MO MR: Cuando se analizamos esta asociación observamos que entre aquellos que no padecieron ningún evento definidor de mala evolución el 40% tuvo rescates de MO MR comparado al 55,81% en aquellos que tuvieron una amputación menor, y al 40% en aquellos con amputación mayor. Al realizar una comparación por grupos separados entre aquellos que no habían padecido ningún evento definidor de mala evolución respecto de los que habían sido sometidos a una amputación menor o a una amputación mayor, no se observó relación estadísticamente significativa (Tabla N° 7).

***Tabla N° 7**: Asociación entre la presencia de eventos definidores de mala evolución y el desarrollo de microorganismos multirresistentes.*

	MOMR n (%)	**NO MOMR** n (%)	**Valor de *p***
Sin evento definidor de mala evolución	**12 (40)**	**18 (60)**	***0,18***
Amputación menor	**24 (55,81)**	**19 (44,19)**	
Sin evento definidor de mala evolución	**12 (40)**	**18 (60)**	***1***
Amputación mayor	**4 (40)**	**6 (60)**	

Asociación entre eventos definidores de mala evolución y FR de MO MR: Cuando se analizó la relación entre los eventos definidores de mala evolución y los FR de MO MR no se observó una significancia estadística en ninguno de los puntos (Tabla N° 8).

***Tabla N° 8**: Asociación entre la presencia de eventos definidores de mala evolución y los factores de riesgo de microorganismos multirresistentes.*

	Sin evento de mala evolución n (%)	**Con evento de mala evolución** n (%)	**Valor de *p***
Infección grave	**10 (37,04)**	**17 (62,96)**	**0,9**
Sin infección grave	**20 (35,71)**	**36 (64,29)**	
Mal control glicémico	**10 (25,64)**	**29 (74,36)**	**0,08**
Sin mal control glicémico	**14 (45,16)**	**17 (54,84)**	
Antibiótico previo	**17 (36,17)**	**30 (63,83)**	

Sin antibiótico previo	**13 (36,11)**	**23 (68,89)**	**0,99**
Internación previa	**5 (35,71)**	**9 (64,29)**	**0,97**
Sin internación previa	**25 (36,23)**	**44 (63,77)**	
Antecedente de amputación	**8 (25)**	**24 (75)**	**0,09**
Sin amputación previa	**22 (43,14)**	**29 (56,86)**	
Consulta previa	**12 (35,29)**	**22 (64,71)**	**0,89**
Sin consulta previa	**18 (36,73)**	**31 (63,27)**	
PCR elevada	**22 (35,49)**	**40 (64,51)**	**0,82**
Sin PCR elevada	**8 (38,10)**	**13 (61,90)**	

DISCUSIÓN

La IPD es una de las principales causas de morbilidad en pacientes con DM y constituye uno de los motivos más frecuentes de amputación (18). Su abordaje requiere atención interdisciplinaria para realizar un diagnóstico adecuado y determinar rápidamente su gravedad (17). El tratamiento ATB empírico se ha asociado con mejores resultados en estos pacientes. El conocimiento de la epidemiología local acerca de los MO más frecuentes permite adecuar el tratamiento empírico (35). A pesar de esto, no existen en nuestro país muchos estudios al respecto.

Este trabajo incluyó 83 pacientes ingresados a sala general por IPD de los cuales se obtuvieron rescates bacteriológicos. De estos, la mayoría eran hombres, coincidiendo con otros estudios realizados en países latinoamericanos (20,37,38). La edad promedio fue 52,9 años, con un mínimo 25 años, un máximo de 75 años y un desvío estándar 11,1. Respecto a los antecedentes patológicos se observó una alta prevalencia de HTA entre los pacientes incluidos, seguida por ERC y CI. En un trabajo se observó que la ERC terminal fue un predictor independiente de amputación, y que la IC y la coexistencia de múltiples comorbilidades fueron predictores de mortalidad (39). En nuestro estudio la mayoría no presentaba ningún hábito tóxico al ingreso. El tabaquismo estuvo presente en 30,12% mientras que el etilismo en un 10,84%.

Si bien no fue el objetivo de este trabajo analizar la influencia de la pandemia por COVID-19 sobre las complicaciones de la DM, el período abarcado obliga a realizar algunas observaciones al respecto. El peor pronóstico observado en personas con DM infectadas por COVID-19 (40), junto con la consecuente preocupación que esto generó en dichos pacientes, condujeron a una reducción y a un retraso de las consultas preventivas, lo que se ha asociado a un empeoramiento en la gravedad de las UPD y a un aumento del riesgo de amputaciones (41). Por otra parte, las medidas de aislamiento social y los cambios que el sistema de salud realizó a fin de priorizar la atención de pacientes con COVID-19, han contribuido en la misma dirección. Es posible que estos factores, sumados a otros no mencionados, hayan repercutido en el número y las características de los pacientes incluidos en nuestro trabajo.

Es bien conocido que la microbiología de la IPD varía en función del tiempo de evolución y de la profundidad de la herida, tendiendo a ser MM en aquellas infecciones superficiales de presentación aguda, y PM, con mayor participación de BGN, en las infecciones crónicas que involucran tejidos más profundos (28). Además, el control glicémico deficiente y un inadecuado tratamiento también se han asociado a infecciones PM (42). Nuestros hallazgos muestran una mayor proporción de infecciones PM, lo que coincide con gran parte de la bibliografía revisada (43,44). Esto probablemente se deba a que nuestra población incluyó pacientes internados con una prevalencia elevada de FR e infecciones graves al momento del ingreso hospitalario. Destacamos que *Staphylococcus aureus* fue el MO más frecuentemente aislado en infecciones

MM seguido por *Streptococcus spp*. En contrapartida BGN, *Enterococcus spp* y ECN se presentaron con menor frecuencia en este tipo de infecciones.

Muchos esfuerzos se han realizado en la búsqueda de FR relacionados con el aislamiento de MO MR. Entre los más frecuentemente mencionados en la bibliografía consultada, el uso previo de ATB, el tiempo de evolución y la profundidad de la úlcera, la presencia de neuropatía y de enfermedad vascular periférica, así como la hospitalización reciente, son algunos de los que se han asociado con mayor significancia estadística (45). También se mencionan un mayor índice de masa corporal, niveles altos de hemoglobina glicosilada, (46) ERC, el aislamiento previo de MO MR (47), y la presencia de OM, entre otros (48). En nuestro trabajo se observó una alta prevalencia de los FR investigados. De ellos los más frecuentes fueron el valor de PCR aumentado, el uso previo de ATB, el mal control glicémico y la consulta reciente. Si bien se observó un mayor número de MO MR en aquellos pacientes con FR, en ningún caso se obtuvo una significancia estadística.

En nuestro estudio se observó que el 63,86% de los pacientes padecieron algún evento definidor de mala evolución, de los cuales el 51,81% correspondían a una amputación menor y el 12,05% a una amputación mayor, sin registrarse óbitos. Este número fue mayor al obtenido en estudios observacionales revisados en donde se encontró que entre el 6% y el 43% de los pacientes con DM y UPD progresan hacia una amputación (49). Respecto a la asociación entre FR de MO MR y los eventos definidores de mala evolución, se ha relacionado al uso previo de ATB con un mayor riesgo de amputaciones (50), asociación que no se observó en nuestro trabajo. Si bien se observó una tendencia a mayor riesgo de amputación en los pacientes que presentaban mal control glicémico, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. Se ha asociado los altos niveles de hemoglobina glicosilada con mayor riesgo de amputación, aunque los resultados son contradictorios en los diferentes estudios (51,52), probablemente como consecuencia diferente tiempo de evolución de la DM en los pacientes. No hubo relación estadísticamente significativa entre el aislamiento de MO MR y la necesidad de amputación de los pacientes.

De los 83 pacientes incluidos en el trabajo se obtuvieron 172 aislamientos microbiológicos. Se observó una mayoría de CGP (70,93%), seguido por BGN (27,91%) y hongos (1,16%). Si bien se ha visto una prevalencia de CGP por sobre BGN (53-55), estudios más recientes han demostrado que los BGN son aislados con bastante frecuencia, solos o en conjunto con CGP. Un metaanalisis realizado en China describió un mayor porcentaje de aislamientos de BGN respecto a CGP (56). Lo mismo se ha observado en otros países del continente asiático y africano (34,57,58). Otro metaanálisis encontró que los CGP eran más frecuentes en países de altos ingresos comparado con aquellos de bajos ingresos, en donde predominaban los BGN, con una diferencia estadística significativa (59). Además, las variaciones climáticas también podrían influir en el espectro bacteriano de las IPD, con mayor proporción de BGN en lugares con

temperaturas más altas y con mayor humedad (60). El predominio de CGP por sobre los BGN obtenidos en nuestro trabajo, coincide con otra investigación realizada en nuestro país (35).

El 48,19% de los pacientes incluidos tuvieron rescate de MO MR de las muestras obtenidas, cifra apenas por debajo de otros estudios revisados (46,61). Además, representaron el 28,48% de total de los MO aislados. De estos, 69,39% fueron CGP y 30,61% BGN. SAMR fue el más frecuente con el 28,57%. Por su parte, *PAE* representó *el* 6,12%. El resto de los MO MR clasificaron dentro del grupo MDR, y se obtuvo un solo MO XDR. No se registraron MO PDR.

Dentro del grupo de CGP, se destacaron en orden de frecuencia a *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp* y *ECN*. Si bien los enterococos son MO aislados frecuentemente en las IPD (42,62-67) existe gran diferencia en los distintos estudios, lo que se ha atribuido a variaciones geográficas en su prevalencia y al uso de diferentes protocolos de tratamientos ATB (68). Aunque no está determinado el rol patogénico de los enterococos en la IPD, su importancia radica en varios aspectos. Por un lado, pueden participar en la formación de biopelículas, relacionado al fracaso del tratamiento (64). Además, se ha observado que su interacción con MO de la flora intestinal aumenta la posibilidad de adquirir genes de resistencia (69). Por último, cumple un papel fundamental en promover la supervivencia de otros MO, sobre todo *Staphylococcus aureus*, por un efecto inmunomodulador no del todo conocido (70). Todo esto se ha asociado con un aumento en las tasas de amputaciones de pacientes con IPD por enterococos, así como con una mayor mortalidad (68,71). En nuestro trabajo, la totalidad de los *Enterococcus faecalis* fueron sensibles a ampicilina, vancomicina y linezolid. Ninguno cumplió con los criterios de MO MR. Si bien no está del todo claro la importancia del tratamiento antibiótico dirigido contra enterococos en pacientes con infecciones PM, la frecuencia de su aislamiento alientan a realizar investigaciones prospectivas a fin de poder determinar su rol patógeno y su implicancia pronóstica.

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos más frecuentemente asilados en las IPD. En nuestro trabajo representó el segundo en frecuencia, con porcentajes similares a los observados en otros estudios (34,72-74). El surgimiento y la expansión de SAMR como patógeno prevalente, de hasta el 16,8% en algunos estudios (75), se ha asociado a múltiples FR como el uso reciente de ATB, la cronicidad de la herida, la colonización nasal, el antecedente de infección por SAMR y el compromiso óseo (76-79). Además, se ha asociado a SAMR con un mayor riesgo de fracaso en el tratamiento atribuido a la exposición frecuente a ATB (80,81). En nuestro trabajo SAMR fue el MO más frecuente de los MO MR representando el 28,57%. Respecto a la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* observamos que la mitad fueron sensibles a clindamicina, hubo una sensibilidad del 97,1% para ciprofloxacina y rifampicina y no hubo resistencia para TMS, vancomicina, linezolid ni daptomicina. Carro y col (35) encontraron una mayor sensibilidad a clindamicina y a meticilina

comparado con nuestros resultados, con sensibilidades similares para ciprofloxacina, vancomicina y TMS.

Los *Streptococcus spp* son MO bien reconocidos como causantes de IPD (54). Se han asociado mayormente a IPD agudas (82). En nuestro trabajo representaron el 19,67% de los CGP y el 6,12% de los MO MR. La sensibilidad a penicilina fue del 79,2%, inferior a la encontrada por Carro y col (35). Para ampicilina fue del 83,3% y para clindamicina del 87,5%. No se encontró resistencia a vancomicina.

Los ECN representaron en 15,57% de los CGP y 18,37% de los MO MR. Si bien han sido considerados MO con poca virulencia (83) y descartados habitualmente como contaminantes y colonizadores (84), se reconocen cada vez más como verdaderos patógenos, sobre todo en infecciones nosocomiales que involucran catéteres y prótesis, así como infecciones de heridas (85,86). Un estudio observó que su aislamiento ha sido más frecuente en muestras óseas que en hisopados de lesión (87). Otro estudio asoció el aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* en muestras óseas con cambios histopatológicos compatibles con osteomielitis (88). En nuestro trabajo *Staphylococcus epidermidis* resultó resistente a oxacilina en un 100%. Por otra parte, la sensibilidad a TMS y clindamicina fue del 37,5%. Respecto a los demás ECN, el 83,3% fue sensible a oxacilina, TMS y clinidamicina. No se encontró resistencia a vancomicina, linezolid, minociclina, rifampicina ni daptomicina. Un estudio demostró una mayor tasa de aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* en pacientes con UPD isquémicas por sobre las neuropáticas, y sugirió que las UPD isquémicas debían ser consideradas como un estado patológico diferenciado respecto a las no isquémicas, requiriendo incluso regímenes antibióticos distintos (89). Sería necesario realizar un estudio prospectivo en este sentido resaltando sobre todo las resistencias a las pautas ATB empíricas utilizadas con mayor frecuencia.

El grupo de BGN representó el 27,91% del total de los MO aislados y el 32,65% de los MO MR. En orden de frecuencia se destacaron *Proteus spp*, *Escherichia coli* y *Morganella morganii* seguidos por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp* y *Acinetobacter baumanii*. Ya se ha mencionado acerca de la mayor prevalencia de BGN en IPD graves, en UPD de mayor duración, así como en países de ingresos bajos. Esto contrasta con nuestro trabajo donde observamos que, a pesar de tratarse de pacientes de bajos ingresos, sin cobertura de salud e internados con infecciones graves, la prevalencia de BGN fue inferior respecto a los CGP. La sensibilidad de los BGN para AMS y TMS que encontramos en nuestro estudio fue superior a la que se observó en el trabajo de Carro y col, mientras que la sensibilidad a PTZ fue apenas inferior (35). PAE presenta una frecuencia de aislamiento variada en los diferentes estudios, pero todavía se encuentra entre las causas más prevalentes de IPD (90). En nuestro estudio se encontró una baja frecuencia respecto a los trabajos revisados (47).

Si bien la terapia antibiótica empírica se ha asociado a mejores resultados, (76,77), el uso excesivo de ATB de amplio espectro puede contribuir a la aparición de MO MR. En nuestro trabajo la pauta ATB empírica más utilizada fue la combinación de AMS/ TMS. Es de destacar que, si bien el porcentaje total de cobertura de TMS fue relativamente bajo, *Staphylococcus aureus* fue sensible al mismo en un 100%, en coincidencia con el trabajo de Carro y col (35). Esta baja cobertura es consecuencia del alto porcentaje de *Enterococcus spp* obtenidos en nuestro trabajo. Por otro lado, la cobertura de esta combinación para BGN resultó insatisfactoria en función de los rescates obtenidos. La segunda pauta más utilizada fue TMS/ PTZ. PTZ fue el ATB con mayor cobertura contra los BGN. También fue el ATB con mayor cobertura frente al total de los MO rescatados. La tercera combinación más utilizada fue cefepime/ clindamicina. Clindamicina tuvo un alto porcentaje de cobertura contra *Streptococcus spp*, pero menos del 43% para el total de los CGP. Por su parte, cefepime tuvo una cobertura similar a PTZ frente a BGN, pero apenas de un 40% para CGP. El 100% de los CGP fueron sensibles a vancomicina y linezolid. La cobertura contra *PAE* estuvo presente en más del 60% de las pautas empíricas a pesar de su bajo porcentaje de aislamiento. No obstante, la antibioticoterapia empírica contra PAE no siempre es necesaria (17). La cobertura para SAMR superó el 70%. Las recomendaciones para su inclusión en la antibioticoterapia empírica incluyen a pacientes con antecedentes de infección o colonización por SAMR, prevalencia local de SAMR mayor al 50% en infecciones leves o mayor al 30% para las moderadas, o cuando la infección es lo suficientemente grave y plantea un riesgo inaceptable del fracaso en el tratamiento (91). Según los datos de la red WHONET 2022 la prevalencia de SAMR en aislamientos de piel y partes blandas en la provincia de Santa Fe se encuentra entre 25-50%.

LIMITACIONES

Este estudio fue realizado en un único hospital por lo que sus resultados no deberían extrapolarse a otras poblaciones. Como se mencionó previamente, el periodo de tiempo abarcado estuvo atravesado por la pandemia de COVID-19, variable que probablemente también afectó los resultados obtenidos. La característica retrospectiva de este estudio y la necesidad de extraer la información de las historias clínicas probablemente influyó en la calidad de los datos obtenidos, como también representó una limitación en la cantidad de variables analizadas. Por otra parte, desconocemos las condiciones en las que se obtuvieron las muestras para los cultivos ya que la información acerca de los mismos fue recolectada del sistema informático del hospital. La falta de medios de cultivo anaeróbicos impidió conocer la prevalencia de estos MO que muy frecuentemente cumplen un papel fundamental en la patogenia de las IPD. Por último, el laboratorio de bacteriología no realizó el antibiograma de un gran número de MO aislados por haberlos considerado como agentes no patógenos.

CONCLUSION

Este trabajo nos permitió conocer cuáles fueron los MO aislados en los pacientes internados en nuestro hospital por IPD, así como sus sensibilidades antibióticas. La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres, con alta frecuencia de comorbilidades (predominantemente HTA), y una elevada prevalencia de los FR analizados. Encontramos que más de la mitad de los pacientes padecieron una amputación menor durante la internación.

Entre los aislamientos microbiológicos se observó mayor número de CGP por sobre BGN. *Enterococcus faecalis* fue el más frecuente seguido de *Staphylococcus aureus*. Respecto a los BGN se destacaron *Proteus spp* y *Escherichia coli.* Cerca de la mitad de los pacientes tuvieron una IPD por MO MR. Sin embargo, no se encontró asociación entre el aislamiento de los mismos y la presencia de FR. Tampoco se asociaron a eventos definidores de mala evolución.

Casi la totalidad de los pacientes recibió tratamiento ATB empírico al ingreso. Se observó una gran heterogeneidad entre las pautas utilizadas. Las combinaciones más frecuentes fueron AMS/ TMS seguida de PTZ/ TMS. La cobertura contra SAMR alcanzo el 70%, siendo sensible a TMS en la totalidad de los casos. PTZ fue el ATB con mayor cobertura frente a GN y GP. El porcentaje de cobertura para PAE fue alto a pesar de la baja frecuencia de su aislamiento.

Consideramos que este trabajo aporta información valiosa en la búsqueda de una antibioticoterapia empírica inicial en personas internadas por IPD. Nuestro objetivo es, en última instancia, adecuar el tratamiento con el fin de reducir el uso innecesario de ATB de amplio espectro que favorecen el desarrollo de resistencia bacteriana. Si bien somos conscientes de que sugerir pautas de menor cobertura podría tener implicancias pronosticas adversas en algunos pacientes, creemos que homogeneizar las conductas podría ser un punto de partida para la realización de nuevas investigaciones prospectivas que no solo apunten a aportar información en este sentido, sino también, que investiguen otros FR de MO MR distintos a los analizados aquí, y que continúen con la vigilancia epidemiológica en nuestro hospital.

Por último, el desarrollo de métodos más precisos que diferencien heridas infectadas de colonizadas, la obtención de muestras apropiadas para el análisis microbiológico y la determinación del papel patogénico de los MO aislados, son algunos factores importantes que permitirán aclarar el panorama futuro para la toma de decisiones en pacientes internados con IPD.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2014; 37 (Supplement_1): S81–S90.
2. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes 5byPathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. 2017 Feb;66(2):241-255.
3. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. J R SocMed. 2017 Mar;110(3):104-109.
4. Viigimaa Margus, Sachinidis Alexandros , Toumpourleka Maria, Koutsampasopoulos Konstantinos, Alliksoo Signe and Titma Tiina, Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus, Current Vascular Pharmacology 2020; 18 (2).
5. Peters, E. J. G., &Lipsky, B. A. (2013). *Diagnosis and Management of Infection in the Diabetic Foot. Medical Clinics of North America, 97(5), 911–946*
6. L. M. A. J. Muller, K. J. Gorter, E. Hak, W. L. Goudzwaard, F. G. Schellevis, A. I. M. Hoepelman, G. E. H. M. Rutten, Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, Issue 3, 1 August 2005, Pages 281–288.
7. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projecttions for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109119.
8. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, Rayman G, Lazzarini PA, Forsythe RO, Peters EJG, Senneville É, Vas P, Monteiro-Soares M, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetic foot disease. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36 Suppl1:e3268.
9. Burgess JL, Wyant WA, AbdoAbujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 8;57(10):1072.
10. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patient swith diabetes. Diabetes Care. 1999 Mar;22(3):382-7.
11. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. DiabetMed. 1992 May;9(4):354-8.
12. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. Incidencia de úlcera de pie diabético y amputación de extremidades inferiores entre beneficiarios de Medicare, 2006 a 2008: puntos de datos n.° 2. 17 de febrero de 2011. En:

Serie de publicaciones Data Points [Internet]. Rockville (MD): Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (EE. UU.); 2011
13. Armstrong D, Boulton A, Bus S. Diabetic foot ulcers and their recurrence. N Eng J Med 2017; 376: 2367-75.
14. Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. Diabetes Care. 2014;37(3):651-8.
15. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. IntWound J. 2016 Oct;13(5):892-903.
16. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24
17. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Malone M, van Asten SA, Urbančič-Rovan V, Peters EJG; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3280.
18. Noor, S., Khan, R. U., & Ahmad, J. (2017). Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. Diabetes &Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 11(2), 149–156.
19. Van Battum, P., Schaper, N., Prompers, L., Apelqvist, J., Jude, E., Piaggesi, A., Huijberts, M. (2011). *Differences in minoramputationrate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. Diabetic Medicine, 28(2), 199–205.*
20. Carro GV, Saurral R, Sagüez FS, et al. Pie diabético en pacientes internados en hospitales de Latinoamérica. Medicina (B Aires) 2019; 78: 243-51.
21. Vas, P. R. J., Edmonds, M., Kavarthapu, V., Rashid, H., Ahluwalia, R., Pankhurst, C., &Papanas, N. (2018). *The Diabetic Foot Attack: "'Tis Too Late to Retreat!" The International Journal of Lower Extremity Wounds, 17(1), 7–13.*
22. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. Clin Infect Dis. 2004 Aug 1;39 Suppl2:S83-6
23. Urbancic-Rovan, V., &Gubina, M. (2000). Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*, *17*(11), 814-815.
24. Ellie J C Goldstein, Diane M Citron, Catherine A Nesbit; Diabetic Foot Infections: Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care* 1 June 1996; 19 (6): 638–641.
25. Francisco L. Sapico, Joyce L. Witte, Hanna N. Canawati, John Z. Montgomerie, Alice N. Bessman, The Infected Foot of the Diabetic Patient: Quantitative Microbiology and Analysis of Clinical Features, *Reviews of Infectious Diseases*, Volume 6, Issue Supplement_1, March-April 1984, Pages S171–S176
26. Hunt, I. A. (1992). Foot Infections in Diabetes are Rarely Due to a Single Microorganism. Diabetic Medicine, 9(8), 749–752.

27. Candel González, F. J., Alramadan, M., Matesanz, M., Diaz, A., González-Romo, F., Candel, I., Calle, A., Picazo, J. J. (2003). *Infections in diabetic foot ulcers. European Journal of Internal Medicine, 14(5), 341–343.*
28. Charles PG, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. Anaerobe. 2015 Aug;34:8-13.
29. Ertugrul, B. M., Lipsky, B. A., Ture, M., & Sakarya, S. (2017). Risk Factors for Infection with Pseudomonas aeruginosa in Diabetic Foot Infections. Journal of the American Podiatric Medical Association, 107(6), 483–489.
30. Zhang J, Chu Y, Wang P, Ji X, Li X, Wang C, Peng Y. Clinical outcomes of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa infection and the relationship with type III secretion system in patients with diabetic foot. Int J Low Extrem Wounds. 2014 Sep;13(3):205-10.
31. Henig O, Pogue JM, Martin E, Hayat U, Ja'ara M, Kilgore PE, Cha R, Dhar S, Kaye KS. The Impact of Multidrug-Resistant Organisms on Outcomes in Patients With Diabetic Foot Infections. Open Forum Infect Dis. 2020 May 6;7(5):ofaa161.
32. Saltoglu N, Surme S, Ezirmik E, Kadanali A, Kurt AF, Sahin Ozdemir M, Ak O, Altay FA, Acar A, Cakar ZS, Tulek N, Kinikli S; KLİMİK Society, Diabetic Foot Study Group. The Effects of Antimicrobial Resistance and the Compatibility of Initial Antibiotic Treatment on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Foot Infection. Int J Low Extrem Wounds. 2021 Apr 15:15347346211004141.
33. Liu X, Ren Q, Zhai Y, Kong Y, Chen D, Chang B. Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Infection in Diabetic Foot Ulcer. Infect Drug Resist. 2022 Apr 7;15:1627-1635.
34. Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country. J Pak MedAssoc. 2017 May;67(5):665-669
35. Carro GV, Carlucci E, Priore G, Gette F, Llanos MLA, Dicatarina Losada MV, Noli ML, Amato PS. Infecciones en pie diabético. Elección del tratamiento antibiótico empírico [Infections in diabetic foot. Choice of empirical antibiotic regimen]. Medicina (B Aires). 2019;79(3):167-173
36. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.
37. Yovera-Aldana Marlon, Rodríguez Antuané, Vargas Mariela, Heredia Paula, Huamán Manuel O, Vargas-Vilca Jesús et al. Resistencia bacteriana y factores asociados en pacientes con pie diabético infectado sin desenlace de amputación mayor en un hospital nacional peruano. Acta méd. Peru [Internet]. 2017 Jul
38. Pontes DG, Silva ITDCE, Fernandes JJ, Monteiro AFG, Gomes PHDS, Ferreira MGM, Lima FG, Correia JO, Santos NJND, Cavalcante LP. Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. Rev Col Bras Cir. 2020;47:e20202471.

39. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Lázaro-Martínez JL, Uccioli L. Prevalence, Clinical Aspects and Outcomes in a Large Cohort of Persons with Diabetic Foot Disease: Comparison between Neuropathic and Ischemic Ulcers. J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6):1780.
40. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506
41. NHS Digital National Diabetes Foot Care Audit Fourth Annual Report: England and Wales, 01 April 2015 to 31 March 2018
42. Kaimkhani GM, Siddiqui AA, Rasheed N, Rajput MI, Kumar J, Khan MH, Nisar S, Mustafa S, Yaqoob U. Pattern of Infecting Microorganisms and Their Susceptibility to Antimicrobial Drugs in Patients with Diabetic Foot Infections in a Tertiary Care Hospital in Karachi, Pakistan. Cureus. 2018 Jun 25;10(6):e2872.
43. Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi VO. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. J Infect Public Health. 2012 Mar;5(1):1-8.
44. Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998;106:346–352
45. Pessoa E, Costa T, Duarte B, João AL, Coelho M, Formiga A, Pinto M, Neves J. Multidrug-resistant bacteria in diabetic foot infections: Experience from a portuguese tertiary centre. Int Wound J. 2020 Dec;17(6):1835-1839
46. Yan X, Song JF, Zhang L, Li X. Analysis of risk factors for multidrug-resistant organisms in diabetic foot infection. BMC Endocr Disord. 2022 Feb 21;22(1):46
47. Henig O, Pogue JM, Cha R, Kilgore PE, Hayat U, Ja'ara M, Ali RM, Mahboob S, Pansare R, Deeds K, Joarder B, Kandala H, Dhar S, Kaye KS. Epidemiology of Diabetic Foot Infection in the Metro-Detroit Area With a Focus on Independent Predictors for Pathogens Resistant to Recommended Empiric Antimicrobial Therapy. Open Forum Infect Dis. 2018 Sep 27;5(11):ofy245
48. Guo H, Song Q, Mei S, Xue Z, Li J, Ning T. Distribution of multidrug-resistant bacterial infections in diabetic foot ulcers and risk factors for drug resistance: a retrospective analysis. PeerJ. 2023 Oct 9;11:e16162
49. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. Diabetes Care. 2003 Feb;26(2):491-4
50. Quilici MT, Del Fiol Fde S, Vieira AE, Toledo MI. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. J Diabetes Res. 2016;2016:8931508
51. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. PLoS One. 2020;15:e0239236
52. Yuzuguldu B, Zengin B, Simsir IY, Cetinkalp S. An Overview of Risk Factors for Diabetic Foot Amputation: An Observational, Single-centre, Retrospective Cohort Study. touchREV Endocrinol. 2023 May;19(1):85-93
53. Tascini C, Piaggesi A, Tagliaferri E, Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, Rizzo L, Leonildi A, Menichetti F. Microbiology at first visit of moderate-to-severe

diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Oct;94(1):133-9
54. Małecki R, Rosiński K, Adamiec R. Etiological factors of infections in diabetic foot syndrome - attempt to define optimal empirical therapy. Adv Clin Exp Med. 2014 Jan-Feb;23(1):39-48
55. 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 Sep;45(9):2819-28
56. Du F, Ma J, Gong H, Bista R, Zha P, Ren Y, Gao Y, Chen D, Ran X, Wang C. Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 19;13:881659
57. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, Uzun G, Lipsky BA, Turk-Day Study G, et al.. Causative Pathogens and Antibiotic Resistance in Diabetic Foot Infections: A Prospective Multi-Center Study. J Diabetes Complications (2016) 30:910–6
58. Mashaly M, Kheir MAE, Ibrahim M, Khafagy W. Aerobic Bacteria Isolated From Diabetic Foot Ulcers of Egyptian Patients: Types, Antibiotic Susceptibility Pattern and Risk Factors Associated With Multidrug-Resistant Organisms. Germs (2021) 11:570–82
59. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 Aug 9;21(1):770
60. Dorr S, Freier F, Schlecht M, Lobmann R. Bacterial Diversity and Inflammatory Response at First-Time Visit in Younger and Older Individuals With Diabetic Foot Infection (DFI). Acta Diabetol (2021) 58:181–9.
61. Noor S, Borse AG, Ozair M, Raghav A, Parwez I, Ahmad J. Inflammatory markers as risk factors for infection with multidrug-resistant microbes in diabetic foot subjects. Foot (Edinb). 2017 Aug;32:44-48
62. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1727-32.
63. R Sasikala, R Latha, N Muruganandam, K Senthilkumar. Surveillance on Multi Drug Resistant Organism (MDRO) associated with Diabetic Foot Ulcers in Pondicherry. The Internet Journal of Microbiology. 2007 Volume 5 Number 2.
64. Semedo-Lemsaddek T, Mottola C, Alves-Barroco C, Cavaco-Silva P, Tavares L, Oliveira M. Characterization of multidrug-resistant diabetic foot ulcer enterococci. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 Feb;34(2):114-6.
65. Anvarinejad M, Pouladfar G, Japoni A, Bolandparvaz S, Satiary Z, Abbasi P, Mardaneh J. Isolation and Antibiotic Susceptibility of the Microorganisms Isolated from Diabetic Foot Infections in Nemazee Hospital, Southern Iran. J Pathog. 2015;2015:328796.
66. Mohammad Zubair, Abida Malik, Jamal Ahmad, Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India, The Foot, Volume 21, Issue 1, 2011, Pages 6-14, ISSN 0958-2592.

67. Shettigar K, Bhat DV, Satyamoorthy K, Murali TS. Severity of drug resistance and co-existence of Enterococcus faecalis in diabetic foot ulcer infections. Folia Microbiol (Praha) 2018; 63:115–22.
68. Perzon O, Cahn A, Gellman YN, Leibovitch M, Peled S, Elishoov O, Haze A, Olshtain-Pops K, Elinav H. Enterococci in Diabetic Foot Infections: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. Open Forum Infect Dis. 2023 May 3;10(5):ofad238.
69. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. Microbiol Spectr. 2019 Jul;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018.
70. Kao PH, Ch'ng JH, Chong KKL, Stocks CJ, Wong SL, Kline KA. Enterococcus faecalis suppresses Staphylococcus aureus-induced NETosis and promotes bacterial survival in polymicrobial infections. FEMS Microbes. 2023 Oct 11;4:xtad019.
71. Grenda A, Grenda T, Domaradzki P, Kwiatek K. Enterococci-Involvement in Pathogenesis and Therapeutic Potential in Cancer Treatment: A Mini-Review. Pathogens. 2022 Jun 15;11(6):687.
72. Nageen A. The Most Prevalent Organism in Diabetic Foot Ulcers and Its Drug Sensitivity and Resistance to Different Standard Antibiotics. J Coll Physicians Surg Pak. 2016 Apr;26(4):293-6. PMID: 27097700.
73. Shahrokh S, Aliye T, Yazdi M, Siavash M, Aminorroaya A. Bacterial Profile and Antimicrobial Resistance Patterns of Infected Diabetic Foot Ulcers in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. Int J Low Extrem Wounds. 2022 Dec;21(4):364-373.
74. Radji M, Putri CS, Fauziyah S. Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. Diabetes Metab Syndr. 2014 Oct-Dec;8(4):221-4.
75. Stacey HJ, Clements CS, Welburn SC, Jones JD. The prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among diabetic patients: a meta-analysis. Acta Diabetol. 2019;56:907–21.
76. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. Diabet Med. 2004;21(7):710–5.
77. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. Diabetes Metab. 2008;34(4 Pt 1):363–9. 10.1016/j.diabet.2008.02.005.
78. Yates C, 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(10):1907–9. 10.2337/dc09-0295.
79. Haleem A, Schultz JS, Heilmann KP, Dohrn CL, Diekema DJ, Gardner SE. Concordance of nasal and diabetic foot ulcer staphylococcal colonization. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(1):85–9. 10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.014.

80. Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Jun;80(3):344-51.
81. Chen Y, Yang J, Wang Y, You J, Zhu W, Liu C, Luan Y, Li L, Li H. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection of diabetic foot ulcers in an eastern diabetic foot center in a tertiary hospital in China: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2023 Oct 3;23(1):652.
82. Lipsky B.A., Aragón-Sánchez J., Diggle M., Embil J., Kono S., Lavery L., International Working Group on the Diabetic Foot IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2016;32:45–74.
83. Embil JM, Trepman E. Microbiological evaluation of diabetic foot osteomyelitis. Clin Infect Dis. 2006;42:63–5.
84. Tattevin P, Donnio PY, Arvieux C. Coagulase-negative staphylococci in diabetic foot osteomyelitis. Clin Infect Dis. 2006;42:1811.
85. Refsahl, K., and B. M. Andersen. 1992. Clinically significant coagulase-negative staphylococci: identification and resistance patterns. J. Hosp. Infect. 22:19-31.
86. Yao, Y., D. E. Sturdevant, A. Villaruz, L. Xu, Q. Gao, and M. Otto. 2005. Factors characterizing Staphylococcus epidermidis invasiveness determined by comparative genomics. Infect. Immun. 73:1856-1860.
87. 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.
88. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero MJ, Quintana-Marrero Y, Cabrera-Galván JJ. Clinical significance of the isolation of Staphylococcus epidermidis from bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. Diabet Foot Ankle. 2010;1.
89. Galkowska H, Podbielska A, Olszewski WL, Stelmach E, Luczak M, Rosinski G, Karnafel W. Epidemiology and prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis in patients with diabetic foot ulcers: focus on the differences between species isolated from individuals with ischemic vs. neuropathic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2009 May;84(2):187-93.
90. Rajab AAH, Hegazy WAH. What's old is new again: Insights into diabetic foot microbiome. World J Diabetes. 2023 Jun 15;14(6):680-704.
91. Benjamin A. Lipsky, Anthony R. Berendt, Paul B. Cornia, James C. Pile, Edgar J. G. Peters, David G. Armstrong, H. Gunner Deery, John M. Embil, Warren S. Joseph, Adolf W. Karchmer, Michael S. Pinzur, Eric Senneville, 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections, Clinical Infectious Diseases, Volume 54, Issue 12, 15 June 2012, Pages e132–e173.