

ÁCIDO FUSÍDICO MÁS BETAMETASONA EN LA PIEL DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

AUTORES

Moreno Gabriela ^a, Torres Pablo ^b

^a Médico, Especialista en Salud Pública

^b Médico Cirujano, Santiago de Chile

Correspondencia a Gabriela Moreno: gmonteroa@gmail.com

Una persona diabética tiene 15% a 25% de riesgo de desarrollar úlcera de pie diabético. Todas las úlceras están contaminadas, colonizadas, con colonización crítica o con infección, que dificulta la cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones, incluyendo la amputación especialmente si hay neuropatía e isquemia. Las bacterias G (+), especialmente *Staphylococcus aureus*, son las más frecuentes. El manejo es interdisciplinario. El manejo local incluye considerar el estado de la piel circundante que también está xerótica, pruriginosa e inflamada. El tratamiento tópico de esta zona debe incluir el manejo de la colonización/infección por *S. aureus* y la inflamación dada por las toxinas que actúan como superantígeno provocando una hiper-respuesta inmune que perpetúa el cuadro. La combinación de ácido fusídico más valerato de betametasona es apropiada para manejar la infección y la inflamación secundaria, interrumpiendo el círculo vicioso que perpetúa el daño.

Palabras Clave: Úlceras pie diabético, Infección, Ácido fusídico.

ABSTRACT

15% to 25% of diabetic patients will develop a foot ulcer. All of them are contaminated, often colonized with critic colonization or infected, especially with *S. aureus* and other G (+) bacteria. These situations delay the healing process and increase complications risk including amputations. An interdisciplinary approach is needed. The local treatment must include the management of the colonization of the surrounding skin due to the presence of *S. aureus* whose toxin acts as a super antigen,

perpetuating the inflammation and infection. Fusidic acid and betamethasone are adequate to handle the infection and stop the vicious circle that perpetuates the damage.

Keywords: Diabetic foot ulcers, Infection, Fusidic acid.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras del pie diabético (UPD), venosas, isquémicas y por presión, se clasifican como heridas crónicas o úlceras, definidas como la alteración del ciclo de cicatrización normal, debido a angiogénesis disminuida, innervación alterada o migración celular anormal, que lleva a que la úlcera no epitelice en el plazo de 1 mes¹. Las UPD se clasifican en neuropáticas, isquémicas o neuroisquémicas y pueden tener enfermedad venosa concomitante cuyo edema también retarda la cicatrización².

Un paciente diabético tipo 1 o 2 tiene un riesgo entre 15% y 25% de hacer una úlcera del pie^{3,4,6} y de que ésta tenga un retardo en su cicatrización aumentando el riesgo de complicaciones². Es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en USA, responsable de 2/3 de las amputaciones no traumáticas y 25% de las hospitalizaciones de los pacientes diabéticos⁵. También tiene 10 veces más riesgo de ser hospitalizado por una infección ósea o de piel y partes blandas que un no diabético².

Úlceras previas, neuropatía, enfermedad vascular con isquemia crónica, deformidad de pies, trauma externo e infecciones son factores de riesgo (FR) de nuevas úlceras y amputación. La neuropatía, presente en 80% de los pacientes con úlceras, disminuye la sensación de dolor y la percepción de presión, lleva a desbalance muscular (compromiso de los pequeños músculos intrínsecos) con deformidades anatómicas (de-

dos en garra por subluxación de las articulaciones interfalángicas-metatarsales, artropatía de Charcot), aumento de la presión en las cabezas de los metatarsos, deterioro de la microcirculación, compromiso de la integridad de la piel y desarrollo de la úlcera⁷.

Más de la mitad de los diabéticos con úlceras se infectan. La infección retarda la cicatrización y dificulta el manejo, especialmente si penetra en los tejidos más profundos.

Clínicamente, habrá eritema, calor local, sensibilidad, edema y/o pus. Puede haber tejido granuloso friable y bordes no precisos. Se debe evaluar la extensión y severidad de la infección, identificar los factores que la predisponen y el microorganismo responsable⁸. Puede haber compromiso superficial o profundo y comprometer estructuras como hueso, articulación e incluso presentar compromiso sistémico⁹. Si hay necrosis y gangrena, se observan bulas, gas, decoloración y mal olor y puede haber compromiso vital.

Si se agrega isquemia, el riesgo de no cicatrización y amputación es alto y se requiere de manejo avanzado de heridas (CA), control de la infección y revascularización, si es posible¹⁰. En los casos de isquemia severa, es posible que no se detecte calor local y eritema y que, estando presente la infección, no se pesquise y progrese a planos más profundos⁸.

La UPD debe ser diagnosticada y clasificada de acuerdo al diagrama de valoración que considera aspecto, extensión, profundidad, exudado, tejido, edema, dolor y piel circundante. Con ello, se gradúa en grados y se define el algoritmo de manejo que se debe efectuar. En una evolución normal, se espera que clínicamente disminuya de tamaño 1-2% por día, y en 4 semanas la reducción sea del 50% de la superficie inicial. Si ello

no sucede, se requiere reevaluación de aspectos nutricionales y bioquímicos, redistribución de cargas de presión plantares, optimizar el flujo vascular, detectar y tratar infección de la úlcera y del tejido circundante^{4,11}.

En América, la mayoría de las úlceras infectadas son polimicrobianas. En las infecciones superficiales y aquellas que no han recibido antibióticos previamente, predominan las bacterias G (+) especialmente los *S. aureus* que incluyen también al *S. aureus* meticilino resistente (SAMR), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. En las úlceras crónicas y aquellas tratadas previamente con antibióticos están presentes las bacterias G (+) de infecciones superficiales y se agregan enterococos, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios. Cuando hay inflamación local extensa, necrosis, gangrena y síntomas de toxicidad sistémica, se debe sospechar infección por anaerobios como *Bacteroides* y *Clostridium*⁸.

Manejo local de la UPD

En el tratamiento local de las heridas crónicas hay que disminuir el dolor, la picazón, tratar la infección y el sangramiento, manejar el exceso de exudado y el olor que produce discomfort y altera física y emocionalmente al paciente¹.

En las heridas agudas el fluido es rico en factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de los fibroblastos, con un balance de metaloproteasas que mantienen la matriz e interactúan con citoquinas que estimulan la cicatrización. En cambio, en las úlceras crónicas, el fluido es distinto, con aumento de citoquinas inflamatorias, interleukinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral alfa, que inhiben la proliferación de los fibroblastos. La hipótesis es que la cicatrización se retarda por la producción de mediadores inflamatorios más

que por el déficit de factores de crecimiento^{10,12}. Para minimizar la producción de este fluido es importante manejar el edema perilesional y la induración que lo acompaña⁵. Además hay que considerar que si la úlcera se acompaña de enfermedad venosa, el edema del pie por esta causa también retardará la cicatrización².

Todas las úlceras están contaminadas y a menudo, colonizadas. La contaminación es la presencia de bacterias en la superficie, sin replicación. La colonización es la replicación de la bacteria sin dañar el tejido ni provocar respuesta inmune. La colonización crítica es la replicación con daño del tejido y a medida que la resistencia del huésped disminuye, la bacteria invade (límite crítico: 105 bacterias/ g tejido) compromete márgenes y hay respuesta inflamatoria mediada por citoquinas. La infección es el proceso siguiente en que los microorganismos penetran, alcanzan el torrente sanguíneo y producen respuesta inflamatoria^{4,10}. La bacteria reacciona produciendo biofilm que la protege de la respuesta inmune. También se altera la función de los macrófagos, que remueven células muertas^{6,13}. El perímetro de la úlcera es un continuo entre la base y los bordes y los signos de infección pueden estar ausentes porque hay función leucocitaria disminuida, enfermedad arterial periférica y neuropatía. 50% de los pacientes no presentan indicadores de inflamación sistémica, lo que puede retrasar el diagnóstico⁷.

El prurito es común y molesto. Se debe a xerosis intensa o dermatitis de contacto. Por ello, se deben disminuir los signos de inflamación y restaurar la barrera epidérmica manteniendo la piel humectada y protegida. En este caso, la aplicación de corticosteroides tópicos es útil¹.

Además del manejo de la úlcera misma, es importante considerar el manejo de la piel circundante

que también está inflamada, hipovascularizada y colonizada o infectada. Si no se trata, la resolución de la úlcera es más lenta¹⁰. El *S. aureus* es la bacteria más frecuente en estas lesiones, por lo que el tratamiento tópico es necesario para controlar y disminuir el número de bacterias viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de ellos. El *S. aureus* forma parte del microbioma normal de la piel, pero cuando coloniza o infecta se convierte en patógeno. Ha adquirido resistencia y la cepa SAMR8 cada vez es más frecuente a nivel nosocomial SAMR-Ho y a nivel comunitario SAMR-Co. Produce toxinas que actúan como superantígenos que son proteínas que interactúan con el sistema inmune y producen una hiper-respuesta de éste^{13,14}.

Normalmente, la bacteria es fagocitada por los macrófagos y degradada por células presentadoras de antígenos (CPA). En este proceso quedan fragmentos de las proteínas que permanecen en la superficie de las CPA con las que forman un Complejo Principal de Histocompatibilidad clase II. Esto estimula a las células T que secretan citoquinas como Factor de Necrosis Tumoral (FNT), Interleukina (IL)5, IL2, IL6^{13,14}.

Los superantígenos no requieren de la acción de CPA y pueden actuar directamente con muchos linfocitos T. En vez de estimular al 5% de los linfocitos T, estimula a 30% de ellos. El superantígeno del *S. aureus* altera la capacidad citotóxica de las células T y aumenta la reacción inflamatoria liberando más IL que reclutan más células inflamatorias como eosinófilos y linfocitos B, que actuarán como anticuerpos IgE, aumentando la reacción. El rascado por el prurito produce daño a la barrera cutánea y activa los queratinocitos que secretan FNT. Los eosinófilos secretan IL12, que junto al FNT, activan a los linfocitos

Th1 que producirán IF gamma que perpetuará la reacción inflamatoria local, manteniendo el círculo vicioso que no permite la curación de la úlcera y piel circundante. Figura 1²¹.

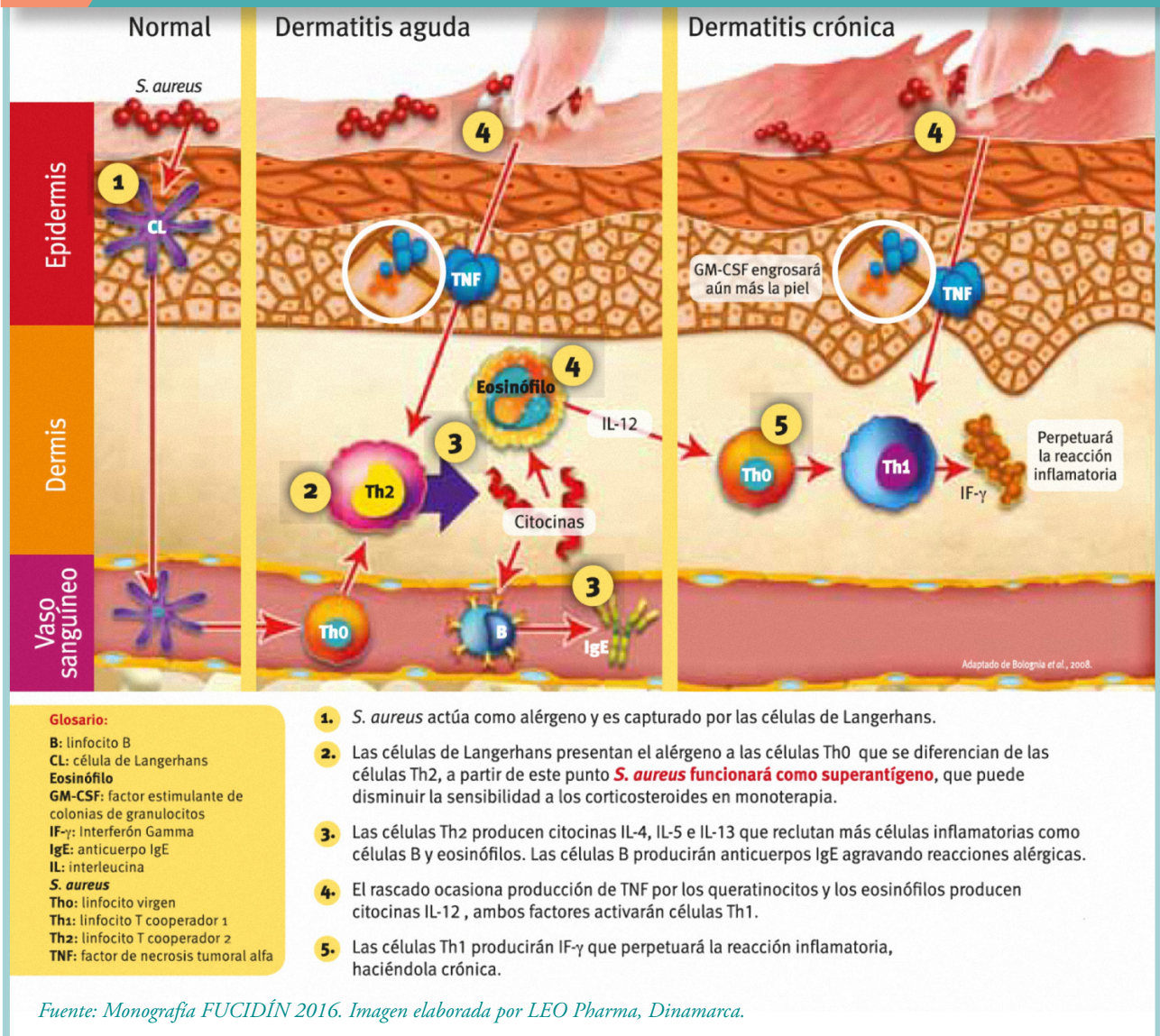
Para el manejo de la colonización crítica e infección en las UPD, el ácido fusídico, derivado del *Acremonium fusidioides*, hongo de la familia Hypocreaceae, es un antimicrobiano muy activo contra *S. aureus*, incluyendo las cepas SAMR. Tiene espectro de acción selectivo para G (+). Su CIM90 es 0.06 mg/l. El mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica a través de la inhibición del factor de elongación EF-G, no permitiendo la síntesis proteica a nivel del ribosoma, por lo tanto, impide la formación de la pared bacteriana¹⁵, con lo que se produce la lisis celular. Su molécula es tensoactiva, hidrófila y lipofílica y su estructura química semeja la de los esteroides, lo que permite una buena penetración en la piel intacta o dañada, hasta capas profundas, sin los efectos colaterales de los corticoides. No se ha descrito resistencia cruzada y tiene bajo riesgo de alergia.

La resistencia al ácido fusídico es baja¹⁶ comparada con otros antibióticos. Es de tipo mutación cromosómica de muy lento desarrollo. Su efecto en lesiones diabéticas ha sido demostrado clínica y experimentalmente en modelos de ratas. Shenoy 2016, muestra que las lesiones de ratas diabéticas tratadas con ácido fusídico tienen mejor respuesta cicatricial y menor tiempo de epitelización comparadas con mupirocina y con papain-urea¹⁷.

La piel circundante puede estar sana, descamada, eritematosa, macerada o con gangrena. Conociendo el rol de superantígeno de la toxina *S. aureus* en la mantención de la inflamación y la colonización e infección de la piel circundante y de la úlcera, adicionar un corticoide al ácido

FIGURA 1

Rol del *S. aureus* actuando como superantígeno



fusídico es una herramienta que permite detener el círculo vicioso de ruptura de la barrera epidérmica, daño a los queratinocitos, liberación de citocinas y activación de la inmunidad innata¹⁸.

El dipropionato de betametasona es un glucocorticoide, con potencia antiinflamatoria 25 veces mayor que la hidrocortisona. Alivia el prurito, sequedad, enrojecimiento y otras manifestaciones de eczema. Inhibe la liberación de hidrolasas, evita la llegada y acumulación de macrófagos

y disminuye la liberación de citoquinas inflamatorias (IL1, IL6, FNT alfa). En los capilares locales, disminuye la permeabilidad y disminuye la adhesión de los leucocitos, reduciendo el edema. Schöfer 2010, concluye que para piel con eczema (frecuentemente infectada con *S. aureus*), la combinación de antibiótico tópico con corticoide es la primera línea de tratamiento, y que esta combinación da mejores resultados que el uso de antibiótico solo o corticoide solo¹⁹. La presenta-

ción de ácido fusídico en tull puede ser utilizada como apósito primario o secundario²⁰.

CONCLUSIÓN

La UPD está colonizada, con colonización crítica o infectada. Requiere valoración y manejo según pautas establecidas. Es importante considerar el manejo de la piel circundante porque al

tener la barrera alterada, las toxinas del *S. aureus* actúan como superantígenos, manteniendo la inflamación-infección en un círculo vicioso que la asociación del antimicrobiano ácido fusídico con betametasona puede detener. Al mejorar la barrera, se dan mejores condiciones para la resolución de la úlcera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans K., Kim P. Overview of treatment of chronic wounds. UpToDate 2018.
2. Alavi A., Sibbald G., Mayer D., Goodman L., Botros M., Armstrong D., Woo K., Boeni T., Ayello E., Kirsner R. Diabetic foot ulcers. Part II. Management. *J Am Acad Dermatol* 2014 Jan;70(1):21.e1-24
3. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008; 31(8):1679.
4. Fundación Instituto Nacional de Heridas. Tratamiento Integral Avanzado de la Úlcera del Pie Diabético. Serie Guías Clínicas N° 8. 2012
5. Armstrong DG., McCulloch D., de Asla R. Management of diabetic foot ulcers. UpToDate 2018.
6. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int*. 2015 Feb; 39(1):29-39.
7. McCulloch D. Evaluation of the diabetic foot. UpToDate. 2018.
8. Weintrob A., Sexton D. Clinical manifestations, diagnosis, and management of diabetic infections of the lower extremities
9. Chen SY, Giurini JM, Karchmer AW. Invasive Systemic Infection After Hospital Treatment for Diabetic Foot Ulcer: Risk of Occurrence and Effect on Survival. *Clin Infect Dis*. 2017 Feb; 64(3):326-334.
10. Armstrong D., Meyr A. Basic principles of wound management. UpTo Date 2018.
11. Sheehan P, Jones P, Giurini JM, Caselli A, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117 (7 Suppl): 239S.
12. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2000 Jan-Feb; 8(1):13-25.
13. Oliveira D., Borges A., Simões M. Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins* 2018, 10, 252.
14. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul; 28(3):603-61.
15. Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a025437
16. Girolomoni G., Mattina R., Manfredini S., Vertuani S., Fabrizi G. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract*, May 2016, 70 (Suppl. 184), 4–13.
17. Shenoy S, Murthy R, MohanL., Gowda A., Madhav Nelluri V. Effect of topical sodium fusidate, calcium mupirocin and papain—urea on wound healing in diabetic wistar rats. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 2016 | Vol 6 | Issue 3 p.209-214
18. Goldner R., Tuchinda P. Irritant contact dermatitis in adults. UpToDate 2018.
19. Schöefer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (1): 6-15
20. Fundación Instituto Nacional de Heridas. Certificado Evaluación Fucidín®, Fucidín H®, Fucicort®, Fucidín Intertul® 10 junio 2017.
21. Monografía Fucidín 2016. Imagen elaborada por Laboratorio LEO, Dinamarca