



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Evaluación de la capacidad de difusión tisular de antibióticos en isquemia de miembros inferiores



Silvia Lozano-Alonso^{a,*}, José Patricio Linares-Palomino^a, Blanca Vera-Arroyo^b, Alejandra Bravo-Molina^c, José Hernández-Quero^d y Eduardo Ros-Díe^e

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^b Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^e Departamento de Cirugía, Universidad de Granada, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2015

Aceptado el 13 de octubre de 2015

On-line el 3 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Amputación
Antibióticos
Difusión
Isquemia

R E S U M E N

Introducción: El objetivo principal del estudio ha sido valorar si la penetración de antibióticos se ve influenciada por la perfusión tisular disminuida en pacientes con isquemia de miembros, reduciendo la concentración alcanzada en tejidos por debajo de los puntos de corte (*breakpoints*) de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los antimicrobianos utilizados para diferentes patógenos.

Métodos: Estudio prospectivo. Se incluyeron candidatos a amputación mayor con isquemia crítica de miembro inferior e infección en tratamiento antibiótico. Se determinaron 3 niveles de perfusión en el miembro inferior, midiendo la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂). Se extrajo una muestra de sangre de vía central así como biopsias de piel, músculo y hueso de cada uno de los niveles de perfusión. Se determinó la concentración del antibiótico mediante HPLC.

Resultados: El número total de casos es de 61 (46 pacientes): 6 clindamicina, 9 vancomicina, 8 linezolid, 18 levofloxacino, 9 ceftazidima y 11 meropenem. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre todos los niveles de TcPO₂ (ANOVA, p=0,000). La concentración en piel de vancomicina, levofloxacino y ceftazidima depende del nivel de perfusión. Vancomicina y levofloxacino difunden peor en hueso que en el resto de tejidos. La concentración de ceftazidima no supera el punto de corte de *Pseudomonas aeruginosa* en tejidos isquémicos.

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

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Evaluation of the tissue diffusion capacity of antibiotics in lower limb ischaemia

A B S T R A C T

Keywords:

Amputation
Antibiotics
Diffusion
Ischaemia

Introduction: The aim of the study was to assess whether the penetration of antibiotics is affected by decreased tissue perfusion in patients with limb ischaemia, thus reducing its concentration in tissues below the minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints of antibiotics for different microorganisms.

Methods: Prospective study. Candidates for major amputation with critical lower limb ischaemia and an infection on antibiotic treatment, were included. Three levels of perfusion in the lower limb were determined by measuring the transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂). A central line blood specimen, as well as biopsies of the skin, muscle, and bone, were taken at each perfusion level. The antibiotic concentration was determined using HPLC.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silvia_lozano_alonso@gmail.com (S. Lozano-Alonso).

Results: The total number of cases was 61 (46 patients): 6 clindamycin, 9 vancomycin, 8 linezolid, 18 levofloxacin, 9 ceftazidime, and 11 meropenem. Statistically significant differences were found in TcPO₂ at all levels (ANOVA, $P = .000$). The vancomycin, levofloxacin and ceftazidime skin concentration depends on perfusion. Vancomycin and levofloxacin diffusion in bone is worse than in other tissues. Ceftazidime concentration does not exceed the MIC breakpoint of *Pseudomonas aeruginosa* in ischaemic tissues.

Conclusions: Meropenem and linezolid diffuse in all tissues, regardless of perfusion, reaching concentrations above the MIC of the target microorganisms, ensuring its effectiveness in ischaemic tissues.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP), sola o en combinación con la diabetes, es la responsable de más de la mitad de las amputaciones realizadas. Se ha documentado una incidencia de amputaciones mayores debidas a EAP de 12 a 50 por 100.000 habitantes y año¹.

Los factores que predicen la necesidad de amputación en pacientes con isquemia de miembros son la presencia de úlceras, insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, estado funcional disminuido y diabetes. Los pacientes con diabetes tienen 10 veces más riesgo de amputación que la población general². Las úlceras en pacientes diabéticos se acompañan de isquemia (49%), de infección (58%) o de ambas (31%)³.

La osteomielitis suele ser secundaria a la extensión por contigüidad de infecciones de piel y partes blandas⁴ y acontece en el 20–60% de las ulceraciones del pie diabético⁵, empeorando el pronóstico al aumentar el riesgo de amputación mayor⁶.

En las guías de práctica clínica la elección del antibiótico y la necesidad de cirugía de desbridamiento se basan en la gravedad de la infección, es decir, en la extensión y la profundidad de la lesión en el pie, en la existencia de afectación sistémica y en la presencia de isquemia o necrosis^{7–9}.

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

El problema fundamental radica en que la concentración que alcanzan los diferentes antibióticos en la zona de infección está relacionada con las propias características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico, pero también con la perfusión tisular, lo cual puede producir que las concentraciones de antibiótico que se alcancen en el foco infeccioso se encuentren por debajo del punto de corte de la CMI del microorganismo.

Esto es lo que nos ha movido a analizar la penetración tisular de diferentes antibióticos en función del grado de isquemia y, secundariamente, comprobar la influencia de otros factores relacionados, como la diabetes o la insuficiencia renal crónica, determinando si la concentración en los tejidos, incluyendo el hueso, es adecuada.

Métodos

Selección de pacientes

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo en pacientes candidatos a amputación mayor de miembro inferior que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Isquemia de miembros: pacientes con criterios de isquemia crítica¹ en los que se indica amputación mayor primaria de

miembro inferior por no ser candidatos a revascularización¹⁰ o porque esta ha fracasado (amputación secundaria).

- Lesiones tróficas con infección local o sistémica que precisen tratamiento antibiótico.

Y no cumplan ningún criterio de exclusión:

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

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del centro hospitalario y todos los pacientes han firmado el consentimiento informado específico del estudio.

Determinación del grado de isquemia

Se hace previamente a la cirugía, midiendo la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) con el sistema de monitorización TCM-400 (Radiometer®).

Se realizan 4 mediciones: en tórax (TcPO₂ T), considerada la zona mejor oxigenada, y 3 en el miembro inferior afectado¹¹:

- El nivel 1, en el muslo, con buena perfusión, será la zona elegida para la realización de la amputación, con TcPO₂ mayor de 40 mmHg.
- El nivel 2, en la pantorrilla, se ha definido como una zona de isquemia parcial, con TcPO₂ de 40–30 mmHg.
- El nivel 3 es la zona más distal del pie. Se ha definido como zona de isquemia crítica, con TcPO₂ menor de 30 mmHg. Se han evitado las zonas ulceradas con tejido desvitalizado¹².

Administración del antibiótico

Los pacientes han recibido al menos 4 dosis del antibiótico que se estudia para estar seguros de haber alcanzado el estado de equilibrio. Se han adecuado los antibióticos a las necesidades de cada paciente en cuanto a alergias, incompatibilidades o interacciones con otros fármacos y se ha ajustado la dosis según aclaramiento de creatinina. Los antibióticos se han administrado con la siguiente dosificación, si no existía contraindicación: vancomicina 1 g cada 12 h (no se hizo la dosificación según niveles plasmáticos), linezolid 600 mg cada 12 h, clindamicina 600 mg cada 8 h, levofloxacino 500 mg cada 24 h, meropenem 1 g cada 8 h y ceftazidima 2 g cada 8 h. Una hora antes de la amputación se ha administrado una dosis del antibiótico en estudio.

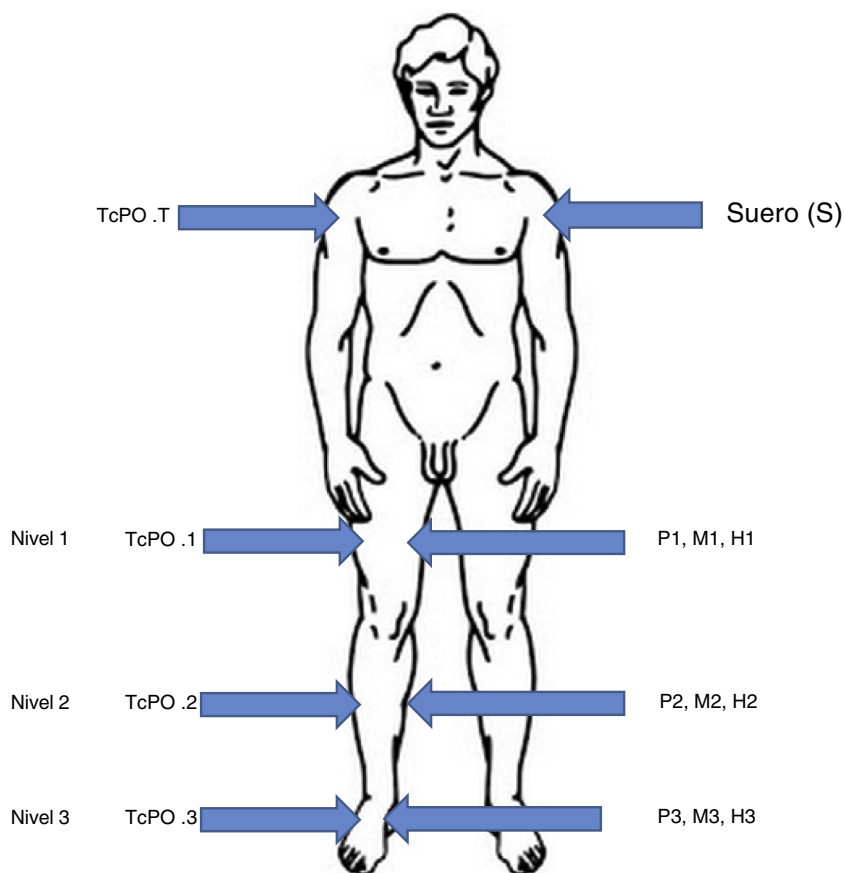


Figura 1. Esquema del método. Las flechas de la izquierda señalan cada nivel de perfusión (nivel 1, 2 y 3) y el control en tórax (TcPO₂ T). Las flechas a la derecha señalan el lugar donde se toman las muestras de tejidos coincidiendo con cada nivel de perfusión: piel (P), músculo (M) y hueso (H).

Toma de muestras

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

Todas las muestras se han limpiado meticulosamente, retirado la sangre visible adherida, y se han conservado a -80°C hasta la determinación de la concentración del antibiótico. Igualmente el suero se ha conservado a -80°C (fig. 1).

Determinación de la concentración de antibióticos

Se ha realizado mediante *high performance liquid chromatography* (HPLC) usando HPLC Waters Alliance 2690[®]), según los protocolos descritos¹³⁻¹⁶.

La prueba tiene un límite de sensibilidad de $0,1\ \mu\text{l/ml}$ con unos coeficientes de variación intradía e interdía de menos del 5% en un rango de concentración de $0.1-100\ \mu\text{l/ml}$.

Variables

Las variables predictoras son la TcPO₂ en los diferentes niveles, la insuficiencia renal crónica (IRC) expresada como aclaramiento de creatinina (según la fórmula de Cockcroft-Gault)¹⁷ inferior a $60\ \text{ml/min}/1,73\ \text{m}^2$ y la existencia de diabetes.

La concentración en suero expresada en $\mu\text{g/ml}$ y la TcPO₂ en tórax (mmHg) son los controles.

Los puntos de corte de la CMI para cada antibiótico son los establecidos en EUCAST¹⁸ y CLSI M100-S25¹⁹.

Estudio estadístico

Se ha realizado análisis de la varianza (ANOVA) de 2 vías de Friedman por rangos para muestras relacionadas para identificar las

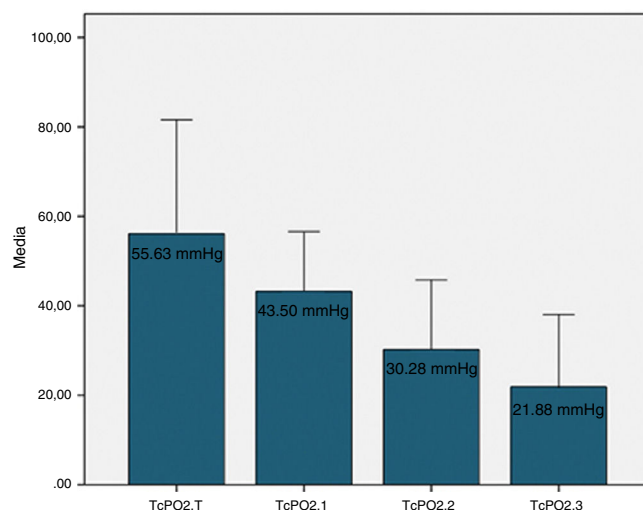


Figura 2. TcPO₂ en tórax y niveles 1, 2 y 3. Las columnas representan la media de la TcPO₂ en mmHg y las barras de error \pm la desviación típica.

Tabla 1
Características basales

Pacientes (n)	46
Sexo varón (%)	70,5
Diabetes (%)	70,5
Dislipidemia (%)	45,9
HTA (%)	80,3
IRC (%)	49,2
Alcohol (%)	11,5
Tabaco (%)	23
EPOC (%)	29,5
Cardiopatía (%)	55,7
ECV (%)	23
Amp. 1. ^a (%)	45,9
Edad (M y DT)	75,28 (9,01)
IMC (M y DT)	26,61 (4,57)
AC (M y DT)	64,55 (31,66)

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

diferencias en las concentraciones según nivel de perfusión. Se ha empleado regresión lineal y t de Student para análisis de las variables predictoras. Se han considerado diferencias estadísticamente significativas para un valor de p menor de 0,05.

Resultados

En la [tabla 1](#) se detallan las características basales de los pacientes.

El número total de pacientes incluidos es de 46. En algunos de ellos se ha analizado más de un antibiótico, por lo que el número de casos es de 61, con la siguiente distribución: 6 clindamicina, 9 vancomicina, 8 linezolid, 18 levofloxacino, 9 ceftazidima y 11 meropenem.

Los valores de la TcPO₂ se representan en la [figura 2](#), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los valores de todos los niveles (ANOVA, p = 0,000), como era de esperar.

Las concentraciones de antibióticos en tejido y suero se detallan en la [tabla 2](#) y en las [figuras 3 y 4](#).

El análisis de las variables predictoras, como la diabetes y la IRC, en cada uno de los grupos no mostró relación con el grado de difusión tisular de ningún antibiótico.

Discusión

Se han evaluado 3 tejidos diferentes en cada paciente: piel, músculo y hueso. A su vez en cada paciente se han establecido 3 niveles distintos de perfusión, siendo la TcPO₂ T el control de las determinaciones en los miembros inferiores. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un déficit de perfusión por isquemia crónica de miembros inferiores, como se demuestra en la [figura 2](#). La oximetría es un método reproducible y aplicable a todo tipo de pacientes para determinar el grado de isquemia, a diferencia de la clínica, que es subjetiva; los pulsos, que no son siempre evaluables, y el ITB, que es poco fiable en los diabéticos por la calcinosis arterial²⁰.

Con un tamaño muestral entre 6 y 10 individuos se obvia el sesgo de la variabilidad biológica. No hay estudios piloto previos en la literatura para poder estimar el tamaño muestral.

A pesar de la importancia de conocer la concentración tisular de los antibióticos en tejidos isquémicos, pocos trabajos la han evaluado y prácticamente todos se refieren a las cefalosporinas de tercera generación.

Así, Raymakers et al.²¹ establecieron un protocolo de estudio en 16 pacientes con isquemia crónica, en el que trataron de comprobar los determinantes de la difusión tisular de la ceftazidima, encontrando que el principal era el grado de isquemia, no viéndose influenciada por la existencia o no de diabetes.

En otro trabajo, Kerin et al.²² concluyen que la penetración de metronidazol y cefradina en tejidos isquémicos alcanza el nivel de la CMI-50 para la mayoría de los microorganismos, y que el grado de isquemia no altera dichas concentraciones; sin embargo, en el momento actual no son antibióticos de elección, especialmente cefradina, para los microorganismos presentes en este tipo de patología.

En este sentido, otro trabajo sobre fleroxacin²³ en tejidos isquémicos concluye que la concentración es similar en tejidos isquémicos y en los que no lo son.

Respecto al comportamiento de clindamicina en nuestro trabajo, se ha podido comprobar que la concentración en los tejidos no depende de la perfusión y que la difusión es similar en piel, músculo y hueso. Sin embargo, las concentraciones alcanzadas no serían eficaces para todos los microorganismos, en concreto para algunas cepas de *Bacteroides fragilis* (CMI: 0,5-2)¹⁹. Deberíamos evitar su uso si sospechamos infección por dicho *Bacteroides*.

Aunque se propone en las guías de práctica clínica por su probada eficacia en las infecciones del pie diabético leves y moderadas,⁷ en base a nuestros resultados las concentraciones alcanzadas podrían ser insuficientes en algunas infecciones.

La concentración de vancomicina en piel depende de la perfusión; sin embargo, la concentración en músculo y hueso se mantiene constante sea cual sea la TcPO₂, siendo en hueso inferior a la del resto de tejidos.

No hay otros estudios sobre la influencia de la isquemia en la difusión tisular de vancomicina.

De acuerdo con otros autores, la penetración en hueso de vancomicina es inferior a otros antibióticos, entre ellos clindamicina²⁴.

A pesar de estos hallazgos, las concentraciones alcanzadas son suficientes para tratar las infecciones por la mayoría de cocos grampositivos^{18,19}.

Linezolid difunde igual en todos los tejidos y sin depender de la perfusión, viniendo a apoyar los buenos resultados publicados en infecciones de pie diabético, en los que se concluye que la penetración de linezolid es adecuada en las zonas inflamadas de heridas, similar a las de controles sanos, y constituye un tratamiento eficaz contra las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM)^{25,26}.

En conclusión, frente a cocos grampositivos la clindamicina puede no ser eficaz frente a algunos anaerobios, vancomicina tiene peor difusión en hueso y en piel mal perfundida, mientras que la difusión tisular de linezolid no se ve influenciada por la perfusión, difundiendo por igual en todos los tejidos, asegurándonos eficacia frente a grampositivos^{18,19} e incluso anaerobios¹⁹, para los que clindamicina sería ineficaz.

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

Oberdorfer et al.²⁷ evaluaron la concentración sérica y tisular de levofloxacino en pacientes diabéticos con infecciones en los pies, encontrando una muy buena penetración de levofloxacino en las heridas, pero no se establece el grado de isquemia, por lo que no se pueden obtener conclusiones a este respecto. En otro trabajo con pacientes sometidos a cirugía ortopédica se encuentran datos concordantes con nuestros resultados, siendo las concentraciones más altas en la piel, seguidas por las del músculo y las más bajas en hueso. Concluyen que levofloxacino es una buena opción en la profilaxis preoperatoria y para el tratamiento de infecciones en hueso, ya que las concentraciones se encuentran por encima de la CMI de los patógenos más relevantes²⁸.

Queda demostrado que la concentración de ceftazidima en piel disminuye en las zonas más isquémicas, pero esto no se constata en músculo ni en hueso.

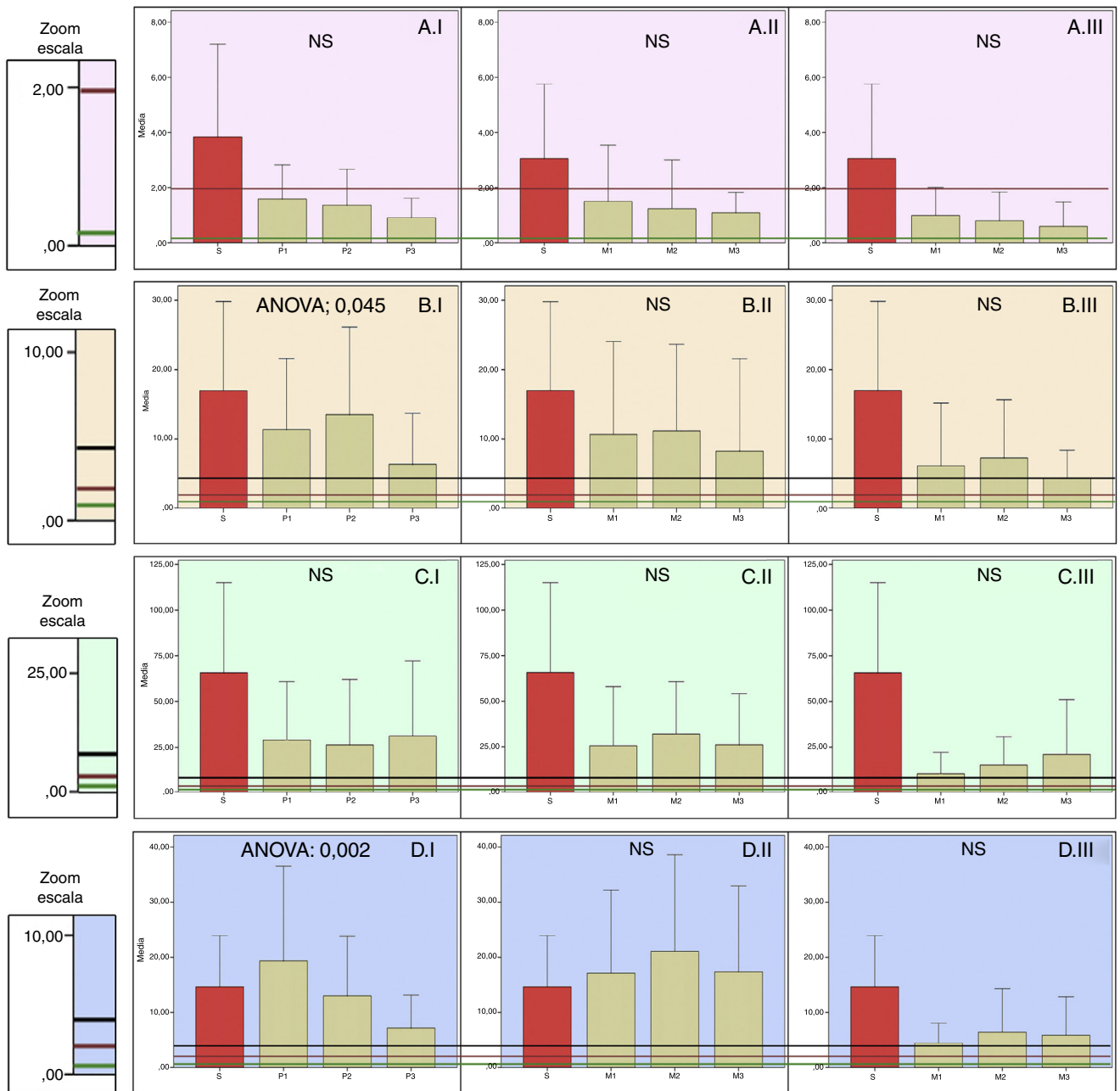


Figura 3. Distribución de las concentraciones de antibióticos frente a cocos grampositivos. Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error \pm la desviación típica (H: hueso; M: músculo; P: piel; S: suero). El número 1, 2 o 3 que acompaña a estas iniciales representa el nivel de perfusión. ANOVA representa el nivel de p para los casos en que existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de perfusión (NS: no significativo). Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos.

CLINDAMICINA. A.I. Piel. A.II. Músculo. A.III. Hueso.

*B. fragilis*¹⁹.

*S. aureus*¹⁹.

VANCOMICINA. B.I. Piel. B.II. Músculo. B.III. Hueso.

E. faecalis, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. coagulasa* negativo^{18,19}.

S. aureus^{18,19}.

S. agalactiae, *S. pyogenes*^{18,19}.

LINEZOLID. C.I. Piel. C.II. Músculo. C.III. Hueso.

B. fragilis^{18,19}.

S. aureus, *E. faecalis*, *E. faecium*, *C. difficile*^{18,19}.

S. epidermidis, *S. coagulasa* negativo, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*^{18,19}.

LEVOFLOXACINO. A.I. Piel. A.II. Músculo. A.III. Hueso.

*P. aeruginosa*¹⁹, *E. faecalis*, *E. faecium*¹⁸.

*S. pyogenes*¹⁸.

Acinetobacter spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *S. aureus*, *S. coagulasa* negativo¹⁸.

Tabla 2
Concentraciones de antibióticos en suero y tejidos

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

H: hueso; M: músculo; P: piel.

1, 2 y 3 indican el nivel de perfusión.

Media y desviación típica (entre paréntesis) de concentraciones expresada en µg/ml (suero) y µg/g (tejidos).

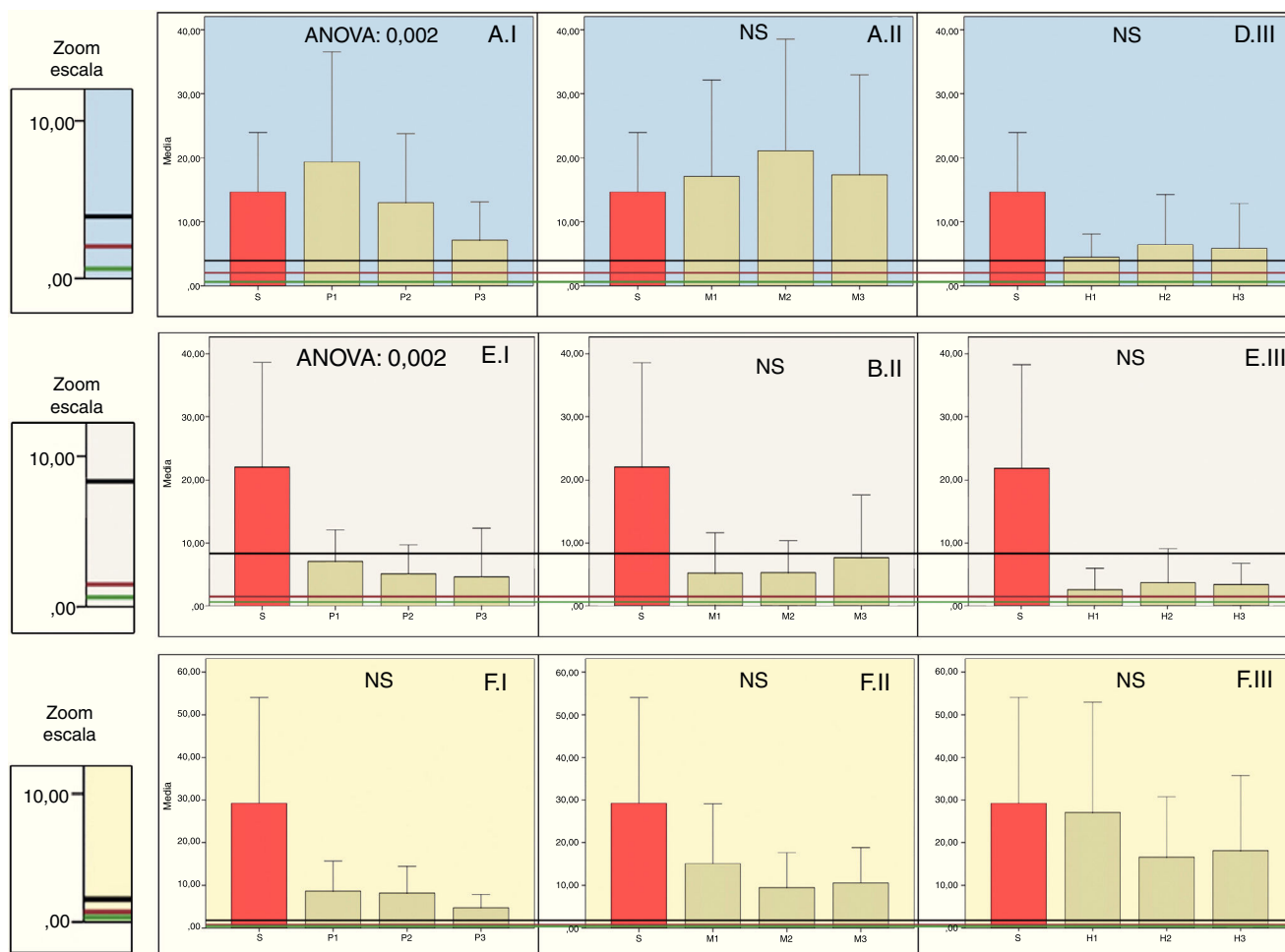


Figura 4. Distribución de las concentraciones de antibióticos frente a bacilos gram negativos. Las columnas representan las medias de las concentraciones y las barras de error \pm la desviación típica (H: hueso; M: músculo; P: piel; S: suero). El número 1, 2 o 3 que acompaña a estas iniciales representa el nivel de perfusión. ANOVA representa el nivel de p para los casos en que existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de perfusión (NS: no significativo). Las líneas horizontales representan la CMI de diferentes microorganismos.

LEVOFLOXACINO. A.I. Piel. A.II. Músculo. A.III. Hueso.

*P. aeruginosa*¹⁹, *E. faecalis*, *E. faecium*¹⁸.

*S. pyogenes*¹⁸.

Acinetobacter spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *S. aureus*, *S. coagulans* negativo¹⁸.

CEFTAZIDIMA. B.I. Piel. B.II. Músculo. B.III. Hueso.

*P. aeruginosa*¹⁸.

*E. cloacae*¹⁸.

E. coli^{18,19}, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *M. morgani*, *P. mirabilis*¹⁸.

MEROPENEM. C.I. Piel. C.II. Músculo. C.III. Hueso.

P. aeruginosa, *A. baumannii*¹⁸.

B. fragilis^{18,19}, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *Serratia* spp.¹⁸.

E. cloacae, *E. coli*, *Klebsiella* spp.¹⁸.

Ceftazidima había sido previamente estudiada comprobando la influencia de la isquemia en su difusión, siendo el principal determinante para la piel y el hueso²¹ y evidenciando que la penetración en hueso isquémico era adecuada²⁹.

Sin embargo, en nuestra serie no se alcanza el punto de corte de la CMI de *Pseudomonas aeruginosa* (CMI: 8)¹⁸, por lo que no debe emplearse para este microorganismo.

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

Una limitación del estudio ha sido la determinación de la perfusión de los tejidos, ya que la TcPO₂ es una medida de la presión de oxígeno en la piel, extrapolando que la perfusión del músculo y la del hueso se correlacionan con dicho valor.

Nuestro trabajo aporta información novedosa sobre antibióticos ampliamente utilizados de los que no se conocía su comportamiento en zonas de isquemia, pudiendo con algunos de ellos, como hemos visto, mejorar las probabilidades de curación.

Así, clindamicina en tejidos isquémicos no alcanza el punto de corte de la CMI de algunos anaerobios y cocos grampositivos; vancomicina y levofloxacino disminuyen su concentración en zonas mal perfundidas y en el hueso, aunque se alcanza el punto de corte de la CMI de los microorganismos diana; ceftazidima también disminuye su concentración en las zonas peor perfundidas, y además no sería eficaz en tejidos isquémicos frente a *P. aeruginosa*. Linezolid y meropenem mantienen su concentración sea cual sea la perfusión y en todos los tejidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Biobanco del Hospital Universitario San Cecilio de Granada (Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía) y al Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Bibliografía

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al., TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26:81–157.
- Dillingham TR, Pezzin LE, Shore AD. Reamputation, mortality, and health care costs among persons with dysvascular lower-limb amputations. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:480.
- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50:18–25.
- Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1318–26.
- Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: An entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications.* 1999;13:254–63.
- Lipsky BA, Itani K, Norden C. Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: A randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis.* 2004;38:17–24.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54:132–73.
- Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:163–78.
- Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: Have we answered the question. *Diabetes Care.* 2014;37:593–5.
- TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:208–90.
- Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous Oximetry in Clinical Practice: Consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med.* 2009;36:43–53.
- Arsenault KA, al-Otaibi A, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict healing complications of lower limb amputations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;43:329–36.
- Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, le Tulzo Y, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Simultaneous determination of 12 β -lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: Application to therapeutic drug monitoring antimicrob. *Agents Chemother.* 2011;55:4873–9.
- Helmy SA. Simultaneous quantification of linezolid, tinidazole, norfloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, and gatifloxacin in human plasma for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies in human volunteers. *Ther Drug Monit.* 2013;35:770–7.
- Cho SH, Im HT, Park WS, Ha YH, Choi YW, Lee KT. Simple method for the assay of clindamycin in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detector *Biomed. Chromatogr.* 2005;19:783–7.
- Li X, Wang F, Xu B, Yu X, Yang Y, Zhang L, et al. Determination of the free and total concentrations of vancomycin by two-dimensional liquid chromatography and its application in elderly patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014;969:181–9.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015 [consultado 22 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- Aerden D, Massaad D, von Kemp K, van Tussenbroek F, Debing E, Keymeulen B, et al. The ankle-brachial index and the diabetic foot: a troublesome marriage. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:770–7.
- Raymakers JT, Houbent AJ, vd Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med.* 2001;18:229–34.
- Kerin MJ, Greenstein D, Chisholm EM, Sheehan SJ, Kester RC. Is antibiotic penetration compromised in the ischaemic tissues of patients undergoing amputation? *Ann R Coll Surg Engl.* 1992;74:274–6.
- Mioglioli PA, Kafka R, Bonatti H, Fraedrich G, Allerberger F. Fleroxacin uptake in ischaemic limb tissue. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2001;48:11–50.
- Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, Macgregor RR. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1320–2.
- Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:1093–100.
- Eslam RB, Burian A, Vila G, Saueremann R, Hammer A, Frenzel D, et al. Target site pharmacokinetics of linezolid after single and multiple doses in diabetic patients with soft tissue infection. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:1058–62.
- Oberdorfer K, Swoboda S, Hamann A, Baertsch U, Kusterer K, Born B, et al. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:836–9.
- Baum H, Böttcher S, Abel R, Gerner HJ, Sonntag HG. Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18:335–40.
- Raymakers JT, Schaper NC, van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ. Penetration of ceftazidime into bone from severely ischaemic limbs. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:543–5.