



ACCESO  ABIERTO

Para citaciones: Lozano, C., Ramírez, E., Cuadrado, B. (2020). Caracterización epidemiológica y microbiológica, mediante cultivo de biopsia, de los casos de úlceras venosas sobreinfectadas en el Hospital Universitario del Caribe. *Revista Ciencias Biomédicas*, 9(2), 76-91.

Recibido: 28 de abril de 2020
Aprobado: 23 de junio de 2020

Autor de correspondencia:
Camilo Eduardo Lozano Bretón
camilolozanocirugia@hotmail.com

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2020. Lozano, C., Ramírez, E., Cuadrado, B. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Caracterización epidemiológica y microbiológica, mediante cultivo de biopsia, de los casos de úlceras venosas sobreinfectadas en el Hospital Universitario del Caribe

Epidemiological and microbiological characterization, by biopsy culture, of the cases of superinfected venous ulcers at the Hospital Universitario del Caribe.

Camilo Eduardo Lozano-Bretón¹, Efraín Augusto Ramírez-Barakat², Bernarda Cuadrado-Cano³

¹ Servicio de Cirugía General, Clínica La Merced, Bucaramanga, Colombia.

² Servicio de Cirugía Vascular y Angiología, Hospital Universitario del Caribe. Sección de Cirugía General, Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

³ Departamento de Investigaciones, Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

RESUMEN

Introducción: las úlceras venosas son una manifestación de insuficiencia venosa severa, con capacidad para deteriorar la calidad de vida. La sobreinfección es una complicación frecuente y genera altos costos al sistema de salud, estancias hospitalarias prolongadas y otras complicaciones, incluyendo el aumento de la resistencia microbiana debido a que no se ha establecido cuál es el estudio ideal para identificar el germen causal, y por ende, son procesos manejados con esquemas empíricos.

Objetivo: caracterizar epidemiológica y microbiológicamente, mediante cultivo de biopsia, los casos de úlceras venosas sobreinfectadas en el Hospital Universitario del Caribe (H.U.C.).

Métodos: diseño descriptivo, corte transversal, prospectivo. Se tomaron pacientes mayores de 18 años los cuales presentaban úlceras venosas sobreinfectadas y hospitalizados en el H.U.C. Se obtuvo mediante encuesta información sociodemográfica, clínica y paraclínicos; con toma de muestras por biopsia para estudio microbiológico. Se realizó análisis univariado y bivariado.

Resultados: se obtuvieron 53 pacientes, 29 hombres (54.7%) y 24 mujeres (45.3%), con promedio de $60,5 \pm 14,6$ años. Hubo una prevalencia de hipertensión en 35 pacientes (66%), diabetes mellitus 26 (49.1%), tabaquismo 17 (32.1%) y enolismo 14 (26.4%). Los síntomas más frecuentes fueron eritema (83.0%), dolor (79.2%) y edema (79.2%). En 56.6% de los casos se aisló *Staphylococcus aureus* aunque fueron frecuentes los resultados polimicrobianos.

Conclusiones: la prevalencia de úlceras venosas es mayor en el sexo masculino, en las cuales, el microorganismo más frecuentemente aislado es *S. aureus*, aunque se obtuvieron perfiles polimicrobianos. Deben realizarse más estudios para un mayor conocimiento de las características sociodemográficas y microbiológicas de estos pacientes.

Palabras Clave: insuficiencia venosa; úlcera varicosa; técnicas de cultivo; biopsia.

ABSTRACT

Introduction: venous ulcers are a manifestations of venous insufficiency, with deterioration of patient's quality of life and functional limitation. Infection is a frequent and expected complication, causing higher costs to health services, prolonged hospital stays and other complications, including microbial resistance to antibiotics. No gold standard study for microbial determination exist so higher rates of resistance appear.

Objective: to characterize epidemiologically and microbiologically, by biopsy culture, the cases of superinfected venous ulcers at the H.U.C.

Methods: descriptive, transversal and prospective study. Patients will be over 18 years old with infected varicose ulcers and are hospitalized in the H.U.C. First stage will include patient selection, informed consent and an interview to determine sociodemographic and clinical aspects. Second stage consist of biopsy procedure, culture and analysis. Data was included for univariate and bivariate analysis.

Results: total population were 53 patients, 29 men (54.7%) and 24 women (45.3%), with a mean age of 62 years old. High prevalence of hypertension was found in 35 patients (66%), diabetes mellitus 26 (49.1%), smoking in 17 (32.1%) and alcohol use 14 (26.4%). The most frequent symptoms were erythema (83.0%), pain (79.2%) and edema (79.2%). *Staphylococcus aureus* was isolated in 56.6% of cultures, although most of the cultures were polymicrobial.

Conclusion: the prevalence of venous ulcers is higher in males, in which, the most frequently isolated microorganism is *S. aureus*, although polymicrobial results were frequent. More studies need to be done to have a deeper knowledge of this patient's sociodemographic and microbiological characteristics.

Keywords: venous insufficiency; varicose ulcer; culture techniques; biopsy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad venosa crónica es una patología con alta prevalencia e incidencia a nivel mundial, con múltiples posibles complicaciones dentro de las que destaca la úlcera venosa (1-3). La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular estima que hasta el 30% de la población general tiene algún grado de enfermedad venosa, y la úlcera venosa es una entidad que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial, con una prevalencia probablemente mayor en Colombia, con picos de incidencia en la octava década de la vida en países desarrollados, y en países subdesarrollados hacia la cuarta década de vida (1-3).

La alta prevalencia de la enfermedad venosa y su manifestación como ulceración, explica también la elevada frecuencia con que dichas úlceras se sobreinfectan, por lo cual son entidades que deterioran la calidad de vida de los pacientes, aumentan los costos en los sistemas de salud y generan el uso de terapias antimicrobianas empíricas que pueden favorecer el aumento de la resistencia a dichos fármacos (1-4).

La sintomatología que se presenta en cuadros de sobreinfección son la presencia de edema, eritema, aumento en la cantidad del exudado, cambios en las características del mismo incluyendo fetidez, y dolor, típicamente descrito como punzante, constante y que se exagera en la bipedestación obligando al paciente a elevar el miembro comprometido (5-8). Estos síntomas, son algunas de las causas del deterioro en la calidad de vida de los pacientes, que, sumados a la cronicidad de la condición, generan aumento en el número de años laborales perdidos, evaluados por distintas escalas que han medido la calidad de vida de estos individuos. Por ejemplo, Mallick et al. (8) realizaron un estudio en donde encontraron que hasta el 47% de las personas presentan algún tipo de dificultad para realizar su trabajo diario, y hasta el 31% han tenido que cesar en el mismo por la sintomatología presentada. Sobresalen el uso del Varicose Vein Symptom Questionnaire (VVSymQ) y el Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study –Quality of Life/Symptoms (VEINES-QOL/S) los cuales son pruebas validadas que evalúan la presencia de síntomas clásicos de enfermedad venosa y el grado de limitación en el cotidiano, secundarios a los mismos (2, 3, 9-11).

En el medio hospitalario, la sobreinfección de las úlceras venosas es un importante motivo de consulta. Por otro lado, no es fácil el control estadístico en cuanto a las sobreinfecciones de este tipo de procesos ulcerosos, pues existe un amplio número de diagnósticos clínicos que incluyen a las úlceras venosas como fuente infecciosa en los tejidos blandos, y los datos respecto a la frecuencia de las sobreinfecciones son variables, oscilando entre el 5 y 17% según algunas series (1, 3, 12, 13). Se han reportado estudios en los que se realizan cultivos de secreciones en úlceras con diagnóstico clínico de sobreinfección (9-13), sin embargo, el origen polimicrobiano de este tipo de infecciones y la baja sensibilidad y especificidad halladas en los cultivos de secreciones, han hecho que surja la necesidad de realizar estudios microbiológicos más específicos (14-17). Cada vez es más claro que no todos los pacientes se benefician de los mismos dada la alta tasa de falsos positivos y baja correlación clínica

(18-22), por lo que actualmente se indican estos estudios en poblaciones especiales con algún grado de inmunocompromiso (23-28).

Los hallazgos de cultivos de secreción, elegidos por su inocuidad para la salud del paciente y facilidad para su toma, han ofrecido resultados muy variables (1, 2, 14, 29,30). Algunos autores consideran estos hallazgos como colonización crónica y no son representativos del estado clínico de los pacientes (15, 31-33), por lo que no existe una prueba de oro para realizar un diagnóstico microbiológico del agente causal de sobreinfección, ni que permita enfocar la terapéutica antibiótica con algún tipo de antibiograma ni perfil de resistencia asociado (1, 2, 33-35).

El cultivo de biopsia de tejido de las heridas sobreinfectadas recientemente ha mostrado mayor correlación clínica, por lo que este tipo de estudios ha empezado a entrar dentro del desarrollo de protocolos para el manejo de sobreinfecciones de las úlceras venosas, surgiendo como una nueva opción diagnóstica microbiológica en este tipo de pacientes (29-32). En Colombia, existen pocos estudios en los cuales se realice una caracterización microbiológica de los gérmenes más comúnmente encontrados como causales infecciosas en las úlceras venosas, efectuándose dicha tipificación por biopsia de tejido de la úlcera sobreinfectada; y por lo tanto, se han evaluado muy poco los perfiles microbiológicos causales de la sobreinfección de úlceras venosas. Existe la necesidad de obtener estadísticas propias sobre las úlceras venosas crónicas sobreinfectadas y dado que la biopsia de tejido de la úlcera empieza a tomar fuerza como un posible estudio con buena correlación clínica, se plantea como objetivo del presente estudio documentar las características epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes con úlceras venosas sobreinfectadas y con cultivo de biopsia en la E.S.E Hospital Universitario del Caribe.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo tipo corte transversal y de temporalidad prospectiva (36). La

población de estudio estuvo conformada por pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico principal que motivara el ingreso de “úlceras venosas sobreinfectadas” o cualquiera de sus homólogos, quienes voluntariamente aceptaron la participación en el estudio, mediante la firma de un consentimiento informado. Se realizó entrevista dirigida, evaluación clínica y toma de biopsia de úlceras venosas sobreinfectadas de los pacientes manejados en el Servicio de Cirugía Vascular y Angiología del H.U.C., entre julio de 2019 y diciembre de 2019. Este trabajo de investigación contó con el aval del Departamento de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y el Comité de Ética del Hospital Universitario del Caribe.

Se documentó la edad, el género, el estado civil, la escolaridad, el estrato y la ocupación. Se indagó por la frecuencia de antecedentes clínicos tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, trombosis venosa profunda, trombosis venosa superficial, tabaquismo, enolismo, trauma, celulitis, fractura patológica o traumática en miembros inferiores y antecedentes de safenectomía. Se realizó evaluación de signos clínicos como la presencia de fiebre, dolor, eritema, edema, calor, secreciones, fetidez o prurito, y parámetros bioquímicos como leucocitosis y reactantes de fase aguda, durante la valoración de ingreso y revaloración posterior a 48 horas de inicio de terapia antibiótica empírica. Datos como el tiempo de evolución de la lesión ulcerosa y el antecedente de tratamiento antibiótico previo al ingreso, también fueron registrados.

Las muestras de biopsia para cultivo fueron tomadas de acuerdo con protocolos de asepsia y antisepsia y enviadas al laboratorio clínico de la E.S.E. Hospital Universitario del Caribe, donde se procesaron de acuerdo con los parámetros de la National Academy of Clinical Biochemistry (37). De los cultivos de cada una de las biopsias, se documentó el microorganismo aislado y su perfil de resistencia antibiótica.

Análisis estadístico

Con la información recolectada se creó una base de datos en Microsoft Excel® y se realizó inicialmente un análisis descriptivo, univariado, donde las variables cualitativas se presentaron en forma de proporciones y números absolutos y las variables cuantitativas como promedios y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según la distribución de normalidad calculada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (38). Se compararon las variables sociodemográficas, de ingreso, aislamientos, tratamiento antimicrobiano y evolución de las lesiones mediante las pruebas de Chi-cuadrado o la exacta de Fischer y para las cuantitativas mediante prueba t de Student o Wilcoxon dependiendo de la normalidad. Se consideró un intervalo de confianza del 95% y diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p fue <0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron por medio del software IBM SPSS Statistics versión 25.0.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 53 pacientes, hombres 54.7% y 24 mujeres (45.3%), con un promedio de edad de 60,5 años (DE=± 14,6), con edad mínima de 26 y máxima de 88 años. Como datos sociodemográficos, según el estado civil predominó la unión libre 30.2%, seguido en segundo lugar del matrimonio 24.5%. Con relación a la escolaridad, 37.7% pacientes no tenían escolaridad, seguida de la primaria básica en 34.0% y básica secundaria, en 20.8% de los individuos. El estrato socioeconómico 1 predominó en 54.7%, seguido del estrato 2, en 37.7%. La ocupación de mayor frecuencia estuvo representada por las actividades del hogar (45.3%) y albañilería (28.3%), principalmente. El 86,8% de la población tuvo un tiempo de evolución de las lesiones menor o igual a un mes, adicionalmente, el 90.6% no tuvo antecedente de hospitalización previa al momento del interrogatorio. Se encontró que solo el 9.4% de los pacientes había recibido algún tratamiento antibiótico en el último mes, y el 73.6% tuvo una evolución favorable durante la estancia a las 48

horas según el concepto del médico tratante (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas al ingreso y en el control de pacientes con úlceras venosas sobreinfectadas y con cultivo de biopsia, atendidos en el H.U.C., n = 53

	n	%
Edad	60,51 (DS ± 14,57 años)	
21 - 30	1	1,9
31 - 40	5	9,4
41 - 50	5	9,4
51 - 60	12	22,6
61 - 70	18	34,0
71 - 80	6	11,3
> 80	6	11,3
Género		
Masculino	29	54,7
Femenino	24	45,3
Estado Civil		
Unión Libre	16	30,2
Casado (a)	13	24,5
Soltero (a)	10	18,9
Separado (a)	8	15,1
Viudo (a)	6	11,3
Escolaridad		
Sin escolaridad	20	37,7
Básica primaria	18	34,0
Básica secundaria	11	20,8
Técnico	4	7,5
Estrato socioeconómico		
Estrato 1	29	54,7
Estrato 2	20	37,7
Estrato 3	4	7,5
Ocupación		
Actividades del hogar	24	45,3
Albañilería	15	28,3
Desempleado	6	11,3
Comercio	4	7,5
Cocina	3	5,7
Conducción vehicular	1	1,9
Tiempo de evolución clínica		
≤ 1 mes	46	86,8
> 1 mes	7	13,2
Antecedente de hospitalización		
Si	5	9,4
No	48	90,6
Tratamiento antibiótico previo		
Si	5	9,4
No	48	90,6
Evolución clínica		
Favorable	39	73,6
Estacionaria	14	26,4

Entre los antecedentes clínicos el más frecuente fue la hipertensión arterial (66.0%), seguida por la diabetes (49.1%), celulitis (37.7%) y tabaquismo (32.1%), principalmente (Tabla 2). La frecuencia de síntomas clínicos al ingreso hospitalario y durante la revaloración a las 48 horas del ingreso estuvo caracterizado principalmente al ingreso por: eritema en 83.0%, dolor en 79.2%, edema en 79.2% y calor en 64.2%, mientras que por el orden de presentación a las 48 horas predominaron: edema en 66,0%, eritema en 62,2% y dolor en 35,8% de los pacientes.

Se identificó que, en la mejoría clínica, hubo disminución en orden de: fiebre, fetidez, dolor y secreción. Como paraclínicos realizados se encontró la PCR positiva en 49,1% de los pacientes al ingreso y a las 48 horas en 35,8%, junto con valores promedios de leucocitos de 12,16 (DS \pm 4,13) al ingreso y de 10,7 (RIC: 8,7 a 11,6) en el control a las 48 horas (Tabla 3), valores >11000 leucocitos/ml al ingreso (en el 64,2%), que tendieron a disminuir a las 48 horas en 45,3% de los pacientes.

Tabla 2. Antecedentes médicos y quirúrgicos de pacientes con úlceras venosas sobreinfectadas atendidos en el H.U.C., n = 53

Antecedentes	n	%
Hipertensión arterial	35	66.0
Diabetes mellitus	26	49.1
Celulitis	20	37.7
Tabaquismo	17	32.1
Enolismo	14	26.4
Traumatismo	4	7.5
Trombosis venosa profunda	3	5.7
Fractura de manejo medico	2	3.8
Safenectomía	2	3.8
Trombosis venosa superficial	1	1.9
Fractura de manejo quirúrgico	1	1.9

Tabla 3. Hallazgos clínicos y de laboratorio al ingreso y control de pacientes con úlceras venosas sobreinfectadas, atendidos en el H.U.C., n = 53

	Ingreso		Control 48 horas		Mejoría clínica	
	n	%	n	%	n	%
Eritema	44	83.0	33	62.2	11	25.0
Dolor	42	79.2	19	35.8	23	54.8
Edema	42	79.2	35	66.0	7	16.7
Calor	34	64.2	13	24.5	21	61.7
Secreción	30	56.6	14	26.4	16	53.3
Fetidez	27	50.9	7	13.2	20	74.1
Prurito	4	7.5	2	3.8	2	50.0
Fiebre	7	13.2	0	0.0	0	100.0
PCR	26	49.1	19	35.8	-	-
Leucocitos	12,16 (DS \pm 4,13)		10,7 (RIC: 8,7 a 11,6)		-	-

En cuanto a los hallazgos microbiológicos (Tabla 4), el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus (S.) aureus* en 56.6% de los casos, seguido por *P. aeruginosa* en 41.5% y *Enterococcus*

(*E.*) *faecalis* en 17.0% de los casos. En el 84.9% de los casos, el antibiótico empírico que se escogió fue Clindamicina, identificándose que en 67,9% de los

aislados, no se observó efecto del antibiótico empleado como tratamiento empírico.

Tabla 4. Características microbiológicas de cultivos hechos a pacientes con úlceras venosas sobreinfectadas, atendidos en el H.U.C., n = 53

	n	%
Microorganismo aislado		
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	56.6
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	22	41.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	17.0
<i>Escherichia coli</i>	6	11.3
<i>Proteus mirabilis</i>	5	9.4
<i>Enterococcus faecium</i>	3	5.7
Antibioticoterapia de ingreso		
Clindamicina	45	84.9
Piperacilina-tazobactam	5	9.4
Ciprofloxacina	3	5.7
Perfil de resistencia		
Sensible	9	17.0
Resistente	8	15.1
Sin efecto antibiótico	36	67.9

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología que refirieron los pacientes al ingreso, dentro de ellas entre el calor y el género ($p=0,048$) donde la mayor frecuencia la obtuvo el género masculino (41,5%), y entre el dolor y el aislamiento bacteriano ($p=0,046$) (Tabla 5) esto último, no relacionado con ningún tipo de microorganismo en particular, pero en el caso del dolor, la mayor frecuencia estuvo a cargo de *Pseudomonas (P.) aeruginosa* (34,0%). Al comparar los aislamientos microbianos con las características sociodemográficas (Tabla 5), sólo se establecieron diferencias estadísticamente significativas en la ocupación en relación con el aislamiento de *Proteus (P.) mirabilis* ($p= 0,014$), en donde este microorganismo fue aislado de las lesiones en menor proporción que las otras bacterias. También se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre el aislamiento de *E. faecalis* ($p=0,038$) y *P. aeruginosa* ($p=0,007$) con el tiempo de evolución de la lesión, en donde las mayores frecuencias de aislamiento de estas bacterias estuvieron para el *E. faecalis* en la primera semana (11,3%) y en la *P. aeruginosa* en la primera y segunda semana (30,2%) (Tabla 5).

Desde el punto de vista de la terapia antimicrobiana, el hecho de recibir antibiótico al ingreso presentó diferencias estadísticamente significativas con los antecedentes de hospitalización ($p=0,045$) y la positividad en la prueba de PCR realizada también al ingreso ($p=0,041$) en especial con el uso de la Clindamicina, que tuvo frecuencias de 35,8 y 5,7% respectivamente (Tabla 5). Del resto, no se identificaron diferencias entre las bacterias aisladas y las variables sociodemográficas, comorbilidades, antecedentes personales y médicos en especial el de hospitalización, la presencia de trauma, trombosis superficial y profunda, ni tampoco con la sintomatología al ingreso como fiebre, celulitis, eritema, edema, calor, secreción, fetidez, prurito, los paraclínicos como recuento de leucocitos/mm³ y PCR, el haber recibido tratamiento previo y la evolución clínica.

Con relación al tratamiento antibiótico empírico recibido al ingreso (ciprofloxacina, clindamicina o piperacilina-tazobactam), se encontraron diferencias significativas con el aislamiento de *P. aeruginosa* ($p=0,020$) y *P. mirabilis* ($p=0,045$) mas no con el resto de los aislamientos. Por otro lado, al comparar

el perfil de sensibilidad antibiótica con los aislados microbianos de manera global, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) que dependieron principalmente del aislamiento de *S. aureus* ($p < 0,05$) (Tabla 5).

De acuerdo a la evaluación postratamiento de variables como dolor, eritema, edema, calor, secreción, fetidez, prurito, fiebre, valores de leucocitos/mm³ y PCR, solo se identificaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la mejoría del eritema y secreción ($p = 0,025$ y $p = 0,036$ respectivamente), especialmente cuando la mayor frecuencia la obtuvo el género masculino (41,5% y 20,8%, respectivamente); la mejoría del dolor con el aislamiento de *P. mirabilis* ($p = 0,038$) en donde la

bacteria no fue aislada en el grupo de pacientes que mejoraron y, del edema con *E. faecalis* ($p = 0,032$) en donde en los pacientes que no mejoraron presentaron mayor frecuencia de esta bacteria (11,3%) con respecto a los otros aislamientos (Tabla 5).

A igual que en el PCR al ingreso ($p = 0,041$), se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la prueba de PCR en el control ($p = 0,040$) en especial con el haber sido tratados con clindamicina que tuvo la mayor frecuencia (24,5%). Por otro lado, se identificaron también diferencias estadísticamente significativas entre el haber recibido tratamiento previo y la evolución clínica ($p = 0,014$) (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación entre las variables sociodemográficas, de ingreso, aislamientos, tratamiento y evolución de las lesiones, n=53

	SI	%	NO	%	p
Al ingreso					
Ocupación vs <i>P. mirabilis</i>					
Albañil	1	1,9	14	26,4	0,014
Cocina	1	1,9	2	3,8	
Comerciante	1	1,9	3	5,7	
Conductor	1	1,9	0	0,0	
Desempleado	0	0,0	6	11,3	
Hogar	1	1,9	23	43,4	
Calor al ingreso vs género					
Femenino	12	22,6	12	22,6	0,048
Masculino	22	41,5	7	13,2	
Dolor al ingreso vs bacteria aislada					
<i>E. coli</i>	3	5,7	3	5,7	0,096
<i>E. faecalis</i>	8	15,1	1	1,9	0,394
<i>E. faecium</i>	3	5,7	0	0,0	0,490
<i>P. aeruginosa</i>	18	34,0	4	7,5	0,487
<i>P. mirabilis</i>	2	3,8	3	5,7	0,054
<i>S. aureus</i>	8	15,1	0	0,0	0,133
Todas las bacterias	42	79,2	11	20,8	0,046
Tiempo de evolución de la lesión vs <i>E. faecalis</i>					
1 semana	6	11,3	20	37,7	0,038
2 semanas	0	0,0	12	22,6	
1 mes	2	3,8	5	9,4	
2 - 12 meses	0	0,0	7	13,2	
> 1 año	1	1,9	0	0,0	

Tiempo de evolución de la lesión vs *P.*
aeruginosa

1 semana	6	11,3	20	37,7	0,007
2 semanas	10	18,9	2	3,8	
1 mes	4	7,5	3	5,7	
2 - 12 meses	2	3,8	5	9,4	
> 1 año	0	0,0	1	1,9	

Tratamiento antimicrobiano vs antecedentes de hospitalización

Ciprofloxacina	0	0,0	3	5,7	0,045
Clindamicina	3	5,7	42	79,2	
Piperacilina-tazobactam	2	3,8	3	5,7	

Tratamiento antimicrobiano vs PCR al ingreso

Ciprofloxacina	2	3,8	1	1,9	0,041
Clindamicina	19	35,8	26	49,1	
Piperacilina-tazobactam	5	9,4	0	0,0	

Bacteria aislada vs tratamiento antimicrobiano (Clindamicina, ciprofloxacina o piperacilina-tazobactam)

<i>E. coli</i>	6	11,3	47	88,7	0,684
<i>E. faecalis</i>	9	17,0	44	83,0	0,717
<i>E. faecium</i>	3	5,7	50	94,3	0,754
<i>P. aeruginosa</i>	22	41,5	31	58,5	0,020
<i>P. mirabilis</i>	5	9,4	48	90,6	0,045
<i>S. aureus</i>	8	15,1	45	84,9	0,728

Bacteria aislada vs resistencia antimicrobiana

<i>E. coli</i>	0	0,0	8	15,1	0,533
<i>E. faecalis</i>	0	0,0	8	15,1	0,077
<i>E. faecium</i>	0	0,0	8	15,1	0,472
<i>P. aeruginosa</i>	5	9,4	3	5,7	0,082
<i>P. mirabilis</i>	1	1,9	7	13,2	0,919
<i>S. aureus</i>	2	3,8	6	11,3	0,000

En el control

Mejoría del eritema vs género

Femenino	11	20,8	13	24,5	0,025
Masculino	22	41,5	7	13,2	

Mejoría de la secreción vs género

Femenino	3	5,7	21	39,6	0,036
Masculino	11	20,8	18	34,0	

Mejoría del dolor durante el tratamiento vs bacteria aislada

<i>E. coli</i>	3	5,7	0	0,0	0,071
<i>E. faecalis</i>	6	11,3	2	3,8	0,301
<i>E. faecium</i>	2	3,8	1	1,9	0,588
<i>P. aeruginosa</i>	8	15,1	10	18,9	0,468
<i>P. mirabilis</i>	0	0,0	2	3,8	0,038
<i>S. aureus</i>	4	7,5	4	7,5	0,276

Mejoría del edema en el control					
<i>E. coli</i>	4	7,5	2	3,8	0,674
<i>E. faecalis</i>	3	5,7	6	11,3	0,032
<i>E. faecium</i>	2	3,8	1	1,9	0,737
<i>P. aeruginosa</i>	17	32,1	5	9,4	0,122
<i>P. mirabilis</i>	5	9,4	0	0,0	0,113
<i>S. aureus</i>	4	7,5	4	7,5	0,258
Tratamiento antimicrobiano vs PCR control					
Ciprofloxacina	2	3,8	1	1,9	0,040
Clindamicina	13	24,5	32	60,4	
Piperacilina-tazobactam	4	7,5	1	1,9	
Evolución clínica vs tratamiento previo					
Estacionario	4	7,5	10	18,9	0,014
Favorable	1	1,9	38	71,7	

DISCUSIÓN

El uso de cultivo de biopsia en infecciones de tejidos blandos para la obtención de un diagnóstico microbiológico, como la indicación absoluta en este tipo de lesiones aún no es clara (2, 3, 39, 40). Actualmente, se recomienda sobre todo en pacientes con estados de inmunocompromiso, como infección por virus del HIV, diabetes mellitus, o demás condiciones clínicas que otorguen algún tipo de deficiencia. Adicionalmente, en su gran mayoría, los estudios publicados en Colombia (1), Norteamérica (3) y Europa (41, 42) son de series muy cortas o de metodología retrospectiva, realizándose en pacientes en unidades de cuidados intensivos o especiales, por lo que realmente no existen muchos estudios prospectivos realizados en pacientes en salas de hospitalización general sin estados de inmunodeficiencia asociados (1-5).

Al realizar el análisis descriptivo en la población, se encuentra una distribución similar entre sexos y estado civil, llamando la atención una mayor prevalencia de úlceras venosas en miembros inferiores en el sexo masculino que en el femenino, contrario a lo reportado en la mayoría de series y descripciones epidemiológicas de igual condición clínica tanto en Colombia (1), Norteamérica (3), y Europa (2, 40, 43), en donde la prevalencia se encuentra sobre el 2 al 5% reportándose siempre como una condición más prevalente en mujeres. Resalta también, un predominio de bajos niveles de

escolaridad asociado además a estratos socioeconómicos bajos, y altos porcentajes de empleo informal o desempleo. Esto podría explicarse dado que la muestra se tomó de una institución pública creada para atender necesidades de las poblaciones de menor nivel socioeconómico de la ciudad, pudiendo corresponder esto a una limitación dado que no es posible evaluar el comportamiento de las úlceras en niveles socioeconómicos más altos, o mayores niveles de escolaridad (44).

Además, dentro de los antecedentes clínicos se encontró un alto porcentaje de pacientes con historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enolismo y tabaquismo en comparación a otras poblaciones norteamericanas (3) y europeas (2, 41, 44) en donde los rangos de hipertensión arterial no superan el 55%, mientras los de diabetes mellitus el 40%, y el enolismo y tabaquismo en torno al 20 al 25%. El antecedente de celulitis previa estuvo presente en un alto porcentaje de los casos, mientras los demás antecedentes clínicos tuvieron una frecuencia baja, hallazgo superior a lo descrito en la literatura americana con hallazgos oscilantes entre el 12 y 15% de prevalencia (3). Es posible que esta alta prevalencia se deba a la comparación con estadísticas de otras regiones y países dada la ausencia de datos locales, además de que fueron tomadas de una población en una institución de salud de alta complejidad. Estos antecedentes han sido correlacionados en casi todas las guías de manejo

internacionales de pacientes con enfermedad venosa con la aparición de úlceras venosas (1-3). La presencia de los clásicos factores de riesgo cardiovascular, además, de los procesos infecciosos locales favorece el daño de los complejos linfovenosos microscópicos. El daño de este tipo de estructuras recae en un aumento en la presión venosa a nivel de los capilares terminales, mayor extravasación de proteínas de alto peso molecular y la imposibilidad para su posterior drenaje, con un desequilibrio en la relación producción/destrucción de las proteínas de matriz extracelular, generando y perpetuando la ulceración. La sobreinfección posterior, muchas veces favorecida por los propios factores del paciente como en el caso de los diabéticos, enlentece este ciclo vicioso de ulceración y cicatrización (2-5, 39).

Por otro lado, el hallazgo de lesiones de larga evolución, mayores a un mes, está también en correspondencia a lo encontrado en algunas otras fuentes latinoamericanas y norteamericanas (entre 9 y 14%) (15,19). Llama la atención, sin embargo, un menor porcentaje de pacientes con hospitalizaciones (9%) y antibioticoterapias previas al ingreso en estudio en comparación a otras series norteamericanas por encima del 10%, hallazgo posiblemente en relación a que se manejó una población de bajo nivel socioeconómico, muchas veces con dificultades al acceso de servicios de salud (32, 33)

Cuando se revisan los síntomas que motivaron el ingreso hospitalario de los pacientes, la mayoría fueron relacionados a eritema, edema y dolor en la extremidad comprometida, hallazgos correlacionados con la literatura española y europea como signos cardinales de sobreinfección, y correspondiendo a los motivos de consulta más frecuentes hasta en el 70% de los casos (2, 17, 19). Se menciona que todos tuvieron mejoría referida por los pacientes a las 48 horas de tratamiento empírico. En los pacientes en sala de hospitalización general, la fiebre y el prurito fueron los síntomas menos frecuentes, y no fueron referidos en el control posterior a las 48 horas. Algunos trabajos latinoamericanos, norteamericanos y europeos con

series de casos mayores que la presentada en este estudio, mencionan los cambios locales como el principal motivo de consulta de los pacientes, sin embargo, los eventos sistémicos pudiesen ser atribuidos a compromisos clínicos mayores, ocasionalmente, requiriendo que estos pacientes sean manejados en unidades especiales, sitio en donde se desarrollan la mayoría de los estudios con cultivo de biopsia (12, 15, 43, 44).

Al revisar los reportes de cultivos tomados, se encontró que el aislamiento más frecuente fue *S. aureus* en 30 pacientes, seguido por *P. aeruginosa* en 22 pacientes, sin embargo, cerca del de los cultivos resultaron en aislamientos polimicrobianos, hallazgo acorde a lo reportado en las guías internacionales de manejo sobre este tema, con resultados polimicrobianos predominantemente en secreción mayores al 60% (1-4). Es posible que en este tipo de pacientes más que una infección por el germen aislado exista una colonización no necesariamente patógena, por lo que la correlación con otro tipo de cultivos sistémicos, por ejemplo, hemocultivos, pueda permitir una mayor claridad en la relación entre el germen local y el compromiso sistémico, además de su perfil de resistencia a antibióticos (44-46). Llama la atención en el análisis bivariado la relación encontrada entre dolor como síntoma cardinal y la positividad de cultivos de biopsia, además de mayor frecuencia de positividad para *P. aeruginosa* en pacientes con antibioticoterapia previa, el calor como síntoma cardinal al ingreso y su relación con el género masculino. Estos hallazgos deben correlacionarse con poblaciones mayores dado que generar conclusiones en este tipo de estudios con limitaciones, puede ser apresurado (1, 2, 7).

Se encuentra además una relación entre los cultivos positivos con el dolor al ingreso en donde el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue la *P. aeruginosa* y la presencia de edema y dolor como manifestaciones clínicas en el control postratamiento. Estas bacterias se caracterizan en conjunto por ser extracelulares y tener un comportamiento proteolítico, con lo que dentro de sus factores de virulencia encontramos la liberación

de múltiples complejos enzimáticos como la gelatinasa y diferentes proteinasas dirigidas a las membranas celulares del huésped, que pudiesen actuar en los componentes de la matriz extracelular, perpetuando la ulceración e inflamación crónica, y estimulando las terminaciones nerviosas nociceptivas, que se evidenciaron aún después de haber recibido tratamiento antimicrobiano y haber mejorado de manera sustancialmente. Además, tienen la característica de que pueden organizarse en biopelículas, con lo que pudiesen además comportarse como colonizadores crónicos de este tipo de lesiones. Dadas las diferencias estadísticamente significativas encontradas con *P. mirabilis* y *E. faecalis*, deben realizarse más estudios con mayor población y de tipo prospectivo para tratar de documentar posibles asociaciones entre los diferentes microorganismos aislados y las características locales y sistémicas de infección (47-49), en especial dada la relación establecida entre el aislamiento de *P. mirabilis*, con el desempeño de labores de hogar y albañilería, las ocupaciones de mayor, en donde esta bacteria estuvo casi ausente, aunque tenga un comportamiento ubicuo y estar relacionada con materia fecal, suelo y agua (50-52) aislándose sobre sustratos que normalmente manipulan las personas en el hogar y los albañiles como productos cárnicos, aguas residuales domésticas, entre otros (40-43, 51, 52). Los pocos aislamientos de *P. mirabilis* estuvieron en concordancia con lo reportado por García-Orozco et al. (53), en donde el microorganismo de mayor frecuencia de aislamiento fueron *Pseudomonas* sp (33.7%), *Escherichia (E.) coli* (17.9%) y *S. aureus* (13.4%), situación que pudo explicar la relación encontrada entre la presencia de *P. aeruginosa* y el tiempo de evolución.

Adicionalmente, la relación entre el aislamiento de *S. aureus* y la sensibilidad antibiótica, está posiblemente derivado de que la mayoría de los protocolos de tratamiento antibiótico iniciados por los clínicos se basan en esquemas de Clindamicina, con mayor frecuencia los pacientes son derivados del entorno civil, sin factores de riesgo clásicos para gérmenes drogorresistentes (1-3, 53). Los hallazgos de posibles relaciones entre tiempos de evolución

clínica menores a 1 semana y el aislamiento de *E. faecalis* y *P. aeruginosa*, deben tomarse con cuidado dado el alto riesgo de que se comporten como microorganismos contaminantes, más que como reales patógenos (39, 42) dado su comportamiento de ubicuidad a nivel ambiental (54).

Al control clínico de los pacientes, se encontró que los pacientes en los que se aisló *P. mirabilis*, no controlaron el dolor, sin embargo, dada la poca frecuencia de los aislamientos, esta relación debería ser investigada en una población mucho mayor. Los factores de virulencia del microorganismo, dentro del que podríamos mencionar la producción de ureasa y hemolisinas que pudiesen favorecer la liberación de radicales neuroirritativos, resultando en la aparición del dolor como su síntoma cardinal, y su erradicación pudiese ser interpretada como una mejoría clínica del mismo (50, 55). Similar comportamiento se evidenció cuando se comparó el control del edema con el aislamiento de *E. faecalis*, evidenciándose que a medida que se aisló la bacteria, no hubo mejoría del edema, pudiéndose explicar por sus factores de virulencia: la presencia de una sustancia de agregación que impide la fagocitosis, favorecida además por la producción de toxinas proinflamatorias, sin mencionar su capacidad de trasposición al sistema linfático, que favorecería la formación de un tercer espacio por aumento de la permeabilidad capilar y disminución del retorno linfático, por lo que su erradicación pudiese manifestarse como una recuperación de la funcionalidad y disminución del edema (43, 46). No es claro el comportamiento de los reactantes de fase aguda convencionales como la PCR en este tipo de infecciones y su valor pronóstico en relación a la evolución clínica, por lo que la generación de hipótesis basados en los resultados obtenidos puede ser una decisión apresurada (2, 3), siendo necesario hacer estudios con mayor población.

El trabajo tiene algunas limitaciones, como el tamaño reducido número de la muestra, por lo que la interpretación de relaciones encontradas debe hacerse con sumo cuidado. Además, existe un posible sesgo en la selección de los pacientes, debido a que el H.U.C. es una institución de alta

complejidad, y muchas de las sobreinfecciones de úlceras venosas son manejadas en menor nivel de complejidad, además, varios casos que llegan al servicio de urgencias son manejados de forma ambulatoria, por lo que no pudieron ser incluidos en el estudio. Cabe mencionar, que esta es una institución pública que suele prestar servicios de salud a los niveles socioeconómicos más bajos, sin poder tomar realmente una muestra representativa de toda la población de la ciudad. Otra limitante es que los pacientes tomados cursaban con una estabilidad clínica que no indicaba la toma de hemocultivos con los cuales poder comparar correlación entre aislamiento local y sistémico, con lo que no fue del todo posible determinar si los resultados de cultivos mostraban microorganismos que colonizaban o realmente eran causales de infección local o sistémica (1-3, 45, 46).

Este estudio empieza entonces a dilucidar las características poblacionales y microbiológicas de los pacientes con úlceras venosas sobreinfectadas. Deben continuarse esfuerzos por lograr adquirir un conocimiento microbiológico puntual en este tipo de pacientes, posiblemente correlacionado con estudios de cultivos sistémicos, y lograr así una tipificación más exacta de los gérmenes causales de infecciones. Este tipo de estudios beneficiará la organización de protocolos locales con un direccionamiento antibiótico con estadísticas locales, reduciendo así la resistencia microbiana y sus conocidas consecuencias (13, 14).

En conclusión, en la población estudiada, las úlceras venosas crónicas infectadas se presentaron principalmente en el sexo masculino, con un predominio de cultivos positivos para *S. aureus* aunque con frecuencia, se identificaron cultivos polimicrobianos, hallazgo en congruencia con lo reportado a nivel mundial.

CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores declaran no tener ningún conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Pizano Ramírez ND. Guías colombianas para el diagnóstico y el manejo de los desórdenes crónicos de las venas. Bogotá: Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía Vascul; 2009.
2. Abbad C, Horcajo R, Ortega D, Madrid C, Capitulo español de Flebología y Linfología. Guía de práctica clínica en enfermedad venosa crónica. Sociedad Española de Cirugía Vascul y Angiología. 2015;68(1):55-62.
<https://doi.org/10.1016/j.angio.2015.09.011>
3. O'Donnell T, Passman M, Marston W, Ennis W, Dalsing M, Kistner R, et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2014;60(2):3-59.
4. Díaz-Tello J, Rojas-Jaimes J, Ibarra-Trujillo J, Tárraga-Gonzales D. Sensibilidad antimicrobiana de la microbiota ambiental de las unidades de cuidados intensivos de un hospital peruano. Rev Per Med Exp y Sal Pub. 2017;34(1):93.
5. Pugliese D. Infection in Venous Leg Ulcers: Considerations for Optimal Management in the Elderly. Drugs & Aging. 2016;33(2):87-96.
6. Stevens D, Bisno A, Chambers H, Dellinger E, Goldstein E, Gorbach S, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59(2): e10-e52.
7. Marston W, Tang J, Kirsner R, Ennis W. Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers. Wound Repair Regen. 2016;24(1):136-144.
8. Mallick R, Lal B, Daugherty C. Relationship between patient-reported symptoms, limitations in daily activities, and psychological impact in varicose veins. J Vasc Surg. 2017;5(2):224-237.
9. Paty J, Turner-Bowker D, Elash C, Wright D. The VVSymQ® instrument: Use of a new patient-reported outcome measure for assessment of varicose vein symptoms. Phlebology.. 2016;31(7):481-488.

10. Bland J, Dumville J, Ashby R, Gabe R, Stubbs N, Adderley U, et al. Validation of the VEINES-QOL quality of life instrument in venous leg ulcers: repeatability and validity study embedded in a randomised clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):17-25.
11. Di Domenico E, Farulla I, Prignano G, Gallo M, Vespaziani M, Cavallo I, et al. Biofilm is a Major Virulence Determinant in Bacterial Colonization of Chronic Skin Ulcers Independently from the Multidrug Resistant Phenotype. *International J Molr Science*. 2017;18(5):1077.
12. Romero Cabello R. *Microbiología y parasitología humana*. México: Medica Panamericana; 2007:145-161.
13. Dressel S, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Meyer-Hoffert U, Sunderkötter C, et al. Differential expression of antimicrobial peptides in margins of chronic wounds. *Exp Dermatol*. 2010;19(7):628-632.
14. Satokawa H, Yamaki T, Iwata H, Sakata M, Sugano N, Nishibe T, et al. Treatment of Primary Varicose Veins in Japan: Japanese Vein Study XVII. *Ann Vasc Dis*. 2016;9(3):180-187.
15. Caprini J, Partsch H, Simman R. Venous Ulcers. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2012;4(3):54-60.
16. Ortiz J, García R, Segovia T, Cantero M, Sánchez I, Ramos A. Microbiología de las infecciones de úlceras por presión y de origen vascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(1):5-8.
17. Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco O. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. *Microbial Ecology*. 2016;73(3):710-721.
18. Honorato-Sampaio K, Martins Guedes A, Nogueira Lima V, Borges E. Bacterial biofilm in chronic venous ulcer. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(3):350-351.
19. Martins M, Santos S, Leão L, Araújo N, Bachion M. Prevalence of resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative isolates of venous ulcers of primary healthcare patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(6):717-722.
20. Dowd S, Sun Y, Secor P, Rhoads D, Wolcott B, James G, et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using Pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol*. 2008;8(1):43. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-43>
21. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):12-17. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003557.pub5>
22. dos Santos S, Martins M, do Prado M, Soriano J, Bachion M. Are there clinical signs and symptoms of infection to indicate the presence of multidrug-resistant bacteria in venous ulcers? *J Vasc Nurs*. 2017;35(4):178-186.
23. Jud P, Valentin T, Regauer S, Gary T, Hackl G, Rief P, et al. Invasive *Candida krusei* infection and *Candida* vasculitis of a leg ulcer in an immunocompetent patient: A case report. *Int J Infect Dis*. 2017;55(1):96-98.
24. Lazareth I. Quand s'inquiéter devant un ulcère de jambe d'origine vasculaire ?. *J Mal Vasc*. 2016;41(5):307-314.
25. Sopata M, Kucharzewski M, Tomaszewska E. Antiseptic with modern wound dressings in the treatment of venous leg ulcers: clinical and microbiological aspects. *J Wound Care*. 2016;25(8):419-426.
26. Bianchi T, Wolcott R, Peghetti A, Leaper D, Cutting K, Polignano R, et al. Recommendations for the management of biofilm: a consensus document. *J Wound Care*. 2016;25(6):305-317.
27. González de la Torre H, Quintana-Lorenzo M, Perdomo-Pérez E, Verdú J. Correlation between health-related quality of life and venous leg ulcer's severity and characteristics: a cross-sectional study. *Int Wound J*. 2016;14(2):360-368.
28. Kirsner R, Vivas A. Lower-extremity ulcers: diagnosis and management. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):379-390.
29. Kelechi T, Johnson J, Yates S. Chronic venous disease and venous leg ulcers: An evidence-based update. *J Vasc Nursing*. 2015;33(2):36-46.
30. Sun X, Ni P, Wu M, Huang Y, Ye J, Xie T. A clinicoepidemiological profile of chronic wounds in

- wound healing Department in Shanghai. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(1):16-34
31. Stansal A, Lazareth I, Gautier V, Sfeir D, Attal R, Priollet P. Comment réduire la douleur liée à un ulcère de jambe?. *Collège Français de Pathologie Vasculaire*. 2016;4936(5):305-351.
 32. Lurie F, Bittar S, Kasper G. Optimal Compression Therapy and Wound Care for Venous Ulcers. *Surg Clin North Am*. 2018;98(2):349-360
 33. Raffetto J. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am*. 2018;98(2):337-347.
 34. Winter M, Scherthaner G, Lang I. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017; 15:1531-40.
 35. Appelen D, van Loo E, Prins M, Neumann M, Kolbach D. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9): CD004174. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004174>
 36. Hernández B, Velasco H. Encuestas Transversales. En: Hernández M. *Epidemiología. Diseño y análisis de estudios*. México: Editorial Médica Panamericana. 2000.
 37. Bergoglio L, Mestman J. The National Academy of Clinical Biochemistry Consensus Guide for the Diagnosis and Follow-up of Thyroid Disease. *Acta Biochim Clin Latinoam*. 2007;41(1):87-119
 38. Castañeda J, Vanegas H, Rodríguez M. Presentación de datos estadísticos. En: Ruiz A, Morillo LE. *Epidemiología clínica: Investigación clínica aplicada*. Colombia: Editorial Médica Panamericana. 2015. p 487-507
 39. Zhou Q, Zhu K. Deep cutaneous ulcers and sinus formation in an immunocompetent adult. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):744-746.
 40. Andersen A, Hill K, Stephens P, Thomas D, Jorgensen B, Krogfelt K. Bacterial profiling using skin grafting, standard culture and molecular bacteriological methods. *J Wound Care*. 2007;16(4):171-5
 41. Holloway S. Skin considerations for older adults with wounds. 2019;24(6):234-241
 42. Bonkemeyer S, Gan R, Townsend P. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(5):298-305.
 43. Fife E, Horn D. The Wound Healing Index for Predicting Venous Leg Ulcer Outcome. *Adv Wound Care*. 2020;9(2):68-77.
 44. Bui U, Finlayson K, Edwards H. The diagnosis of infection in chronic leg ulcers: A narrative review on clinical practice. *Int Wound J*. 2019; 16:601-620.
 45. Pereira J. Antibiogram in the biopsy of chronic venous ulcers related to sudden changes in the pain profile. *G Chir*. 2019;40(2):149-152.
 46. Bui U, Finlayson K, Edwards H. Risk factors for infection in patients with chronic leg ulcers: A survival analysis. *Inter J Clin Pract*. 2018;72(12):e13263. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13263>.
 47. Ou L, Yeh F, Fang R, Yu K. Bacteriology of necrotizing fasciitis: a review of 58 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1993;51(4):271-5.
 48. Ribeiro DML, Carvalho Júnior AR, Vale de Macedo GHR, Chagas VL, Silva LDS, Cutrim B, et al. Polysaccharide-Based Formulations for Healing of Skin-Related Wound Infections: Lessons from Animal Models and Clinical Trials. *Biomolecules*. 2019;10(1):63. <https://doi.org/10.3390/biom10010063>
 49. Gök Ş, Türk Dağı H, Kara F. Investigation of Antibiotic Resistance and Virulence Factors of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Strains Isolated from Clinical Samples. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(1):26-39.
 50. Drzewiecka D. Significance and Roles of *Proteus* spp. Bacteria in Natural Environments. *Microb Ecol*. 2016;72(4):741-758. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0720-6>
 51. Mordi R, Momoh M. Incidence of *Proteus* species in wound infections and their sensitivity pattern in the University of Benin Teaching Hospital. *Afr J Biotechnol*. 2009;8(5):725-730.

52. Armbruster C, Mobley H, Pearson M. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* infection. *EcoSal Plus*. 2018;8(1): 10.1128/ecoplus.ESP-0009-2017.
<https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017>
53. García-Orozco A, Padilla-Arellano J, Orozco-Jáuregui D, Orozco-Velazco F, Rodríguez-Mena A, Mayorga J. Frecuencia de resistencia bacteriana en úlceras cutáneas crónicas de los miembros inferiores. *Dermatol Rev Mex*. 2014; 58:150-156
54. Whitman WB. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2015.
55. Hidalgo Tallón F. Fibromialgia: Un trastorno de estrés oxidativo. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2012;19(2):95-100.