

Consenso

Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético

Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare (SEACV),
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)*

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de las infecciones en el pie del diabético es de gran complejidad por los diversos factores que intervienen en su desarrollo, y de ahí la necesidad de una atención multidisciplinaria. El grado y la calidad de evidencia clínica no son los más deseables debido a la falta de homogeneidad de los ensayos clínicos realizados, por lo que muchas de las decisiones se basan en opiniones de expertos. A estos inconvenientes hay que añadir el incremento de las resistencias bacterianas, principalmente localizadas en las enterobacterias que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y en *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM). Por otro lado, en los últimos años se han incorporado nuevos antibióticos al arsenal terapéutico para estas infecciones, como el ertapenem y el linezolid, que han probado su eficacia en los ensayos clínicos realizados.

Dicha situación y la falta de estandarización del tratamiento de estas infecciones en nuestro país han llevado a un grupo de expertos, en representación de varias socieda-

des médicas, a establecer una serie de pautas basadas en la mejor evidencia encontrada y encaminadas a obtener la mayor eficacia clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes *mellitus* tiene una prevalencia en la actualidad del 6%, aunque se estima que existe un porcentaje similar de pacientes con esta enfermedad sin diagnosticar (1). Estas tasas aumentan con la edad, llegando al 11% en los mayores de 65 años (2). En los últimos 40 años se cree que se ha multiplicado por seis el número de personas con diabetes, de las cuales el 90% a 95% padecen el tipo II (1). La diabetes es la séptima causa de muerte directa en los países desarrollados, sin tener en cuenta su papel en la mortalidad cardiovascular, que es el principal motivo de muerte precoz en los diabéticos (3).

Las principales complicaciones tardías de la diabetes (arteriosclerosis, neuropatía, retinopatía, etc.) son de etio-

*Coordinador: J.A. García-Rodríguez (SEQ), jagarro@usal.es. Editores: D. de Alcalá Martínez Gómez (AEC), diegoa.martinez@carm.es; I. Blanes Mompó (SEACV), lochv@telefonica.net; J. Barberán (SEMI), josebarberan@telemex.es; J. Mensa (SEQ), cmensa@fundesoriano.es. Autores: por la AEC, D. de Alcalá Martínez Gómez y X. Guirao Garriga; por la SEACV, I. Blanes Mompó y F. Lozano Sánchez; por la SEMI, J. Barberán; por la SEQ, J.A. García-Rodríguez, M. Gobernado y J. Mensa.

patogenia vascular (macroangiopatía y microangiopatía) y metabólica. Las úlceras en las extremidades inferiores, en especial en el pie, son otras de las complicaciones más frecuentes de los diabéticos, pues aparecen durante el curso de la enfermedad en aproximadamente el 15% de los casos (4-6). Su incidencia global anual es del 2% al 3%, y del 7% en aquellos pacientes con neuropatía; su prevalencia oscila entre el 2% y el 10% (7, 8).

Las infecciones del pie que afectan a la piel y los tejidos blandos, y al hueso, con o sin repercusión sistémica, son la causa más frecuente de hospitalización de los diabéticos (25%), con estancias prolongadas (5).

La diabetes es la causa más frecuente de amputación y en particular de las no traumáticas (>50%) de la extremidad inferior en Europa y Estados Unidos (9). La tasa anual de amputaciones ajustada por edad es de 82 por 10.000 diabéticos. Estos enfermos tienen entre 15 y 40 veces más posibilidades de requerir una amputación que los no diabéticos, y los hombres al menos un 50% más que las mujeres (3, 10). Los diabéticos con una úlcera en el pie requerirán una amputación en el 14% a 20% de las ocasiones, y a su vez la úlcera del pie es la precursora de más del 85% de las amputaciones de las extremidades inferiores en estos pacientes (11, 12). Después de la amputación de una extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera o de amputación contralateral a los dos y cinco años es del 50% (5, 13). La supervivencia de los pacientes diabéticos amputados es significativamente peor que la del resto de la población y aún menor si han sufrido otra amputación previa (5). Sólo el 50% y el 40% de los pacientes sobreviven a los tres y cinco años de una amputación, respectivamente, y el pronóstico disminuye conforme se eleva el nivel donde ésta se realiza (13, 14).

Aunque no se conocen con precisión los costes derivados de las úlceras y las infecciones del pie diabético, en Estados Unidos se calcula que un episodio ulceroso cuesta entre 4500 y 28.000 dólares a los dos años del diagnóstico, con una media de 5500 dólares por paciente y año (15, 16). A pesar de que el tiempo de hospitalización por una amputación ha disminuido, sigue siendo un procedimiento oneroso, con un coste que oscila entre 20.000 y 40.000 dólares en función del nivel de la amputación, la estancia y la comorbilidad del paciente (5, 17).

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de su fisiopatología es esencial para el cuidado óptimo del pie diabético, pues modificando los factores que influyen en su desarrollo se puede restaurar el pie o mantenerlo intacto para que el paciente pueda hacer

una vida completamente normal. El llamado “pie diabético” es un proceso que se desarrolla debido a la interacción de diferentes factores (Figs. 1 y 2) (18).

Factores predisponentes

Entre los factores más importantes que dan lugar a un pie vulnerable de alto riesgo se encuentran la neuropatía diabética, la macroangiopatía diabética, la calcificación de la capa media arterial o esclerosis de Mönckeberg y la microangiopatía diabética.

Neuropatía diabética

La hiperglucemia mantenida es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la neuropatía (19). Existen dos teorías etiopatogénicas, una metabólica y otra vascular, aunque probablemente sea la interacción de ambas lo que la produzca (20, 21).

La polineuropatía simétrica distal de distribución en calcetín es la forma de neuropatía más frecuente que predispone a la aparición de úlceras en el pie. Generalmente es de aparición insidiosa y curso crónico, y su prevalencia aumenta con la evolución de la enfermedad, pues afecta al 10% de los diabéticos en el momento del diagnóstico y a casi la mitad de los casos con 25 años de evolución (22-24). En esta neuropatía se afectan las fibras somáticas (sensitivomotoras) y autonómicas. Inicialmente se alteran las fibras nerviosas pequeñas, provocando la pérdida de la sensación de dolor y temperatura, y más tarde las fibras ner-

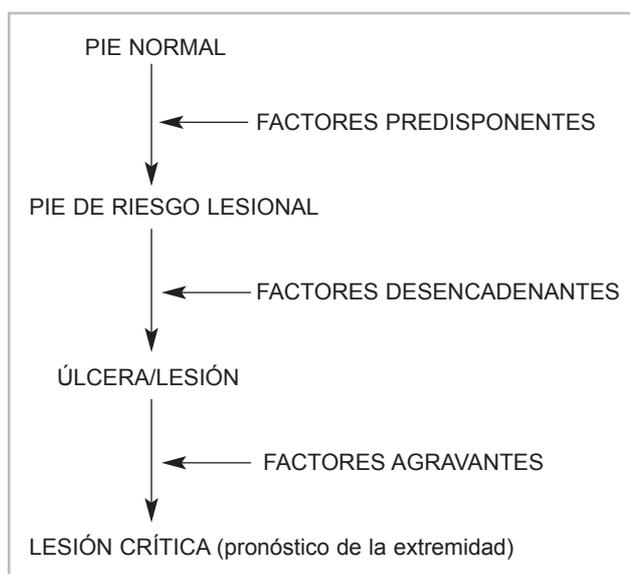


Figura 1. Fisiopatología de la úlcera del pie diabético.

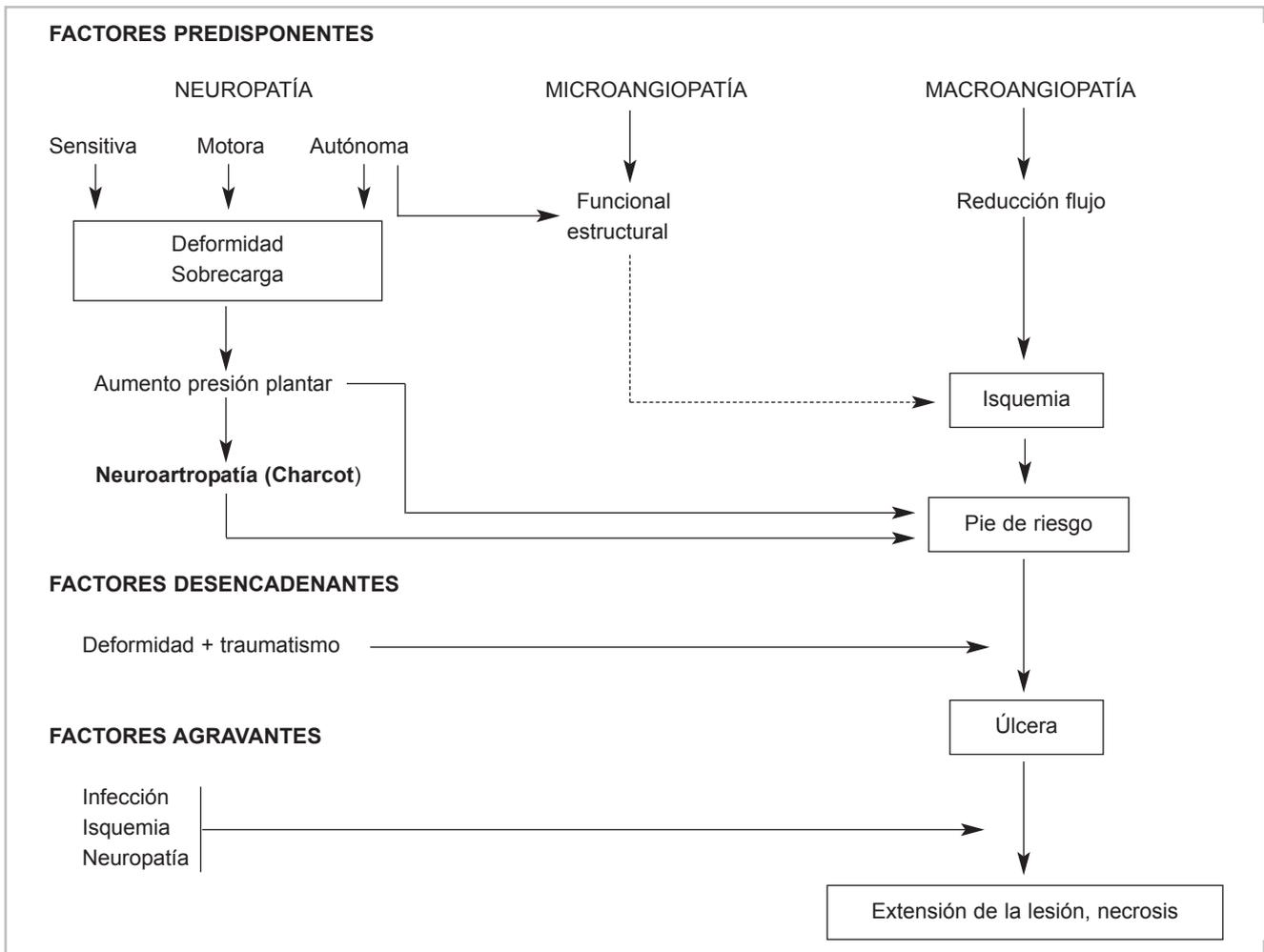


Figura 2. Mecanismo de producción de la úlcera del pie diabético.

viosas grandes, disminuyendo el umbral de percepción de vibración y la sensibilidad superficial. Las alteraciones sensitivas hacen que los diabéticos no sean capaces de detectar los cambios de temperatura, el exceso de presión producido por zapatos ajustados o cualquier otro traumatismo mantenido (22). La neuropatía motora produce atrofia y debilidad de los músculos intrínsecos del pie, con pérdida de la función de estabilización de las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas, que conduce a una contractura dinámica de los flexores y extensores largos. Como consecuencia de esta alteración aparecen dedos en martillo y en garra, que favorecen la protrusión de las cabezas de los metatarsianos y una distribución anormal de las cargas en el pie (22). La neuropatía autónoma produce: 1) anhidrosis con sequedad y fisuras en la piel por afectación de las fibras simpáticas posganglionares de las glándulas sudoríparas; 2) aumento del flujo sanguíneo, en ausen-

cia de patología obstructiva arterial, por apertura de comunicaciones arteriovenosas que disminuyen la perfusión de la red capilar y aumentan la temperatura de la piel, lo que da lugar a un trastorno postural en la regulación del flujo y a una respuesta inflamatoria anormal frente a la agresión a los tejidos (25); y 3) edema neuropático y aumento de la presión venosa (26).

La neuroartropatía de Charcot es una de las peores consecuencias de la diabetes en el pie. La mayoría de los pacientes con este trastorno presentan úlceras en el pie (27). En esta situación, los traumatismos repetitivos por la pérdida de sensibilidad provocan distensión ligamentosa y microfrazas, y el peso corporal una destrucción articular progresiva que da lugar a fracturas y subluxaciones. Estos fenómenos se ven acelerados por el aumento de la reabsorción ósea osteoclástica, secundaria a la hiperemia causada por la denervación simpática de la microcirculación (28).

La neuropatía, con o sin isquemia asociada, está implicada en la fisiopatología de la úlcera del pie diabético en el 85% a 90% de los casos (29-31). Por tanto, el pie insensible, sea bien perfundido o isquémico, debe considerarse como de alto riesgo de úlcera.

Macroangiopatía diabética

La macroangiopatía diabética no es más que una arteriosclerosis en los pacientes diabéticos (32). Los que además presentan alguno de los factores de riesgo mayores de la enfermedad arteriosclerótica (hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo) tienen mayor probabilidad de desarrollar arteriosclerosis y su mortalidad es más elevada (33-37). Desde el punto de vista anatomopatológico no hay diferencias entre la arteriosclerosis del diabético y la del que no lo es; sin embargo, en el primero la incidencia es similar entre ambos sexos, la aparición es más precoz, es más grave y la distribución es multisegmentaria y bilateral, con un predominio distal (troncos infrapoplíteos, aunque también se afectan la aorta, las carótidas, las coronarias, etc.) (38-41).

La macroangiopatía está implicada en la etiopatogenia de la úlcera del pie diabético en el 40% a 50% de los casos, generalmente asociada a neuropatía (29, 30).

Calcificación de la capa media arterial o esclerosis de Mönckeberg

Es una degeneración de la capa media de las arterias de calibre mediano, con aparición de fibrosis y calcificación, producida por una denervación simpática secundaria a una neuropatía autónoma. Las arterias se vuelven más duras e incompresibles, sin que se afecte nada o casi nada la luz del vaso (42-44).

Microangiopatía diabética

Existe una amplia controversia sobre la importancia real de la microangiopatía en la fisiopatología del pie diabético (45). En los capilares no hay disminución de la luz ni anomalías funcionales, pero sí un engrosamiento de la membrana basal secundario a la hiperglucemia (46). La importancia de la microangiopatía es menor de lo que siempre se ha pensado. La idea errónea del papel preponderante de la microangiopatía en la fisiopatología del pie diabético hace que, en muchas ocasiones, se apliquen tratamientos inadecuados que hay que evitar:

- La gangrena digital con pulsos distales no es secundaria a la microangiopatía sino a trombosis por toxinas bacterianas necrosantes, como las de *Staphylococcus aureus* (47).
- La presencia de microangiopatía no altera el resultado de la revascularización, ya que cuando se practica consigue los mismos efectos que en aquellos que no la tienen (48).
- La microangiopatía diabética se implica en la patogenia de la úlcera neuropática. Sin embargo, las lesiones neuropáticas del pie diabético son iguales a aquellas que aparecen en las neuropatías hereditarias de los no diabéticos o en las neuropatías postraumáticas, donde la microangiopatía no existe (49).

Otros factores predisponentes

- Factores hematológicos y reológicos: hiperfibrinogenemia, aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la actividad fibrinolítica, reducción de la deformabilidad de los glóbulos rojos y leucocitos, etc. (50-52).
- Alteración del sistema inmunitario: cambios en la diapedesis, la adherencia leucocitaria, la quimiotaxis, la fagocitosis y la lisis intracelular de los granulocitos, que se agravan por el mal control de la glucemia (53).
- Glucosilación no enzimática del tejido conectivo periartricular que produce rigidez articular, y de las proteínas del colágeno que hacen sus fibras más rígidas y sensibles al roce, y causan un retraso de la cicatrización (54-56).

Factores precipitantes o desencadenantes

Estos factores, cuando actúan sobre un pie vulnerable o de riesgo, provocan una úlcera o una necrosis (57). Entre los de origen extrínseco destacan los traumatismos mecánicos, térmicos y químicos (57, 58); entre los intrínsecos se incluye cualquier deformidad del pie o limitación de la movilidad articular que condicione un aumento de la presión plantar (54, 55, 58-60).

Factores agravantes: infección

La infección no suele ser la causa de la úlcera, excepto en casos concretos de infecciones fúngicas (*tinea pedis*, candidiasis) en los espacios interdigitales, pero va a determinar en gran manera tanto el tratamiento como el pronóstico de cualquier lesión del pie. La solución de continuidad de la piel que supone una úlcera es una puerta de entrada

Tabla 1. Tipos de infección de piel y tejidos blandos.

No necrosantes	Necrosantes
Erisipela	Celulitis necrosante
Celulitis	Fascitis necrosante
Absceso	Mionecrosis ¹

¹La gangrena seca sobreinfectada es la mionecrosis característica del pie isquémico del paciente diabético.

para los microorganismos. En los diabéticos, la disminución cuantitativa y cualitativa de la respuesta leucocitaria facilita la infección y su evolución (53), y la pérdida de la sensibilidad permite que el paciente camine sobre tejidos infectados sin ser consciente de ello, así como la extensión del proceso a planos más profundos y más proximales, que aumentará su gravedad (60).

Las infecciones de los tejidos blandos en el pie diabético se pueden clasificar en necrosantes o no (Tabla 1), y en cualquier caso se pueden extender al hueso y producir osteomielitis.

En conclusión, la compleja fisiopatología del pie diabético podría resumirse en que la hiperglucemia crónica provoca alteraciones biofísicas, bioquímicas e hísticas causan-

tes de las complicaciones metadiabéticas. De éstas, la neuropatía y macroangiopatía, y en menor medida la microangiopatía, convierten al pie del diabético en un pie de alto riesgo, sobre el que unos factores desencadenantes, generalmente un traumatismo crónico y mantenido, producirán una úlcera. El pronóstico de la úlcera, y por tanto de la extremidad, va a estar en función de las alteraciones sensitivo-motoras y autonómicas de la neuropatía, de la isquemia de la macroangiopatía y de la infección que puede acompañar a la úlcera en mayor o menor grado.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos que producen las infecciones del pie diabético proceden de la flora cutánea e intestinal del propio paciente (Tabla 2). La etiología varía según el tipo de infección y determinadas situaciones del paciente (tratamiento antibiótico, manipulación u hospitalización previos). En las infecciones agudas superficiales y leves sin amenaza para el miembro, como la celulitis y la erisipela, predominan *S. aureus* y los estreptococos hemolíticos beta (especialmente del grupo B, pero también los de los grupos A, C y G), respectivamente, mientras que las que afectan a estructuras más profundas (tejido celular subcutáneo o músculo) y son más graves, con peligro para la extremidad o para la vida, suelen ser polimicrobianas con participación

Tabla 2. Etiología de las infecciones en el pie del diabético.

Infección	Microorganismo
Celulitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>
Úlcera no tratada con antibióticos	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>
Úlcera tratada previamente con antibióticos o de larga evolución	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina Estafilococos coagulasa negativos <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i> ¹ <i>Candida</i> spp. ² <i>Corynebacterium</i> spp. ² Otros bacilos gramnegativos no fermentadores ²
Fascitis necrosante o mionecrosis	Cocos grampositivos aerobios Enterobacterias Bacilos gramnegativos no fermentadores Anaerobios

¹Especialmente en úlceras maceradas.

²Microorganismos menos prevalentes.

de cocos grampositivos (*S. aureus* y estreptococos), enterobacterias y anaerobios (*Peptostreptococcus* spp. y *Bacteroides* spp.), y resulta difícil asignar su etiología a alguno o varios de los patógenos aislados (61-68). Los anaerobios son habituales en presencia de necrosis y normalmente no se encuentran en solitario, sino formando parte de infecciones mixtas (69).

En las úlceras crónicas que han sido tratadas previamente con antibióticos o manipuladas quirúrgicamente, así como en los pacientes hospitalizados, es frecuente observar nuevos microorganismos y más resistentes a los antibióticos: SARM, enterobacterias productoras de BLEE, *Pseudomonas aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos no fermentadores, estafilococos coagulasa negativos y enterococos. *S. aureus* es el patógeno más comúnmente aislado y *P. aeruginosa* es frecuente en úlceras exudativas o tratadas con vendajes húmedos o hidroterapia (68, 70, 71).

La disminución de las defensas en los tejidos necrosados o el hueso permite también la colonización y la posterior infección por microorganismos de menor virulencia, como estafilococos coagulasa negativos, *Corynebacterium* spp. y especies de levaduras y hongos (72-74).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe considerar diversos aspectos, que a continuación se comentan.

La puerta de entrada

La infección en el pie diabético ocurre casi invariablemente en pacientes que son portadores de una úlcera de mayor o menor tiempo de evolución, o han sufrido una le-

sión aguda en el pie (75). Esto implica que casi siempre podremos identificar cuál ha sido la puerta de entrada de los microorganismos para desarrollar la infección. La primera fase del diagnóstico es identificar la causa de la lesión inicial: neuropática, isquémica, neuroisquémica, traumática, varicosa u otras. El diagnóstico diferencial entre los dos tipos de úlcera más prevalentes (neuropática y neuroisquémica) se muestra en la Tabla 3 (76). El antecedente traumático se suele obtener con facilidad en la anamnesis, mientras que la exploración de la pierna suele poner de manifiesto una insuficiencia venosa clara en las úlceras de origen varicoso. Una causa importante de las infecciones de la extremidad inferior, a menudo graves, es la sobreinfección por cocos grampositivos de las grietas dérmicas de los espacios interdigitales con infección por dermatófitos (77). El diagnóstico de la causa de la úlcera es básico para planear el tratamiento y favorecer la curación.

Ante un pie diabético hinchado y caliente, con lesiones ulceradas, es preciso establecer el diagnóstico diferencial entre neuroartropatía aguda de Charcot y un cuadro infeccioso agudo, incluyendo celulitis, absceso plantar y osteomielitis (78). Otras posibilidades diagnósticas a descartar serían crisis gotosa, artritis y trombosis venosa fémoro-poplítea. Además de la valoración clínica, las pruebas de imagen como la radiografía simple, la tomografía computarizada y sobre todo la resonancia magnética, pueden ser necesarias para establecer el diagnóstico, así como la eco-Doppler para descartar una tromboflebitis.

Presencia de infección asociada

El diagnóstico también es clínico. Se considera que una úlcera del pie diabético está infectada cuando presenta su-

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas (76).

Úlcera neuropática	Úlcera neuroisquémica
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausentes
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localizada en la planta del pie	Habitualmente localizada en los dedos
Presencia de callosidades	Callosidades ausentes o infrecuentes
Pérdida de sensibilidad, reflejos y sentido vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado (comunicaciones arteriovenosas)	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Deformidades óseas	No deformidades óseas

puración, mal olor, necrosis local, se asocia a dos o más signos de inflamación perilesional (enrojecimiento, calor, dolor, induración o sensibilidad a la presión) o se demuestra osteomielitis mediante pruebas de imagen (79-81). Se deben descartar otras causas de inflamación, como neuroartropatía de Charcot, fracturas, tromboflebitis, gota, lipodermatoesclerosis, etc.

Todas las heridas del pie diabético han de ser adecuadamente inspeccionadas, palpadas y sondadas con un estilete para valorar su profundidad. Se ha sugerido que la palpación del hueso en el fondo de la úlcera es muy sugestiva de osteomielitis (82). En ausencia de los signos clínicos antes descritos no se considera que exista una infección invasora en la herida, y tampoco es necesario tomar muestras para cultivo (los microorganismos que crecen son meros colonizadores) ni instaurar antibioticoterapia sistémica. Una excepción puede ser aquella úlcera adecuadamente tratada durante tres semanas que no presenta signos de mejoría.

Gravedad de la infección

Según la profundidad de la lesión, las infecciones se clasifican en:

- Infección superficial: limitada a la piel y el tejido celular subcutáneo.
- Infección profunda: se produce la invasión de la fascia profunda, el músculo, la articulación o el hueso.

Desde el punto de vista clínico, una clasificación (83) que se ha mostrado útil y resulta bastante simple es la que distingue:

- Infecciones leves (ausencia de signos y síntomas de infección sistémica): no representan un riesgo para la extremidad, como una celulitis de menos de 2 cm de extensión y las úlceras superficiales.

- Infecciones moderadas o graves: representan una amenaza para la extremidad, como una celulitis más extensa y las úlceras profundas. Habitualmente precisan ingreso hospitalario. La coexistencia de osteomielitis es frecuente.

- Infecciones muy graves: amenazan la vida del paciente, como celulitis masiva, abscesos profundos, fascitis necrosante y mionecrosis. Se suelen asociar a afección sistémica e inestabilidad metabólica. Casi siempre es necesaria la cirugía urgente.

Posible osteomielitis

La osteomielitis del pie diabético suele producirse por contigüidad como resultado de la penetración en profundidad de una infección de los tejidos blandos. Se demuestra osteomielitis en el 10% a 20% de las infecciones del pie diabético clasificadas como leves o moderadas y en el 50% a 60% de las graves. El diagnóstico se ve dificultado por los cambios óseos destructivos que puede producir la neuroartropatía diabética. Las técnicas de imagen, como la radiografía simple, la gammagrafía ósea con tecnecio 99 metaestable metileno difosfonato (^{99m}Tc MDP) o con leucocitos marcados con ^{111}In , la ecografía de alta resolución, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética, se han mostrado de gran utilidad. Probablemente, en la actualidad, la mejor técnica diagnóstica sea la resonancia magnética, ya que alcanza una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80% (84).

La Tabla 4 muestra la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de las distintas modalidades de diagnóstico por la imagen, comparadas con los resultados anatomopatológicos y los de sondado óseo en el fondo de la úlcera (84).

Las tres alteraciones típicas de la osteomielitis que se detectan en la radiografía simple (desmineralización, reacción perióstica y destrucción ósea) aparecen cuando se ha perdido entre el 30% y el 50% del hueso, lo que requiere va-

Tabla 4. Valor de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la osteomielitis (81) y comparación con el sondado óseo.

Técnica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Sospecha clínica	–	–	73,7	–
Radiografía simple	69,2	80	90	50
Ecografía de alta resolución	78,6	80	91,7	57,1
Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc MDP	83,3	75	90,9	60
Resonancia magnética	100	75	92,9	100
Sondado óseo	66	85	89	98

rias semanas; mientras tanto, el estudio es negativo. Además, estas alteraciones pueden coexistir en la neuroartropatía diabética (85).

Los resultados de un metaanálisis (85) sobre el papel de la medicina nuclear para el diagnóstico de la osteomielitis del pie diabético sugieren que en el antepié, cuando la sospecha clínica de osteomielitis es baja y se contempla el tratamiento médico, la gammagrafía ósea en tres fases es un estudio útil y sensible, pero poco específico, es decir, que un resultado negativo excluye la infección y uno positivo no necesariamente confirma la osteomielitis. En este último caso sería necesaria la gammagrafía con leucocitos marcados, que también es útil para valorar los resultados del tratamiento médico. En el pie medio y el retropié el problema estriba en diferenciar la articulación neuropática con y sin infección, siendo la gammagrafía con leucocitos marcados la prueba más útil para ello; sin embargo, aunque un resultado negativo es muy sugestivo de ausencia de osteomielitis, uno positivo requiere algún estudio complementario para su confirmación.

Los marcadores serológicos de inflamación, como el aumento de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva, pueden ser de utilidad para sospechar osteomielitis y sobre todo para valorar la respuesta al tratamiento (86).

Microorganismos implicados

Las relaciones entre los datos clínicos, las muestras microbiológicas y la prescripción antibiótica son importantes en el diagnóstico de la infección del pie diabético. En muchos casos, el valor de los resultados de los cultivos no es tan decisivo como en otro tipo de infección. Por tanto, parece razonable aunar criterios microbiológicos y clínicos para comenzar el tratamiento empírico con los datos clínicos de sospecha de infección, y luego modificarlo de acuerdo con la respuesta del enfermo y los resultados de los cultivos. No existen estudios comparativos adecuados que evalúen razonadamente la repercusión de los estudios microbiológicos en el tratamiento de la infección, modificación del exudado y dolor, curación y desarrollo de complicaciones; no obstante, conocer los microorganismos involucrados en este tipo de infecciones y su sensibilidad a los antibióticos es un buen apoyo para los tratamientos empíricos y la redacción de guías terapéuticas.

La rentabilidad del cultivo depende de la calidad de la muestra y del medio de transporte usado para enviarla al laboratorio de microbiología. Las muestras obtenidas con torunda de la superficie de las lesiones son de muy mala calidad ya que contienen microorganismos tanto causales co-

mo colonizantes, y por otro lado es un medio hostil para agentes anaerobios y otros de difícil crecimiento. Las mejores muestras son las obtenidas con jeringa de lesiones supuradas, y almacenadas en medios adecuados para el crecimiento de anaerobios, y el raspado o la biopsia de tejido del fondo de la úlcera, después del desbridamiento, remitiéndolas al laboratorio en un contenedor estéril con solución salina fisiológica (86-90).

Las muestras se deben sembrar en medios y condiciones que permitan crecer a la mayor parte de los patógenos causantes de infección, incluyendo los de crecimiento lento y los anaerobios. Aunque los cultivos cualitativos son orientativos y en muchas ocasiones de utilidad clínica, son mejores los cuantitativos por su sensibilidad y valor predictivo positivo. Una alternativa útil a la complejidad de los cultivos cuantitativos son los semicuantitativos, más fáciles de realizar y con resultados próximos a los de éstos. Con el método cualitativo, en muestras tomadas con torunda se puede escapar una de cada cinco infecciones. En los métodos cuantitativos se puede definir la infección de los tejidos blandos como la presencia de $\geq 10^5$ UFC por cm^2 en las muestras obtenidas con torunda, y de $\geq 10^5$ UFC por gramo de tejido en las tomadas por biopsia (91). En el diagnóstico microbiológico, aparte de los cultivos cada vez se están incorporando con más fuerza las técnicas basadas en la detección, previa amplificación, de ácidos nucleicos por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A ellas no son ajenas las infecciones del pie diabético, en las que se han usado para detectar microorganismos de crecimiento lento o difíciles de cultivar, como *Mycobacterium* y *Francisella*, y también para buscar genes determinantes de resistencia bacteriana (92). Por otro lado, hay que considerar la presencia de biopelículas, tanto en las úlceras como en el hueso infectado, en las cuales las bacterias sufren un proceso de adaptación que lleva consigo una menor facilidad de crecimiento en los medios de cultivo habituales y, en general, mayor resistencia a los antibióticos, hechos a tener en cuenta en el laboratorio de microbiología (93).

Los hemocultivos están indicados en las infecciones graves con síntomas sistémicos. Los cultivos de hueso ayudan a diagnosticar y tratar la osteomielitis, y deben considerarse siempre que se plantee un tratamiento antibiótico prolongado (86).

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente diabético con una infección en el pie debe afrontarse bajo varios puntos de vista. Por un lado, aunque la antibioticoterapia desempeña un papel muy importante, el tratamiento quirúrgico (desbridamiento del

tejido desvitalizado, drenaje de abscesos, revascularización, etc.) puede convertirse en algunos casos en determinante para la curación. Otros aspectos de gran trascendencia en el tratamiento del pie diabético infectado son el adecuado control de la glucemia, la descarga de la zona del pie afectado, el uso apropiado de apósitos según el tipo de lesión y, por último, la valoración y la actuación frente a la osteomielitis cuando esté presente.

El tratamiento ideal de las infecciones del pie diabético es multidisciplinario. La colaboración de un equipo de especialistas (internista, infectólogo, endocrinólogo, ortope- da, cirujano general y vascular, microbiólogo, rehabilita- dor, etc.), en estrecha relación con otro de atención prima- ria, tanto personal médico como de enfermería, incluyendo si es posible un podólogo, resulta especialmente útil.

Cuando la gravedad de la lesión o las condiciones so- ciofamiliares del paciente lo aconsejan, debe recomendar- se la hospitalización. El objetivo del ingreso será controlar la infección (desaparición de los signos inflamatorios agu- dos y de la supuración) e integrar al paciente en el equipo multidisciplinario. Para esto es muy eficaz la utilización de una vía clínica (94). Los pacientes que son dados de alta, así como los que no precisan hospitalización, deberían ser controlados en una consulta especializada, también multi- disciplinaria, cuyo primer objetivo es cicatrizar la úlcera para evitar reinfecciones y prevenir la recidiva de ésta u

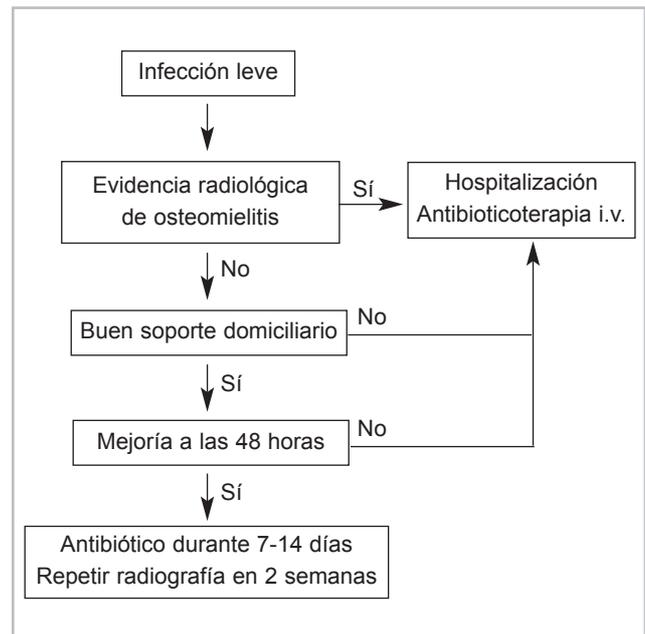


Figura 3. Conducta terapéutica en las infecciones leves del pie diabético.

otras ulceraciones del pie, así como evitar su progresión si aparecen. Un esquema básico de tratamiento de las infecciones leves y moderadas-graves del pie diabético se muestra en las Figs. 3 y 4, respectivamente.

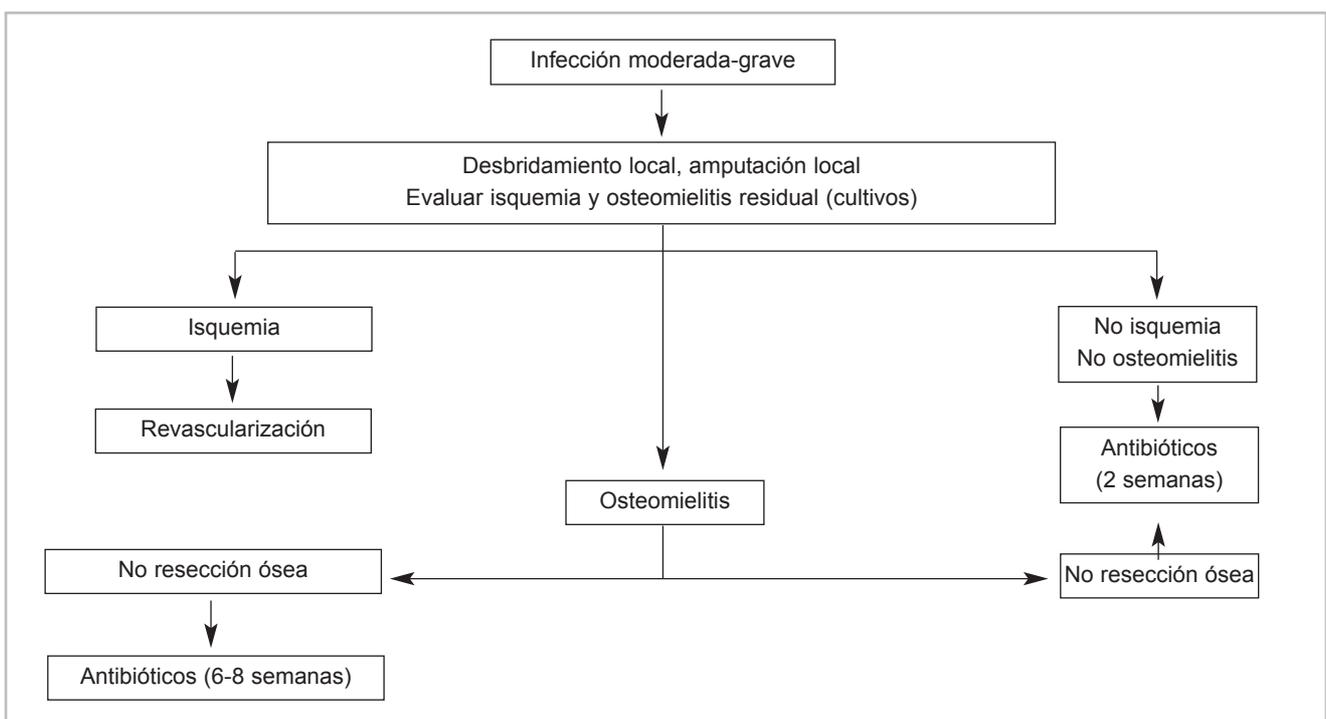


Figura 4. Conducta terapéutica en las infecciones moderadas-graves del pie diabético.

Control de la glucemia

La infección del pie diabético puede producir hiperglucemias graves. Las cifras de glucemia elevadas (>250 mg/dl) se asocian, por un lado, a alteraciones de la función leucocitaria y a un aumento de la tasa de infección postoperatoria, y por otro, cuando la glucemia excede el dintel renal de glucosa (160-180 mg/dl), a glucosuria con la consiguiente diuresis osmótica y depleción hidroelectrolítica. Cuando la glucemia supera los 250 mg/dl debe descartarse la existencia de cetoacidosis diabética mediante el cálculo del anión gap, gases arteriales en sangre y cuerpos cetónicos en orina y suero, y si se confirma esta situación debe corregirse rápidamente (95).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento de las infecciones profundas de los tejidos blandos. Cuando existen datos clínicos sugestivos de infección grave, rápidamente progresiva, profunda o necrosante de los tejidos blandos, con peligro para la vida, la exploración quirúrgica precoz no sólo es un elemento diagnóstico clínico (sobre todo en las fascitis necrosantes) y microbiológico de primer orden (obtención de muestras apropiadas), sino también una parte esencial del tratamiento para poder realizar desbridamientos (96).

El desbridamiento está indicado en casi todas las úlceras infectadas del pie diabético, ya que transforma las lesiones crónicas en agudas, y se ha mostrado muy eficaz en la consecución de un adecuado tejido de granulación (97). Además, permite obtener muestras correctas para cultivo microbiológico del fondo de la úlcera. Puede realizarse con anestesia local en la cabecera del paciente.

En presencia de necrosis que afecta a uno o varios dedos, y en caso de abscesos plantares profundos, el desbridamiento debe ser mucho más extenso, incluyendo un amplio drenaje plantar de la infección profunda e incluso la amputación digital o del antepié cuando exista gangrena establecida en estos territorios. Esta intervención se realiza en quirófano bajo anestesia locoregional (bloqueo del tobillo o raquiánestesia).

En los pacientes en que por medios no invasores se demuestra una perfusión arterial insuficiente del pie suele ser necesaria una arteriografía del miembro inferior con carácter urgente para valorar, y realizar si es posible, algún tipo de revascularización percutánea o quirúrgica. Cuando la revascularización no es posible, el desbridamiento del tejido necrótico o desvitalizado sigue siendo fundamental, aunque casi siempre es necesaria una amputación menor o

mayor. En las afecciones graves del retropié, la mejor opción terapéutica suele ser la amputación infracondílea (76) (Fig. 4).

Tratamiento de la osteomielitis

Actualmente no existen protocolos terapéuticos basados en la evidencia por la carencia de rigurosos estudios clínicos prospectivos y aleatorizados para el tratamiento de las infecciones del pie diabético complicadas con osteomielitis. Las recomendaciones actuales se basan principalmente en estudios retrospectivos y en opiniones de expertos, persistiendo cierto grado de controversia.

Los principios del tratamiento de la infección en el hueso incluyen drenaje adecuado, desbridamiento extenso de todo el tejido necrótico, tratamiento del espacio muerto, cobertura con tejidos blandos adecuados y restauración de la irrigación arterial, aunque a veces es necesaria la amputación.

La enseñanza tradicional insiste en que es preciso reseque el hueso infectado, pero sus resultados no han sido muy satisfactorios; la amputación digital en solitario se ha asociado con tasas de curación de alrededor del 40% (98, 99). El tratamiento antibiótico aislado es contradictorio: algunos autores han conseguido la curación de la osteomielitis en dos terceras partes de los casos (100, 101), mientras que para otros la antibioticoterapia prolongada (6 a 12 semanas) en pacientes con osteomielitis de los dedos o el antepié se asoció con una peor evolución de la herida y mayores tasas de amputación, aconsejando que cuando se demuestra osteomielitis con hueso expuesto en el fondo de la úlcera el tratamiento debe ser inicialmente quirúrgico (102).

La Asociación Americana de Diabetes recomienda que se reseque todo o la mayor parte del hueso infectado si no va a resultar afectado el funcionalismo del pie. Igualmente aconseja que en caso de osteomielitis extensa de las falanges o el metatarsiano se realice una amputación lo más distal posible, con posibilidad de curar y devolver al paciente a una función óptima (12). En todos los casos debe asociarse la administración de antibióticos, durante dos semanas si se extirpó todo el hueso infectado y al menos cuatro semanas si se adopta una actitud más conservadora con el hueso (86).

La osteomielitis focal puede tratarse mediante antibioticoterapia prolongada (103, 104); se recomienda inicialmente intravenosa y luego por vía oral. La duración debe ser de dos meses como mínimo y habitualmente entre tres y seis meses (86). El tratamiento antibiótico, al principio empírico, se ajustará a los resultados de los cultivos de las muestras de hueso obtenidas en el momento del desbridamiento o por biopsia.

En general, el tratamiento que combina un adecuado desbridamiento de la cortical ósea, con cobertura con tejidos blandos, seguido de antibioterapia prolongada y dirigida según cultivo, se asocia con los mejores resultados (80% de respuestas buenas) (105). En las Tablas 6 y 7 se expresan los datos farmacocinéticos de los diferentes antibióticos orales e intravenosos.

Descarga

El reposo del miembro afecto, evitando la carga sobre el pie al caminar, resulta esencial para la resolución del cuadro y posteriormente para la curación de la úlcera. Aunque al principio es recomendable el reposo en cama tras el ingreso, después se facilitará un grado moderado de deambulación, evitando por distintos medios el apoyo sobre la zona del pie afecta al menos hasta dos semanas después de conseguir la curación completa (106).

En presencia de infección local es útil un zapato quirúrgico que permita el apoyo del pie sólo en la zona no lesionada. Una vez controlada la infección, el yeso de contacto total o una ortesis diseñada con los mismos principios, pero que permite la cura local diaria, serán determinantes para conseguir la cicatrización de la úlcera (106).

Apósitos

En presencia de una úlcera o herida abierta con infección asociada se recomienda mantener un ambiente húmedo sobre el lecho, una vez realizado el desbridamiento, para prevenir la pérdida de vitalidad tisular. Se ha demostrado que el medio húmedo facilita la migración celular a través del lecho de la herida y promueve la angiogénesis y la síntesis de tejido conjuntivo (107). El sistema clásico de gasas húmedas con solución salina fisiológica que se cambian cada ocho horas es el habitual en nuestros hospitales y el estándar con que deben compararse otros apósitos más modernos, cuya eficacia en el tratamiento de la infección no está claramente definida. Por otro lado, la capacidad absorbente de muchos apósitos actuales permite mantenerlos durante 24 o 48 horas, aunque en general conviene inspeccionar la herida al menos una vez al día en caso de infección asociada. Las características de la herida en cuanto a profundidad, infección asociada y cantidad de exudado irán variando en el tiempo, por lo que será preciso seleccionar el apósito más adecuado para cada momento (108).

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones del pie diabético está condicionado por la isquemia que dificulta la

llegada de los antibióticos al foco séptico, el deterioro de la función leucocitaria y la posible insuficiencia renal en este tipo de pacientes (109). La isquemia y las alteraciones de los leucocitos hacen que la respuesta de la infección al tratamiento sea peor en los diabéticos y haya empeoramientos rápidos, en horas o pocos días (109, 110). Los defectos funcionales de los neutrófilos en los diabéticos hacen aconsejable el uso de antibióticos bactericidas y durante largo tiempo; la isquemia condiciona el empleo de dosis elevadas, y la prevalencia de la insuficiencia renal conduce a evitar fármacos nefrotóxicos, como son los aminoglucósidos (106, 109-112).

En las úlceras crónicas, como norma general no está indicado el uso de antibióticos por un cultivo positivo sino por criterios clínicos de infección, como se ha comentado anteriormente (112).

La gravedad de la infección condiciona la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, el lugar donde se realiza y la vía de administración. Las infecciones superficiales y leves pueden ser tratadas en el domicilio con antibióticos orales activos frente a cocos grampositivos aerobios (*S. aureus* y estreptococos) y de buena biodisponibilidad (112, 113). Una opción apropiada es amoxicilina-ácido clavulánico; en caso de alergia a los betalactámicos puede utilizarse levofloxacino o clindamicina, y cotrimoxazol si se trata de SARM (Tabla 5).

Los enfermos deben ser supervisados a los pocos días del inicio para ver la evolución clínica, e instruidos ante una posible mala evolución de la infección. La duración del tratamiento en estos casos puede ser suficiente con 7 a 14 días. En las infecciones moderadas-graves que amenazan la viabilidad del miembro se aconseja el tratamiento intravenoso y de amplio espectro por su naturaleza polimicrobiana, durante dos a cuatro semanas. Por su gran prevalencia, los antibióticos deben ser activos frente a los siguientes microorganismos: cocos grampositivos aerobios (*Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.), bacilos gramnegativos aerobios (enterobacterias) y anaerobios (*Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Bacteroides* spp.) (106, 112, 113). En esta situación se puede emplear ertapenem (114), una cefalosporina de tercera generación más metronidazol (115), amoxicilina-ácido clavulánico (116) o piperacilina-tazobactam (117); este último en caso de sospecha de participación de *P. aeruginosa*. El ertapenem, por su facilidad de uso (monoterapia y dosis única diaria), adecuado espectro antimicrobiano que incluye enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, penetración en los tejidos blandos y experiencia clínica favorable, parece la primera opción por vía parenteral (114, 118). La adición de linezolid o un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) debe considerarse en caso de:

Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico de las infecciones del pie diabético.

Infección	Primera elección	Alternativa
Leve	Amoxicilina-ácido clavulánico v.o.	Levofloxacino o moxifloxacino v.o. Clindamicina v.o. Cotrimoxazol v.o.
Moderada-grave	Ertapenem i.v. ± Linezolid i.v./v.o. o glucopéptido i.v.	Piperacilina-tazobactam i.v. o Amoxicilina-ácido clavulánico i.v. o Cefalosporina 3ª generación i.v. o fluoroquinolona* i.v./v.o. + metronidazol i.v./v.o. o clindamicina i.v./v.o. ± Linezolid i.v./v.o. o glucopéptido i.v.
Muy grave	Imipenem o meropenem i.v. o Piperacilina-tazobactam i.v. + Linezolid i.v. o glucopéptido i.v.	Tigeciclina i.v. ± fluoroquinolona* i.v. o amikacina i.v.

*Ciprofloxacino o levofloxacino.

- Aislamiento de SARM.
- Riesgo de colonización por SARM (reciente infección por éste, antibioticoterapia o ingreso en hospitales o residencias de ancianos con $\geq 15\%$ de prevalencia de SARM).
- Gravedad del paciente que no permita errores en el tratamiento empírico (119, 120). En las infecciones muy graves que amenazan la vida del paciente, las que hayan sido tratadas recientemente y las que no respondan a la terapia inicial, debe darse cobertura a microorganismos menos habituales, como *Enterococcus* spp., estafilococos coagulasa negativos, SARM y *P. aeruginosa*, para lo cual es útil emplear un betalactámico antipseudomónico asociado a linezolid o un glucopéptido (Tabla 5) (117, 120, 121). En caso de alergia a los betalactámicos puede usarse tigeciclina asociada a una fluoroquinolona (levo-

floxacino o ciprofloxacino) o a amikacina para abarcar *P. aeruginosa* (122).

En la actualidad no se puede precisar el significado clínico del hallazgo de ciertos microorganismos, como *Enterococcus* spp., *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos del grupo *viridans* y *Corynebacterium* spp. En muchas ocasiones se comportan como meros contaminantes, pero también se ha sugerido que, solos o de forma sinérgica con otros agentes claramente patógenos, pudieran ser los elementos causales del proceso, sobre todo si tenemos en cuenta la disminución de la actividad local de las defensas en estos enfermos y en particular cuando se aíslan de forma repetida y persistente en las muestras obtenidas (112).

El fracaso del tratamiento antibiótico bien dirigido puede deberse a un cambio etiológico (desarrollo de resisten-

Tabla 6. Dosis y farmacocinética de los antibióticos orales.

Antibiótico	Dosis	Biodisponibilidad (%)	T _{1/2} (horas)
Amoxicilina-ácido clavulánico	875/125 mg/8 h	80	1
Clindamicina	300 mg/8 h	90	3
Cotrimoxazol	160/800 mg/8-12 h	>90	6-17/9
Levofloxacino	500 mg/12-24 h	95	7
Linezolid	600 mg/12 h	100	5
Metronidazol	500 mg/8 h	90	>7
Moxifloxacino	400 mg/24 h	90	13

Tabla 7. Dosis y farmacocinética de los antibióticos intravenosos.

Antibiótico	Dosis	T _{1/2} (horas)
Amikacina	15-20 mg/kg/24 h	2-3
Amoxicilina-ácido clavulánico	2/0,2 mg/6-8 h	1
Ceftriaxona	1-2 g/12-24 h	8
Ciprofloxacino	400 mg/8-12 h	4
Clindamicina	600 mg/6-8 h	4-5
Cotrimoxazol	160/800 mg/8-12 h	6-17/9
Ertapenem	1 g/24 h	4
Imipenem	0,5-1 g/6-8 h	1
Levofloxacino	500 mg/12-24 h	7
Linezolid	600 mg/12 h	5
Meropenem	0,5-1 g/6-8 h	1
Metronidazol	500 mg/8-12 h	>7
Piperacilina-tazobactam	4/0,5 mg/6-8 h	1
Teicoplanina	400-600 mg/24 h	>70
Tigeciclina	50 mg/12 h	30-40
Vancomicina	1 g/12 h	6

cias o sobreinfección) o a la extensión de la infección al hueso, lo cual obliga a un nuevo desbridamiento y a hacer más cultivos, incluidos los de tejido óseo (112).

Desde un punto de vista terapéutico hay que tener en cuenta que los enfermos hospitalizados y los que hayan recibido tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro pueden estar predispuestos a la infección por bacterias resistentes, como SARM o *Enterococcus* spp. resistentes a los glucopéptidos (71). Respecto a *S. aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos, es de interés hacer notar que los dos primeros casos descritos en la literatura científica eran enfermos diabéticos con úlceras crónicas infectadas y politratadas (123). Por otro lado, si bien antes SARM era patrimonio de los enfermos hospitalizados, ahora son cada vez más habituales en la comunidad (124, 125).

AGRADECIMIENTOS

A Merck Sharp & Dohme de España S.A. por su apoyo para hacer realidad este documento.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control. *Diabetes. A serious health problem. At-A-Glance 2000*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2000.
- American Diabetes Association. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl. 1): S4-S19.
- Harris, M.I. *Diabetes in America: Epidemiology and scope of the problem*. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl. 3): C11-C14.
- Palumbo, P.J., Melton, L.J. *Peripheral vascular disease and diabetes*. En: Diabetes in America. Data Compiled 1984 (NIH publ. no. 85-1468), p. 1. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1985.
- Reiber, G.E., Boyko, E.J., Smith, D.G. *Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes*. En: Harris, M.I., Cowie, C., Stern, M.P. (Eds.). Diabetes in America, 2nd ed. (NIH publ. no. 95-1468). U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995.
- Frykberg, R.G., Habershaw, G.M., Chrzan, J.S. *Epidemiology of the diabetic foot: Ulcerations and amputations*. En: Veves, A. (Ed.). Contemporary endocrinology: Clinical management of diabetic neuropathy. Humana Press, Totowa, NJ, 1998; 273.
- Moss, S.E., Klein, R., Klein, B. *The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population*. Arch Intern Med 1992; 152: 610-616.
- Abbott, C.A., Vileikyte, L., Williamson, S., Carrington, A.L., Boulton, A.J.M. *Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration*. Diabetes Care 1998; 21: 1071-1075.
- U.S. Department of Health and Human Services. Diabetes surveillance, 1997. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 1997.
- American Diabetes Association. Diabetes facts and figures. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2000.
- Pecoraro, R.E., Reiber, G., Burgess, E.M. *Pathways to diabetic limb amputation: Basis for prevention*. Diabetes Care 1990; 13: 513.
- American Diabetes Association. *Consensus development conference on diabetic foot wound care*. Diabetes Care 1999; 22: 1354-1360.
- Larsson, J., Agardh, C.D., Apelqvist, J., Stenstrom, A. *Long term prognosis after healed amputation in patients with diabetes*. Clin Orthop 1998; 350: 149-158.
- American Diabetes Association. Diabetes 1996 vital statistics. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1996.
- American Diabetes Association. *Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997*. Diabetes Care 1998; 21: 296-309.
- Amato, D., Persson, U., Lantin, M., Basso, K., Martens, L. *The cost of illness in patients with diabetic foot ulcers*. 59th Annual Meeting of the American Diabetes Association, San Diego, CA, 1999; abstract.
- Frykberg, R.G., Armstrong, D.G., Giurini, J. y cols. *Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline*. J Foot Ankle Surg 2000; 39: s1-s60.
- Faris, I. *Mechanisms for the development of foot lesions*. En: Faris, I. (Ed.) The management of the diabetic foot, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edimburgo 1991; 5-8.
- Hatary, Y. *Diabetic peripheral neuropathy*. Ann Intern Med 1987; 107: 546-559.
- Asbury, A.K. *Understanding diabetic neuropathy*. N Engl J Med 1988; 319: 577-578.
- Britland, S.T., Young, R.J., Sharma, A.K., Clarke, B.F. *Relationship of endoneural capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy*. Diabetes 1990; 39: 909-913.
- Boulton, A.J.M. *Peripheral neuropathy and the diabetic foot*. The Foot 1992; 2: 67-72.
- Young, M.J., Boulton, A.J.M., Williams, D.R.R., McLeod, A.F., Sonksen, P.H. *A multi-centre study of the prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK diabetic clinics*. Diabetologia 1993; 36: 150-154.

24. Feibel, J.H. *Neurologic complications of diabetes in the lower extremities*. En: Sammarco, G.J. (Ed.) *The foot in diabetes*, 1st ed. Lea & Febiger, Pennsylvania 1991: 92-105.
25. Flynn, M.D., Tooke, J.E. *Diabetic neuropathy and the microcirculation*. *Diabet Med* 1995; 12: 298-301.
26. Purewal, T.S., Goss, D.E., Watkins, P.J., Edmonds, M.E. *Lower limb pressure in diabetic neuropathy*. *Diabetes Care* 1995; 18: 377-381.
27. Cavanagh, P.R., Young, M.J., Adams, J.E., Vickers, K.L., Boulton, A.J.M. *Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy*. *Diabetes Care* 1994; 17: 201-209.
28. Yuh, W.T., Corson, J.D., Baraniewski, H.M. y cols. *Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: Evaluation with plain film. Tc-MDP bone scintigraphy and MR imaging*. *AJR* 1989; 152: 795-800.
29. Edmonds, M.E. *Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic*. En: Connor, H., Boulton, A.J.M., Ward, J.D. (Eds.) *The foot in diabetes*, 1st ed. Wiley & Sons, Chichester 1987: 121-133.
30. Thomson, F.J., Veves, A., Ashe, H. y cols. *A team approach to diabetic foot care: The Manchester experience*. *The Foot* 1991; 1: 75-82.
31. Boulton, A.J., Kubrusly, D.B., Bowker, J.H. y cols. *Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration*. *Diabetic Med* 1986; 3: 335-337.
32. Haimovici, H. *Peripheral arterial disease in diabetes mellitus*. En: Ellenberg, M., Rifkin, H. (Eds.) *Diabetes mellitus: Theory and practice*. McGraw-Hill, New York 1970; 890-911.
33. Consensus Statement. American Diabetes Association. *Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes*. *Diabetes Care* 1989; 15: 573-561.
34. Members of the Working Group on Hypertension in Diabetes. *Statement on hypertension in diabetes*. *Diabetes Care* 1987; 10: 764-776.
35. Garber, A.J., Vinik, A.I., Crespín, S.R. *Detection and management of lipid disorders in diabetic patients*. *Diabetes Care* 1992; 15: 1068-1074.
36. Kannel, W.B., McGee, D.L. *Update of some epidemiological features of intermittent claudication: The Framingham study*. *J Amer Geriatr Soc* 1985; 33: 13-18.
37. Klaff, L.J., Palmer, J.P. *Risk for developing cardiovascular risk factors: Risk for glucose intolerance*. *Cardiol Clin* 1986; 4: 67-73.
38. Abbott, R.D., Brand, F.N., Kannel, W.B. *Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study*. *Am J Med* 1990; 88: 376-381.
39. Pomposelli, F.B., Marcaccio, E.J., Gibbons, G.W. y cols. *Dorsalis pedis arterial bypass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus*. *J Vasc Surg* 1995; 21: 375-384.
40. Wilson, P.W. *Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study*. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7s-12s.
41. D'Agostino, R.B., Wolf, P.A., Belanger, A.J., Kannel, W.B. *Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication*. *Stroke* 1994; 25: 40-43.
42. Forst, T., Pfitzner, A., Kann, P. y cols. *Association between diabetic autonomic C fibre neuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of trophic foot lesions*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 94-98.
43. Young, M.J., Adams, J.E., Anderson, G.F., Boulton, A.J.M., Cavanagh, P.R. *Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects*. *Diabetologia* 1993; 36: 615-621.
44. Orchard, T.J., Strandness, D.E. *Assesment of peripheral vascular disease in diabetes*. *Diabetes Care* 1993; 16: 1199-1209.
45. Logerfo, F.W., Coffman, J.D. *Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes*. *N Engl J Med* 1984; 311: 1615-1619.
46. Jennings, P.E., Barnett, A.H. *New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy*. *Diabetic Med* 1988; 5: 111-117.
47. Edmonds, M.E., Foster, A.V.M. *Classification and management of neuropathic and neuroischemic ulcers*. En: Boulton, M.E., Connor, H., Cavanagh, P.R. (Eds.) *The foot in diabetes*, 2nd ed. Wiley & Sons, Chichester 1994: 109-120.
48. Kwolek, C.J., Pomposelli, F.B., Tannenbaum, G.A. y cols. *Peripheral vascular by-pass in juvenile-onset diabetes mellitus: Are aggressive revascularization attempts justified?* *J Vasc Surg* 1992; 15: 394-401.
49. Edmonds, M.E. *Commentary about "Special problems in diabetic patients"*. En: Dormandy, J.A., Stöck, G. (Eds.) *Critical leg ischaemia. Its pathophysiology and management*. Springer-Verlag, Berlin 1990: 158-161.
50. MacRury, S.M., Lowe, G.D. *Blood rheology in diabetes mellitus*. *Diabetic Med* 1990; 8: 285-291.
51. Vermes, I., Steinmetz, E., Zeyen, L.J., Van der Veen, E.A. *Rheological properties of white blood cells are changed in diabetic patients with microvascular complications*. *Diabetologia* 1987; 30: 434-436.
52. Karandikar, S.S., Bapat, R.D., Puniyani, R.R. *Haemorheology in diabetic foot*. *J Postgrad Med* 1994; 40: 21-22.
53. McIntyre, K.E. *Control of infection in the diabetic foot: The role of microbiology, immunopathy antibiotics and guillotine amputation*. *J Vasc Surg* 1987; 5: 787-791.
54. Birke, J.A., Franks, B.D., Foto, J.G. *First ray joint limitation, pressure and ulceration of the first metatarsal head in diabetes mellitus*. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 277-284.
55. Fernando, D.J.S., Masson, E.A., Veves, A., Boulton, A.J.M. *Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulcerations*. *Diabetes Care* 1991; 14: 8-11.
56. Peterson, C.M. *Proceedings of a conference on non-enzymating glycosylation and browning reactions: Their relevance to diabetes mellitus*. *Diabetes* 1982; 3 (Suppl. 31): V-VI.
57. Murray, H.J., Boulton, A.J. *The pathophysiology of diabetic foot ulceration*. *Clin Podiatr Med Surg* 1995; 12: 1-17.
58. Edmonds, M.E. *The diabetic foot: Pathophysiology and treatment*. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 899-916.
59. Veves, A., Murray, H.J., Young, M.J., Boulton, A.J.M. *The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressures: A prospective study*. *Diabetologia* 1992; 35: 660-663.
60. Brand, P.W. *Repetitive stress in the development of diabetic foot ulcers*. En: Levin, M.E., O'Neal, L.W. (Eds.) *The diabetic foot*, 4th ed. Mosby, St. Louis 1988; 83-90.
61. Louie, T.J., Bartlett, J.G., Tally, F.P., Gorbach, S.L. *Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers*. *Ann Intern Med* 1976; 85: 461-463.
62. Sapico, F.L., Witte, J.L., Canawati, N.H., Montgomerie, J.Z., Bessman, A.N. *The infected foot of the diabetic patient: Quantitative microbiology and analysis of clinical features*. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl. 1): S171-S176.
63. Sims, D., Keating, S.E., DeVincentis, A.F. *Bacteriology of diabetic foot ulcers*. *J Foot Surg* 1984; 23: 149-151.
64. Jones, E.W., Edwards, R., Finch, R., Jeffcoate, W.J. *A microbiological study of diabetic foot lesions*. *Diabet Med* 1985; 2: 213-215.
65. Hunt, J.A. *Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism*. *Diabet Med* 1992; 9: 749-752.

66. Louie, A., Baltch, A.L., Smith, R.P. *Gram-negative bacterial surveillance in diabetic patients*. Infect Med 1993; 10: 33-45.
67. Urbancic-Rovan, V., Gubina, M. *Bacteria in superficial diabetic foot ulcers*. Diabet Med 2000; 17: 814-815.
68. Candel González, F.J., Alramadán, M., Matesanz, M. y cols. *Infections in diabetic foot ulcers*. Eur J Intern Med 2003; 14: 341-343.
69. Gerding, D.N. *Foot infections in diabetic patients: The role of anaerobes*. Clin Infect Dis 1995; 20 (Suppl. 2): S283-288.
70. Pathare, N.A., Bal, A., Talvalkar, G.V., Antani, D.U. *Diabetic foot infections: A study of microorganisms associated with the different Wagner grades*. Indian J Pathol Microbiol 1998; 41: 437-441.
71. Hartemann-Heurtier, A., Robert, J., Jacqueminet, S. y cols. *Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: Risk factors and impact*. Diabet Med 2004; 21: 710-715.
72. Bessman, A.N., Geiger, P.J., Canawati, H. *Prevalence of Corynebacteria in diabetic foot infections*. Diabetes Care 1992; 15: 1531-1533.
73. Chincholikar, D.A., Pal, R.B. *Study of fungal and bacterial infections of the diabetic foot*. Indian J Pathol Microbiol 2002; 45: 15-22.
74. Bowler, P.G., Duerden, B.I., Armstrong, D.G. *Wound microbiology and associated approaches to wound management*. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 244-269.
75. Lavery, L.A., Armstrong, D.G., Wunderlich, R.P. y cols. *Risk factors for foot infections in individuals with diabetes*. Diabetes Care 2006; 29: 1288-1293.
76. Tormandy, J.A., Therutherford, R.B.; TASC Working Group. *Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. J Vasc Surg 2000; 31(1-2): S1-S296.
77. Björnsdóttir, S., Gottfredsson, M., Thorisdóttir, A.S. y cols. *Risk factor for acute cellulitis of the lower limb: A prospective case-control study*. Clin Infect Dis 2005; 41: 1416-1422.
78. Martínez Gómez, D.A. *Cuidados del pie diabético*, 2ª ed. Arán S.L., Madrid 2005; 457.
79. Cutting, K.F., Harding, K.G. *Criteria for identifying wound infection*. J Wound Care 1994; 3: 198-201.
80. Gardner, S.E., Frantz, R.A., Doebbeling, B.N. *The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection*. Wound Repair Regen 2001; 9: 178-186.
81. Knottnerus, J., Van Weel, C., Muris, J.W.M. *Evidence base of clinical diagnosis. Evaluation of diagnostic procedures*. BMJ 2002; 324: 477-480.
82. Grayson, M.L., Gibbons, G.W., Balogh, K., Levin, E., Karchmer, A.W. *Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients*. JAMA 1995; 273: 721-723.
83. Karchmer, A.W., Gibbons, G.W. *Foot infections in diabetes: Evaluation and management*. Curr Clin Topics Inf Dis 1994; 14: 1-22.
84. Enderle, M.D., Coerper, S., Schweizer, H.P. y cols. *Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis*. Diabetes Care 1999; 22: 294-299.
85. Capriotti, G., Chianelli, M., Signore, A. *Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: Results of metaanalysis*. Nucl Med Commun 2006; 27: 757-764.
86. Lipsky, B.A. *A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot*. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20 (Suppl. 1): S68-S77.
87. Lee, P.C., Turnidge, J., McDonald, P.J. *Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of soft tissue infections*. J Clin Microbiol 1985; 22: 80-83.
88. Kessler, L., Piemont, Y., Ortega, F. y cols. *Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis*. Diabet Med 2006; 23: 99-102.
89. Pellizzer, G., Strazzabosco, M., Presi, S. y cols. *Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection*. Diabet Med 2001; 18: 822-827.
90. Johnson, S., Lebahn, F., Peterson, L.R., Gerding, D.N. *Use of an anaerobic collection and transport swab device to recover anaerobic bacteria from infected foot ulcers in diabetics*. Clin Infect Dis 1995; 20 (Suppl. 2): S289-S290.
91. Ratliff, C., Rodeheaver, G. *Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds*. Wounds 2002; 14: 329-333.
92. Davies, C.E., Wilson, M.J., Hill, K.E. y cols. *Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: Chronic wounds re-evaluated*. Wound Repair Regen 2001; 9: 332-340.
93. Serralta, V., Harrison-Balestra, C., Cazzaniga, A., Davis, S., Metz, P. *Lifestyles of bacteria in wounds: Presence of biofilms? Wounds Compend Clin Res Pract 2001; 13: 29-34.*
94. Martínez, D.A., Aguayo, J.L., Soria, V. y cols. *Desarrollo de una vía clínica para el pie diabético*. Rev Calidad Asistencial 2003; 18: 235-243.
95. Marks, J.B. *Perioperative management of diabetes*. Am Fam Physician 2003; 67: 93-100.
96. Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F. y cols. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. Clin Infect Dis 2005; 41: 373-406.
97. Steed, D., Donohue, D., Webster, M., Lindsley, L. *Diabetic ulcer study group. Effect of extensive debridement and Sh PDGF-BB (Beclapernin) on the healing of diabetic foot ulcers*. J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64.
98. Murdoch, D.P., Armstrong, D.G., Dacus, J.B. y cols. *The natural history of great toe amputations*. J Foot Ankle Surg 1997; 36: 204-208.
99. Nehler, M.R., Whitehill, T.A., Bowers, S.P. y cols. *Intermediate-term outcome of primary digit amputations in patients with diabetes mellitus who have forefoot sepsis requiring hospitalization and presumed adequate circulatory status*. J Vasc Surg 1999; 30: 509-518.
100. Yadlapalli, N.G., Vaishnav, A., Sheehan, P. *Conservative management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis*. Wounds 2002; 14: 31-35.
101. Senneville, E., Yazdanpanah, Y., Cazaubiel, M. y cols. *Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 927-930.
102. Henke, P.K., Blackburn, R.N., Wainess, R.W. y cols. *Osteomyelitis of the foot and toe in adults is a surgical disease*. Ann Surg 2005; 241: 885-894.
103. Pittet, D., Wyssa, B., Herter-Clavel, C. y cols. *Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: A retrospective cohort study with long-term follow up*. Arch Intern Med 1999; 159: 851-856.
104. Ha Van, G., Siney, H., Danan, J.P., Sachon, D., Grimaldi, A. *Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery*. Diabetes Care 1996; 19: 1257-1260.
105. Cierny, G., III. *Chronic osteomyelitis: Results of treatment*. Instr Course Lect 1990; 39: 495-508.

106. Cavanagh, P.R., Lipsky, B.A., Bradbury, A.W., Botek, G. *Treatment for diabetic foot ulcers*. Lancet 2005; 366: 1725-1735.
107. Falanga, V. *Wound healing and its impairment in the diabetic foot*. Lancet 2005; 366: 1736-1743.
108. Hilton, J.R., Williams, D.T., Bevker, D.R., Harding, K.G. *Wound dressings in diabetic foot disease*. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl. 2): S100-S103.
109. Karchmer, A.W., Gibbons, G.W. *Foot infections in diabetes: Evaluation and management*. En: Remington, J.S., Swartz, M.N. (Eds.). Current clinical topics in infectious diseases. Blackwell Scientific Publications, Cambridge (USA) 1994; 1-22.
110. Raymakers, J.T., Houben, A.J., Van der Heyden, J.J. y cols. *The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of cef-tazidime into tissues of the limb*. Diabet Med 2001; 18: 229-234.
111. Levin, M.E. *Management of the diabetic foot: Preventing amputation*. South Med J 2002; 95: 10-20.
112. Lipsky, B.A., Berendt, A.R., Deery, H.G. y cols. *Diagnosis and treatment of diabetic foot infections*. Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.
113. Lipsky, B.A. *Medical treatment of diabetic foot infections*. Clin Infect Dis 2004; 39: S104-S114.
114. Lipsky, B.A., Armstrong, D.G., Citron, D.M. y cols. *Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDE-STEP): Prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial*. Lancet 2005; 366: 1695-1703.
115. Herránz, A., Barberán, J., Gomis, M., Alguacil, R., Pastor, J.M. *Cefotaxima en el tratamiento de las osteomielitis en el pie del diabético*. An Med Intern 1991; 8: 273-280.
116. Lipsky, B.A., 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.
117. Zeilemaker, A.M., Veldkamp, K.E., Van Kraaij, M.G. y cols. *Piperacillin/tazobactam therapy for diabetic foot infection*. Foot Ankle Int 1998; 19: 169-172.
118. Laethem, T., De Leppeleire, I., McCrea, J. y cols. *Tissue penetration by ertapenem, a parenteral carbapenem administered once daily, in suction-induced skin blister fluid in healthy young volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1439-1442.
119. Graffunder, E.M., Venezia, R.A. *Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection including previous use of antimicrobials*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 999-1005.
120. Lipsky, B.A., Itani, K., Norden, C. *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.
121. Grayson, M.L., Gibbons, G.W., Habershaw, G.M. y cols. *Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients*. Clin Infect Dis 1994; 18: 683-693.
122. Ellis-Grosse, E.J., Babinchak, T., Dartois, N., Rose, G., Loh, E., for the Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. *The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam*. Clin Infect Dis 2005; 41: S341-353.
123. Centers for Disease Control and Prevention. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus -Pennsylvania, 2002*. MMWR 2002; 51: 902.
124. Tentolouris, N., Jude, E.B., Smirnof, I., Knowles, E.A., Boulton, A.J. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic*. Diabet Med 1999; 16: 767-771.
125. Dang, C., Prasad, Y., Bouton, A., Jude, E.B. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: A worsening problem*. Diabet Med 2003; 20: 159-161.