

DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético[☆]

J.I. Blanes^{a,*}, A. Clará^a, F. Lozano^a, D. Alcalá^b, E. Doiz^a, R. Merino^a,
J. González del Castillo^c, J. Barberán^d, R. Zaragoza^e y J.E. García Sánchez^f

^a Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar (SEACV)

^b Asociación Española de Cirujanos (AEC)

^c Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)

^d Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

^e Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

^f Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)

Recibido el 14 de noviembre de 2011; aceptado el 17 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 30 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Pie diabético;
Úlcera pie diabético;
Infección pie
diabético;
Antibióticos

Resumen La infección del pie diabético, sobre todo si se asocia a isquemia, es la causa más frecuente de amputación de la extremidad inferior en la población general, de ingreso hospitalario y de disminución de la calidad de vida en los diabéticos. El 15% de los diabéticos van a sufrir a lo largo de su vida una infección del pie, con una incidencia anual del 1-4%, precedida en más del 80% de los casos de una úlcera en el pie. Son infecciones complejas en cuyo pronóstico influyen muchos factores, dependientes de la úlcera (localización, extensión, cronicidad, amputación previa, grado de isquemia) y del paciente (edad, insuficiencia renal, tiempo de evolución de la diabetes, comorbilidad asociada), lo que hay que tener en cuenta a la hora de plantear su tratamiento. Las infecciones deben clasificarse en función de su gravedad (leves, moderadas-leves, moderadas-graves y graves). Su tratamiento es complejo y debe ser multidisciplinar; debe incluir desbridamiento, descarga, antibioterapia adecuada, revascularización y cura de la úlcera.

En este documento de consenso, fruto de la colaboración de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar (SEACV), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES) y Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), se desarrollan las pautas, basadas en la mejor evidencia disponible, de las infecciones de pie diabético, encaminadas a obtener la mayor eficacia clínica.

© 2011 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Representantes de la Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar (SEACV), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: LOCHV@telefonica.net (J.I. Blanes).

KEYWORDS

Diabetic foot;
Diabetic foot ulcer;
Diabetic foot
infection;
Antibiotics

Consensus document on the treatment of diabetic foot infections

Abstract Diabetic foot infection, particularly if it is associated to ischaemia, is the most common cause of lower limb amputation, in the general population, of hospital admissions, and a decrease in the quality of life in diabetics. Of all diabetics, 15% of them are going to suffer from a foot infection during their life, with an annual incidence of 1-4%, preceded by a foot ulcer in more than 80% of cases. They are complex infections and the prognosis is influenced by many factors, depending on the ulcer (location, extension, whether chronic or not, previous amputation, ischaemia grade), and the patient (age, renal impairment, time of onset of diabetes, associated comorbidity). All these must be taken into account when establishing its treatment. The infections must be classified according to their severity (mild, moderate-mild, moderate-severe, and severe). Their treatment is complex and must be multidisciplinary and must include debridement, discharge, adequate antibiotic therapy, revascularisation, and treatment of the ulcer.

In this consensus document, produced in collaboration with the Spanish Angiology and Vascular Surgery Society (SEACV), the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI), the Spanish Chemotherapy Society (SEQ), the Spanish Surgeons Association (AEC), the Spanish Society of Urgent Medicine and Emergencies (INFURG-SEMES) and the Spanish Society of Intensive and Critical Medicine and Coronary Care (SEMICYUC), the guidelines are developed based on the best available evidence on diabetic foot infections, aimed at achieving greater clinical efficacy.

© 2011 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Justificación

La diabetes mellitus es un problema sanitario de primer orden, como lo demuestra su alta prevalencia y sus numerosas consecuencias. Una de las complicaciones más frecuentes durante la vida del diabético es la aparición de una úlcera en el pie. Un importante estudio europeo¹ enfatiza en que la mitad de estas úlceras se acompañan de isquemia (49%) o de infección (58%), o de la conjunción de ambas en un tercio de los casos (31%). Ello agrava el proceso, incrementando la tasa de amputaciones y de mortalidad en estos pacientes.

Consciente de la problemática del pie diabético (PD), la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV), en 1996 encarga a un comité *ad hoc* realizar un consenso sobre el PD². Años más tarde (2005) la SEACV, atendiendo a la importancia que para la especialidad tenía todo lo referente al PD crea el grupo, hoy Sección, denominada PD-SEACV³. Solo un año después miembros de la SEACV y de la referida Sección son invitados a formar parte de un grupo de expertos, en representación de varias sociedades médicas, para realizar un documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el PD, donde se recogen las pautas basadas en la mejor evidencia disponible, encaminadas a obtener la mayor eficacia clínica⁴. El tratamiento de las infecciones del PD, de gran complejidad, requiere una atención multidisciplinar por los múltiples factores que intervienen en su desarrollo⁵.

El presente documento nace fundamentalmente para dar continuidad y actualización de los consensos anteriormente citados. El grado y la calidad de evidencia clínica no es la más deseable debido a la falta de homogeneidad de la información disponible (ensayos clínicos), por lo que muchas de las decisiones presentadas se basan en la opinión de los expertos.

Epidemiología

La diabetes mellitus es una enfermedad de elevada prevalencia (6% de la población), existiendo un porcentaje similar de pacientes que presentándola no están diagnosticados, lo que ha multiplicado por 6 el número de diabéticos en los últimos 40 años⁶. Además, existe un incremento con la edad, alcanzando el 11% en mayores de 65 años⁷. En los países desarrollados es la séptima causa de muerte por causa directa, sin tener en cuenta su papel en la mortalidad cardiovascular, la principal causa de muerte precoz en diabéticos⁷⁻⁹.

Los pacientes diabéticos, al ver ampliada su expectativa de vida, presentan numerosos problemas, entre ellos el PD. Las principales complicaciones tardías de la diabetes (arteriosclerosis, neuropatía, retinopatía, etc.) son de etiopatogenia vascular (macro y microangiopatía) y metabólica. La úlcera en el pie es una de las complicaciones más frecuentes en las extremidades inferiores de los diabéticos. Aparece durante el curso de la enfermedad en aproximadamente el 15% de los casos¹⁰⁻¹². Su incidencia anual es del 2-3% y del 7% en aquellos pacientes con neuropatía, y su prevalencia del 2-10%^{13,14}.

Las infecciones del pie que afectan a la piel y tejidos blandos, y al hueso, con o sin repercusión sistémica, son la causa más frecuente de hospitalización de los diabéticos (25%), con estancias prolongadas¹¹.

La diabetes es la causa más frecuente de amputación de la extremidad inferior en Europa y EE.UU.¹⁵. La tasa anual de amputaciones ajustada por edad es del 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^{8,16}. Los diabéticos con una úlcera en el pie requerirán una amputación en el 14-20% 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^{17,18}. Después de la amputación de una extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera y/o la amputación contralateral a los 2-5 años es del 50%^{11,19}. 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 previa¹¹. Solo el 50 y 40% de los pacientes sobreviven a los 3 y 5 años de una amputación, respectivamente, y el pronóstico empeora conforme se eleva el nivel donde se realiza la misma^{19,20}.

Aunque no se conocen con precisión los costes derivados de las úlceras e infecciones del PD, en EE.UU. se calcula que un episodio ulceroso cuesta entre 4.500 y 28.000 dólares a los dos años del diagnóstico, con una media de 5.500 dólares por paciente y año^{21,22}. A pesar de que el tiempo de hospitalización de una amputación ha disminuido, sigue siendo un procedimiento oneroso, oscilando entre 20.000 y 40.000 dólares, en función del nivel de la amputación, la estancia o las comorbilidades del paciente^{11,23}. Cifras más actualizadas e igualmente elevadas se tienen para Europa²⁴.

Finalmente cabe referir que hay disponibles recientes estudios epidemiológicos españoles^{25,26} que informan en igual dirección (prevalencia, frecuencia de amputación, mortalidad, etc.).

Fisiopatología

El conocimiento de la fisiopatología del PD es esencial para su cuidado óptimo, pues modificando los factores que influyen en su desarrollo se puede restaurar o mantener el pie intacto, conservando la extremidad y manteniendo un pie sano para que el paciente pueda hacer una vida completamente normal.

Aunque las lesiones del PD pueden parecer diferentes, la vía a la ulceración del pie y sus complicaciones son muy similares, siendo diversos los factores que la determinan. La neuropatía, presente en más del 90% de las úlceras, tiene un papel príncipes el desarrollo y progresión del PD. Provoca un pie insensible y deformado, alterando la biomecánica de la marcha, desarrollando hiperqueratosis (callos), donde se concentra la presión plantar, y donde, por un pequeño traumatismo, se produce una úlcera. Si el paciente no es consciente de la misma por la pérdida de sensibilidad, continúa andando, alterándose la cicatrización. La isquemia por obstrucción arterial, que existe en el 50% de las úlceras, y la infección, son las que determinarán el pronóstico de la úlcera y de la extremidad.

Esquemáticamente, existen unos factores predisponentes, neuropatía asociada en mayor o menor grado a macro y microangiopatía, que provocan un pie vulnerable, de alto riesgo; unos factores precipitantes o desencadenantes, generalmente un traumatismo mecánico, que producen una úlcera o necrosis y unos factores agravantes que determinan el pronóstico de la extremidad, que son la infección, que provocará daño tisular extenso, la isquemia que retrasará la cicatrización y la neuropatía que evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante²⁷ (fig. 1).

La forma más frecuente de neuropatía es la polineuropatía metabólica, simétrica, distal, crónica, de aparición insidiosa, somática (sensitivo-motora) y autonómica. Afecta predominantemente a miembros inferiores²⁸. Se encuentra

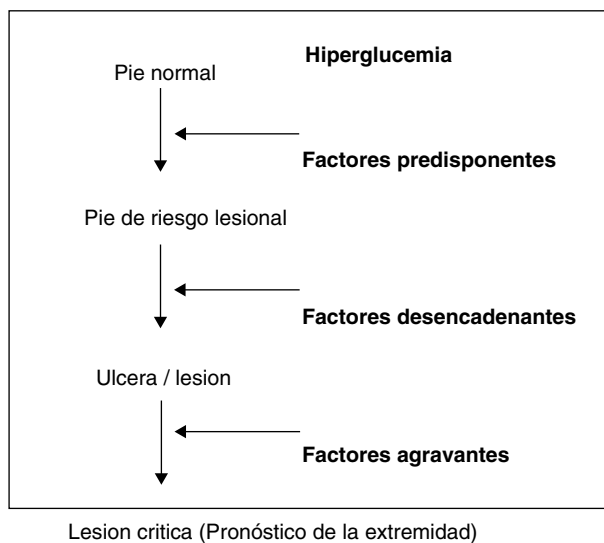


Figura 1 Fisiopatología general de la úlcera del pie diabético.

aproximadamente en un 30% de los diabéticos²⁹, aumentando su prevalencia conforme aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad³⁰.

La afectación sensitiva suele ser asintomática. Produce inicialmente pérdida de la sensación de dolor y temperatura, y posteriormente de la percepción de vibración y la sensibilidad superficial. Debido a ella los diabéticos no son capaces de detectar los cambios de temperatura, el exceso de presión producido por zapatos ajustados o cualquier otro traumatismo mantenido. La afectación motora provoca atrofia y debilidad de los músculos intrínsecos del pie, perdiéndose la función de estabilización de las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas, produciendo una contractura dinámica de los flexores y extensores largos, provocando dedos en martillo y dedos en garra, que conducen a la protrusión de las cabezas de los metatarsianos y a una distribución anormal de las cargas en el pie²⁸. La neuropatía autonómica³¹ da lugar a anhidrosis, ocasionando piel seca o fisuras formando tejido calloso en áreas de carga, a apertura de *shunts* arteriovenosos cutáneos que, en ausencia de patología arterial obstructiva, disminuye la perfusión de la red capilar y aumenta la temperatura de la piel, provocando un trastorno postural en la regulación del flujo y una respuesta inflamatoria anormal a la agresión tisular³² y a edema neuropático³³. Todo ello, a través del aumento de la actividad osteoclástica y mediante una reacción inflamatoria mediada por interleuquinas, puede dar lugar a una neuroartropatía de Charcot, una de las peores consecuencias de la diabetes en el pie³⁴ (fig. 2).

La neuropatía, con o sin isquemia asociada, está implicada en la fisiopatología de la úlcera del PD entre el 85 y 90% de los casos³⁵⁻³⁷, y la isquemia por macroangiopatía diabética entre el 40 y 50%, generalmente asociada a neuropatía^{35,36}. La macroangiopatía diabética no es más que una arteriosclerosis en pacientes diabéticos, sin diferencias en el tipo de lesión anatomopatológica. Sin embargo, aparece a una edad más temprana, con similar incidencia en ambos sexos³⁸ y con diferente localización de las lesiones, pues suele ser multisegmentaria, bilateral y distal³⁹.

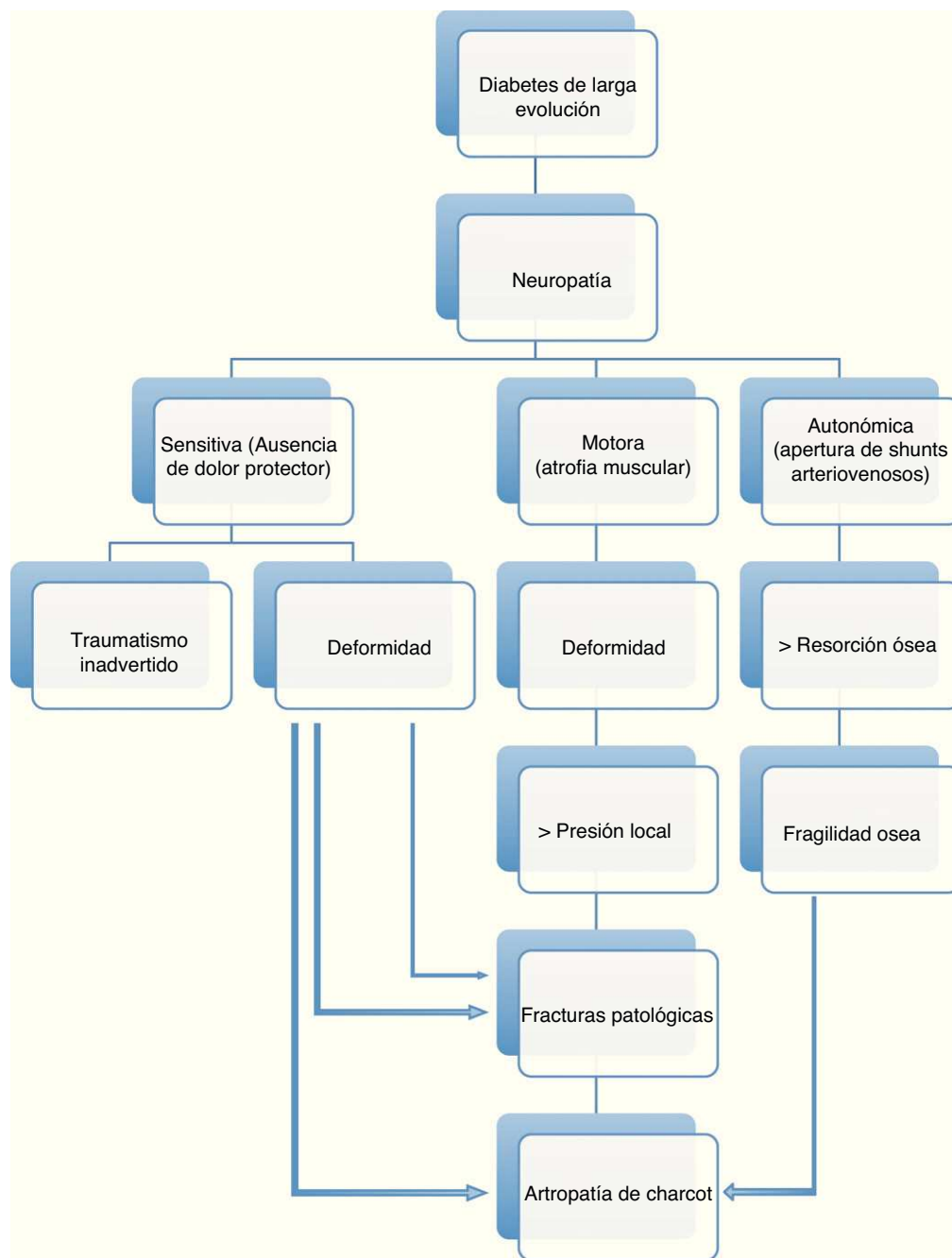


Figura 2 Patogenia de la neuroartropatía de Charcot.

Existe una amplia controversia sobre la importancia real de la microangiopatía diabética en la fisiopatología del PD⁴⁰. No hay disminución de la luz, pero sí un engrosamiento de la membrana basal capilar secundario a hiperglucemia, glucosilación no enzimática de colágeno y proteinglicanos y susceptibilidad genética⁴¹. Existen anomalías funcionales a nivel capilar, puesto que la última responsable de la necrosis tisular es el fracaso de la función de la microcirculación, que en diabéticos es debido a una interacción de los efectos que sobre ella tienen la neuropatía, la macroangiopatía y la propia microangiopatía.

La neuropatía sobre todo, asociada en ocasiones a la isquemia, junto con el resto de los factores descritos, son los que sitúan al PD en riesgo de ulceración. Pero es su combinación con los factores precipitantes o desencadenantes lo que provoca la úlcera. El factor principal son los traumatismos⁴² mecánicos, térmicos o químicos²⁷, siendo los más frecuentes los mecánicos, generalmente por zapatos mal ajustados en las úlceras neuroisquémicas o por sobrecarga de presión en los callos formados en las neuropáticas^{35,43}.

La infección no suele ser la causa de la úlcera, excepto en casos concretos de infecciones fúngicas (*Tinea pedis*, candidiasis) en los espacios interdigitales. Sin embargo, va

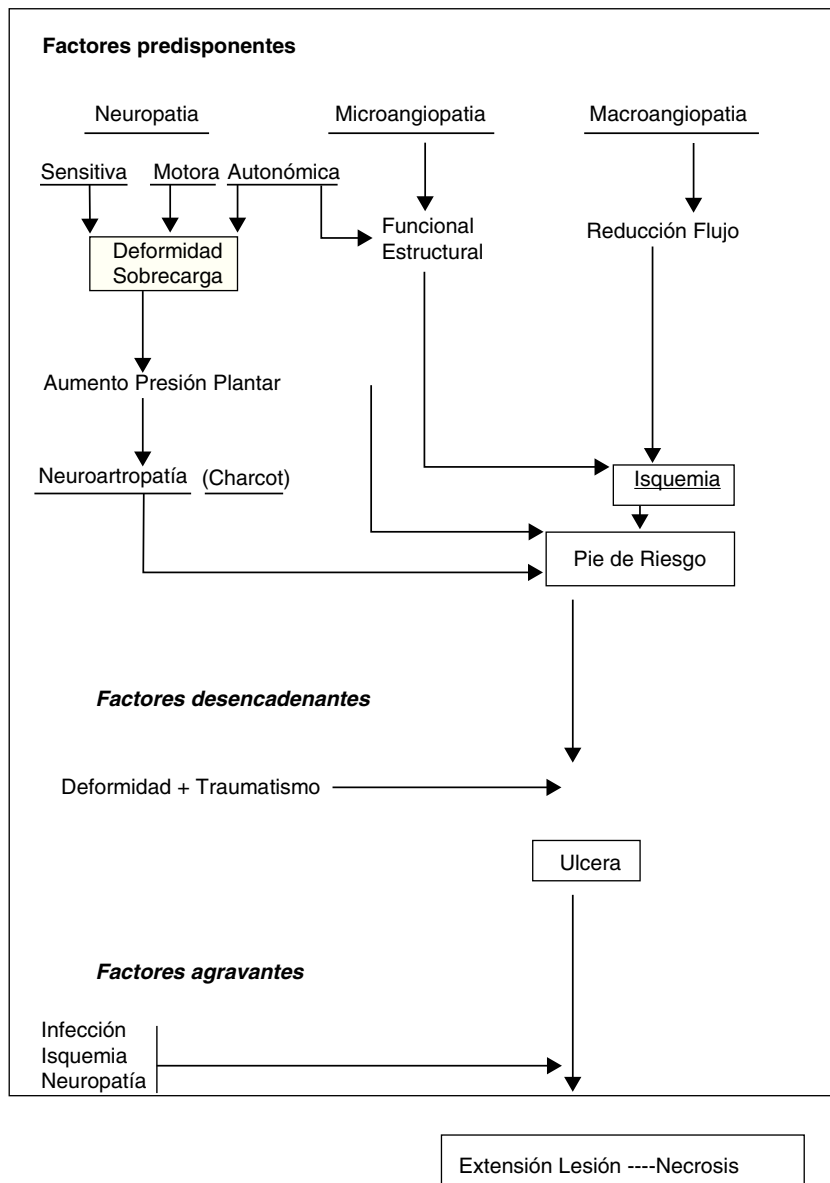


Figura 3 Mecanismo de producción de la úlcera del pie diabético.

a determinar en gran manera tanto el pronóstico como el tratamiento de cualquier lesión del pie, sobre todo si se asocia a isquemia. La solución de continuidad de la piel que supone una úlcera en el pie es una puerta de entrada para microorganismos. Existe una alteración del sistema inmune, tanto celular como humoral, concretamente de los granulocitos, afectando la diapedesis, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, fagocitosis y lisis intracelular. Estos aspectos están agravados por un mal control de la glucemia⁴⁴, que por otro lado produce glucosilación proteica no enzimática, alterando su función y estructura. Esto, con la pérdida de la sensibilidad provocada por la neuropatía, permite que el paciente camine sobre tejidos infectados sin ser consciente de ello, facilitando la difusión de la infección a planos más profundos, incrementando su gravedad⁴⁵.

Los signos tradicionales de inflamación pueden ser debidos a otra causa, como la osteoartropatía aguda de Charcot,

o estar ausentes en caso de isquemia u osteomielitis subyacente⁴⁶.

Podría resumirse la compleja fisiopatología del PD en que la hiperglucemia crónica provoca alteraciones biofísicas y bioquímicas en diferentes órganos y sistemas. En el caso del pie sobre todo neuropatía y macroangiopatía, y menos microangiopatía, convierten al PD en un pie de alto riesgo, sobre el que generalmente un traumatismo crónico y mantenido provoca una úlcera. El pronóstico de la úlcera y por tanto de la extremidad va a estar en función de las propias neuropatía, de la isquemia y de la infección que acompaña a la úlcera en mayor o menor grado⁴ (fig. 3).

Etiología

Los microorganismos implicados en la etiología de la infección del PD varían según el tipo de infección y determinadas

Tabla 1 Etiología de las infecciones del pie diabético

Infección	Microorganismos
Celulitis	<i>Staphylococcus aureus</i>
Erisipela	Estreptococos beta hemolíticos (A, B, C y G)
Úlcera no tratada con antibióticos	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococos beta hemolíticos (A, B, C y G)
Úlcera tratada con antibióticos o de larga evolución (generalmente polimicrobianas)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Otros bacilos gramnegativos no fermentadores <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Candida</i> spp.
Fascitis necrosante o mionecrosis (generalmente polimicrobianas)	Cocos grampositivos aerobios Enterobacterias Bacilos gramnegativos no fermentadores Anaerobios

situaciones del paciente (tratamiento antibiótico, manipulación u hospitalización previas) (tabla 1)^{4,47}.

Las infecciones superficiales, como la erisipela y la celulitis, suelen estar producidas por grampositivos, especialmente estreptococos betahemolíticos de los grupos A, B, C y G y *Staphylococcus aureus*, respectivamente^{4,47}. Las infecciones de las úlceras son generalmente polimicrobianas y mixtas, aislándose bacterias grampositivas y gramnegativas, facultativas y anaerobias, y *Candida* spp.^{48,49}. La complejidad de la flora encontrada aumenta con los ingresos en el hospital, la duración clínica de la úlcera^{48,49}, la profundidad/gravedad de la lesión y los antecedentes de tratamientos antimicrobianos⁴⁸. En ocasiones los cultivos son negativos (6-12%)^{48,50}. Este hecho puede deberse, entre otras circunstancias, a que los estudios microbiológicos son realizados a partir de muestras recogidas mientras el paciente está recibiendo antibióticos, las muestras no son representativas de la infección, la metodología microbiológica empleada no es adecuada o no se dispone de técnicas con la sensibilidad suficiente.

En las infecciones recientes los cultivos son con más frecuencia monomicrobianos y las bacterias más encontradas son *S. aureus* seguida de diversas especies de *Streptococcus*⁴⁹.

En las infecciones de larga duración el papel de *S. aureus* y de los estreptococos sigue siendo importante, aunque baja el porcentaje de su recuperación. Se incrementa el de estafilococos coagulasa negativo (ECN), *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos —particularmente de *Pseudomonas aeruginosa*— y anaerobios⁴⁹. En la India, en estudios recientes, el porcentaje de aislamientos de alguna especie de

enterobacterias y *P. aeruginosa* iguala o incluso supera al de *S. aureus*^{51,52}.

En infecciones moderadas o graves de úlceras, empleando tecnología microbiológica muy exigente y en pacientes que no recibían antibióticos, se ha comunicado el aislamiento de anaerobios en casi la mitad de las muestras positivas, en la mayoría de los casos en asociación. Se aislaron de una a 8 especies bacterianas por muestra, con una media de 2,7 microorganismos por cultivo. Por orden de frecuencia entre los aerobios y facultativos se recuperaron *S. aureus*, sensibles y resistente a la meticilina (18,7%), ECN (15,3%), *Streptococcus* spp. (15,5%), *Enterococcus* spp. (13,5%), enterobacterias (12,8%), *Corynebacterium* spp. (10,1%) y *P. aeruginosa* (13,5%). La distribución de los anaerobios fue la siguiente: cocos grampositivos (45,2%), *Prevotella* spp. (13,6%), *Porphyromonas* spp. (11,3%) y diversas especies del grupo de *Bacteroides fragilis* (10,2%)⁴⁸.

En un estudio que empleó técnicas moleculares para investigar la etiología de úlceras crónicas infectadas, *S. aureus* fue la bacteria más detectada⁵³. Otros aerobios y facultativos detectados fueron *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter* spp. y *Haemophilus* spp. Entre los anaerobios los más frecuentes fueron: *Anaerococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fingoldia magna*, *Peptoniphilus* spp., *Clostridium* spp. y *Veillonella* spp.⁵³.

En infecciones complicadas un estudio reciente realizado en España ha mostrado unos resultados similares, salvo en el hecho de que hubo superioridad de la etiología monomicrobiana (59%). La mayoría de los pacientes habían recibido antibióticos el mes anterior. Los grampositivos fueron los más recuperados tanto en cultivos monomicrobianos como polimicrobianos. Entre los gramnegativos predominaron las enterobacterias sobre los bacilos gramnegativos no fermentadores. Las bacterias anaerobias se aislaron fundamentalmente en cultivos polimicrobianos. Por orden de frecuencia las especies más recuperadas fueron: *S. aureus* (33%), *P. aeruginosa* (12%), *Escherichia coli* (8%) y *E. faecalis* (8%). El 38% de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina (SARM), lo que significa que esta bacteria estaba presente en el 12% de las muestras clínicas analizadas⁵⁰.

Las diferencias observadas en la bacteriología de las úlceras del PD se han relacionado con el tipo de muestra utilizada, la calidad del procesamiento microbiológico, la presencia o no de infección, la gravedad, el tratamiento antimicrobiano previo y las variaciones geográficas y temporales⁴⁸.

En las fascitis necrosantes y gangrenas se aíslan fundamentalmente cocos grampositivos facultativos, enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores y anaerobios^{4,47}.

En las osteomielitis un importante número de muestras tomadas por biopsia o aspiración son estériles. En las que se obtiene crecimiento bacteriano se suelen encontrar pocas especies bacterianas, con frecuencia solamente una. Los microorganismos aislados son similares a los encontrados en las úlceras crónicas. En un estudio reciente en alrededor del 50% de los casos se aislaron bacterias grampositivas, especialmente *S. aureus* sensible y resistente a la meticilina, a distancia de estafilococos coagulasa negativa, estreptococos del grupo B, enterococos y corinebacterias. Los bacilos gramnegativos se recuperaron en cerca un 40% de los casos,

superando las enterobacterias a los no fermentadores. En aproximadamente un 10% de las ocasiones se encontraron bacterias anaerobias⁵⁴⁻⁵⁶.

Las bacterias aisladas en las infecciones del PD pueden ser multirresistentes. Como factores de riesgo significativos se han descrito la antibioterapia previa, la duración del tratamiento antimicrobiano, la frecuencia de ingresos hospitalarios por la misma herida, la duración de la/s estancia/s hospitalaria/s, la presencia de osteomielitis⁵⁷ y neuropatía y el tamaño de la úlcera⁵⁸.

Atendiendo a especies bacterianas concretas, *S. aureus* es la más recuperada, tanto en infecciones leves como en las graves, en las recientes y en las de larga evolución. En un 20% de las ocasiones se aísla en cultivo puro⁴⁸. Esta bacteria dificulta la curación y coloniza persistentemente las úlceras⁵⁹, especialmente la parte profunda y tejidos circundantes⁶⁰. Se estima que en la mayoría de las infecciones el *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), SARM y los estreptococos son los patógenos primarios y que el tratamiento dirigido hacia ellos las curaría independientemente de las bacterias acompañantes. Así, se ha formulado el concepto de la «cabeza de la serpiente» (cocos grampositivos), según el cual destruyéndola se mataría el cuerpo (bacilos gramnegativos y anaerobios)⁶¹. Se ha descrito la existencia de diferencias genómicas entre las cepas colonizantes y las que producen infección. En estas últimas son más frecuentes los genes de resistencia a los aminoglucoósidos⁵⁹ y los que codifican algunos determinantes de virulencia^{59,62}. Un número importante de cepas producen capa mucosa y adhesina intercelular polisacárida⁶³, y un porcentaje variable son resistentes a la meticilina. En la revisión de Eleftheriadou⁶⁴ los SARM representan del 15 al 30%, detectándose tanto en el hospital como en la comunidad. En España y en PD con infecciones complicadas se ha comunicado en un 38%⁵⁰. Así mismo hay que señalar que su presencia se ha incrementado con el paso del tiempo⁶⁵. El riesgo de resistencia a la meticilina se incrementa por el ingreso previo en el hospital, la duración de la úlcera, la insuficiencia renal crónica⁴⁹, la presencia de osteomielitis, la colonización nasal, el uso previo de antimicrobianos y el tamaño de la úlcera⁶⁴. La infección por SASM y SARM es un factor predictivo significativo de la amputación de una extremidad⁶⁶. El conocimiento de la prevalencia local de la resistencia a meticilina es importante para el establecimiento de la terapia antimicrobiana empírica. La sensibilidad de los SARM a vancomicina es un motivo de controversia. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) han aumentando (cepas con resistencia moderada y elevada), existen aislados tolerantes⁶⁷ e incluso hay muchos fallos terapéuticos en cepas con CMI dentro de la sensibilidad⁶⁸.

Entre los ECN se ha comunicado el aislamiento de *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus* y con menor frecuencia de *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. cohnii*, *S. hominis*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri* y *S. xylosum*. El *S. epidermidis* suele ser el más frecuente y su aislamiento no suele asociarse al de *S. aureus*⁴⁸. La mayoría de las cepas de *S. epidermidis* recuperadas del PD producen capa mucosa y adhesina intercelular polisacárida⁶³. *S. epidermidis* suele aislarse más en úlceras neuroisquémicas que en neuropáticas⁶⁹.

Streptococcus agalactiae se aísla en las infecciones del PD, incluso en formas graves, sobre todo si existe

insuficiencia renal crónica, enfermedad arterial grave, alcoholismo, sobrepeso y/o inmunodepresión⁷⁰.

El papel de los enterococos es controvertido, como evidencia la buena respuesta clínica de las úlceras con este microorganismo cuando se tratan con ertapenem, un antibiótico al que presentan resistencia natural⁷¹.

En un porcentaje importante de pacientes se aíslan diversas especies de *Corynebacterium*⁴⁸. Consideradas habitualmente poco patógenas, estudios genómicos recientes han demostrado que son una parte importante de la biopelícula característica de las infecciones crónicas del PD⁷².

P. aeruginosa, una bacteria productora de capa mucosa, se aísla con más frecuencia y de forma significativa en las úlceras de evolución crónica⁴⁹. Tradicionalmente se consideran factores de riesgo las circunstancias que favorecen la maceración de las úlceras⁴. En muchos casos está documentado el antecedente de tratamiento antimicrobiano en el mes anterior⁵⁰. Su papel patogénico, como en el caso del enterococo, no está claro, pues en infecciones mixtas en las que se aisló se ha comunicado una respuesta clínica similar con ertapenem y con piperacilina-tazobactam⁷¹. Como en otras infecciones se aíslan cepas resistentes a imipenem y/o meropenem, productoras de carbapenemasas⁷³. Con menor frecuencia se recuperan otros no fermentadores como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes faecalis*⁴⁸ o *Acinetobacter* spp.⁵¹.

Entre las enterobacterias aisladas predominan *E. coli* y *Klebsiella* spp., que pueden ser productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), un hecho que en determinados países como la India es creciente^{52,58,74,75}, donde alcanza hasta el 44,75%. En España un 29% de las cepas de *E. coli* fueron resistentes amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino⁵⁰. También se recuperan *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*^{48,50}, especies que producen AmpC inducible codificada cromosómicamente y *Proteus* spp., *Providencia* spp. y *Morganella morganii*^{48,50} que presentan resistencia natural a tigeciclina.

Los anaerobios, como se ha comentado anteriormente, se aíslan en úlceras de larga evolución y en el marco de infecciones polimicrobianas⁴⁸.

Los datos sobre la implicación de los hongos en la infección del PD son escasos y discordantes. Yates et al. tan solo aislaron hongos en el 0,4% de sus aislamientos⁴⁹. En estudios prospectivos dirigidos a la búsqueda de hongos en infecciones de úlceras del PD las diferencias geográficas —asociadas a otros factores— son marcadas. Un estudio realizado en Croacia cifró el aislamiento de *Candida* spp. en un 4,3%, siendo la especie más recuperada *C. parapsilosis*, asociada generalmente a diferentes bacterias en el marco de una infección mixta grave⁷⁶. En contraposición, otro estudio realizado en la India encontró hongos en el 65% de los pacientes. En el 77% se aislaron levaduras, en su mayoría pertenecientes al género *Candida* (93%), especialmente *C. albicans* (49%), *C. tropicalis* (23%), *C. parapsilosis* (18%), *C. guilliermondi* (5%) y *C. krusei* (5%). Las otras especies de levaduras aisladas fueron *Trichosporon cutaneum* y *T. capitatum*. *Trichophyton* spp. fue el único dermatofito recuperado. Los mohos se aislaron en el 38% de los pacientes, especialmente *Aspergillus* spp. (72%). También se cultivaron *Fusarium solani*, *Penicillium marneffeii* y *Basidiobolus ranarum*⁷⁷.

Las biopelículas son frecuentes en las infecciones crónicas de las úlceras, en las que están incluidas numerosas bacterias como se ha demostrado genómicamente⁷². La biopelícula explica alguna de las características de estas infecciones como cronicidad, etiología polimicrobiana, importancia y dificultad de la toma de la muestra para el diagnóstico, limitación de las técnicas microbiológicas tradicionales que solo recuperan algunas bacterias, utilidad de las técnicas genómicas y problemas en el tratamiento, ya que es imprescindible retirarla (desbridamiento).

Clasificación

Sería ideal disponer de un sistema de clasificación de las lesiones del PD que normalizara las definiciones de las distintas situaciones clínicas. Esta clasificación es necesaria para conocer la evolución de las distintas lesiones, para comparar los resultados de distintos tratamientos y para mejorar la comunicación interdisciplinaria. Se ha desarrollado una gran variedad de sistemas de clasificación, aunque ninguno ha sido aceptado universalmente.

Se propuso clasificar las heridas por presión en grados, según la profundidad de la herida y las estructuras que progresivamente se iban exponiendo en su fondo⁷⁸. Meggitt estableció una clasificación de las úlceras del PD aplicando este concepto⁷⁹, clasificación popularizada por Wagner, que se ha convertido en clásica y es probablemente la más utilizada en el mundo⁸⁰.

Da gran importancia a la profundidad de la lesión. Se inicia en el grado 0 (situación de «pie de riesgo» con piel no penetrada), progresa al grado 1 (destrucción de la barrera dérmica alcanzando el tejido celular subcutáneo) y posteriormente al grado 2, donde se expone el tendón, la cápsula articular o el hueso. Si a esta úlcera profunda se asocia una artritis séptica, osteomielitis o absceso, se trata del grado 3. Los grados 0 y 1 se suelen tratar ambulatoriamente, y los 2 y 3 precisan ingreso hospitalario. Los grados 4 y 5 implican gangrena isquémica, el primero limitado al antepié y el segundo a todo el pie. En úlceras neuropáticas la tasa de cicatrización es menor y la de amputación mayor conforme aumenta la profundidad de la úlcera y alcanza tendón, hueso o articulación^{81,82}. De hecho, todas las clasificaciones posteriores incorporan el grado de profundidad de la herida como un parámetro básico.

La limitación de esta clasificación estriba en que los grados 4 y 5 no son una fase más avanzada de los 1, 2 y 3, no diferencia si hay o no isquemia en los grados 1, 2 y 3, fundamental para conocer el pronóstico, y no especifica si hay infección asociada y en qué grado.

Se han analizado por separado isquemia y profundidad⁸³, siendo la clasificación más completa probablemente la de la Universidad de Texas⁸⁴. Valora profundidad, isquemia e infección. Relaciona los grados 0, I, II y III de profundidad de la lesión, similares a los previamente descritos en las anteriores clasificaciones, con un estadio A, B, C y D: no infección, no isquemia (A); infección sin isquemia (B); isquemia sin infección (C); e isquemia e infección (D).

Ha sido validada por sus autores demostrando que conforme aumenta el grado y el estadio de la lesión, empeora el pronóstico de la misma, siendo mucho más elevada la probabilidad de amputación⁸⁵.

Para la categorización de las úlceras en subgrupos se han desarrollado sistemas de puntuación de gravedad basados en parámetros clínicos estandarizados de la herida, como el sistema S(AD)SAD, que valora tamaño (*size*) con área (*area*) y profundidad (*depth*), sepsis, arteriopatía y denervación, graduando cada parámetro de 0 a 3 de menor a mayor gravedad⁸⁶, el sistema PEDIS (Perfusión, Extensión, *Depth*–profundidad, *Infection* y *Sensation*)⁸⁷, el DUSS (*Diabetic Ulcer Severity Score*) basado en la existencia o no de 4 criterios de gravedad, valorando con un punto si se da dicho criterio y con cero puntos si no se da: ausencia de pulsos distales (1 punto), sondaje al hueso positivo (1 punto), úlcera localizada en cualquier parte del pie distinta de los dedos (1 punto) y la existencia de más de una úlcera (1 punto)⁸⁸, y el sistema de puntuación de la herida de Strauss, que valora 5 parámetros y gradúa cada uno de ellos de 0 a 2⁸⁹.

Un aspecto fundamental para el manejo de las infecciones del PD es conocer la gravedad de la infección, que determina el pronóstico y la estrategia terapéutica.

Puede clasificarse por su profundidad en superficiales (piel y tejido celular subcutáneo [TCS]) y profundas (atravesada la fascia superficial afectando estructuras profundas) o por su clínica en leves (sin riesgo para la extremidad, superficiales, con celulitis menor de 2 cm), moderadas (con riesgo para la extremidad, profundas, con osteomielitis frecuente y celulitis más extensa, que suelen requerir hospitalización) y graves (amenazan la vida, se acompañan de sepsis, suelen presentar celulitis masiva, abscesos profundos, fascitis necrosante y/o mionecrosis y suelen requerir cirugía urgente)⁹⁰.

El Consenso Internacional sobre Pie Diabético (2003) clasificó la infección en 4 grados (PEDIS): 1 (ausencia de signos de infección), 2 (infección leve con afectación exclusiva de piel y tejido celular subcutáneo), 3 (infección moderada, con celulitis extensa y/o infección profunda) y 4 (infección grave con presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Es similar a la de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*)⁹¹ y ha sido validada como de valor pronóstico en las infecciones del PD⁹².

La principal ventaja de esta clasificación probablemente sea que llama la atención sobre los signos de toxicidad sistémica como marcadores de la infección grave en estos pacientes. Sin embargo, la ausencia de estos signos no excluye una infección grave que pueda amenazar la vida, ya que, de hecho, más de la mitad de estos pacientes no presenta signos sistémicos de infección. Por otro lado, si existe isquemia asociada a la infección, independientemente del grado de esta última, se incrementa la gravedad.

A efectos prácticos, lo importante es saber qué infecciones pueden ser tratadas de modo ambulatorio con seguridad, cuáles precisan ingreso hospitalario porque amenazan la extremidad inferior y cuáles amenazan la vida y precisan un proceso ágil de toma de decisiones diagnóstico/terapéuticas.

En general se considera que existe una infección leve (grado 2 PEDIS) si existen dos o más signos clínicos de inflamación local (supuración, eritema, dolor, sensibilidad, calor o induración), pero no se extienden más allá de 2 cm alrededor de la úlcera, la profundidad de ésta no supera el tejido celular subcutáneo y no se acompaña de otras complicaciones ni de afectación sistémica. No hay amenaza

Tabla 2 Clasificación IDSA de la gravedad de la infección de pie diabético (adaptación SEACV)

IDSA (adaptada SEACV) Severidad de la infección	Signos clínicos de infección	IWGDFGrado PEDIS
No infección	Ausencia de signos inflamatorios y de supuración	Grado 1
Infección leve	Ausencia de signos sistémicos de infección Evidencia de pus o 2 o más signos de inflamación	Grado 2
Infección moderada-leve	Ausencia de signos sistémicos de infección. Celulitis > 2 cm infección tisular profunda (atravesada tejido celular subcutáneo, no absceso, linfangitis, artritis, osteomielitis, miositis ni isquemia crítica)	Grado 3
Infección moderada-grave	Ausencia de signos sistémicos de infección. Celulitis > 2 cm infección tisular profunda (atravesada tejido celular subcutáneo, con absceso, linfangitis, artritis, osteomielitis, miositis o isquemia crítica)	Grado 3
Infección grave	Cualquier infección que se acompañe de toxicidad sistémica (fiebre, escalofríos, vómitos, confusión, inestabilidad metabólica, shock)	Grado 4

IWGDF: *International Working Group on the Diabetic Foot*; PEDIS System: perfusión, extensión, profundidad (*Depth*), infección, sensibilidad.

para la extremidad, aunque sí existe riesgo de osteomielitis (10-20%).

La infección es moderada (grado 3 PEDIS) cuando además de presentar dos o más signos clínicos de inflamación, tiene una o más de las siguientes características: la celulitis > de 2 cm alrededor de la úlcera, signos de diseminación local (linfangitis y linfadenopatía), o alcanza los tejidos profundos: fascia (fascitis necrosante), músculo (mionecrosis), articulación (artritis), hueso (osteomielitis) o tendón; siempre con estabilidad sistémica y metabólica. En estos casos se corre el riesgo de perder la extremidad. Sin embargo, éste es un grupo muy amplio que engloba un gran espectro de infecciones con distinto pronóstico, matizado además por la presencia o no de isquemia asociada. En él se pueden diferenciar además dos subtipos de infección: a) «moderada-leve», definida por la presencia de celulitis > 2 cm, limitada a la dermis, sin linfangitis ni isquemia crítica, que no requeriría ingreso hospitalario, pero sí una reevaluación precoz; y b) moderada-grave si la celulitis es > 2 cm, se acompaña de linfangitis o de isquemia crítica, o se extiende profundamente, que sí requeriría hospitalización.

La infección «grave» (grado 4 PEDIS) es una moderada que se acompaña de toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis metabólica, hiperglucemia severa o uremia). Supone una amenaza para la extremidad y para la vida (tabla 2).

Diagnóstico

Infección

Se considera que una úlcera de pie diabético está infectada cuando presenta supuración o hay dos o más signos inflamatorios (eritema, calor, dolor, induración o sensibilidad a la presión). El diagnóstico de osteomielitis subyacente requiere pruebas de imagen compatibles.

Puerta de entrada

La infección en el PD ocurre casi invariablemente en pacientes que son portadores de una úlcera de mayor o menor

tiempo de evolución o han sufrido una lesión aguda en el pie con ruptura de la barrera cutánea⁹³.

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 determinar si es neuropática o neuroisquémica, ya que es esencial para conocer el pronóstico y plantear el tratamiento, y puede realizarse mediante una exploración clínica (tabla 3)⁹⁴. Una causa importante de infecciones, a menudo graves, de la extremidad inferior es la sobreinfección por cocos grampositivos de las grietas dérmicas de los espacios interdigitales a su vez infectadas por dermatofitos⁹⁵. El diagnóstico de la causa de la úlcera es básico para planear el tratamiento y favorecer la curación de la misma.

Las úlceras que aparecen en el dorso de la articulación interfalángica de los dedos en garra o martillo, sobre la zona más prominente de los juanetes del primer o quinto dedos, en los bordes laterales o en el dorso del pie, se deben a la presión y al roce repetitivo sobre dicha zona generalmente provocado por el calzado. En las zonas en que se ha producido una protuberancia ósea, como en las úlceras neuropáticas que aparecen en la planta del pie (mal perforante plantar), en la punta de los dedos en garra o martillo, en la zona de prominencia de las cabezas de los metatarsianos o en el mediopie cuando se ha generado un «pie en mecedora» en la artropatía de Charcot, las úlceras se producen por el aumento de presión generado al caminar.

En el paciente diabético con neuropatía y pérdida de sensación protectora también pueden ocurrir heridas penetrantes en la planta del pie y pasar totalmente desapercibidas, hasta que más tarde aparecen los signos de infección. Estas lesiones se producen principalmente por agresiones mecánicas y térmicas o por yatrogenia (actuaciones podológicas sobre callosidades). También pueden ser debidas a lesiones interdigitales por onicomycosis u onico-criptosis.

La isquemia es otra causa de ulceración del pie diabético, afectando a menudo a los dedos del pie y al talón. La infección de estas úlceras progresa rápidamente y supone con frecuencia un grave riesgo de amputación. La reacción inflamatoria no es la adecuada, ya que su

Tabla 3 Diagnóstico diferencial entre las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas

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 (<i>shunts</i> arteriovenosos)	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Deformidades óseas	No deformidades óseas

capacidad de vasodilatación, formación de edema e infiltración leucocitaria está disminuida. Los microorganismos que se desarrollan en los focos necróticos proliferan sin control por la escasa actividad fagocítica leucocitaria, por lo que son especialmente frecuentes las infecciones de rápida evolución con tendencia a la necrosis. Por otra parte, las úlceras isquémicas tienen muy escasa tendencia a la cicatrización porque este proceso lleva consigo unas necesidades metabólicas muy superiores a las necesarias para mantener la integridad de la piel, por lo cual, su tendencia natural es hacia la gangrena.

Dependiendo de la lesión inicial y su localización anatómica la infección puede evolucionar según varias formas clínicas. En la piel y tejidos blandos se distinguen: a) superficiales (dermis y epidermis) como la celulitis y erisipela; y b) profundas como las fascitis necrosantes localizadas en el tejido celular subcutáneo, y mionecrosis y abscesos que asientan en la fascia profunda y músculo. También pueden extenderse a las articulaciones subyacentes (artritis) y hueso (osteomielitis).

Ante un PD hinchado y caliente con lesiones ulceradas es preciso establecer el diagnóstico diferencial entre neuroartropatía aguda de Charcot y un cuadro infeccioso, incluyendo celulitis, absceso plantar y osteomielitis⁹⁶. Otras posibilidades diagnósticas a descartar serían crisis gotosa, artritis y trombosis venosa profunda. Además de la valoración clínica, las pruebas de imagen como la radiografía simple, la tomografía computarizada (TC) y sobre todo la resonancia magnética (RM) pueden ser necesarias para establecer el diagnóstico, así como la eco-doppler para descartar la trombosis venosa.

Colonización vs infección

Todas las úlceras crónicas acaban con el tiempo y de manera irremediable siendo invadidas por los microorganismos que forman parte de la microbiota de la piel circundante (*Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.), y más adelante desde cualquier otra fuente.

La simple presencia de bacterias o cualquier otro agente patógeno se denomina contaminación. Pero el lecho ulceroso, rico en proteínas y otras sustancias nutritivas, constituye un buen caldo para que los microorganismos se reproduzcan, lo que da lugar al fenómeno de la colonización.

El siguiente paso a la colonización es la infección; es la invasión tisular de los microorganismos que desencadena una respuesta inflamatoria con aparición de los clásicos signos locales y secreción purulenta, con o sin manifestaciones clínicas sistémicas.

El motivo por el cual las bacterias colonizantes adquieren la capacidad de invadir los tejidos no se conoce en profundidad⁹⁷. Parece intervenir la carga bacteriana. Se ha señalado un punto crítico ($\geq 10^5$ ufc/g de tejido), que puede estar influido por el tipo de microorganismo y la situación del huésped (grado de inmunodepresión), a partir del cual se pasaría de la colonización a la infección. Es la denominada colonización crítica⁹⁸.

El significado clínico de la colonización bacteriana siempre ha estado en entredicho⁹⁹. No obstante, la persistencia de una densidad bacteriana subinfectiva en una úlcera junto a las toxinas que producen los microorganismos podría retrasar la cicatrización tisular y ser la causa de algunos signos no atribuidos a la infección, como son la presencia de un tejido de granulación friable y una secreción de tipo seroso¹⁰⁰.

En aquellos casos en que los clásicos signos de infección no se observan, pero la cicatrización no sigue una correcta evolución, podría estar indicada la realización de cultivos cuantitativos a partir de tejidos de las úlceras, con la finalidad de detectar esa colonización crítica que explicaría el curso inadecuado¹⁰¹.

Este novedoso concepto microbiológico de colonización crítica, con todas sus limitaciones actuales, también ha modificado la indicación de tratamiento antimicrobiano de las úlceras crónicas. Hasta ahora, el uso de antibióticos solo estaba indicado en las infecciones propiamente dichas, pero hoy en día quizás sería conveniente plantearlo en las úlceras con retraso en la cicatrización no justificado por otros motivos, siempre y cuando los cultivos cuantitativos sean significativos, aun a costa de hacer sobretratamiento a algunos pacientes.

En definitiva, la colonización crítica sería un estado entre la colonización y la infección, que explicaría ciertas situaciones hasta ahora no aclaradas y que podría tener influencia en las indicaciones del tratamiento antimicrobiano.

Toma de muestras

La colonización estandar de las úlceras crónicas hace que el diagnóstico microbiológico sólo esté indicado cuando hay criterios de infección clínica.

La recogida de una muestra adecuada es determinante para que el diagnóstico microbiológico sea útil. El cultivo de muestras no representativas proporciona resultados sin valor que pueden conducir a tratamientos inadecuados. La toma de los tejidos debe incluir los agentes implicados en la infección y evitar el material superficial que puede reflejar tan solo la flora colonizante. Las opciones disponibles son la biopsia, el raspado, la aspiración percutánea y la recogida con torunda (fig. 4). Si la infección es grave, con manifestaciones sistémicas, se deben extraer y procesar hemocultivos⁴⁷.

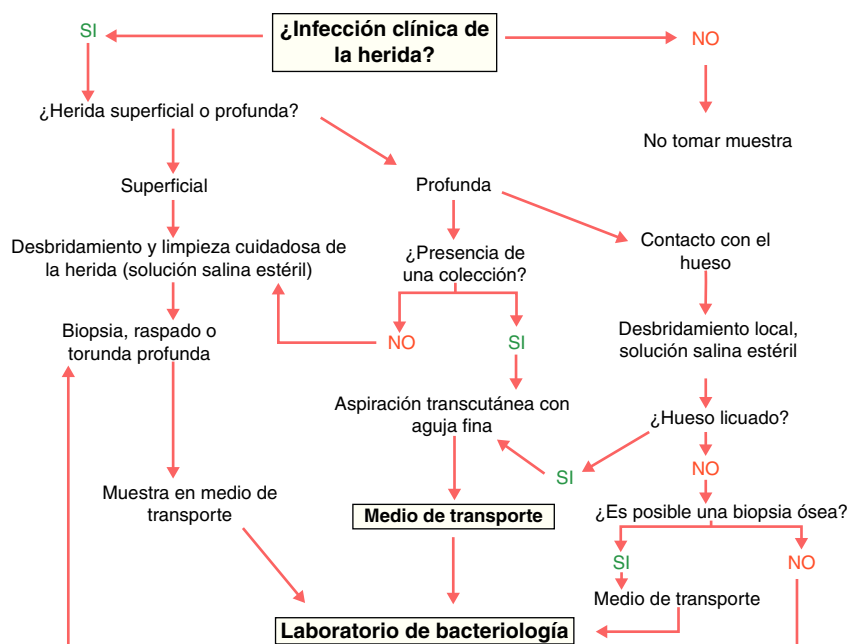


Figura 4 Recogida de muestra en las infecciones del pie del diabético. Fuente: SPILF¹⁰².

La biopsia se realiza del fondo de la úlcera, eliminando en lo posible las bacterias colonizantes superficiales. Para ello, tras realizar un desbridamiento quirúrgico, se procede a una limpieza con una gasa empapada con suero fisiológico. Opcionalmente tras el desbridamiento se puede hacer una desinfección con un desinfectante que se elimina con suero fisiológico¹⁰².

En la osteomielitis la biopsia ósea es la muestra de referencia. Puede ser tomada por cirugía abierta o por aspiración percutánea guiada por imagen (fluoroscopia o TC). Se lleva a cabo fuera de heridas o úlceras para evitar la contaminación por la flora que las coloniza. El primer método proporciona menos resultados negativos. El paciente debe haber estado, idealmente, sin recibir antibióticos de 2 a 4 semanas antes de la realización de la toma, porque los antimicrobianos pueden mantenerse prolongadamente en el hueso. Sin embargo, a veces la situación clínica no permite la suspensión del tratamiento tanto tiempo, por lo que hay que interpretar el cultivo en el contexto de la situación clínica⁵⁵.

El raspado se realiza preparando la úlcera como se ha descrito para la biopsia. Si se opta por una desinfección del fondo de la úlcera se puede emplear una solución de povidona yodada al 50% que se elimina con suero fisiológico. Tras dejarse secar se toma con una cureta estéril una muestra de tejido (1-1,5 mm³) del fondo. Este procedimiento es superior al hisopo, evita colonizantes y permite la recuperación de más anaerobios¹⁰³.

La aspiración percutánea con aguja fina se puede utilizar en casos de celulitis, colecciones purulentas y osteomielitis cuando haya hueso licuado (precisa guía por imagen). Requiere desinfección de la piel y limpieza ulterior con suero fisiológico antes de realizarse.

Aunque sería deseable no recoger las muestras con torundas es el método más empleado por su sencillez y amplia disponibilidad. Se puede utilizar en úlceras y cavidades que

se puedan abrir. La preparación previa es la misma que para la biopsia. La muestra se toma del fondo rotando con una cierta presión el hisopo para conseguir exprimir los tejidos. Si se quiere hacer un estudio cuantitativo o semicuantitativo, la rotación se hace en una superficie de 1 cm² durante 5 segundos¹⁰⁴.

Las muestras tisulares son en principio preferibles y con ellas se recuperan más microorganismos^{47,56,105}. Cuando se compara cuantitativamente la concordancia de diversos tipos de tomas, los raspados dan mejores resultados que las torundas o los aspirados. El cultivo de las torundas tiende a sobreestimar y el de los aspirados a subestimar el número de aislamientos presentes en los tejidos profundos¹⁰⁶. Los cultivos tomados con torundas en comparación con los realizados con muestras tisulares profundas han mostrado una baja sensibilidad (49%), especificidad (62%), cociente de probabilidad positivo (1,1) y negativo (0,67)¹⁰⁷. Dentro de un enfoque multidisciplinar del manejo de las infecciones del PD en el que el hecho fundamental fue eliminar las tomas superficiales con torundas, obviar en lo posible las tomas profundas con hisopo y recurrir fundamentalmente a tomas tisulares se observó en el periodo de 2003 a 2007 cambios importantes desde un punto de vista microbiológico, terapéutico y económico⁶⁰. Hubo una disminución significativa del número de especies de bacterias por muestra (de una media de 4,1 se pasó a una de 1,6). La prevalencia de microorganismos considerados colonizadores cayó drásticamente del 23,1 al 5,8% ($p < 0,001$). Se aislaron más grampositivos, especialmente *S. aureus*, menos gramnegativos, tanto enterobacterias como *P. aeruginosa* y los aislamientos de anaerobios se mantuvieron en niveles bajos (5%). Existió una disminución de la prevalencia de microorganismos multirresistentes (35,2 frente 16,3%) y de SAMR (de 52,2 a 18,9%) ($p < 0,001$). El impacto de estas medidas supuso un ahorro de 14.914 euros relacionados con el trabajo microbiológico y 109.305 euros debido a la

reducción de la prescripción de antibióticos de amplio espectro.

Tras su obtención las muestras deben colocarse en un sistema de transporte para tejidos, raspados o torundas que permita la supervivencia de las bacterias anaerobias. Es imprescindible identificarlas adecuadamente y enviarlas rápidamente al laboratorio manteniéndolas a temperatura ambiente.

Recomendaciones.

1. En infecciones de PD la muestra para estudio microbiológico ideal es la biopsia de tejido profundo.
2. Otras opciones son el raspado y la aspiración percutánea.
3. Las muestras con torunda, de hacerse, deben ser del fondo de la úlcera, mediante presión del hisopo sobre los tejidos para exprimirlos.

Diagnóstico microbiológico

Los estudios microbiológicos deben identificar o detectar antigénica o genómicamente los microorganismos presentes en las muestras, comprobar su sensibilidad a los antimicrobianos de forma fiable y ofrecer datos, si es posible, que orienten hacia la implicación clínica de estos microorganismos. Todo de la forma más rápida posible para que tenga una repercusión eficaz a la hora de ajustar un tratamiento empírico.

Las muestras se procesarán en el laboratorio con la mayor celeridad posible. La tinción de Gram tiene poca correlación con el cultivo, aunque puede permitir la valoración de la calidad de la muestra por la presencia de PMN. Siempre se buscarán bacterias anaerobias. El procesamiento se basará en métodos microbiológicos tradicionales. Es de referencia la siembra en medios enriquecidos, selectivos, diferenciales (incluidos los cromogénicos) que permitan no solo recuperar las especies implicadas, sino incluso hacer una identificación presuntiva y, en ciertos casos, valorar la sensibilidad a los antimicrobianos (medios cromogénicos para SARM). Puede utilizarse una técnica cualitativa, cuantitativa o semicuantitativa¹⁰⁸. Los medios para anaerobios se incubarán en jarra o en cámara. Tras la identificación se determina la sensibilidad a los antimicrobianos de la forma más segura y rápida posible. Este punto es crucial, pues permite ajustar los tratamientos empíricos y variarlos cuando fracasan.

En el horizonte próximo está la introducción de técnicas moleculares (proteína C reactiva [PCR] en tiempo real, *microarrays*, hibridación fluorescente *in situ* [FISH], secuenciación del ADN [ARN]r) para el estudio de la microbiología (etiología, patogenicidad y sensibilidad a los antimicrobianos) de las infecciones de PD. Estas técnicas permitirán, cuando se establezcan de rutina, la detección de los agentes causales, sus determinantes de virulencia y su sensibilidad a los antibióticos en horas y no en días, como ocurre con los estudios microbiológicos tradicionales. Además, otra de sus ventajas es su mayor sensibilidad^{59,62,109}.

No es fácil precisar el significado clínico de las bacterias aisladas¹¹⁰. Es claro el de microorganismos de gran virulencia, como *Streptococcus pyogenes*, pero no el de la mayoría de las otras especies recuperadas que habitualmente son patógenos oportunistas o comensales. Para dar respuesta a esta cuestión se han propuesto diversas soluciones. Un

recuento bacteriano superior a 10^5 UFC por cm^2 o gramo marca la diferencia entre colonización e infección¹¹¹, por lo que los métodos cuantitativos que determinan la carga bacteriana son muy útiles, pero al ser muy engorrosos y consumir mucho tiempo no se realizan de rutina en los laboratorios de microbiología. Los semicuantitativos también han demostrado su utilidad^{104,112}. Son más sencillos, pero no tanto como para que gocen de una aceptación generalizada. Por eso es necesario tener algunos criterios microbiológicos que ayuden a la valoración de los resultados cualitativos que son los que habitualmente recibe el clínico de microbiología. A bacterias como *S aureus*, estreptococos β hemolíticos, enterobacterias o anaerobios habría que darle valor de entrada¹¹³ mientras que al resto solo se le otorgaría cuando se encuentren en cultivo puro o se aíslan repetidamente^{110,113}. El desarrollo de procedimientos moleculares puede ayudar en esta labor. Se ha desarrollado una PCR que demuestra la presencia de 5 genes de virulencia (*sea*, *sei*, *lukE*, *hlgv* y *cap8*) que están presentes en un porcentaje significativamente mayor en los *S. aureus* aislados de úlceras de grado 2-4 que en los de grado 1⁶². No obstante, no debe desdeñarse ninguna especie⁴⁸ dada la naturaleza polimicrobiana de la biopelícula de las úlceras crónicas del pie diabético⁷².

Los estudios microbiológicos deben repetirse ante una evolución desfavorable.

Papel de los biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y monitorización del tratamiento

Los marcadores serológicos de inflamación, como el aumento de la velocidad de sedimentación globular y la PCR desde antaño o bien la procalcitonina (PCT) de uso más reciente, pueden ser de utilidad para distinguir entre colonización e infección, sospechar la presencia de infección más grave y/o osteomielitis, conocer el pronóstico en las formas graves y sobre todo valorar la respuesta al tratamiento¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Si bien no existe información detallada de su uso en la infección del PD, la información puede ser extrapolada de otras áreas de la patología infecciosa, en especial de las infecciones bacterianas graves, sea cual sea el foco infeccioso causante del proceso.

La PCR es una proteína de fase aguda liberada por las células hepáticas tras su estimulación por mediadores de la inflamación como interleuquinas (IL-6, IL-8). Su pico máximo se alcanza en plasma alrededor de 48 horas de comenzado el proceso. Sus niveles plasmáticos pueden permanecer elevados días incluso tras la eliminación del foco infeccioso y se incrementan en distintas enfermedades no infecciosas. La concentración plasmática media en adultos sanos es de 0,08 mg/dl. Niveles > 20 mg/dl en pacientes con clínica compatible orientarían a un origen bacteriano del proceso, y niveles < 0,5 mg/ml se asocian a una probabilidad de bacteriemia/sepsis por debajo del 1-2% (salvo en pacientes con hepatopatía)¹¹⁷.

La PCR no ha demostrado correlaciones con la severidad de la respuesta del huésped ni diferencia entre supervivientes y no supervivientes en los procesos de sepsis. Así mismo tiene un pobre valor predictivo y no ha demostrado potencia como marcador de severidad. La determinación seriada de PCR puede ser útil para el diagnóstico precoz de las infec-

ciones nosocomiales en la UCI (aumento a niveles > 5 mg/dl o $> 25\%$ del valor previo) ya que es menos costosa, más accesible, más sencilla y rápida que la de otros marcadores¹¹⁸. La PCR desempeña un importante papel en la orientación de la terapia antibiótica en las enfermedades localizadas, teniendo mayor valor diagnóstico que los ascensos térmicos en el diagnóstico de infección, por lo que se propone en algunos textos como prueba de realización rutinaria en la evaluación inicial en el paciente con sospecha de sepsis¹¹⁹.

Sin embargo, su eficacia parece estar más claramente establecida en el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento antibiótico, por lo que algunos autores recomiendan la realización de determinaciones seriadas, habiéndose demostrado que su utilización es asimismo sensible como indicador de resolución de la sepsis en los casos microbiológicamente probados^{117,120,121}. La PCT es un péptido de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina, cuyos niveles en sangre se elevan en pacientes sépticos, de forma selectiva en infecciones bacterianas, al inhibir las citocinas y endotoxinas liberadas por ellas el paso final en la síntesis de calcitonina. Posee una vida media de 24 horas. Se detectan elevaciones de PCT en las dos horas posteriores a una endotoxemia o bacteriemia, siendo muy estable in vivo con un tiempo de vida media de 24 horas

La detección de PCT se confirma como marcador de sepsis en infección severa en múltiples ensayos. En comparación con otras pruebas diagnósticas la PCT tiene la ventaja de ser más temprana y más específica en infecciones bacterianas importantes (frente a PCR y leucocitosis), y niveles bajos en sangre de PCT descartan bacteriemia. En cuanto a sus puntos de corte pacientes con niveles menores a 0,5 ng/ml es improbable que presenten sepsis ni *shock* séptico, mientras que determinaciones por encima de 2 ng/ml identifican pacientes de alto riesgo, y concentraciones por encima de 10 ng/ml van asociadas a pacientes que presentan fallo de órganos. Los focos de infección localizada sin inflamación sistémica no presentan elevación de los niveles de PCT. Con las técnicas de determinación de PCT recientes se puede excluir la infección bacteriana con un alto valor predictivo negativo. En consecuencia, parece que la PCT es una prometedora prueba diagnóstica para monitorizar la progresión y el pronóstico de enfermedades bacterianas^{122,123}. Además se desprende que las guías para el uso de antibióticos usando los valores de PCT hacen disminuir la duración de la exposición a antibióticos sin efectos perjudiciales para el paciente. Este hecho tiene ventajas tanto en cuanto al coste ecológico (selección de bacterias multirresistentes cuando utilizamos antibióticos de amplio espectro) como al económico¹²⁴.

Osteomielitis

La diseminación de la infección por contigüidad desde los tejidos blandos puede afectar al hueso subyacente. Aunque la infección del hueso puede ser la consecuencia de una herida penetrante o una úlcera isquémica, habitualmente aparece en una úlcera neuropática que se hace cada vez más profunda y acaba exponiendo el hueso. Así, los lugares más frecuentemente afectados son los dedos del pie, las cabezas de los metatarsianos y el calcáneo.

La ulceración o infección del tejido blando suprayacente alcanza el periostio y provoca su destrucción, lo que

desvitaliza el córtex superficial (osteítis). Cuando la infección alcanza el sistema de Havers se produce la invasión del hueso medular y la médula ósea, extendiéndose con rapidez (osteomielitis). La lesión del periostio provoca la necrosis del hueso subyacente (secuestros) y la reacción perióstica formando hueso nuevo (*involucrum*). La respuesta del huésped limita la infección dentro de un área del hueso, favoreciendo la separación de los secuestros, que pueden encontrarse en la base de la úlcera o eliminarse en forma de pequeños fragmentos hasta la superficie de la piel, consiguiendo a veces detener el proceso infeccioso con aparición de un tejido de granulación sano, siendo entonces posible la curación. Por el contrario, si persiste la infección ósea aparecen nuevas áreas de necrosis ósea con diseminación de la infección al tejido blando circundante. La persistencia de la infección en el hueso se asocia muchas veces a la adherencia de los microorganismos a los secuestros, en comunidades mono o polimicrobianas (biopelículas) que contienen fenotipos que resisten las defensas del huésped y la mayoría de los agentes antibióticos¹²⁵.

Aproximadamente un 10-20% de las infecciones de partes blandas del PD clasificadas como leves se asocian a osteomielitis, mientras que la moderadas/graves lo pueden hacer hasta en un 50-60%¹²⁶.

No se dispone de un amplio consenso sobre la mejor táctica diagnóstica para la osteomielitis del PD (OPD). Un aspecto que complica el diagnóstico de la OPD es el difícil diagnóstico diferencial con la neuroosteoartropatía de Charcot, muy frecuente en el PD, pues puede producir cambios óseos no infecciosos difíciles de diferenciar de los atribuibles a la osteomielitis.

Clínicamente puede aparecer con signos inflamatorios agudos de las partes blandas adyacentes, bien limitados a un dedo, edematoso, rojo y caliente («dedo en salchicha»), bien afectando a todo el pie. En este último caso habrá que diferenciarlo del cuadro agudo de neuroartropatía de Charcot. También se puede presentar de forma subaguda o crónica, formando fístulas, desde el hueso a la piel, o impidiendo la curación de la úlcera suprayacente. En este caso los signos clínicos típicos incluyen una úlcera sobre una prominencia ósea profunda y de larga duración, que no cura tras 6 semanas de tratamiento, en ausencia de isquemia y a pesar de una antibioterapia correcta, adecuados cuidados locales y descarga de presión sobre la zona. En un grupo de pacientes con infección que amenazaba la extremidad, en los que la probabilidad de OPD se calculó en torno al 66%, se vio que cuando se palpaba hueso en el fondo de la úlcera, al explorarla suavemente con un estilete metálico, el valor predictivo positivo de OPD fue del 89%¹²⁶. Sin embargo, en un estudio posterior, con un grupo de pacientes en los que la incidencia de OPD era del 20%, el valor predictivo positivo del «test de sondaje óseo» fue solo del 53%¹²⁷. Recientemente se ha evaluado este test en un grupo de 199 pacientes con infección de pie diabético, obteniéndose un valor predictivo positivo del 57%, y negativo del 98%¹²⁸. Es decir, el test positivo tiene escasa capacidad diagnóstica, pero el test negativo hace improbable el diagnóstico de OPD.

La radiografía simple puede ser normal en los estadios iniciales, aunque las realizadas pocas semanas después pueden mostrar engrosamiento del periostio y destrucción ósea. Cualquier foco de destrucción ósea junto a una úlcera debería considerarse potencialmente una OPD, mientras no se

pruebe otra cosa. Ni el «test de sondaje óseo» ni la radiografía simple pueden excluir el diagnóstico de OPD con seguridad¹²⁹.

La gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc se considera poco específica y no se recomienda, y la gammagrafía con leucocitos marcados se puede usar cuando la RM esté contraindicada.

La RM es la técnica de imagen más útil para el diagnóstico de la OPD, tanto para valorar su extensión y la afectación de partes blandas asociadas, como para planificar la cirugía^{130,131}. Sin embargo, no permite distinguir entre infección y neuroosteoartropatía de Charcot.

El 'gold standard' para diagnosticar OPD es el aislamiento de bacterias en una muestra de hueso, adecuadamente obtenida para evitar la contaminación, junto con hallazgos histológicos de células inflamatorias y osteonecrosis. Cuando sea posible debe suspenderse la antibioterapia 2 a 4 semanas antes, pero puede que la situación clínica no permita esta suspensión, por lo que hay que interpretar el cultivo en este contexto clínico. Cuando el clínico sospecha o quiere descartar el diagnóstico de osteomielitis, el primer paso es obtener una radiografía simple. Si en la radiografía inicial hay signos sugestivos de osteomielitis se deberían obtener muestras para cultivo microbiológico y después iniciar tratamiento antibiótico. Si la radiografía no es diagnóstica debería tratarse durante una a dos semanas como una infección de partes blandas, y si la sospecha persiste repetir la radiografía a las 2-4 semanas. Si la radiografía es compatible pero no diagnóstica de osteomielitis puede optarse por realizar una RM para establecer o descartar el diagnóstico o iniciar un tratamiento empírico durante otras 2-4 semanas.

La biopsia ósea se recomienda cuando el diagnóstico de osteomielitis permanece dudoso, después de las pruebas de imagen, así como si se demuestra osteomielitis pero se desconoce el agente etiológico y/o su sensibilidad a los antibióticos. Cuando el hueso afectado está en el mediopie o retropie, resulta especialmente indicado realizar la biopsia ósea antes de realizar un tratamiento, ya que si fracasa la probabilidad de amputación mayor es más alta que en las lesiones del antepie. Los cultivos de los trayectos fistulosos muestran poca correlación con los cultivos del hueso, por lo que no se recomiendan. Es importante identificar el agente causante de la infección, así como su sensibilidad a los antimicrobianos, ya que se ha demostrado que la antibioterapia, basada en el cultivo de una muestra ósea, se asocia con mejores resultados clínicos (80% de remisiones) que la antibioterapia basada en el cultivo de una muestra obtenida con torunda de los tejidos blandos adyacentes (50% de remisión).

En la biopsia ósea se deben obtener al menos dos muestras si es posible, para estudio anatomopatológico y microbiológico.

No se han publicado complicaciones de esta técnica, por lo que se considera un procedimiento bastante seguro.

Desafortunadamente, la biopsia ósea no se usa ampliamente. En la mayoría de los casos los clínicos se basan más en los síntomas y signos, combinados con las técnicas de imagen y los datos del laboratorio (aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la PCR).

El Grupo Internacional de Trabajo del Pie Diabético (IWGDF) ha propuesto recientemente un esquema que agrupa distintos criterios reunidos según 4 categorías de

Tabla 4 Criterios diagnósticos osteomielitis

Diagnóstico confirmado («más allá de una duda razonable»)

Histología + y cultivo del hueso +
Pus en el hueso en la exploración quirúrgica
Desprendimiento atraumático de fragmentos óseos eliminados de una úlcera
Abscesos intraóseos en MRI

Diagnóstico probable («más probable que no»)

Visible hueso esponjoso en una úlcera
MRI: edema óseo con otros signos de OM
Muestra ósea con cultivo positivo pero histología negativa o ausente
Muestra ósea con histología positiva pero cultivo negativo o ausente

Diagnóstico posible («baja probabilidad»)

Rx simple: destrucción cortical
MRI muestra edema óseo o cloaca
Sondaje al hueso positivo
Cortical ósea viable
VSG > 70 mm sin otra causa posible que la explique
Úlcera que no cura a pesar de adecuada descarga y perfusión tras 6 semanas o úlcera de más de 2 semanas de duración con evidencia clínica de infección

Fuente: Berendt AR et al.¹²⁵.

probabilidad para establecer el diagnóstico de OPD¹²⁵ (tabla 4) (fig. 5). Esta aproximación diagnóstica no ha sido validada en la práctica, pero representa un salto hacia delante en cuanto a la estandarización del diagnóstico y la decisión de tratamiento¹³².

Recomendaciones.

1. La OPD suele ser por contigüidad.
2. La persistencia de una OPD se asocia a biofilm.
3. La RM es la técnica más útil para el diagnóstico de la OPD.
4. El *gold standard* para el diagnóstico de la OPD es el aislamiento de bacterias en una muestra de tejido óseo, con hallazgos histológicos de células inflamatorias y osteonecrosis.
5. La biopsia ósea se debe realizar si el diagnóstico por imagen es dudoso.

Isquemia

La evaluación de la perfusión arterial constituye un componente esencial del diagnóstico del paciente diabético con una lesión trófica infectada en el pie. El diagnóstico de isquemia crítica asociado a un PD infectado requiere una confirmación por métodos objetivos¹³³.

Examen clínico

La anamnesis debe estar dirigida a los principales síntomas característicos de la isquemia crónica de miembros inferiores, en particular los antecedentes de claudicación intermitente y el dolor en reposo. La exploración física debe

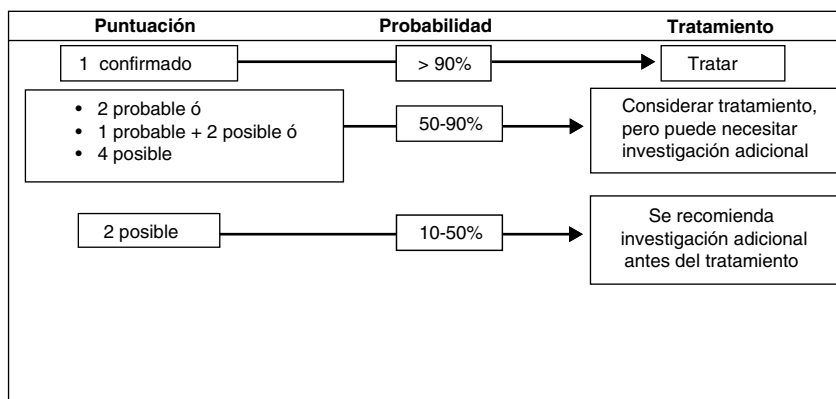


Figura 5 Score diagnóstico de osteomielitis. Fuente: Berendt AR et al.¹²⁵.

incluir la palpación de pulsos (femorales, poplíteos, tibiales y pedios) así como la eventual percepción de soplos o frémitos a nivel femoral.

Exámenes complementarios

El índice tobillo/brazo (ITB) debe ser sistemáticamente realizado en todos los pacientes diabéticos, para lo que suele utilizarse un esfigmomanómetro y un dispositivo doppler continuo. El ITB es el cociente de presión sistólica entre el tobillo y el brazo, siendo normal cualquier valor situado entre 0,9 y 1,4. Un ITB por debajo de 0,9 es indicativo de arteriopatía ocluyente de extremidades inferiores y su repercusión hemodinámica es directamente proporcional a la disminución del mismo. Así por ejemplo, las úlceras isquémicas suelen aparecer a presiones sistólicas en tobillo de 50-70 mm Hg, y el dolor en reposo a 30-50 mm Hg. Los ITB superiores a 1,4, por el contrario, son indicativos de incompresibilidad arterial, habitualmente por calcificación arterial, y no permiten evaluar la presencia de lesiones oclusivas arteriales subyacentes. Se desconoce si la calcificación arterial desempeña algún papel en la obtención de valores de ITB falsamente elevados pero dentro del rango de normalidad (0,9-1,4) o patológicos (<0,9).

La presión digital en el primer dedo (nivel crítico < 50 mm Hg), los registros de volumen de pulso y la presión parcial transcutánea de oxígeno (nivel crítico < 30 mm Hg) constituyen métodos diagnósticos alternativos al ITB cuando se sospecha que el resultado de éste se halla artefactado por calcificación arterial.

La eco-doppler constituye una exploración no invasiva que proporciona información morfológica y hemodinámica de las diversas lesiones estenóticas y oclusivas localizadas en la extremidad afecta de un pie diabético infectado. A diferencia del ITB, la eco-doppler no proporciona información alguna sobre la repercusión hemodinámica global a la que se halla sometida el pie o la lesión trófica, y se halla indicada, al igual que otras exploraciones morfológicas, cuando ya se contempla la posibilidad de revascularización.

La angio-RM y la angio-TC constituyen exploraciones morfológicas (anatómicas) que informan sobre la topografía lesional y permiten establecer la estrategia de revascularización endovascular o quirúrgica más conveniente. La angio-RM y la angio-TC son mínimamente invasivas

(punción venosa), pero su resultado es poco fiable en vasos de pequeño calibre (RM y TC), por ejemplo por debajo de la rodilla y en presencia de calcificaciones arteriales (TAC) o *stents* intraluminales (RM); además su indicación se halla limitada en casos de alergia a contrastes o insuficiencia renal.

La angiografía por sustracción digital (DIVAS) constituye el patrón oro del diagnóstico morfológico de la arteriopatía ocluyente asociada a un PD infectado. Al igual que otras exploraciones morfológicas, no proporciona información hemodinámica y, por consiguiente, no puede utilizarse para sentar el diagnóstico de isquemia crítica en el paciente con un PD infectado. Requiere una punción arterial y la administración de contraste yodado, por lo que suele reservarse como examen previo o simultáneo a una revascularización endovascular o quirúrgica.

Recomendaciones.

1. En toda úlcera de pie diabético debe realizarse una palpación de pulsos para detectar la presencia de isquemia.
2. Los métodos hemodinámicos (ITB, presión digital) en general se utilizan para cuantificar el grado de isquemia.
3. Los métodos morfológicos (eco-doppler, angio-TC, angio-RM, arteriografía) se deben utilizar para planear la estrategia quirúrgica si va a realizarse una revascularización.

Tratamiento

Antibióticos

No existen datos que avalen el tratamiento antibiótico de las úlceras crónicas, aun con un cultivo positivo. El tratamiento antimicrobiano se indicará si existen criterios clínicos de infección sistémica o locales⁴⁷. Los datos de laboratorio tienen una utilidad limitada para el diagnóstico de infección, excepto en los casos de osteomielitis⁶¹. 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 pacientes⁹⁰. 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^{90,134}. 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, la vancomicina y la anfotericina B^{47,90,134-136}. La gravedad de la infección, el tiempo de evolución de las lesiones y los factores de riesgo relacionados con la aparición de resistencias bacterianas, junto a los patrones de sensibilidad local, condicionan la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, el lugar donde se realiza y la vía de administración. No obstante, los cocos grampositivos son los patógenos predominantes en cualquier circunstancia, por lo que siempre deben ser cubiertos. SARM debe ser considerado en las siguientes circunstancias: a) colonización o infección previa del paciente por este microorganismo; b) prevalencia de la infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización superior al 10%; y c) si se cumplen dos o más de los siguientes aspectos: ingreso hospitalario en el último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario con endemia de SARM; tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos; paciente mayor de 65 años; y enfermo en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica¹³⁷. Hay que hacer lo propio con *E. coli* productor de BLEE en caso de: edad superior a 65 años, si es mujer, hospitalización en el año anterior, infección urinaria recurrente y uso previo de quinolonas. La diabetes en sí misma ya es un factor de riesgo para este microorganismo¹³⁸. Las úlceras crónicas politratadas también constituyen un factor de riesgo para *Enterococcus* spp., ECN y *P. aeruginosa*, sobre todo en úlceras húmedas y maceradas y otros bacilos gramnegativos no fermentadores⁴⁹.

Según estos aspectos, en las infecciones leves se recomienda tratamiento oral domiciliario con amoxicilina-clavulánico, y en caso de riesgo de SARM o ECN cotrimoxazol o linezolid. En pacientes alérgicos a betalactámicos puede utilizarse levofloxacin, moxifloxacin, clindamicina o cotrimoxazol, excepto si hay sospecha de estreptococos. La duración del tratamiento en estos casos puede ser suficiente con 7 a 14 días^{47,91}. Esta misma pauta terapéutica es válida para las infecciones moderadas-leves, aunque la vigilancia debe ser más estrecha por el mayor riesgo de mala evolución.

En las infecciones moderadas-graves con riesgo de pérdida de la extremidad se aconseja la hospitalización y tratamiento intravenoso de amplio espectro 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.)^{47,91,136}. En esta situación se puede emplear ertapenem⁷¹, una cefalosporina de tercera generación más metronidazol¹³⁹ o amoxicilina-ácido clavulánico¹⁴⁰. En caso de alta sospecha de participación de *P. aeruginosa* se puede administrar piperacilina-tazobactam o un carbapenem antipseudomónico¹⁴¹. Ertapenem, por el alto de riesgo de *E. coli* BLEE en estos pacientes, su facilidad de uso (monoterapia y dosis única diaria por vía intrave-

nosa e intramuscular), penetración en los tejidos blandos y experiencia clínica favorable, parece la primera opción por vía parenteral^{71,142}. Se debe añadir daptomicina, linezolid o en contadas ocasiones vancomicina (si no hay insuficiencia renal) en caso de existir alta probabilidad de SARM.

Por último, en las infecciones graves con repercusión sistémica y riesgo vital^{143,144} deben cubrirse todas las posibilidades con betalactámicos de actividad antipseudomónica (carbapenem o piperacilina-tazobactam) asociados también a daptomicina, linezolid o vancomicina si hay riesgo de SARM. En caso de alergia a betalactámicos la alternativa pasa por el empleo de tigeciclina asociada a una quinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) o ampicilina (tabla 5). Una vez conocido el agente causal y su sensibilidad se procederá al ajuste del tratamiento antimicrobiano¹⁴⁵.

En infecciones de piel y partes blandas moderadas-graves y graves por SARM, el tratamiento de elección es daptomicina, a dosis de 8-10 mg/kg en caso de isquemia, por el riesgo de bacteriemia, su rápida acción bactericida, actividad en las biopelículas de las úlceras crónicas y bacterias en fase vegetativa y respeto por el riñón^{143,146-150}. Linezolid es otra excelente opción por su penetración tisular, aunque es bacteriostático y en caso de insuficiencia renal los tratamientos prolongados acentúan la trombopenia¹⁵¹⁻¹⁵³, teniendo además la ventaja de poder ser administrado tanto por vía parenteral como oral. Vancomicina tiene una acción bactericida más lenta que la de daptomicina y requiere el uso de altas dosis cuando la CMI en SARM es ≥ 1 , lo que no es muy recomendable en los pacientes diabéticos con potencial o manifiesta insuficiencia renal^{68,154-156}.

En las infecciones por *E. coli* BLEE el tratamiento de elección son los carbapenems, entre ellos ertapenem, especialmente si no está presente *P. aeruginosa*, para no ejercer presión selectiva sobre este microorganismo. Su actividad sobre los anaerobios involucrados en este tipo de infecciones y su acción es rápidamente bactericida y poco influida por el efecto inóculo^{157,158}, y su eficacia clínica y seguridad ya demostrada en el PD^{71,159} hacen que deba considerarse su uso en estas infecciones.

Aunque el papel patogénico de *P. aeruginosa* no está claro, pues en infecciones mixtas en las que se aisló en el estudio SIDESTEP se ha comunicado una respuesta clínica similar entre ertapenem y piperacilina-tazobactam⁷¹, deberemos considerar su tratamiento tanto de forma empírica como dirigida en aquellas infecciones que comprometan la vida del paciente y/o existan factores de riesgo para su presencia tales como úlceras de evolución crónica⁴⁹, úlceras exudativas o tratadas con vendajes húmedos o hidroterapia^{4,160-163}, en climas cálidos en personas en las que sude el pie con calzado inadecuado sin uso de calcetines¹⁶⁴ y tras haber recibido tratamiento antibiótico en el último mes⁵⁰.

La monoterapia con betalactámicos a dosis elevadas, a saber, un carbapenem, piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de cuarta generación¹⁶⁵ o quinolonas (especialmente en pacientes alérgicos a la penicilina) es tan eficaz como el tratamiento combinado con aminoglucósidos y más segura, según datos de series clínicas no aleatorizadas^{47,166}, por lo que no hay razones para mantener la recomendación tradicional de tratamiento combinado de betalactámicos con aminoglucósidos. La eficacia clínica de otras combinaciones, betalactámicos con quinolonas, o con macrólidos, o rifam-

Tabla 5 Tratamiento antibiótico empírico de las infecciones del pie diabético

Infección	Primera elección	Alternativa
Leve/Moderada-leve	Amoxicilina - ácido clavulánico v.o.	Levofloxacino o moxifloxacino v.o. clindamicina v.o. cotrimoxazol v.o. linezolid v.o.
Moderada-grave	Ertapenem i.v. ± daptomicina i.v. o linezolid i.v./v.o. o glucopéptido i.v. ^a	Amoxicilina-ácido clavulánico i.v. o cefalosporina de tercera generación i.v. + metronidazol i.v. o fluoroquinolona ^b i.v./v.o. + metronidazol i.v./v.o. o piperacilina-tazobactam i.v. ^c o imipenem i.v. o meropenem i.v. ^c ± linezolid i.v./v.o. o daptomicina i.v. o glucopéptido i.v. ^a
Grave	Imipenem o meropenem i.v. O piperacilina-tazobactam i. v. + linezolid i.v. o daptomicina i.v. o glucopéptido i.v. ^a	Tigeciclina i.v. ^d + fluoroquinolona ^b i.v. o amikacina i.v.

^a Sospecha de SARM.

^b Ciprofloxacino o levofloxacino.

^c Sospecha de *P. Aeruginosa*.

^d Advertencia sobre el uso de tigeciclina (FDA). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>.

picina no ha sido evaluada. No obstante, hay que guiarse por los resultados del antibiograma y por la epidemiología local¹⁶⁶. La administración de piperacilina-tazobactam¹⁶⁷ o carbapenem en perfusión continua^{168,169} mejora los resultados clínicos frente a la administración habitual en dosis periódicas, reduciendo la mortalidad y la estancia hospitalaria en pacientes con infecciones graves por *P. aeruginosa*. El fundamento de este beneficio es la modificación favorable de los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos⁴.

La colistina por vía intravenosa y/o tópica sola o en combinación con rifampicina o imipenem es la única opción disponible en las infecciones por *P. aeruginosa* panresistente, también descritas en este tipo de infecciones, aunque la experiencia clínica es limitada^{170,171}.

Los antimicrobianos con mayor actividad *in vitro* frente a *A. baumannii* son los carbapenems, sulbactam, aminoglucósidos, rifampicina y tigeciclina. Los carbapenems, excepto ertapenem y sulbactam se consideran los antimicrobianos de elección frente a las infecciones graves por *A. baumannii*¹⁶⁶. La sensibilidad de *A. baumannii* a los antimicrobianos es diferente entre países, entre centros y entre áreas de un mismo hospital. En nuestro país el 41% de los aislamientos clínicos de *A. baumannii* son resistentes a carbapenems y la estancia en UCI es un factor de riesgo independiente para ello¹⁶⁶.

Colistina intravenosa, asociada o no a rifampicina es la única opción frente a las infecciones causadas por *A. baumannii* por cepas resistentes a los anteriores fármacos¹⁷². Tigeciclina es activa *in vitro* frente a cepas resistentes a carbapenems, si bien la experiencia clínica es limitada¹⁷².

Finalmente, el desarrollo de multirresistencias ha hecho rescatar fármacos que estaban en el olvido, tales como fosfomicina¹⁷³ con resultados comparables a otros fármacos, por lo que en estos casos vuelven a ser una adecuada opción terapéutica¹⁷⁴.

El fracaso de un tratamiento antibiótico correcto puede deberse al desarrollo de resistencias, sobreinfección o extensión al hueso. Debemos de recordar que los

enfermos hospitalizados y previamente tratados con antibióticos de amplio espectro durante un tiempo prolongado suelen presentar bacterias resistentes.

Tratamiento quirúrgico de la infección

Cuando la infección afecta a planos superficiales el tratamiento local con desbridamiento y limpieza suele ser suficiente. Sin embargo, en presencia de infección grave es necesario realizar un desbridamiento quirúrgico más agresivo. Este tipo de desbridamiento quirúrgico debe hacerse en presencia de abscesos en campos profundos, fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, afectación extensa de partes blandas o el síndrome compartimental¹⁷⁵.

Los objetivos de este tratamiento serían evitar la progresión de la infección, preservar la vida del paciente, la extremidad y la funcionalidad del miembro.

Por todo ello, antes de realizar el desbridamiento debemos valorar la vascularización del pie. En ausencia de isquemia el desbridamiento será amplio para eliminar todo el tejido necrótico presente en un solo tiempo, ya que en ausencia de isquemia la cicatrización se produce rápidamente. Por el contrario, en presencia de isquemia se realizará drenaje de los abscesos y desbridamiento de tejido necrótico, dejando zonas dudosas para eliminarlas posteriormente, si es necesario, una vez realizada la revascularización.

Antes de realizar cualquier incisión debemos tener en cuenta los compartimentos del pie que pueden estar afectados y que pueden implicarse en el desbridamiento. Dada la posibilidad de que sea necesario realizar amputaciones parciales ante el hallazgo de osteomielitis, la incisión inicial nos coincidirá con la incisión necesaria para dicha amputación. De esta manera planificaremos la incisión con vistas al tratamiento posterior que realizaremos para conservar la funcionalidad del pie en la medida de lo posible¹⁷⁶.

Por tanto, antes de entrar en quirófano el paciente debe ser informado del tratamiento al que va a ser sometido y firmar consentimiento que incluya la necesidad de eventuales amputaciones menores o de ampliación del nivel de amputación planificado inicialmente.

Ya en quirófano se realizará una incisión que permita alcanzar el tejido sano proximal y distal a la herida. En profundidad, debemos llegar hasta un plano de fascia o músculo libre de infección. Se explorará la presencia de fístulas y /o cavidades, se drenarán los abscesos presentes y se procederá al desbridamiento, aprovechando para tomar muestras para microbiología y biopsia ósea para anatomía patológica.

Tras el desbridamiento se procederá al lavado con solución salina o con solución antibiótica (aunque no hay estudios concluyentes en PD)¹⁷⁶.

El lavado puede hacerse mediante jeringa con suero o con jet a presión, aislando el miembro con bolsa de lavado para evitar pulverización de microorganismos al exterior¹⁷⁷.

Completado el lavado se planificará el cierre con instrumental limpio que no se haya utilizado en la fase de desbridamiento. Antes del cierre algunos autores utilizan perlas impregnadas en antibiótico (vancomicina, tobramicina o gentamicina)¹⁷⁸ para rellenar el espacio muerto que pueda quedar y permitir la liberación sostenida de antibiótico en zonas de resección de hueso con osteomielitis.

El cierre puede realizarse de forma directa, por segunda intención o directo diferido. El cierre directo no es recomendable en pacientes isquémicos ni en infecciones graves, para poder seguir vigilando el lecho de la herida con las curas. El cierre por segunda intención es el más utilizado; en ausencia de isquemia, el tejido de granulación consigue cubrir el defecto de forma rápida si no existen otras razones que lo impidan (zonas de hiperpresión o deformidades). El cierre directo diferido se realiza aprovechando injertos cutáneos o colgajos musculares. Es el más empleado en los casos con gran pérdida de sustancia para favorecer el alta.

La última alternativa es la amputación¹⁷⁹. Las amputaciones de un dedo o las transmetatarsianas cerradas tras la revascularización permiten una buena funcionalidad del pie. Por el contrario, si existe una gran pérdida de sustancia que impida la funcionalidad del pie, o si existen úlceras que no cicatrizan a pesar de permeabilidad del injerto o en los casos de sepsis que amenaza la vida del paciente, debe plantearse la amputación infracondílea. La amputación supracondílea se reservará para pacientes muy debilitados sin capacidad para deambular¹⁶⁰.

Recomendación

Toda úlcera infectada debe ser desbridada. Si la úlcera es superficial bastará con un pequeño curetaje que elimine restos necróticos y ayude a estimular el crecimiento de los bordes. En los casos de infecciones que afecten a campos más profundos, el desbridamiento debe ser más agresivo e incluir resección de todos los tejidos necróticos e infectados, puesta a plano de abscesos y amputaciones menores.

Tratamiento de la isquemia

Los objetivos principales del tratamiento de la úlcera neuroisquémica del PD son aliviar el dolor isquémico si existe,

cicatrizan las úlceras, prevenir la pérdida de la extremidad, mejorar la función del paciente y la calidad de vida y prolongar la supervivencia, sin amputaciones.

En algunos pacientes que presentan comorbilidades graves o con una posibilidad muy limitada de revascularización satisfactoria, la amputación primaria puede ser el tratamiento más apropiado.

El control de los factores de riesgo cardiovascular es imprescindible en todos los pacientes diabéticos con úlcera, al igual que en todos los pacientes con enfermedad arterial obstructiva de extremidades inferiores (EAOEII). Por ello, un enfoque multidisciplinar es óptimo para el control del dolor, los factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades comórbidas.

Tratamiento médico de la isquemia

La farmacoterapia o cualquier otro tratamiento para la isquemia tiene mayores probabilidades de dar resultados en los pacientes que estaban asintomáticos antes de la aparición de las lesiones del pie, y en los que presentan lesiones superficiales con presiones de perfusión más elevadas.

Puede utilizarse cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa III, si existe claudicación intermitente asociada, siempre que el paciente pueda caminar, lo que depende de la localización de la úlcera y de que disponga de una buena descarga¹⁸⁰.

El ácido acetil salicílico (AAS) y otros fármacos antiagregantes plaquetarios (clopidogrel) son importantes para el tratamiento a largo plazo de la EAOEII para reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos¹⁸¹. Aunque se ha demostrado su efecto beneficioso sobre la permeabilidad de la cirugía revascularizadora y sobre la progresión de la aterosclerosis femoral, no hay evidencia alguna de que estos fármacos mejoren la evolución de la isquemia crítica.

Ni la heparina ni los antagonistas de la vitamina K han demostrado eficacia en el tratamiento de la isquemia crítica y úlceras.

Los prostanoides, fármacos de uso parenteral que impiden la activación plaquetaria y leucocitaria y protegen al endotelio vascular, mejoran la cicatrización de las úlceras isquémicas y reducen el número de amputaciones sin aumentar la supervivencia libre de amputación¹⁸².

Analgesia

El control del dolor es esencial para mejorar la función y la calidad de vida. Lo ideal es que este alivio se consiga mediante la revascularización de la extremidad, pero mientras ésta se lleva a cabo y en aquellos casos en que no es posible, a menudo es necesario el uso de narcóticos.

En función de la intensidad del dolor se administrará la analgesia de forma regular en lugar de a demanda, y se favorecerán medidas higiénico-posturales como la colocación de la extremidad en declive.

Entre los fármacos a utilizar se incluye el paracetamol, metamizol o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, teniendo cuidado en pacientes hipertensos y con insuficiencia renal. A menudo estos fármacos no son suficientes y es necesario el uso de opiodes débiles (tramadol, codeína) o mayores (fentanilo, oxicodona o bupremorfina)¹³³.

Revascularización

La evolución natural hacia la amputación de una úlcera neuroisquémica en el PD hace que esté indicada la revascularización para la salvación de la extremidad. La determinación del mejor método de revascularización se basa en el balance entre el riesgo de una intervención específica y el grado y durabilidad de la mejoría clínica que se espera derivada de ella. Los resultados de la revascularización dependen de la extensión de la enfermedad en el árbol arterial (*inflow*, *outflow* y diámetro y longitud del segmento enfermo), el grado de enfermedad sistémica (comorbilidades que afectan a la esperanza de vida e influyen en la permeabilidad de la técnica de revascularización) y del tipo de procedimiento llevado a cabo. Las conclusiones de los grandes ensayos clínicos deben ser consideradas en el contexto de la situación individual de cada paciente y sin olvidar que los resultados de las técnicas de revascularización dependen de factores tanto anatómicos como clínicos.

La enfermedad aterosclerótica de las arterias distales, asociada a la diabetes, puede encontrarse en combinación con otros territorios proximales o como enfermedad predominante infrapoplítea. Estos pacientes suelen permanecer asintomáticos gracias a una excelente red colateral; cuando presentan clínica de isquemia crítica es que poseen una severa y extensa enfermedad de tres vasos, y solo el 20-30% sufren una lesión focal con un buen *run-off*.

Morfológicamente se caracterizan por una afectación difusa y segmentaria, sobre todo de los vasos tibiales, donde solo el 50% tiene un vaso permeable hasta el pie, generalmente la arteria peronea. Existe una alta prevalencia de oclusiones largas (mayores de 10 cm) y la afectación proximal suele ser mínima a nivel iliaco (1%) y aproximadamente del 10% a nivel del sector femoropoplíteo¹⁸³.

La revascularización mediante cirugía abierta de la enfermedad oclusiva de las arterias distales se realiza principalmente mediante *bypass* con material autólogo (preferentemente vena safena). Por su parte, las técnicas de cirugía endovascular incluyen principalmente la angioplastia transluminal percutánea (ATP), pudiéndose asociar a *stenting*, láser y técnicas de reducción del volumen de la placa. El incremento exponencial del uso de estas técnicas endovasculares, en comparación con la revascularización quirúrgica abierta, se debe principalmente al mayor beneficio respecto al riesgo secundario a los bajos porcentajes de morbilidad y mortalidad asociados a las técnicas percutáneas. Pueden usarse técnicas mixtas (cirugía abierta + endovascular).

Aunque las lesiones específicas estratificadas se van modificando, la morfología de la lesión no queda lo suficientemente especificada en la clasificación de las lesiones del consenso TASC. Las lesiones tipo A representan lesiones con excelentes resultados de tratamiento endovascular; las lesiones tipo B son aquellas que ofrecen resultados suficientemente buenos con métodos endovasculares, lo que convierte a este abordaje como de primera elección, al menos que se requiera una revascularización abierta para otra lesión asociada en la misma área anatómica; en las lesiones tipo C se obtienen resultados a largo plazo superiores con la revascularización abierta y los métodos endovasculares y solo deben utilizarse en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico para la reparación abierta; las lesiones tipo D, por su parte, no han obtenido resultados

Tabla 6 Estratificación morfológica TASC de las lesiones infrapoplíteas

Lesiones tipo A	Lesiones únicas menores de 1 cm en los vasos tibiales o peroneos
Lesiones tipo B	Estenosis focales múltiples de los vasos tibiales o peroneos, cada una inferior a 1 cm de longitud Una o dos estenosis focales, cada una inferior a 1 cm de longitud, en trifurcación tibial Estenosis tibial o peronea corta junto a PTA femoropoplítea
Lesiones tipo C	Estenosis de 1-4 cm de longitud Oclusiones de 1-2 cm de longitud de los vasos tibiales o peroneos Estenosis extensas de la trifurcación tibial
Lesiones tipo D	Oclusiones tibiales o peroneas superiores a 2 cm Enfermedad difusa en los vasos tibiales o peroneos

óptimos de tratamiento con técnicas endovasculares como para considerarlos un tratamiento primario (tabla 6).

Las guías de actuación establecidas en el TASC II¹³³ recomiendan la cirugía endovascular en la enfermedad infrapoplítea para casos de salvamento de la extremidad, que es lo que ocurre en los casos de una infección de una úlcera neuroisquémica. El éxito técnico dependerá de la longitud de la lesión a tratar y del número de vasos tratados, entre otros.

En cuanto al empleo del *stenting* primario en los troncos distales, no tenemos el nivel de evidencia adecuado que lo justifique, siendo la angioplastia la primera estrategia endovascular, con una tasa de salvamento de extremidad a tres años del 91%, un bajo coste y una longitud de lesión mayor que las series de stents¹⁸⁴. Estaría indicado el *stenting* infrapoplíteo en aquellos casos con resultados subóptimos de la PTA (estenosis residual > 50%) y disecciones limitantes de flujo que no mejoran tras dilataciones prolongadas.

En relación con las técnicas quirúrgicas convencionales, el tratamiento de elección es el *bypass* o la amputación primaria. La cirugía revascularizadora femorodistal con vena safena interna se caracteriza por su complejidad técnica y la morbimortalidad asociada (hasta del 18% en algunas series) con una tasa de permeabilidad primaria a 5 años entre el 60-70%, secundaria del 70 y 80% y un salvamento de extremidad entre el 74 y el 85%^{185,186}.

Los resultados a medio plazo en estos pacientes, en los que es posible tratamiento endovascular y cirugía convencional, son similares en ambos grupos en cuanto al tiempo de supervivencia libre de amputación, calidad de vida y mortalidad, por lo que muchos grupos han optado por las técnicas endovasculares. A corto plazo, sin embargo, la cirugía se asocia a una mayor morbilidad y mayor coste sanitario, a expensas de largas estancias hospitalarias y utilización de recursos.

Por lo tanto, en pacientes con una esperanza de vida menor de dos años y con una comorbilidad importante añadida, o en los que no hay vena útil, la angioplastia debe

ser ofrecida como primera opción terapéutica; y en pacientes con expectativa de vida mayor de dos años y buenas condiciones de vida la cirugía ofrece mejores resultados a largo plazo con menor número de reintervenciones¹⁸⁷.

Recomendaciones.

1. La revascularización precoz es el tratamiento óptimo de la isquemia en la úlcera del pie diabético.
2. Los objetivos principales del tratamiento de revascularización en las úlceras del pie diabético son aliviar el dolor isquémico, cicatrizar las úlceras, prevenir la pérdida de la extremidad y mejorar la calidad de vida y la función del paciente.
3. Si se opta por una revascularización endovascular y abierta deben utilizarse técnicas endovasculares.

Descarga

Los dos componentes fundamentales de las úlceras en el PD son la neuropatía y el aumento de presión local. Por tanto, es necesario que una vez eliminada la infección de la úlcera intentemos disminuir la presión en la zona para conseguir la cicatrización y evitar recidivas.

La descarga se puede conseguir mediante férulas (férulas de contacto total o calzado moldeado a medida), mediante calzado (modificaciones en el zapato, plantillas, ortesis, calcetines), mediante cirugía (alargamiento del tendón de Aquiles, inyecciones de silicona, eliminación de callosidades, cirugía ósea—resección de la cabeza de los metatarsales, osteotomías, artroplastias, ostectomías, exostectomía, fijaciones externas—)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

También puede usarse silla de ruedas, andadores, fieltros de descarga plantar, cerclajes al nivel de la rodilla o de la articulación del tobillo, incluso el reposo en cama supone una descarga.

La forma más sencilla y barata de eliminar la presión en una determinada zona es la eliminación de callosidades, y sin embargo no hay ningún estudio que se haya diseñado con este método¹⁸⁸.

Las férulas de contacto total han demostrado ser el mejor método para disminuir la presión. La guía NICE concluye que no hay diferencia significativa entre el uso de la férula de contacto total, las férulas no fijas y el zapato de apoyo posterior¹⁹¹. Lo que cabe destacar de este tipo de descarga frente a otros dispositivos no fijos es la adhesión al tratamiento, que depende en gran medida de la posibilidad que tenga el paciente de modificar el dispositivo de descarga (a mayor posibilidad de modificarlo, menos lo usará), de la capacidad para realizar su vida cotidiana y de la estabilidad para la marcha que perciba utilizando el dispositivo¹⁹². Por tanto, cualquier dispositivo que utilice el paciente, si lo usa de forma continua, será eficaz en aliviar la presión.

La disminución de la presión plantar en el antepié se consigue mediante zapatos de apoyo posterior, plantillas diseñadas específicamente para el paciente con descarga en la zona de la úlcera o modificaciones exteriores del zapato (suela en mecedora). Los materiales y el diseño de las plantillas son muy variables, por lo que no es posible comparar resultados en las revisiones hechas sobre el tema. Cualquier dispositivo que utilicemos para descargar debe llevar asociado un estudio biomecánico del pie. De esta forma, no

trasladaremos la carga que aliviarnos a otra zona, en donde la sobrecarga pueda provocar una nueva úlcera¹⁹³.

Por tanto, es necesario que un profesional realice una valoración clínica del paciente y adapte las necesidades clínicas a las posibilidades técnicas, evaluando en cada caso diferentes aspectos (neuropatía, rango de movilidad articular, deformidades y amputaciones parciales). Se debe elegir el tipo de calzado con las modificaciones necesarias y los materiales que mejor se adapten a la necesidad de cada paciente. Por tanto, puede ser el cirujano vascular, el enfermero, el podólogo o el médico de familia quien detecte el pie de riesgo, pero ha de ser un rehabilitador, podólogo o técnico ortopédico quien diseñe y adapte el tratamiento más adecuado¹⁹⁴.

Recomendación

La descarga es necesaria para conseguir el cierre de la úlcera. Se debe aplicar el dispositivo que mejor se adapte al paciente y que permita seguir realizando las curas adecuadas, siempre implicando al paciente en el cumplimiento estricto del uso de la descarga.

Estrategias terapéuticas locales

Desbridamiento

El desbridamiento es una parte esencial de las estrategias terapéuticas locales (ETL) en una úlcera. En los casos de úlceras agudas para retirar restos de tejido necrótico e infectado y en el caso de las infecciones crónicas para estimular y promover la cicatrización.

Curas

En caso de úlceras isquémicas o infectadas se recomienda una cura seca para reducir la posibilidad de progresión de la infección y la necrosis, aunque también retrase la cicatrización. Una vez tratada la infección y la isquemia y la úlcera esté limpia, se recomienda una cura húmeda. Se recomienda utilizar apósitos para cubrir la herida y prevenir sobreinfección, si bien no existe evidencia en cuanto al uso de uno sobre otro, por lo se recomienda el uso del apósito que tenga el coste más bajo dentro de las indicaciones clínicas de uso del mismo, la experiencia del profesional que lo use y las preferencias del paciente.

Factores de crecimiento

Solo el G-CSF ha demostrado efectos positivos sin que exista evidencia clínica de efectividad en lo que se refiere a PDGF, EGF y TGF-beta.

En cualquier caso el grupo de revisión de NICE recomienda que el G-CSF debería aplicarse exclusivamente a heridas que estuvieran estabilizadas y sin signos de infección moderada o severa, por lo que no se debería utilizar en paciente hospitalizados, sino en los pacientes ya remitidos a Atención Primaria. Por tanto, su uso hospitalario quedaría limitado a pacientes que participen en ensayos clínicos.

Oxigenoterapia hiperbárica

Varios estudios retrospectivos y descripción de casos abogan por el de uso de oxigenoterapia hiperbárica^{165,195-197}, aun-

que no es hasta la última década cuando se realizan estudios prospectivos¹⁹⁸, demostrando beneficios tanto a nivel individual como en un metaanálisis que concluye en una clara mejoría en la reducción de amputaciones mayores. Debido a problemas metodológicos en alguno de los estudios, a la dificultad de acceso al tratamiento en la mayoría de nuestros centros y a su coste, junto con la no demostrada eficacia en el tratamiento de las fascitis necrotizantes^{199,200}, y la falta de estudios de coste-efectividad, hacen de la consideración de esta terapia una decisión individual en cada caso, hasta que se realice un ensayo prospectivo y aleatorizado que valide dicha actuación en estos enfermos^{165,201}, no aconsejándose su uso de forma sistemática.

Sustitutos cutáneos

Tanto el Dermagraft como el Graftskin han demostrado efectos positivos en el cierre de la úlcera (50%) y en disminuir el tiempo de cicatrización, pero sin disminuir el riesgo de amputación. Sin embargo, dada la baja calidad de la evidencia, la falta de evidencia sobre prevención de amputaciones u otras intervenciones quirúrgicas y su alto coste, recomiendan no ofrecer dicho tratamiento para pacientes hospitalizados excepto que formen parte de un ensayo clínico.

Terapia de presión negativa

Aunque con evidencia de baja calidad, los estudios han demostrado efectos positivos en reducir el número de amputaciones. Falta por realizar estudios económicos a largo plazo para determinar el coste-efectividad de la terapia.

Otras terapias locales

No existe evidencia de efectividad y, por tanto, no se recomienda ofrecer como terapia adyuvante a los pacientes hospitalizados, salvo que se incluyan en un ensayo clínico los siguientes tratamientos: estimulación eléctrica, gel de plasma autólogo rico en plaquetas, regenerador de matriz tisular y dalteparina^{191,202}.

Antibioticoterapia tópica

Aunque clásicamente se han utilizado agentes como neomicina, polimixina, gentamicina y mupirocina de forma tópica, no existen estudios de calidad que apoyen el uso de estos antibióticos de forma tópica en lo que se refiere a cicatrización de la herida o disminución del número de amputaciones^{203,204}. Sin embargo, en pies isquémicos sin posibilidad de revascularización y en caso de bacterias multirresistentes podrían usarse, ya que en la úlcera alcanza una mayor concentración que por vía sistémica²⁰⁵.

Recomendación. No se ha demostrado claro beneficio en cuanto al uso de un apósito determinado. La terapia por vacío y la oxigenoterapia hiperbárica parecen relacionarse con menor número de amputaciones, pero no deben indicarse de forma sistemática.

Tratamiento no antibiótico en infecciones graves

Entre los tratamientos no antibióticos propuestos en la literatura cabe destacar por su importancia en la evolución clínica e impacto en su pronóstico, y en especial en los pacientes más graves, el uso de los factores estimulantes

de colonias (G-CSF)^{165,206-212}, el tratamiento con inmunoglobulinas y finalmente los paquetes de medidas aplicadas en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico promovidas por la *Surviving Sepsis Campaign*.

Basados en el hecho documentado de la mejoría de la función de los neutrófilos *in vitro*²¹³, se han realizado 5 ensayos clínicos para valorar la eficacia del uso de G-CSF en estos pacientes²⁰⁶⁻²¹¹, no demostrándose beneficios de forma particular en cada uno de ellos en sus diversos *end points*. Sin embargo, un metaanálisis realizado con el conjunto de los estudios, si bien no corroboró su influencia en el acortamiento del tiempo de resolución de la infección, sí demostró una menor incidencia de amputaciones y de otros procedimientos quirúrgicos^{165,212}.

Después de los resultados publicados por un grupo europeo de un ensayo clínico doble ciego, del uso de inmunoglobulinas en el shock tóxico estreptocócico, en el que se objetivó una clara disminución de una forma estadísticamente significativa en la mortalidad basada en el bloqueo de los superantígenos, su uso debe considerarse siempre en aquellos casos que corra peligro la vida^{214,215}.

Finalmente, no debemos olvidar la importancia del cumplimiento de los paquetes de medidas terapéuticas basadas en la obtención de una serie de objetivos en las 6 primeras horas de evolución en aquellos pacientes que se encuentren en situación de sepsis severa y shock séptico ideadas por la *Surviving Sepsis Campaign*²¹⁶, que si bien exceden el propósito de este consenso, sí deben ser tenidas en cuenta en el manejo de los pacientes con infecciones graves de PD.

Vías de actuación

El tratamiento óptimo de las infecciones del PD requiere a un mismo tiempo celeridad en la valoración del paciente y adecuación de ésta al profesional más adecuado del sistema sanitario que aúne la disponibilidad y el *expertise* suficientes. El diseño de un algoritmo de actuación resulta de especial importancia en el manejo práctico de estos pacientes, que incluye a especialistas de referencia (internista, infectólogo, endocrinólogo, ortopeda, cirujano general, cirujano vascular, microbiólogo, rehabilitador), en estrecha relación con profesionales de podología y Atención Primaria, tanto personal médico como de enfermería (fig. 6).

El primer paso ante la sospecha de infección de PD es su confirmación diagnóstica, que se establece por los criterios clínicos de la clasificación clínica y que distingue entre los distintos grados de infección y la ausencia de ésta. A continuación, esto es, ante una infección clínicamente confirmada, debe establecerse su gravedad, de nuevo por medio de los criterios clínicos referidos. De especial importancia en este punto resulta identificar aquellos pacientes que precisan ser derivados de forma inmediata a un centro hospitalario para recibir antibioticoterapia parenteral de amplio espectro y/o una eventual valoración quirúrgica.

La clasificación distingue entre infecciones leves, moderadas-leves, moderadas-graves y graves, y mientras que las dos primeras son abordables ambulatoriamente, las dos últimas requieren una atención inmediata del paciente en el hospital. De todas las infecciones aquellas que plantean más dudas respecto a su manejo y a la posibilidad de ser tratadas ambulatoriamente son las infecciones moderadas.

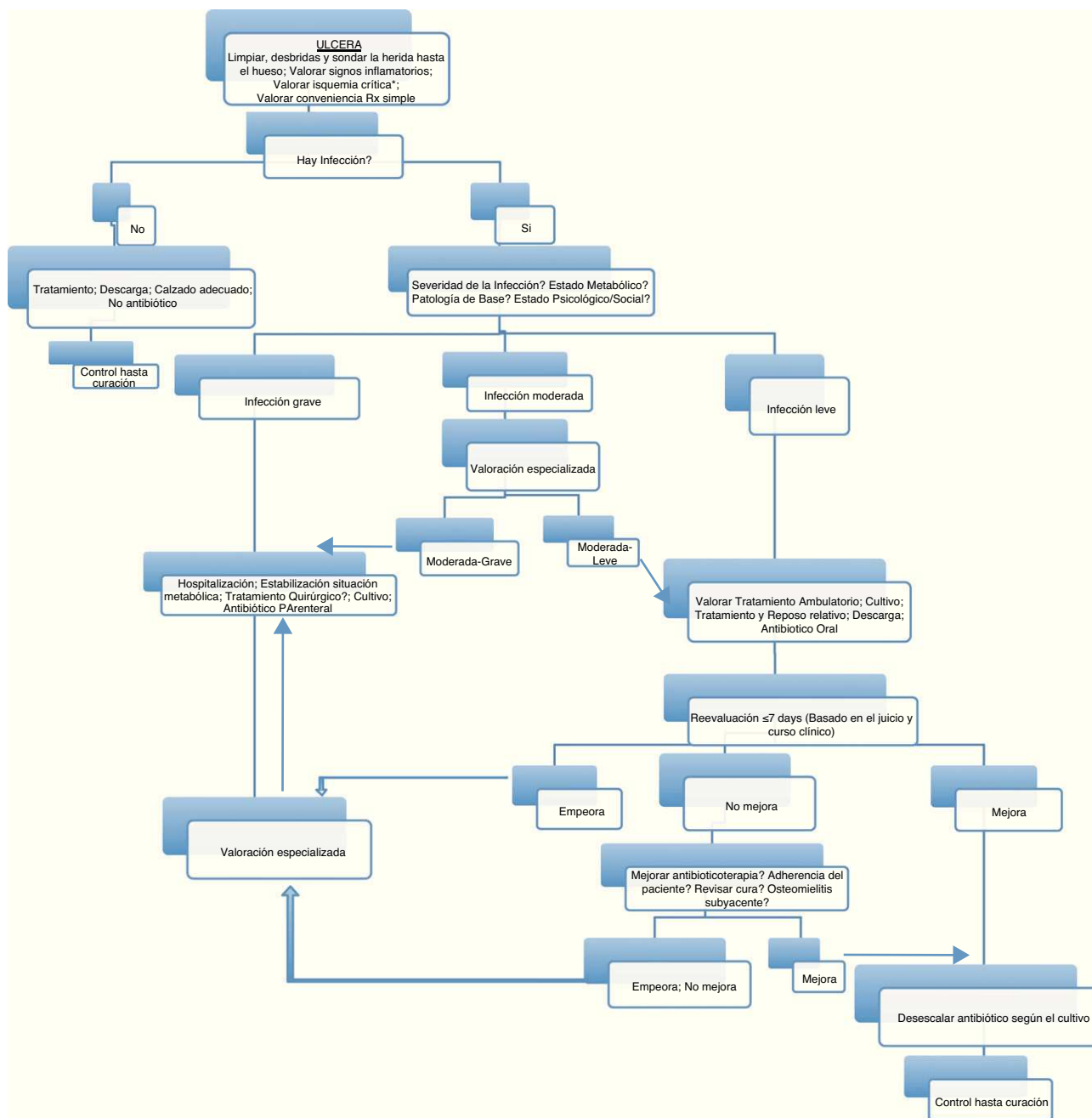


Figura 6 Vía de actuación en la úlcera del pie diabético.

Las infecciones moderadas incluyen un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde aquellas francamente próximas a una infección leve a aquellas otras que pueden poner en riesgo la extremidad del paciente, por lo que se han subdividido las moderadas en moderadas-leves y moderadas-graves, y deben ser evaluadas por especialistas.

De forma genérica debe considerarse la hospitalización cuando hay signos de toxicidad sistémica (fiebre, leucocitosis), inestabilidad metabólica (hipoglucemia severa, acidosis), infección de planos profundos o rápidamente progresiva), necrosis extensa, isquemia crítica, necesidad de un abordaje diagnóstico o terapéutico urgente, o en aquellos casos en que el paciente no puede cuidar de sí mismo

o carece de un soporte social adecuado. Los criterios de la clasificación, por consiguiente, añadan factores locales del pie, repercusión sistémica en el paciente y otros aspectos médicos, psicológicos y sociales.

Criterios de derivación

Aquellos pacientes con úlcera de PD en los que exista sospecha o certeza de la existencia de situaciones que puedan comprometer la extremidad y no puedan ser resueltas en Atención Primaria, deben ser evaluados y en su caso tratados idealmente en Unidades de pie diabético y, si no existen, en

Tabla 7 Criterios de derivación del pie diabético**Derivación normal**

Úlcera neuropática no infectada
 Úlcera neuropática con infección leve

Derivación preferente

Úlcera neuroisquémica (o sospecha) sin dolor en reposo o dolor que cede con analgésicos menores
 Sospecha o evidencia de osteomielitis
 Úlcera que no cicatriza tras dos meses de medidas adecuadas (curas, descargas, desbridamiento)
 Infección leve que no mejora tras 7 días de tratamiento adecuado

Derivación urgente

Úlcera neuroisquémica (o sospecha) con dolor en reposo que no cede con analgésicos menores
 Sospecha o evidencia de infección moderada-leve, moderada-grave o grave

atención especializada. En general, en los casos de infección moderada-leve, moderada-grave, grave o si existe isquemia (tabla 7).

Unidades de pie diabético

La diabetes mellitus, con una prevalencia del 10-15% de la población²¹⁷, es la causa más frecuente de amputación de las extremidades inferiores. Mediante la identificación y educación de los pacientes de riesgo y la detección precoz y tratamiento adecuado de las complicaciones se puede disminuir la tasa de amputaciones en un 80%²¹⁸, e incrementar la cicatrización de las úlceras en un 70-85%²¹⁹.

Para la aplicación de una buena prevención y tratamiento es necesario el conocimiento de la fisiopatología de la úlcera del PD, del «camino a la amputación». La úlcera es la precursora de más del 85% de las amputaciones¹⁸. Cuanto más tiempo permanezca abierta la úlcera, más probable es que se infecte, siendo la infección el «golpe de gracia» que conduce a la amputación²²⁰.

Una organización efectiva requiere sistemas y guías para educación, *screening*, reducción del riesgo, tratamiento y evaluación de resultados. Las variaciones locales en recursos y personal determinarán la forma en que se aplica. De forma ideal, debe incluir:

1. Educación de los pacientes, cuidadores y personal sanitario en hospitales y Atención Primaria.
2. Sistema de detección de pacientes de riesgo, con examen periódico de los pacientes.
3. Tratamiento rápido y efectivo.
4. Estructura para cubrir las necesidades de los pacientes crónicos.

Las Unidades de PD deben englobar todo el proceso del pie de un diabético desde que es diagnosticado. Incluye el *screening* de todo diabético y sobre todo de aquellos con pie de alto riesgo, sobre todo mediante educación y calzado adecuado, el tratamiento de las lesiones triviales del pie, como la resección de callos, patologías ungueales y limpieza

de ampollas, y por último la actuación ante la aparición de una úlcera.

Pero el *screening* y el manejo de las lesiones triviales del PD se escapa al objetivo de estas guías, por lo que nos centraremos en las unidades para prevención de la amputación a partir de la aparición de una úlcera.

Existiendo muchos modelos de unidades, lo prioritario es el tratamiento de la infección y la revascularización para conseguir la cicatrización de la úlcera, sin olvidar la cura de la úlcera, la descarga del pie y el control metabólico y prevención cardiovascular de los pacientes.

Las habilidades que requiere el equipo según las guías DRAFT (*Diabetic Rapid Response Acute Foot Team*) son: valoración de la úlcera y gradación de la infección y/o isquemia en ella; adecuada toma de muestras y cultivos microbiológicos; valoración vascular hemodinámica y anatómica y revascularización abierta y endovascular si procede; valoración neurológica; desbridamiento y amputaciones; iniciar y modificar en función de la lesión, el paciente y el cultivo el tratamiento antibiótico apropiado; y monitorización postoperatoria apropiada para reducir el riesgo de reulceración y reinfección²²¹.

Las recomendaciones generales para una unidad para el tratamiento del PD complicado, es decir, aquellos con úlcera o pérdida de la continuidad de la piel del pie, inflamación o edema de alguna parte del pie o algún signo de infección, fractura o luxación del pie sin historia de traumatismo significativo, dolor inexplicable del pie, o gangrena de parte o de todo el pie son¹²⁹:

1. Cada área sanitaria debe tener una guía de cuidados para los pacientes con PD complicado.
2. Un equipo multidisciplinario debe tratar a los pacientes con PD complicado.
3. El equipo multidisciplinario debe estar compuesto por profesionales de la salud con las habilidades especializadas y competencias necesarias para asistir a los pacientes con PD complicado.
4. El equipo multidisciplinario puede variar en función de las características de cada área, pero debe incluir un cirujano vascular con habilidades diagnósticas y terapéuticas de revascularización abierta y endovascular y un cirujano general, un internista o un especialista en enfermedades infecciosas, un endocrino, un podólogo y/o personal de enfermería con conocimiento del cuidado de las lesiones del pie diabético. El equipo debe tener acceso a servicios y especialistas que permitan llevar a cabo los cuidados necesarios en estos pacientes.
5. El equipo multidisciplinario de cuidados del pie debe:
 - a) valorar y tratar la diabetes del paciente, lo que debe incluir intervenciones para minimizar el riesgo cardiovascular, tratar la insuficiencia renal o anemia que pueda presentar;
 - b) valorar, revisar y evaluar la respuesta inicial del paciente al tratamiento médico, quirúrgico y de la diabetes;
 - c) valorar el pie y determinar la necesidad de cuidados especiales de la herida, desbridamiento, descarga y otras intervenciones quirúrgicas;
 - d) valorar el dolor del paciente y determinar la necesidad de su tratamiento e incluso remisión a la unidad del dolor;
 - e) realizar una valoración vascular y una revascularización si es necesario;
 - f) revisar el tratamiento de la

infección; g) determinar la necesidad de intervenciones para prevenir el desarrollo de contracturas del tendón de Aquiles y otras deformidades del pie; h) valoración y tratamiento ortopédico para facilitar la cicatrización y prevenir las recurrencias; i) acceso a fisioterapia; y j) planificar el alta, lo que debe incluir asegurar la valoración y cuidado del paciente en Atención Primaria y seguimiento por especialistas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Coordinadores: Francisco Lozano y Albert Clara (SEACV). Integrantes del *comité ad hoc*: Diego Alcalá (AEC); Albert Clará, José Ignacio Blanes, Esther Doiz, Rocío Merino, Francisco Lozano (SEACV); Juan González del Castillo (SEMES); José Barberán (SEMI); Rafael Zaragoza (SEMICYUC) y José Elías García Sánchez (SEQ).

Bibliografía

- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50:18–25.
- Marinel, lo J, Blanes JI, Escudero JR, Ibañez V, Rodríguez J. Consenso de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar sobre pie diabético. *Angiología*. 1997;49:193–230.
- March García JR. Secciones y grupos de trabajos de la SEACV. En: Historia de la SEACV (50° aniversario: 1959-2009). Sociedad Española de Angiología y Cirugía vascular. Barcelona: Ed. Glosa SA; 2010. p. 131–42.
- Asociación Española de Cirujanos (AEC); Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar (SEACV); Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie diabético. *Rev Esp Quimioterap*. 2007;20:77–92.
- Lozano Sánchez FS. Estado actual de las infecciones en el pie diabético. *Cir Esp*. 2002;72:33–9.
- Centers for Disease Control. Diabetes. A serious health problem. At-A-Glance 2000. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2000.
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:54–19.
- Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 3:C11–4.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
- Palumbo PJ, Melton LJ. Peripheral vascular disease and diabetes. *Diabetes in America*. Data Compiled 1984 (NIH publ. no. 85-1468). Washington, DC: US Government Printing Office; 1985. p. 1.
- Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. En: Harris MI, Cowie C, Stern MP, editores. *Diabetes in America* (NIH publ. no. 95-1468). 2nd ed. Washington DC: US Government Printing Office; 1995.
- Frykberg RG, Habershaw GM, Chrzan JS. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. En: Veves A, editor. *Contemporary Endocrinology: Clinical Management of Diabetic Neuropathy*. Totowa, NJ: Humana Press; 1998. p. 273.
- Moss SE, Klein R, Klein B. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med*. 1992;152:610–6.
- Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM. Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21:1071–5.
- Pecoraro RE, Reiber G, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990;13:513–21.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care*. 1999;22:1354–60.
- US Department of Health and Human Services. *Diabetes Surveillance, 1997*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1997.
- American Diabetes Association. *Diabetes Facts and Figures*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2000.
- American Diabetes Association. *Diabetes 1996 Vital Statistics*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 1996.
- Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenstrom A. Long term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop*. 1998;350:149–58.
- American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US 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 [Abstract]. En: 59th Annual Meeting of the American Diabetes Association. 1999.
- Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg*. 2000;39:s1–60.
- Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008;51:1826–34.
- Aragón-Sánchez J, García-Rojas A, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Maynar-Moliner M, Rabellino M, et al. Epidemiology of diabetes-related lower extremity amputations in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86:6–8.
- Mundet X, Pou A, Piquer N, Sanmartin MI, Tarruella M, Gimbert R, et al. Prevalence and incidence of chronic complications and mortality in a cohort of type 2 diabetic patients in Spain. *Prim Care Diabetes*. 2008;2:135–40.
- Faris I. Mechanisms for the development of foot lesions. En: Faris I, editor. *The management of the Diabetic Foot*. 2nd ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1991. p. 5–8.
- Boulton AJM. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. *Foot (Edinb)*. 1992;2:67–72.
- Young MJ, Boulton AJM, Williams DRR, McLeod AF, Sonksen PH. A multi-centre study of the prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK diabetic clinics. *Diabetologia*. 1993;36:150–4.
- Feibel JH. Neurologic complications of diabetes in the lower extremities. En: Sammarco GJ, editor. *The foot in diabetes*. 1st ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1991. p. 92–105.
- Edmonds ME. The neuropathic foot in diabetes. Part I: Blood flow. *Diabet Med*. 1986;3:111–5.
- Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabet Med*. 1995;12:298–301.
- Purewal TS, Goss DE, Watkins PJ, Edmonds ME. Lower limb pressure in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995;18:377–81.

34. Baumhauer JF, O'Keefe RJ, Schon LC, Pinzur MS. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in charcot arthropathy: An immunohistochemical study. *Foot Ankle Int.* 2006;27:797-800.
35. Edmonds ME. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. En: Connor H, Boulton AJM, Ward JD, editores. *The foot in diabetes*. 1st ed. Chichester: Wiley & Sons; 1987. p. 121-33.
36. Thomson F, Veves A, Ashe H, Knowles EA, Gem J, Walker MG, et al. A team approach to diabetic foot care: the Manchester experience. *Foot (Edinb)*. 1991;1:75-82.
37. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med.* 1986;3:335-7.
38. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study. *Am J Med.* 1990;88:376-81.
39. Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 1995;21:375-84.
40. Logerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N Engl J Med.* 1984;311:1615-9.
41. Jennings PE, Barnett AH. New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy. *Diabetic Med.* 1988;5:111-7.
42. Murray HJ, Boulton AJ. The pathophysiology of diabetic foot ulceration. *Clin Podiatr Med Surg.* 1995;12:1-17.
43. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenström A, Agardh CD. Wound classification is more important than site of ulceration in the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetic Med.* 1989;6:526-30.
44. McIntyre KE. Control of infection in the diabetic foot: the role of microbiology, immunopathy antibiotics and guillotine amputation. *J Vasc Surg.* 1987;5:787-91.
45. Brand PW. Repetitive stress in the development of diabetic foot ulcers. En: Levin ME, O'Neal LW, editores. *The diabetic foot*. 4th ed. St Louis: Mosby; 1988. p. 83-90.
46. Caputo GM. Infection: Investigation and management. En: Boulton ME, Connor H, Cavanagh PR, editores. *The foot in diabetes*. 2nd ed. Chichester: Wiley & Sons; 1994. p. 203-10.
47. Lipski BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;39:885-910.
48. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2819-28.
49. Yates CJ, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, et al. Wound chronicity, inpatient care and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009;32:1907-9.
50. Alcalá Martínez-Gómez D, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:317-21.
51. Umadevi S, Kumar S, Joseph NM, Easow JM, Kandhakumari G, Srirangaraj S, et al. Microbiological Study of Diabetic Foot Infections. *Indian J Medical Specialities IJMS.* 2011;2:12-7.
52. Singh SK, Gupta K, Tiwari S, Shahi SK, Kumar S, Kumar A, et al. Detecting aerobic bacterial diversity in patients with diabetic foot wounds using ERIC-PCR: a preliminary communication. *Int J Low Extrem Wounds.* 2009;8:203-8.
53. Dowd SE, Sun Y, Secor PR, Rhoads DD, Wolcott BM, James GA, et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol.* 2008;8:43.
54. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis.* 2009;48:888-93.
55. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* 2008;34:87-95.
56. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis.* 2006;42:57-62.
57. Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect.* 2007;54:439-45.
58. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V. A clinic-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care.* 2006;8:1727-32.
59. Sotto A, Richard J-L, Jourdan N, Combescure C, Bouziges N, Lavigne J-P. Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30): Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2007;30:2051-6.
60. Sotto A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Schuldiner S, Bouziges N, et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia.* 2010;53:2249-55.
61. Joseph WS, Lipsky BA. Medical therapy of diabetic foot infections. *J Vasc Surg.* 2010;52(3 Suppl):675-715.
62. Sotto A, Lina G, Richard JL, Combescure C, Bourg G, Vidal L, et al. Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care.* 2008;31:2318-24.
63. Podbielska A, Galkowska H, Stelmach E, Mlynarczyk G, Olszewski WL. Slime production by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from patients with diabetic foot ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58:321-4.
64. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs.* 2010;70:1785-97.
65. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med.* 2003;20:159-61.
66. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications.* 2008;22:77-82.
67. Appleman MD, Citron DM. Efficacy of vancomycin and daptomycin against *Staphylococcus aureus* isolates collected over 29 years. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66:441-4.
68. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:193-200.
69. Galkowska H, Podbielska A, Olszewski WL, Stelmach E, Luczak M, Rosinski G, et al. Epidemiology and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in patients with diabetic foot ulcers: focus on the differences between species isolated from individuals with ischemic vs. neuropathic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:187-93.
70. Altrichter Loan C, Legout L, Assal M, Rohner P, Hoffmeyer P, Bernard L. Infections sévères à *Streptococcus agalactiae* du pied diabétique. Rôle délétère du *Streptococcus agalactiae*? *Presse Med.* 2005;34:491-4.
71. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective,

- randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005;366:1695–703.
72. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeenan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer bio-film infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One*. 2008;3:e3326. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0003326>
 73. Murugan S, Bakkiya Lakshmi R, Uma Devi P, Mani KR. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Metallo β Lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* in Diabetic Foot Infection. *Int J Microbiol Res*. 2010;1:123–8.
 74. Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9:2.
 75. Varaiya AY, Dogra JD, Kulkarni MH, Bhalekar PN. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic foot infections. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51:370–2.
 76. Mlinariæ -Missoni E, Kalenæ S, Milán V, de Syo D, Belicza M, Vaziæ-Babiæ V. *Candida* infections in diabetic foot ulcers. *Diabetologia Croatica*. 2005;34:29–35.
 77. Nair S, Peter S, Sasidharan A, Sistla S, Kochugovindan AK. Incidence of mycotic infections in diabetic foot tissue. *J Cult Collect*. 2006-2007;5:85–9. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf/cc06012>
 78. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop*. 1975;112:89–100.
 79. Meggitt B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med*. 1976;16:227–32.
 80. Wagner F. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic an dysvascular foot problems. *Instr Course Lect*. 1979;28:143–65.
 81. Margolis DJ, Taylor LA, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers. The association of wound size, wound duration and wound grade on healing. *Diabetes Care*. 2002;25:1835–9.
 82. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21:855–9.
 83. Brodsky JW. Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot. *Instr Course Lect*. 1993;42:21–39.
 84. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35:528–31.
 85. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. *Diabetes Care*. 1996;21:855–9.
 86. MacFarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of the diabetic foot ulcers: The S(AD) SAD System. *The diabetic foot*. 1999;2:123–31.
 87. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot (CD-ROM). Brussels: International Diabetes Foundation; 2003.
 88. Beckert S, Witte M, Wicke C, Konigsrainer A, Coerper S. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1.000 patients. *Diabetes Care*. 2006;29:988–92.
 89. Strauss MB, Aksenov IV. Evaluation of diabetic wound classifications and a new wound score. *Clin Orth Rel Res*. 2005;439:79–86.
 90. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: Evaluation and management. En: Remington JS, Swartz MN, editores. *Current clinical topics in infectious diseases*. Cambridge (USA): Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 1–22.
 91. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(S2):S104–14.
 92. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis*. 2007;44:562.
 93. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1288–93.
 94. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31 Pt 2:S1–296.
 95. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thorisdóttir AS, Gunnarsson GB, Ríkardóttir H, Kristjánsson M, et al. Risk factor for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1416–22.
 96. Martínez Gómez DA. *Cuidados del pie diabético*. 2ª ed. Madrid: Ed. Aran; 2005. p. 457.
 97. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage*. 1999;45:23–40.
 98. Breidenbach WC, Trager S. Quantitative culture technique and infection in complex wounds of the extremities closed with free flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1995;95:860–5.
 99. Bowler PG. The 105 bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage*. 2003;49:44–53.
 100. Trengrove NJ, Stacey MC, McGeachie D, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care*. 1996;5:277–80.
 101. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:185–206.
 102. SPILF. Management of diabetic foot infections. *Med Mal Infect*. 2007;37:14–25.
 103. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2000;17:814–5.
 104. Ratliff C, Rodeheaver G. Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds. *Wounds*. 2002;14:329–33.
 105. Embil JM, Trepman E. Microbiological evaluation of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:63–5.
 106. Sapico FL. Foot Infections in the Diabetic: A review of microbiologic aspects. *Phil J Microbiol Infect Dis*. 1985;14:52–4.
 107. Chakraborti C, Le C, Yanofsky A. Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds. *J Hosp Med*. 2010;5:415–20.
 108. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:579–86.
 109. Fisher TK, Wolcott R, Wolk DM, Bharara M, Kimbriel HR, Armstrong DG. Diabetic foot infections: A need for innovative assessments. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010;9:31–6.
 110. Barberán J. Infecciones en el pie diabético: importancia de las resistencias bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:315–6.
 111. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*. 1997;77:637–50.
 112. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C, DASIDU Steering Group. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23:341–7.
 113. Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes*. 2011;2:24–32.
 114. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S68–77.
 115. Dinh T, Snyder G, Veves A. Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010;9:24–30.

116. Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21:828–32.
117. Leon C, et al., Grupo de trabajo de sepsis. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31:375–87.
118. Sierra R, Freire MD. Identificación del paciente con sepsis, sepsis grave y shock séptico. En: Garnacho Moreno J, editor. *Manual práctico de sepsis grave y shock séptico*. 2008. Madrid. ISBN:978-84-612-7592-2.
119. Jones AE, Flechita JF, Brown MD, Balle JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50:34–41.
120. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care*. 2007;11:R92.
121. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1855–7.
122. Puchades Gimeno F, Valero Domenech A, Zaragoza Crespo R, Biomarcadores en sepsis. En: Borges M, Ferrer R, Zaragoza R, editors. *Libro blanco 2010. Actualizaciones en sepsis en el paciente crítico*, 1. Barcelona: Ed. Edikamed; 2011. p. 21–35.
123. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: A Systematic Review and meta-Analysis. *Infection*. 2009;37:49–507.
124. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al., PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463–74.
125. Berend AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S145–61.
126. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995;273:721–3.
127. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:945.
128. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care*. 2007;30:270–4.
129. NICE Guideline, 2010. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Draft scope for consultation. [20/9/2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder>.
130. Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR Imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:747–59.
131. Tan PL. The J. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change. *Br J Radiol*. 2007;80:939–48.
132. Powlson AS, Coll AP. The treatment of diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 3:iii3–9.
133. TASC II. Inter-society consensus for the management of peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33, s 1 (s5a-s67a).
134. Raymakers JT, Houben AJ, Van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med*. 2001;18:229–34.
135. Levin ME. Management of the diabetic foot: Preventing amputation. *South Med J*. 2002;95:10–20.
136. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005;366:1725–35.
137. Mensa J, Barberan J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:234–58.
138. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089–94.
139. Herránz A, Barberán J, Gomis M, Alguacil M, Pastor JR. Cefotaxima en el tratamiento de las osteomyelitis en el pie del diabético. *An Med Intern*. 1991;8:273–80.
140. Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: A randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis*. 2004;38:17–24.
141. Zeilemaker AM, Veldkamp KE, Van Kraaij MG, Hoyneck van Papendrecht AA, Diepersloot RJ. Piperacillin/tazobactam therapy for diabetic foot infection. *Foot Ankle Int*. 1998;19:169–72.
142. Edmonds M. The treatment of diabetic foot infections: focus on ertapenem. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:949–63.
143. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:240–5.
144. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res*. 2010;15:554–63.
145. Ellis-Grosse EJ, 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:S341–53.
146. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis*. 2007;7:29.
147. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections the potential role of daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:107–17.
148. Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:255–60.
149. Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spindel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1252–7.
150. Johnson K, Lamp KC, Friedrich LV. Retrospective review of the use of daptomycin for diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2009;18:396–400.
151. Majcher-Peszynska J, Haase G, SaB M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1093–100.
152. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of Linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:775–80.

153. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodono Y, et al. Higher Linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:179–81.
154. Calvo J, Martínez L. Mecanismo de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:44–52.
155. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:398–402.
156. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1330–6.
157. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657–86.
158. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potencial of ertapenem. *J Antimicrob Agents*. 2003;52:331–44.
159. Shklyar A, Miller EB, Landau Z. Efficacy of Ertapenem for Secondary Treatment of Diabetic Foot Infections. *Wounds*. 2010;22:158–60.
160. Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg*. 2010;51:476–86.
161. Candel González FJ, Alramadán M, Matesanz M, et al. Infections in diabetic foot ulcers. *Eur J Intern Med*. 2003;14:341–3.
162. Pathare NA, Bal A, Talvalkar GV, Antani DU. Diabetic foot infections: A study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol*. 1998;41:437–41.
163. Hartmann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: Risk factors and impact. *Diabet Med*. 2004;21:710–5.
164. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:1293–305.
165. Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs*. 2007;67:195–214.
166. Cisneros JM, Martínez L, Zaragoza R. Multiresistencia en la UCI. En *Microbiología aplicada al Paciente crítico*. En: Zaragoza R, Gimeno C, Pemán J, Salavert M, editores. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Madrid: Ed Panamericana; 2007.
167. Lodise Jr TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:357–63.
168. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006;40:219–23.
169. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med*. 2008;36:1089–96.
170. Tascini C, Gemignani G, Palumbo F, Leonildi A, Tedeschi A, Lambelet P, et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis. *J Chemother*. 2006;18:648–51.
171. Tascini C, Menichetti F, Gemignani G, Palumbo F, Leonildi A, Tedeschi A, et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy in combination with rifampin and imipenem in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infection with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006;5:213–6.
172. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 2:S50–4.
173. Stengel D, Gorzer E, Schintler M, Legat FJ, Amann W, Pieber T, et al. Second-line treatment of limb-threatening diabetic foot infections with intravenous fosfomycin. *J Chemother*. 2005;17:527–35.
174. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37:415–9.
175. Bevilacqua N, Rogers L, Armstrong D. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S81–3.
176. Fisher T, Scimeca C, Bharara M, Mills Sr JL, Armstrong DG. A step-wise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Vasc Surg*. 2010;52:725–55.
177. Zgonis T, Stapleton J, Rodriguez R, Girard-Powell VA, Cromack DT. Plastic Surgery Reconstruction of the Diabetic Foot. *AORN J*. 2008;87:951–66.
178. Zgonis T, Stapleton J, Roukis T. Advanced plastic surgery techniques for soft tissue coverage of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2007;24:547–68.
179. Lipsky B, Berendt A, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117 Suppl:212S–38S.
180. Regensteiner J, Ware JJ, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes W, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1939–46.
181. Clagett P, Sobel M, Jackson M, Lip G, Tangeldeer M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:S609–26.
182. UK Severe Limb Ischemia Study Group. Treatment of limb threatening ischemia with intravenous iloprost: A randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg*. 1991;31:8–87.
183. Graziani L, Piaggese A. Indications and Clinical Outcomes for below knee endovascular therapy. *Cath Cardiovasc Int*. 2010;75:433–43.
184. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, DaRos R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:336–42.
185. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg*. 2003;37:307–15.
186. Schneider PA. *Cirugía endovascular en el tratamiento de la isquemia crónica de la extremidad inferior*. 6ª ed. Rutherford: Elsevier; 2006. p. 1192–218.
187. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL): Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg*. 2010;51(5S):18s–31s.
188. Bus SA, Valk Gd, Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlaváček P, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S162–80.
189. Frykberg RG, Bevilacqua NJ, Habershaw G. Surgical off-loading of the diabetic foot. *J Vasc Surg*. 2010;52:44S–58S.

190. Clark J, Mills JJ, Armstrong Dg. A Method of External Fixation to Offload and Protect the Foot Following Reconstruction in High-risk patients: The SALSastand. *Eplasty*. 2009;9:e21.
191. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. (Clinical guideline 10). 2010. [consultado 8/2011] Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG10>
192. Van Deursen R. Footwear for the neuropathic patient: offloading and stability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S96-100.
193. Bus A. Foot structure and footwear prescription in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S90-5.
194. Dahmen R, Haspels R. Therapeutic Footwear for the Neuropathic Foot. An algorithm. *Diabetes Care*. 2001;24:705-9.
195. Lee SS, Chen CY, Chan YS, Yen CY, Chao EK, Ueng SW. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot infection. *Chang Gung Med J*. 1997;20:17-22.
196. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(S1):S55-8.
197. Kalani M, Jörnskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications*. 2002;16:153-8.
198. Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2000;23:1551-5.
199. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10:21-8.
200. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2005;189:462-6.
201. Wang C, Schwaartzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2003;138:272-9.
202. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess*. 2000;4:1-247.
203. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C, DASIDU Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcer. *Diabet Med*. 2006;23:348-59.
204. Lipsky B. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26:267-76.
205. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1541-9.
206. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24:290-5.
207. Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet*. 1997;350:855-9.
208. de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M, Martini Z, Du Jardin G, Lora L, et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1094-8.
209. Yönm A, Cakir B, Güler S, Azal OO, Corakçi A. Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:332-7.
210. Kästenbauer T, Hörnlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2003;46:27-30.
211. Viswanathan V, Mahesh U, Jayaraman M, Shina K, Ramachandram A. Beneficial role of granulocyte colony stimulating factor in foot infection in diabetic patients. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:90-1.
212. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:454-60.
213. Peck KR, Son DW, Song JH, Kim S, Oh MD, Choe KW. Enhanced neutrophil functions by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in diabetic patients with foot infections in vitro. *J Korean Med Sci*. 2001;16:39-44.
214. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al., Streptlg Study Group. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333-40.
215. Norrby-Teglund A, Ihendyane N, Darenberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:683-9.
216. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
217. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin*. 2007;129:352-5.
218. Singh N, Armstrong D, Lipsky B. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-28.
219. Hamonet J, Verdier-Kessler C, Daviet JC, Denes E, Nguyen-Hoang CL, Salle JI, et al. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53:306-18.
220. Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL, Armstrong DG. Toe and flow: Essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg*. 2010;52:23s-7s.
221. Fitzgerald RH, Mills JL, Joseph W, Armstrong DG. The diabetic rapid response acute foot team: 7 essentials skills for targeted limb salvage. *Eplasty*. 2009;9:e15.