

## INFECCIÓN EN PIE DIABETICO:

### **I. Definición e impacto del problema:**

Se define a la infección en pie diabético como la invasión y multiplicación de microorganismos en tejidos corporales asociado con destrucción de tejidos. (2)  
Aproximadamente el 10-30% de los pacientes diabéticos con una úlcera de pie requerirán eventualmente una amputación, de las cuales el 60% son precedidas por una úlcera infectada. (9, 10, 11).

El 15% de los pacientes diabéticos padecerá una infección en pie en algún momento de sus vidas. De éstos, el 40% desarrollará una infección leve (celulitis o eritema de piel < 2 cm); el 30% moderada (celulitis > 2 cm. o compromiso de TCS, tendón, músculo, hueso) y el restante 30% severa (a lo anterior se le suma compromiso sistémico y alteraciones metabólicas). (1)

### **II. Clasificación y diagnóstico clínico.**

Existen varios sistemas de clasificación para documentar las úlceras de pie diabético. La clasificación de úlceras de la Universidad de Texas, San Antonio ha sido validada y es la más utilizada y recomendada en la actualidad. (Tabla 1) (40).

**Tabla 1. Sistema de clasificación de úlceras de la Universidad de Texas.**

Estadio	Grados			
	0	I	II	III
A (sin infección ni isquemia)	Lesión pre o post-ulcerativa completamente epitelizada	Úlcera superficial que no involucra tendón, cápsula ni hueso	Úlcera que penetra a tendón o cápsula	Úlcera que penetra a hueso o articulación
B	Infección	Infección	Infección	Infección
C	isquemia	isquemia	isquemia	isquemia
D	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia

Por su parte, en el año 2004, la Sociedad de Infectología de los EEUU (IDSA) desarrolló una clasificación sencilla para las infecciones del pie diabético. (cita IDSA) Considerando que esta clasificación reúne criterios sencillos y fácilmente identificables al tomar contacto con el paciente, y como se describe abajo ha sido validada, este consenso argentino recomienda su utilización.

**Tabla 2. Clasificación clínica de las infecciones del pie diabético**

Manifestaciones clínicas de infección	Severidad de la infección
Herida sin secreción purulenta ni manifestaciones inflamatorias	No infectada
Presencia de $\geq 2$ manifestaciones de inflamación (débito purulento, o eritema, dolor, calor o induración) pero sin extensión de celulitis ni eritema $\leq 2$ cm alrededor de la úlcera, y la infección se limita a la piel o tejidos subcutáneos. No hay otras complicaciones locales ni compromiso sistémico.	Leve

Infección como la descrita arriba, en paciente sin compromiso sistémico y metabólicamente estable, pero que presenta una o más de las siguientes características: celulitis >2 cm, linfangitis, diseminación por debajo de la fascia superficial, absceso profundo, gangrena y compromiso de músculo, tendón, articulación o hueso.	Moderada
Infección con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (ej. fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, hiperglucemia severa o urea elevada)	Severa

Nota: La isquemia del pie puede incrementar la severidad de cualquier infección, y la presencia de isquemia crítica transforma la infección en severa.

### **III. Osteomielitis:**

Comúnmente, en el paciente con una úlcera diabética la infección inicial afecta la corteza del hueso (osteítis). Cuando la infección progresa e involucra hueso y médula se llama osteomielitis.

El Consenso Argentino de Pie Diabético recomienda, basado en la propuesta del IWGDF, los siguientes criterios para el diagnóstico de osteomielitis en estos pacientes (tabla 3).

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de osteomielitis en pie diabético (\*)**

<b>Categoría</b>	<b>Probabilidad post-prueba de osteomielitis</b>	<b>Sugerencia para el manejo</b>	<b>Criterios</b>
Definitiva	>90%	Tratar osteomielitis	Biopsia de hueso con cultivo e histología positivos O Supuración ósea en la cirugía O Remoción de fragmentos óseos desde la úlcera O Abscesos óseos en RMN O Al menos dos criterios probables O Uno probable y dos posibles O Alguno de los cuatro criterios posibles
Probable	51-90%	Considerar tratamiento y continuar estudiando al paciente	Hueso visible en úlcera O Edema óseo en la RMN junto con otros signos de osteomielitis O

			Muestra de hueso con cultivo positivo pero histología negativa o ausente O Prueba de la sonda positiva O Hueso visible O Alguno de dos criterios posibles
Posible	10-50%	Continuar estudiando al paciente. Considerar tratamiento con al menos dos criterios, y/o dificultades para realizar estudios complementarios adicionales.	Destrucción cortical en Rx O Edema de hueso en RMN O ERS >70 mm/h sin otra explicación plausible O Úlceras que no curan pese a adecuada descarga y perfusión por >6 semanas O úlceras de >2 semanas de duración con evidencia clínica de infección
Improbable	<10%	Usualmente no es necesario continuar estudiando al paciente ni realizar tratamiento	No hay signos ni síntomas de inflamación Rx normal Úlcera <2 semanas de duración o úlcera superficial

\* modificado de Berendt et al, Diabetes Metab Res Rev. 2008 (2).

**IV. Métodos complementarios de diagnóstico en pie diabético infectado:** (14, 15, 16,17)

- Sonda acanalada
- Rx simple del pie lesionado focalizada.
- Eritrosedimentación, recuento de blancos, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa.
- Cultivos y antibiogramas

Otros métodos:

- Centellograma óseo (T99 o Ga67).
- T.A.C.
- R.N.M.
- Leucocitos marcados (Indio 111).

**La sonda acanalada** para contacto óseo es un método diagnóstico que tiene valor predictivo para osteomielitis del 90%. Más importante aún, solamente el 2% de los pacientes que no dieron positiva esta prueba tuvieron finalmente osteomielitis en la cohorte del IWGDF (22, 23).

La Rx simple del pie afectado, focalizada, de ser posible tomada con placa mamográfica, es indispensable para diagnóstico de alteraciones a nivel óseo, articular e incluso de partes blandas.

Para la correcta lectura de una Rx de pie es de gran ayuda tener en cuenta la utilización de la sigla: A-B-C-S:

- **A:** Alineación (cómo están las estructuras del pie). Verificar si hay o no hallux valgus, dedos en garra o en martillo, pie plano o cavo, etc.
- **B:** (bone) Si hay osteopenia, secuestros, reabsorción de la cortical, etc.
- **C:** (cavidad) Si las articulaciones presentan osteofitos, subluxaciones, luxaciones, pinzamiento de la línea articular, etc.
- **S:** (soft) Ver tejidos blandos, calcificaciones arteriales, inflamación, aire, etc.

Cuando existe compromiso óseo, los cambios radiográficos pueden comenzar a observarse a los 10-14 días aproximadamente, y son más evidentes a partir del día 21. La Rx tiene una sensibilidad del 55% y especificidad del 75% para el diagnóstico de osteomielitis crónica. Los hallazgos iniciales compatibles con osteomielitis aguda son la tumefacción de tejidos blandos y la elevación perióstica.

Si hay dudas diagnósticas se debe repetir en forma seriada cada 10-15 días. (1,2,3) No es sencillo distinguir entre osteomielitis y la neuropatía artropática aséptica, por lo que los hallazgos radiológicos deben interpretarse en el contexto clínico (29).

El **laboratorio básico** debe comprender la realización de eritrosedimentación, recuento de blancos, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa. Es importante tener presente que muchas veces el paciente diabético con infección de pie (aún severa) no presenta leucocitosis.

**Centellograma óseo:** Puede realizarse con Tc99 o con Ga67. Se indica para diagnóstico de osteomielitis, fracturas no visualizadas con Rx simple o placa mamográfica, o para evaluación de pseudoartrosis.

La centellografía posee escasa resolución anatómica y puede dar falsos positivos o falsos negativos, dependiendo del grado de vasculopatía del paciente. Pese a su buena sensibilidad, puede perder especificidad ya que las osteomielitis, fracturas, artritis y neuropatías aumentan la captación centellográfica. Por su elevado valor predictivo negativo un estudio sin hipercaptación prácticamente descarta la presencia de infección.

El centellograma con leucocitos marcados con Indio 111 procura aumentar la especificidad del estudio. La acumulación de leucocitos marcados es bastante específica para infecciones, pero no es capaz de diferenciar si la infección es de partes blandas o de tejido óseo. Por otro

lado, es un método costoso y no se realiza en todos los centros de diagnóstico. (12,13,14,15). En general no está recomendada su realización.

**T.A.C:** permite el estudio de lesiones más pequeñas, fragmentos óseos y fracturas complejas. Pueden valorarse partes blandas y hueso.

**RNM:** ideal para el estudio de partes blandas y hueso. La RNM musculoesquelética muestra estructuras de difícil evaluación como cartílagos, ligamentos, médula ósea, presencia de abscesos compartimentalizados, y una mejor definición de la lesión ósea y su posible origen. En efecto, cuando existe neuroartropatía, las señales T1 y T2 son hipointensas y se observa edema en tejidos blandos. En contraste, en la osteomielitis hay aumento de señal en T2.

*Teniendo en cuenta la poca certeza diagnóstica de los métodos por imágenes y los costos generados por su realización, ante la sospecha de compromiso profundo, el método definido como “estándar de oro” para el diagnóstico de osteomielitis crónica es la biopsia ósea, a la cual deben sumarse los estudios microbiológicos y de anatomía patológica (A II) (41)*

### **Toma de Cultivos:**

El conocimiento de los agentes etiológicos involucrados es muy útil para adecuar la terapia antibiótica (ATB). Es preciso procurar obtener las muestras antes de iniciar el esquema ATB. En el caso de pacientes clínicamente estables bajo tratamiento ATB que no responden, se sugiere suspender al menos 48-72 horas, antes de tomar una muestra para examen microbiológico (B-III). Este período se podrá determinar de acuerdo con varios factores, como el grado de infección local, la ausencia de repercusión sistémica de la misma, la estabilidad metabólica, el tipo de ATB que venía recibiendo y su duración. Para evitar los contaminantes, debe tomarse el mejor material posible, profundo y evitar el hisopado de heridas abiertas y/o úlceras.

Por lo tanto, las recomendaciones del Consenso Argentino para la toma de la muestra se resumen en el cuadro 1. (13,14, 15, 16, 18):

### **Cuadro 1. Recomendaciones para la adecuada obtención de material para cultivo**

- NO cultivar lesiones que clínicamente no impresionan infectadas (ej. úlceras vasculares, decúbitos, trastornos tróficos, etc.) para evitar el uso abusivo de ATB sin indicación precisa.
- Pedir siempre estudio directo y cultivo, y en lo posible, según disponibilidad, para aerobios y anaerobios.
- Punción con aguja desde tejido sano.
- Curetaje profundo de úlceras con biopsia, previa limpieza superficial de las mismas para reducir la posibilidad de contaminación.
- Biopsia de partes blandas.
- Aspiración de abscesos.
- Biopsia de hueso.
- Evaluar necesidad de hemocultivos, en pacientes con criterios de internación y signos de sepsis.

Los hallazgos microbiológicos más frecuentes son ( citas IDSA y cita 2):

- **En lesión aguda no profunda, cerrada o úlcera superficial en paciente que no recibió ATB:**  
cocos gram positivos (*S.aureus* metilino sensibles, estreptococo beta hemolítico del grupo A, B, C o G)
- **En lesión crónica o infección severa:**  
84% polimicrobiana (50% aerobios, 47% mixtas - aerobios y anaerobios-)  
67% aerobios gram positivos (estreptococos, *S.aureus* y coagulasa negativos, *Enterococcus* spp, *Corynebacterium* spp )  
24% aerobios gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp,  
*Enterobacter* spp )  
6% solamente anaerobios (*Bacteroides* spp, peptostreptococos, *Clostridium* spp).  
3% hongos.

**Hay un promedio de 2.7 organismos por cultivo para aerobios y un 2.3 para anaerobios.**

En la Argentina la prevalencia exacta de *S.aureus* metilino- resistente adquirido en la comunidad (SAMR AC) es desconocida. Sin embargo diariamente se observa un incremento en su frecuencia, y los pacientes diabéticos son uno de los grupos vulnerables. Esto está relacionado con la colonización nasal de este organismo, pudiendo ser de utilidad el hisopado de fosas nasales para detectar portadores (CIII). (43).

## **V. Tratamiento**

El tratamiento de las lesiones de pie en pacientes diabéticos **debe necesariamente ser multidisciplinario**. Las diferentes intervenciones que deberán ser realizadas son:

- Debridamiento agresivo y temprano.
- Exéresis de hueso si es necesario (puede limitarse al foco afectado).
- Disminuir el edema.
- Descartar osteomielitis.
- Antibióticos adecuados.
- Terapias para favorecer cicatrización de úlceras.
- Protección de piel, vendajes, descargas.
- Educar al paciente y/o familiar sobre curación de lesiones. (3, 4,5,6,7,8, 20)

## **Tratamiento antibiótico**

Para infecciones leves a moderadas, en pacientes sin trastornos gastrointestinales y existiendo presentaciones orales adecuadas, esta vía es la recomendada (A-II).

Para obtener niveles adecuados rápidos de ATB podría ser de utilidad iniciar el tratamiento en forma parenteral, en particular en pacientes con compromiso sistémico, con infecciones severas o que no toleren ATB por vía oral (V.O.) (A-II). Una vez que el paciente respondió al tratamiento y la infección está controlada, puede recibir ATB por vía oral – siempre y cuando existan opciones disponibles- y ser externado.

Pese a que los ATB tópicos podrían ser efectivos para el tratamiento de úlceras con infecciones leves, no deben ser utilizados en forma rutinaria.

A continuación se detallan las recomendaciones del presente consenso para la selección de los ATB, de acuerdo con la clasificación de la tabla 2. *Es importante resaltar el hecho de que ningún esquema ha demostrado superioridad por sobre otro, y que los niveles de evidencia han sido consensuados y asignados en razón del tipo y calidad de estudio clínico que avalan su recomendación, y la experiencia clínica previa con los diferentes regímenes (24,25,26,27,28,30,31,32,33,34,35,36,37,38).*

Finalmente, los organismos menos patógenos, como *Staphylococcus coagulasa* negativos y enterococos, no necesariamente deben ser tratados (B II).

## **1. INFECCIÓN LEVE**

### **a. Paciente que no recibió ATB (todas con nivel de recomendación A I)**

- Vía oral: cefalexina 0.5 – 1 g c/6hs, amoxicilina-clavulánico 1 comp. 875/125 c/8hs  
Alérgicos a betalactámicos: clindamicina 300 mg c/ 6-8 hs
- Vía parenteral: cefalotina 1 g c/6hs, cefazolina 1 g c/8hs, ampicilina-sulbactam 1.5 g c/6hs.  
Alérgicos a betalactámicos: clindamicina 600 mg c/ 6-8 hs

### **b. Paciente que recibió ATB recientemente por este episodio**

- amoxicilina-clavulánico 1 comp 875/125 c/8hs (A I)
- levofloxacina 500 mg/d (B II)

## **2. INFECCIÓN MODERADA**

- Amoxi-clavulánico 1 comp 875/125 c/8hs (A I),
- levofloxacina+metronidazol 500 mg c/8 hs (B II),
- ciprofloxacina 500 c/12 hs + clindamicina 300 mg c 6-8 hs o metronidazol 500 mg c/8 hs (BII),
- Amoxi-clavulánico 1 comp 875/125 c/8hs + ciprofloxacina 500 c/12 hs (B II)

## **3. INFECCIÓN GRAVE**

*Los siguientes esquemas podrán indicarse de acuerdo con los ATB previamente recibidos para el tratamiento del episodio infeccioso actual y/o previos, y a las características epidemiológicas de cada institución en particular. Se deberá en este contexto, priorizar el uso racional y escalonado de los antibióticos, evitando prescribir drogas más costosas y de mayor espectro para reducir la posibilidad de seleccionar cepas resistentes, tanto en cada paciente en particular como en la institución asistencial en general.*

- levofloxacina+metronidazol 500 mg c/8 hs (B II)
- ciprofloxacina 500 c/12 hs + clindamicina 300 mg c 6-8 hs o metronidazol 500 mg c/8 hs (B II),
- ceftriaxona + metronidazol 500 mg c/8 hs o clindamicina 300 mg c 6-8 hs (A I)
- ceftazidime + clindamicina 300 mg c 6-8 hs (BII)
- Piperacilina-Tazobactam 3.375mg c/6hs. (A I)
- Ertapenem 1 g/d (A I)

- Imipenen 500 mg c/6hs (AI)
- La asociación de la amicacina podría contribuir para obtener una mejor sinergia plasmática en los casos de sepsis frente a bacterias con patogenicidad incrementada (ej, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas*) (CIII), y para mejorar la cobertura de posibles bacilos negativos resistentes a los  $\beta$ -lactámicos recomendados (39).
- El agregado de vancomicina a cualquiera de los esquemas anteriores dependerá de la prevalencia de infecciones por SAMR de cada centro asistencial en particular (BIII).
- Ante un paciente con manifestaciones sistémicas (fiebre, hipotensión, leucocitosis), especialmente si pertenece a los grupos de riesgo antes enumerados, el esquema empírico inicial debe incluir cobertura para SAMR adquirido en la comunidad. Tradicionalmente este tratamiento se realiza con vancomicina y ésta sigue siendo la recomendación estándar si el paciente está grave (B III).
- El uso de drogas alternativas a la vancomicina (clindamicina, rifampicina, y/ o trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclinas) en pacientes con infecciones severas que requieren tratamiento intravenoso no se encuentra claramente establecido (CIII). Existen algunos reportes de eficacia que podrían avalar su utilización. (39)
- Los nuevos agentes aprobados en pacientes con infecciones complicadas de piel y partes blandas por SAMR incluyen linezolid, tigeciclina y daptomicina (21). Sin embargo ninguno de estos agentes ha demostrado ser superior a la vancomicina (39)

#### **Duración del tratamiento**

El presente Consenso Argentino adhiere a la recomendación del IDSA. La misma dependerá del tipo y grado de infección, como se describe en la tabla 4 (A II)

**Tabla 4. Vía de administración y duración sugerida de acuerdo al sitio y severidad de la infección.**

<b>Sitio y severidad de la infección</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Lugar de tratamiento inicial</b>	<b>Duración</b>
<b>Sólo piel y partes blandas</b>			
<b>Leve</b>	<b>Tópica u oral</b>	<b>Ambulatorio</b>	<b>1-2 semanas, puede extenderse hasta 4 si la respuesta es lenta</b>
<b>Moderada</b>	<b>Oral (o parenteral al inicio)</b>	<b>Ambulatoria o internación</b>	<b>2- 4 semanas</b>
<b>Severa</b>	<b>Parenteral, con cambio a vía</b>	<b>Internación, luego</b>	<b>2- 4 semanas</b>

	<b>oral cuando sea posible</b>	<b>ambulatorio</b>	
<b>Hueso o articulación No tejido residual infectado (ej. post- amputación)</b>	<b>Parenteral u oral</b>		<b>2-5 días</b>
<b>Tejido NO ÓSEO residual infectado</b>	<b>Parenteral u oral</b>		<b>2- 4 semanas</b>
<b>Tejido ÓSEO residual infectado VIABLE</b>	<b>Parenteral, con cambio a vía oral cuando sea posible</b>		<b>4 – 6 semanas</b>
<b>Tejido residual necrótico o ausencia de cirugía</b>			<b>&gt; 3 meses</b>

Respecto al uso de la cámara hiperbárica, los estudios hasta el momento son metodológicamente débiles, no demostrando ser efectivo.(2).

### **Referencias:**

- 1- Internacional Consensus on the Diabetic Foot. By the International Working Group on the Diabetic Foot. Holanda, Mayo 2003.
- 2- 5<sup>th</sup> International Symposium on Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. Holanda (mayo 2007). Rev. Diabetes/Metabolism. Research and Reviews, Vol 24, Suppl 1, May-Jun 2008.
- 3- Levin M, O'Neal L. El Pie Diabético. Editorial Jims,1993.
- 4- Shaw J, Boulton A. The patogenesis of diabetic foot problems. Diabetes 46: 94-98, 1998.
- 5- Slovenkai M. Foot problems in Diabetes. Medical Clinics of North America 82:967-969, 1998.
- 6- Brill L, Cavanagh P, Gibbons G, Levin M. Prevention of lower extremity amputation in patients with diabetes, 1996.
- 7- International working Goup on the Diabetic Foot. International Consensus on the diabetic foot. May 1999; Amsterdam; pag. 1-96.
- 8- Pecoraro Re et col. Chronology and determinant of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcer. Diabetes.1991;40:1305-13.

- 9- Reiber GE, Pecoraro RE. Risk factor of amputation in patients with diabetes mellitus. A case control study. *Ann Intern Med.*1992;117:97-105
- 10- Boulton A, Connor H, Cavanagh P. *The foot in diabetes.* John Wiley. Chichester. Pg 235-260, 2000.
- 11- Edmons M, Foster A. *Managing the Diabetic Foot.* Chapter 8. Ed. Blackwell Science. Barcelona: 115-119, 2000.
- 12- Lipsky B. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clinical Infectious Diseases* 25: 1318-1326, 1997.
- 13- Mader J, Ortiz M, Calhoun J. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clinics in podiatric Medicine and Surgery* 4: 701-724, 1996.
- 14- Boutoille D, Leautez S, Maulaz D et al. Skin and osteoarticular infections of the diabetic foot. Role of infection. *Presse Med,* Feb26;29:393-395, 2000.
- 15- Ertugrul M, Baktiroglu S, Salman S et al. Métodos diagnósticos para la osteomielitis en el pie diabético. *Diabetes,* Vol.1 N°4:25-27, Septiembre 2006.
- 16- Boulton A. The diabetic foot: a global View. *The Diabetic Foot,* Vol.2,N°1:4-6, 1999..
- 17- Lawrence A, Kevin R, Amstrong D et al. Preventing Diabetic foot ulcer recurrence in high risk patients. *Diabetes Care*30: 14-20,2007.
- 18- Prompers L, Huijberts M, Schaper N et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot en Europe. *Diabetologia* 50(1): 18-25, 2007.
- 19- Kisner R, Banwell P. Adjunctive wound therapies. *Clinical care of the diabetic foot.* American Diabetes Association: 73-78, 2004.
- 20- Sussman C. Wound debridement and cleansing strategies. *Diabetic Foot,* Issue 1: 25.38, 1999
- 21- Lipsky BA, Itani K, Norden C, for the 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(1):17-24.
- 22- 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.
- 23- 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

- 24-Peterson LR, Lissack LM, Canter K, Fasching CE, Clabots C, Gerding DN. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am J Med* **1989**; 86:801–8.
- 25-Beam TR Jr., Gutierrez I, Powell S, Hewitt R, Hocko M, Brackett M. Prospective study of the efficacy and safety of oral and intravenous ciprofloxacin in the treatment of diabetic foot infections. *Rev Infect Dis* **1989**; 11(Suppl 5):S163.
- 26-Sesin GP, Paszko A, O’Keefe E. Oral clindamycin and ciprofloxacin therapy for diabetic foot infections. *Pharmacotherapy* **1990**; 10:154–6.
- 27-Graham DR, Talan DA, Nichols RL, et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* **2002**; 35:381–9.
- 28-Lobmann R, Ambrosch A, Seewald M, et al. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of cephalosporins with chinolones. *Diabetes Nutr Metab* **2004**; 17:156–62.
- 29- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, Landsman AS, Lavery LA, Moore JC, Schuberth JM, Wukich DK, Andersen C, Vanore JV; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 2006; 45(5 Suppl):S1-66.
- 30- Bader MS. Diabetic Foot Infection. *Am Fam Physician.* 2008;78(1):71-79, 81-82
- 31-Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, Lamp KC, Freeman C, Glaros A. Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2:181-9.
- 32-Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:370-6
- 33-Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, Wu D. An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6 :27-40.
- 34-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.

35-Tice AD, Turpin RS, Hoey CT, Lipsky BA, Wu J, Abramson MA. Comparative costs of ertapenem and piperacillin-tazobactam in the treatment of diabetic foot infections. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64 :1080-6.

36-Chow I, Lemos EV, Einarson TR. Management and prevention of diabetic foot ulcers and infections: a health economic review. *Pharmacoeconomics* 2008; 26:1019-35

37-McKinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, Gibbons GW, Karchmer AW. Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:57-63.

38-Paul Bouter K, Visseren FL, van Loenhout RM, Bartelink AK, Willem Erkelens D, Diepersloot RJ. Treatment of diabetic foot infection: an open randomised comparison of imipenem/cilastatin and piperacillin/clindamycin combination therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1996; 7:143-7.

39-Levy Hara G, Lopardo G, López Furst MJ, Pryluka D, Pensotti C, Klein M, Larrea R y col. Consenso SADI-SAM- SAD- CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009 (en prensa).

40- Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of the diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*.1998;21:855-859.

41- Berendt AR, Peters EJ, Bakker K. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S145-61. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment.

42-(Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 75:47-50)