

# Diagnóstico, clasificación y tratamiento de las infecciones en el pie diabético

*Diagnosis, classification, and treatment of infections in the diabetic foot*

Fermín R. Martínez De Jesús, Guillermo Guerrero Torres, Patricia Ochoa Herrera, Roberto Anaya Prado, José A. Muñoz Prado, Rocío Jiménez Godínez, Gustavo Márquez Salom, Yamile Jubiz Pacheco, Giacomo Clerici, Landa Sánchez Marco, Pedro Gutiérrez Aguilar, Fermín N. Martínez Mendiola

## Resumen

**Objetivo:** Revisar la literatura para establecer lineamientos y recomendaciones para disminuir la amputación y muerte relacionadas con las infecciones del pie diabético.

**Sede:** Centro de Prevención y Salvamento de Pie Diabético San Elian, Veracruz, Veracruz.

**Diseño:** Revisión de la literatura.

**Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda en la literatura para la respuesta adecuada de los siguientes ejes de investigación: clasificación de la infección (cómo se determina la gravedad de la infección); importancia de clasificar (cómo se define una infección grave, qué puntaje tiene la osteomielitis en la gravedad de la infección), y tratamiento (momento óptimo, tratamiento no quirúrgico, uso de antibióticos, cultivos, manejo de osteomielitis y tiempo de tratamiento).

**Resultados:** Las clasificaciones de PEDIS (Perfusión, extensión, profundidad, infección y sensibilidad), IDSA (Infectious Disease Society of America) y San Elián clasifican la gravedad de la infección en leve, moderada y grave. La desbridación quirúrgica de tejido infectado debe realizarse sin diferimiento en forma inicial y subsecuente tantas veces como sea necesario con “destechamiento” de trayectos fistulosos. En las infecciones de moderadas a graves se recomienda tratamiento empírico de amplia cobertura (Gram positivos, Gram negativos y anaerobios). El cultivo de la herida antes de ini-

## Abstract

**Objective:** To review the literature to establish guidelines and recommendations to diminish amputation and deaths related to diabetic foot infections.

**Setting:** Centro de Prevención y Salvamento de Pie Diabético San Elian, Veracruz, Veracruz, Mexico.

**Design:** Review of the literature.

**Material and Methods:** We performed a search in the literature to find an adequate answer to the following research questions: classification of the infection (how to determine the severity of the infection), relevance of classifying (how is a severe infection defined, what score can be given to osteomyelitis in the severity of the infection) and treatment (optimal time, non-surgical treatment, antibiotics use, handling of osteomyelitis, and time of treatment).

**Results:** PEDIS (perfusion, extension, depth, infection, and sensitivity), IDSA (Infectious Disease Society of America) and San Elián classify the infection as mild, moderate and severe. Surgical debridement of the infected tissue must be performed without delay initially and subsequently as many times as required with “unroofing” of fistulous tracts. In moderate to severe infections an ample coverage (Gram positive and Gram negative and anaerobic bacteria) treatment is recommended. Culturing of the injury before or during empirical treatment is performed for moderate to severe infections and should be adjusted to the result of the culture if the infections does not improve or gets worse. *Staphylococcus aureus* is

www.medigraphic.org.mx

Centro de Prevención y Salvamento de Pie Diabético San Elian, Veracruz, Veracruz.

Recibido para publicación: 14 julio 2010

Aceptado para publicación: 15 enero 2011

Correspondencia: Dr. Fermín R. Martínez De Jesús.

Orizaba Núm. 198, Colonia Zaragoza, 91910, Veracruz, Veracruz, México.

Tel: 229 9353920. Cel: 2291731859.

E-mail: fermimmdj@yahoo.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

ciar o continuar el tratamiento empírico se hace en infecciones moderadas o graves y se ajusta con el resultado del cultivo si no mejora o empeora la infección. El *Staphylococcus aureus* se aísla en un 40 y 50 %, con resistencia a la meticilina en un 30 a 40 %. Los antibióticos de elección son la vancomicina, la tigeciclina o el linezolid. La osteomielitis es una infección moderada profunda, caracterizada por descarga purulenta, exposición del hueso, "dedo en salchicha", o prueba del estilete positivo. El diagnóstico definitivo se hace con biopsia o resonancia magnética nuclear. La hospitalización está indicada en casos graves en pacientes hemodinámicamente y metabólicamente inestables.

**Conclusiones:** Las infecciones de pie diabético pueden ser de leves a graves y pueden culminar en amputación parcial del pie, de la extremidad o hasta causar la defunción del paciente. Se requiere de una atención sistemática e integral con base en la clasificación y puntaje de San Elian.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, infección, pie diabético.

Cir Gen 2012;34:199-205

isolated 40 to 50%, with resistance to methicillin in 30 to 40%. Choice antibiotics are vancomycin, tigecycline and linezolid. Osteomyelitis is a deep moderate infection, characterized by purulent discharge, bone exposure, "sausage toe" or positive probe-to bone test. Definite diagnosis is reached with biopsy or magnetic nuclear resonance. Hospitalization is indicated in severe cases of hemodynamically and metabolically unstable patients.

**Conclusions:** Diabetic foot infections can go from mild to severe and end in partial amputation of the feet, the extremity, or even cause death of the patient. Systematic and integral care based on the San Elian classification and score is required.

**Key words:** Diabetes mellitus, infection, diabetic foot.

Cir Gen 2012;34:199-205

## Introducción

Las infecciones del pie diabético junto con la isquemia, el edema y la neuropatía constituyen una tétrada de factores agravantes que incrementan la morbilidad, las amputaciones y la muerte. La infección del pie diabético es una emergencia porque sus síntomas y signos locales o sistémicos se encuentran enmascarados.

La infección del pie diabético es importante por dos motivos: por un lado, es casi diez veces más frecuente que en los pacientes no diabéticos y es la causa principal de hospitalización del diabético; por otro lado, hasta el 25% de las personas con diabetes desarrollarán úlceras del pie durante su vida y de todas éstas más de la mitad se infectarán aumentando en algunos casos el riesgo de amputación, ya que entre el 25 y 50% de estas infecciones conducen a una amputación menor, y entre un 10 y 40% a una amputación mayor.

## Definición

El *International Working Group of the Diabetic Foot* define a la infección como la invasión y multiplicación de microorganismos patógenos dentro de los tejidos corporales.<sup>1</sup>

## Fisiopatología

El avance de la infección es el resultado de diversos factores asociados con las características de la herida, la virulencia de la bacteria y el estado del hospedero.<sup>2</sup> El principal factor predisponente de infección es la ulceración del pie frecuentemente asociada a neuropatía. Otros factores como la enfermedad vascular periférica

y alteraciones inmunológicas juegan un papel no menos importante. El factor desencadenante es externo. Los factores externos pueden ser físicos, químicos y mecánicos.

## Diagnóstico

El diagnóstico de infección es clínico y se fundamenta con la presencia de al menos dos de los siguientes signos: inflamación, induración, eritema perilesional, hiperestesia, dolor, calor local y exudado purulento.

## Clasificación de la infección

Las infecciones deben clasificarse y tratarse en categorías de acuerdo con el grado de gravedad, sustentadas en los hallazgos clínicos y de laboratorio. Clínicamente se identifican los factores de afección tisular, de afección sistémica y descontrol metabólico.

### ¿Cómo se determina la gravedad de la infección?

La gravedad de la infección en pie diabético se determina de manera muy similar a la identificación clínica, con las clasificaciones de: 1) PEDIS (siglas en inglés, que corresponden a perfusión, extensión, profundidad, infección y sensibilidad), publicada por Schaper, únicamente para propósitos de investigación (no está validada),<sup>1, 2</sup> Infectious Disease Society of America (IDSA)<sup>1,3,4</sup> o 3) el puntaje de San Elián (**Cuadros I y II**). El puntaje de San Elián validado y publicado<sup>5</sup> puede recalificar la infección y el resto de las variables en forma cronobiológica cuantas veces sea necesario de acuerdo a su evolución positiva o negativa.

**Cuadro I. Correlativo de tres clasificaciones por grados de infección de las heridas del pie diabético.**

Características de la infección	PEDIS	IDSA*	SE**
	Grados	Nomenclatura	Puntos
a) Sin signos y síntomas de infección	1	No infectadas	0
b) Limitada a piel y subcutáneo	2	Leve	1
• Induración, calor y dolor			
• Eritema > 0.5 - 2 cm perilesional			
• Descarga purulenta			
c) Lo anterior y:	3	Moderada	2
• Eritema de > 2 cm			
• Afección a estructuras profundas, piel y tejido subcutáneo			
• Abscesos, necrosis, fascitis, osteomielitis, artritis séptica			
<i>No debe incluir ningún signo de respuesta inflamatoria sistémica</i>			
d) Cualquier lesión arriba descrita con			
• Respuesta inflamatoria sistémica			
• <u>Descontrol metabólico: Hiperglucemia o hipoglucemia secundarias a sepsis</u>	4	Grave	3

\* Infectious Diseases Society of America (IDSA)

\*\* SE = San Elian

El texto subrayado aplica únicamente para la clasificación de San Elian

*¿Por qué es importante clasificar la infección en las heridas del pie diabético?*

La clasificación de la infección permite determinar el riesgo de amputación o éxito en la cicatrización de las heridas infectadas y la toma de decisiones terapéuticas en los casos en los cuales esté en peligro la extremidad y la vida del paciente (San Elián grado III, ver **cuadro II**). Un ejemplo de esto se muestra en el caso del paciente, en la *figura 1*, que falleció a pesar del diagnóstico oportuno de respuesta inflamatoria sistémica (RIS) por una sepsis fulminante. De un global de amputaciones del 14%, el grado III de San Elián presenta la mayor proporción (40.6%). Éstas son graves por isquemia (64.5%, OR 47.1 p <0.001, prueba exacta de Fisher) y no por infección (6.1%). La proporción de infección es similar entre amputados arriba del tobillo (OR 1.6 p >0.05) y no amputados.<sup>5</sup> En las *figuras 2* y *3* se observa el caso de una paciente condenada a amputación mayor por infección, en quien logramos el salvamento de la extremidad y rehabilitación en nuestro centro.

*¿Cómo se define una infección grave?*

La infección grave es cualquier tipo de infección con respuesta inflamatoria sistémica. Se requieren al menos dos de las siguientes alteraciones para diagnosticar RIS: temperatura >38 o <36, frecuencia cardíaca >90/minutos, frecuencia respiratoria >20/minutos, PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg, leucocitos >12,000 o <4000 mil/mm<sup>3</sup> y 10% de bandas. Aunque en la clasificación de PEDIS la infección grave se define como cualquier infección con dos o más datos indicativos de RIS, no toma en cuenta a la hiperglucemia e hipoglucemia como estados clínicos asociados a la gravedad de la infección y consecuencia de ésta. En la clasificación y puntaje de San Elián la infección grave

es cualquier tipo de infección con RIS o descontrol metabólico tipo hiperglucemia (>150 mg/100 ml) o hipoglucemia grave (>50-40 mg/100 ml) de difícil control o que requiere hospitalización. La sepsis causa hipoglucemia por disfunción hepática, bloqueo de la degradación de insulina y aumento de la utilización de glucosa.

En infecciones del pie diabético la utilidad de usar el criterio de RIS permite identificar oportunamente la gravedad de la misma, sin esperar a llegar al choque, ya que la probabilidad de muerte en infecciones graves es mayor (**Figura 1**).

*¿Qué clasificación o puntaje tiene la osteomielitis en la gravedad de la infección?*

En la graduación de la infección, la osteomielitis se califica como moderada con dos puntos de gravedad. La infección moderada se asocia a pérdida parcial del pie. Su diagnóstico clínico se sustenta en la presencia de descarga purulenta, la exposición manifiesta del hueso, la presencia de un “dedo en salchicha”,<sup>6</sup> o la prueba del estilete positivo a hueso a través de la herida,<sup>7-9</sup> por su sensibilidad y especificidad elevada (0.87 y 0.91, respectivamente).<sup>10</sup> La radiografía simple del pie nos da cambios por infección ósea después de los 10 días. El diagnóstico definitivo se hace con biopsia o resonancia magnética nuclear, que en casos de duda y para fines de investigación, no deben omitirse; éstos son de gran valor para diferenciar de neuro-osteartropatía diabética.<sup>11,12</sup>

**Tratamiento**

La terapia con antibióticos es sólo una parte del tratamiento infeccioso y debe acompañarse de un buen protocolo de curación dentro de un programa de atención

**Cuadro II. Puntuación y graduación de 10 factores de San Elian para gravedad de la herida.**

Factores		
Anatómicos	Agravantes	Afección tisular
Localización inicial (1-3)	Isquemia (1-3)	Profundidad (1-3)
1. Falángica/digital	0. No	1. Superficial
2. Metatarsal	1. Leve	2. Parcial
3. Tarsal	2. Moderada	3. Total
3. Grave		
Aspecto topográfico (1-3)	Infección (1-3)	Área (1-3)
1. Dorsal o plantar	0. No	1. Pequeña < 10
2. Lateral o medial	1. Leve	2. Mediaña 10 - 40
3. Dos o más	2. Moderada	3. Grande > 40
3. Grave		
No. de zonas afectadas (1-3)	Edema (1-3)	Fase de cicatrización (1-3)
1. Una	0. No	1. Epitelización
2. Dos	1. Localizado a la zona	2. Granulación
3. Todo el pie (heridas múltiples)	2. Unilateral ascendente	3. Inflamación
	3. Bilateral secundario a enfermedad sistémica	Puntaje total(6-30)_____
Neuropatía (1-3)		
	0. No	
	1. Inicial	
	2. Avanzada	
	3. NOAD-Charcot	
I Leve $\leq 10$	Bueno para cicatrización exitosa y evitar amputación	
II Moderado 11 – 20	Amenaza de pérdida parcial del pie. Pronóstico relacionado a una terapéutica correcta* con buena respuesta biológica del paciente.	
III Grave 21 – 30	Amenaza para la extremidad y la vida. Resultados independientes del uso de terapéuticas correctas,* por una mala respuesta biológica del paciente	

\*Terapéutica correcta son todas aquellas acciones terapéuticas vigentes aplicadas, por su nivel de evidencia, como parte de la atención integral del pie diabético. *Lex Artis Medica ad oc.*

integral con diversas tecnologías adyuvantes, remoción de callos, revascularización en caso necesario y descargas plantares.<sup>13</sup>

#### Desbridamiento

*¿Puede diferirse la desbridación quirúrgica mientras se aplican diversas modalidades terapéuticas?*

La desbridación quirúrgica de tejido infectado debe realizarse sin diferimiento en forma inicial y subsecuente tantas veces como sea necesario con “destechamiento” de trayectos fistulosos.

*¿Se recomienda el uso rutinario de otros tipos de desbridamiento no quirúrgico en infecciones de pie diabético?*

Su uso es controversial y este tipo de desbridamiento puede ser mecánico, enzimático, autolítico (hidrogel) y por larvas. El nivel de evidencia para la larvoterapia no

justifica su recomendación para su aplicación clínica, ni en eficacia ni costo.<sup>14-16</sup> El nivel de evidencia de los hidrogeles permite su recomendación.

#### Tratamiento empírico con antibióticos

*¿Qué es el tratamiento empírico con antibióticos?*

La selección del antibiótico para el tratamiento empírico inicial se basa en la gravedad de la infección y en adivinar el probable agente causal.<sup>17,18</sup> La palabra empírico significa conocimiento adquirido con base en la experiencia, y la palabra adivinar es descubrir por conjeturas algo oculto o ignorado.

*¿Cuándo se debe cultivar la herida en el tratamiento empírico inicial?*

Se recomienda la toma de cultivo de la herida antes de iniciar o continuar el tratamiento empírico en todos los casos de infecciones moderadas a graves.<sup>19</sup>

Recomendaciones para el tratamiento empírico de acuerdo con el grado de infección:

- En casos de urgencia, iniciar tratamiento enfocado a cocos aeróbicos Gram positivos con tinción de Gram, mientras se informa el resultado definitivo del cultivo.



Fig. 1. Paciente masculino con infección grave (3 puntos) y grado III de San Elian. Pronóstico malo con riesgo de perder la extremidad y la vida. De inmediato se realizó amputación de dígitos y desbridación del tejido necrótico e infectado. Diez y ocho horas después, la infección ascendió por arriba del tobillo con vesículas con líquido verde oscuro y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con choque, se envió de inmediato a un hospital público para amputación mayor y terapia intensiva realizada 12 horas después de su ingreso, con fallecimiento a las 2 horas del postoperatorio.

- En infecciones de moderadas a graves se recomienda tratamiento empírico de amplia cobertura (**Cuadro III**).

*¿Cuándo se indica el cultivo subsecuente de la herida?*

- Ajuste de acuerdo al resultado de cultivo si no mejora o empeora la infección.

*¿Cuál es el método correcto para la toma de cultivos?*

- Toma por raspado o legrado del fondo de la herida realizados después de la desbridación de tejido necrótico y lavado con solución salina.<sup>20</sup>



Fig. 2. Infección moderada grado III de San Elian. Paciente femenina condenada a amputación mayor en una institución pública. El eritema ascendía por encima el tobillo. Se encontró abundante pus y abscesos.



Fig. 3. Sometida a desbridación y drenaje de absceso, así como al protocolo de tratamiento para la infección que aquí describimos. Se logró el avance a las siguientes fases de cicatrización hasta su curación y rehabilitación.

### Cuadro III. Antibióticos empíricos en infección del pie diabético.

- Imipenem
  - Infecciones de moderadas a graves
  - Sospecha de multirresistencia, principalmente por *pseudomonas*
- Ertapenem
  - Infecciones de moderadas a graves sin resistencia bacteriana
  - Sospecha de *Staph* sensible a meticilina y anaerobios
- Quinolonas
  - Infecciones leves a moderadas
  - Infecciones graves con sospecha de resistencia a meticilina y carbapenémicos
- Betalactámicos: Penicilinas y cefalosporinas
  - Infecciones leves a moderadas sin sospecha de multirresistencia bacteriana
- Tígeciclina, linezolid y vancomicina
  - Infecciones moderadas o graves
  - Sospecha de infección por *Staph* meticilinorresistente
  - Osteomielitis (tígeciclina)
- Combinaciones de doble y triple esquema sin sospecha de resistencia
  - Deben cubrir Gram positivos, Gram negativos y anaerobios
  - Aminoglucósidos, sólo con monitoreo de función renal en casos seleccionados
  - Metronidazol o clindamicina para anaerobios
  - Amoxicilina + ácido clavulánico (sospecha de *pseudomonas*)
  - Cefalosporinas de tercera generación
  - Quinolonas en sospecha de Gram negativos

- No se recomienda tomar la muestra del exudado sobrenadante con hisopo si existe osteomielitis y gangrena.<sup>21</sup>
- La biopsia con cuenta bacteriana por gramo de tejido no es de uso clínico común y se recomienda realizarla con fines de investigación.

### Tratamiento con antibióticos de acuerdo con cultivos

El ajuste de antibióticos subsecuente se ajusta con los resultados de sensibilidad de los patógenos a diversos antibióticos. Los gérmenes frecuentemente aislados son: 1) aerobios Gram positivos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos, enterococos; 2) aerobios Gram negativos: *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*; 3) anaerobios Gram positivos: *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Propionibacterium* spp., y 4) anaerobios Gram negativos: *Bacteroides fragilis*, otras especies de *bacteroides*, *Fusobacterium*.

### ¿Con qué frecuencia es aislado el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina?

Su frecuencia va en aumento. Este patógeno se aísla en entre un 40 y 50% de los cultivos realizados, con resistencia a la meticilina en un 30 a 40%.<sup>22</sup> En estos casos

se debe optar por antibióticos como la vancomicina, tígeciclina o linezolid (**Cuadro III**).

### Tratamiento de la osteomielitis

Aunque la selección de antibióticos fundamentada en el cultivo del hueso muestra buenos resultados en pacientes con osteomielitis tratados sin cirugía,<sup>23,24</sup> la remoción del hueso afectado aumenta el éxito terapéutico al acortar el tiempo de cicatrización mejorando el pronóstico.<sup>25</sup>

### ¿La aplicación del antibiótico requiere hospitalización del paciente?

La hospitalización está indicada en casos graves en pacientes inestables hemodinámicamente y metabólicamente. La rehidratación, el control metabólico, la compensación hemodinámica y la impregnación de antibióticos por la vía intravenosa se logran en un lapso de 24 a 48 horas. Posteriormente puede continuarse su manejo en forma ambulatoria con fármacos administrados por vía intramuscular e intravenosa. Esta última se realiza a través de un catéter venoso, infiltrado con heparina y sellado con técnica aséptica.

### ¿Cuál es la duración recomendada en el tratamiento con antibióticos?

El tratamiento recomendado es de 12 semanas para las infecciones leves y de 24 semanas para las moderadas y graves.<sup>18</sup> Para el caso de osteomielitis se requieren 46 semanas, tiempo que se reduce si se extrae el hueso infectado.<sup>26-28</sup>

En conclusión, la selección del antibiótico empírico se sustenta en el conocimiento de la prevalencia de patógenos, particularmente *S. aureus*, sus cepas resistentes y la presencia de osteomielitis. La desbridación quirúrgica y la remoción del hueso infectado mejoran el pronóstico. Las infecciones de pie diabético pueden ser graves y culminar en amputación parcial del pie, de la extremidad o causar la defunción del paciente. Se requiere de una atención sistemática e integral. La clasificación de la infección incluida en los sistemas de San Elián o IDSA ayuda al diagnóstico y a la toma de decisiones terapéuticas.<sup>29</sup>

### Referencias

1. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: S90-S95.
2. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S83-S86.
3. 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: 562-565.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 132-173.
5. Martínez-De Jesús FR. A check-list system to score healing progress in diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9: 74-83.

6. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med* 2000; 17: 74-77.
7. 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.
8. 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: 721-723.
9. Wrobel JS, Connolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998; 88: 337-343.
10. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 2007; 30: 270-274.
11. Tan PL, Teh J. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change. *Br J Radiol* 2007; 80: 939-948.
12. Al-Khawari HA, Al-Saeed OM, Jumaa TH, Chishti F. Evaluating diabetic foot infection with magnetic resonance imaging: Kuwait experience. *Med Princ Pract* 2005; 14: 165-172.
13. Martínez-De Jesús FR, Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Armstrong DG, Wu SC, Lázaro Martínez JL, et al. Efficacy and safety of neutral pH superoxidised solution in severe diabetic foot infections. *Int Wound J* 2007; 4: 353-362.
14. Hinterwimmer S, von Eisenhart-Rothe R, Geisler S, Kessler S. Biosurgical methods tested in 10 patients. Maggots into the wound--do they promote healing? *MMW Fortschr Med* 2001; 143: 42-45.
15. Marineau ML, Herrington MT, Swenor KM, Eron LJ. Maggot debridement therapy in the treatment of complex diabetic wounds. *Hawaii Med J* 2011; 70: 121-124.
16. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010, Issue 1, Art. No.: CD003556. DOI: 10.1002/14651858.CD003556.pub2
17. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 351-353.
18. Martínez-De Jesús FR, Paxtian DE, Pérez MA, Morales GM. Cultivo y antimicrobianos en pacientes con sepsis del pie del diabético. *Cir Gen* 1995; 17: 287-291.
19. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 212S-238S.
20. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J* 2004; 1: 123-132.
21. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004; 21: 705-709.
22. 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: 2819-2828.
23. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated non-surgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008; 31: 637-642.
24. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006; 23: 649-653.
25. Piaggesi A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med* 1998; 15: 412-417.
26. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S123-S128.
27. Snyder RJ, Cohen MM, Sun C, Livingston J. Osteomyelitis in the diabetic patient: diagnosis and treatment. Part 2: Medical, surgical, and alternative treatments. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47: 24-41.
28. Perez ML, Wagner SS, Yun J. Subtotal calcaneectomy for chronic heel ulceration. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 572-579.
29. Martínez-De Jesús FR, González-Medina MF, Martínez-Mendiola FN, Jiménez Godínez R, Gutiérrez-Aguilar P. Clasificación de San Elian para el seguimiento de las úlceras de pie diabético y su relevancia terapéutica. *Rev Latinoam Cir* 2012; 2: 14-20.