



Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia
Revista Venezolana de Investigación Estudiantil

REDIELUZ

Sembrando la investigación estudiantil

Vol. 12 N° 1

Enero - Junio 2022



ISSN: 2244-7334

Depósito Legal: pp201102ZU3769



VAC

Universidad del Zulia
Vicerrectorado Académico

ESTADO ACTUAL DE LAS INFECCIONES DE PIE DIABÉTICO

Current status of diabetic foot infections

Geritza M. Urdaneta Carruyo¹; Melvis Arteaga de Vizcaíno³; Maria K Suárez Urdaneta⁴

¹Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Cátedra de Semiología Médica y Cátedra de Clínica Médica. Maracaibo-Venezuela ORCID: 0000-0001-7917-7148

²Postgrado en Medicina Interna. Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. Maracaibo-Venezuela ORCID:0000-0001-6989-4311

³Programa de Doctorado en Ciencias Médicas. Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. Maracaibo-Venezuela ORCID: 0000-0003-1428-6903

⁴ Sociedad Estudiantil para el Fomento de la Investigación Endocrino-Metabólica, Instituto Endocrino- Metabólico Dr. Félix Gómez. Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela. ORCID: 0000-0003-0478-8950

correo electrónico
geritzau@hotmail.com

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una pandemia que afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. El objetivo de la investigación fue analizar el estado actual de la infección por pie diabético. Las infecciones del pie diabético (IPD) constituyen una complicación frecuente en los pacientes que aumenta la morbimortalidad y reduce la calidad de vida. De las úlceras de pie diabético 50% se infectarán. Los factores de riesgo incluyen herida abierta, úlcera crónica, amputación previa, neuropatía, enfermedad arterial periférica, daño renal y caminar sin calzado. Existen varias clasificaciones de pie diabético. En su patogenia intervienen la inmunopatía, neuropatía, vasculopatía y la biomecánica del pie. El diagnóstico es clínico. La osteomielitis constituye una complicación. La microbiología de las IPD varía según la localización geográfica, la gravedad de la infección y las características del paciente. El tratamiento incluye el abordaje quirúrgico y el uso de antimicrobianos. El propósito de esta revisión es ofrecer una visión sobre la epidemiología, patogénesis, microbiología, diagnóstico y manejo de las IPD.

Palabras clave: pie diabético, infecciones de pie diabético, osteomielitis

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a pandemic that affects more than 400 million people worldwide. The aim of the research was to analyze the current status of diabetic foot infection. Diabetic foot infections (DFU) constitute a frequent complication in patients that

increases morbidity and mortality and reduces quality of life. Of diabetic foot ulcers 50% will become infected. Risk factors include open wound, chronic ulcer, previous amputation, neuropathy, peripheral arterial disease, renal impairment and walking without shoes. There are several classifications of diabetic foot. Immunopathy, neuropathy, vasculopathy and foot biomechanics are involved in its pathogenesis. The diagnosis is clinical. Osteomyelitis is a complication. The microbiology of IPD varies according to geographic location, severity of infection and patient characteristics. Treatment includes surgical approach and the use of antimicrobials. The purpose of this review is to provide insight into the epidemiology, pathogenesis, microbiology, diagnosis and management of IPD.

Keywords: diabetic foot, diabetic foot infections, osteomyelitis

Recibido: 22-02-2023 Aceptado: 05-05-2023

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una pandemia que afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. Aproximadamente 10% corresponde a diabetes tipo 1 y 90% a diabetes tipo 2 (Saeed et al., 2020). Las infecciones del pie diabético (IPD) constituyen una complicación frecuente en los pacientes, que aumenta la morbimortalidad y reduce la calidad de vida, constituyendo una amenaza para la vida e integridad de la pierna. Se ha esti-

mado que las IPD incrementan el riesgo de hospitalización en más de 50 veces (Chastain et al., 2019), y la probabilidad de amputación aproximadamente en 155 veces más (Lavery et al., 2006), en ambos casos con respecto a los no diabéticos. La mortalidad estimada a los 5 años en pacientes con úlceras e IPD alcanza 50%, siendo más alta que para el cáncer de próstata, de mama y Linfoma de Hodgking (Armstrong et al., 2007). El propósito de esta revisión es ofrecer una visión sobre la epidemiología, patogénesis, microbiología, diagnóstico y manejo de las IPD.

Del total de diabéticos a nivel mundial, aproximadamente 148 millones desarrollarán una úlcera y el 50% de estas se infectarán (Armstrong et al., 2017). Se definen a las IPD como cualquier infección infra-maleolar presente en una persona con DM. Dentro de los tipos de infección se tiene la paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, infección necrotizante de tejido blando, artritis séptica, tendinitis y osteomielitis (Chastain et al., 2019).

Entre los factores de riesgo para infección se encuentra una herida abierta, la cual comúnmente es neuropática (Noor et al., 2017). Se ha estimado que el riesgo de desarrollar una infección es ma-

yor de 2000 veces en personas con úlceras que en aquellas sin lesiones en piel (Lavery et al., 2006). Otros factores de riesgo para infección son las úlceras crónicas mayores de 30 días, amputación previa, enfermedad arterial periférica (EAP), neuropatía periférica, daño renal o trasplante y caminar descalzo (Nikoloudi et al., 2011). El riesgo de muerte es más alto en pacientes con osteomielitis crónica y con infección necrotizante aguda de tejidos blandos (Saeed et al; 2018).

En la investigación se utilizó la técnica de análisis de contenido con categorías y subcategorías, que permitió tipificar las patologías del pie diabético y el diagnóstico de la infección, derivando referentes teóricos útiles en las tomas de decisiones.

Análisis de contenidos teórico y sistematizadores de la practica

Clasificación

Tabla 1. Diversos sistemas de clasificación del pie

diabético

Clasificación	Categorías									
	Profundidad	Infección	Isquemia/ Necrosis	Neuropatía	Ampu- tación	Úlcera previa	Defor- midad	Osteo- mielitis	Toxi- cidad sisté- mica	Localización topográfica
CHS	Si	Si	Si	No	No	No	No	Si	No	No
DEPA SCORE	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No
DIAFORA SYS- TEM	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
IDSA / IWGF SYS- TEM	No	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	No
MEGGITT-WAG- NER	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	No	No
PEDIS	Si	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No	No
SAINT ELIAN										
WOUND SCORE SYSTEM	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si
SINBAD	Si	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No	Si
UNIVERSIDAD DE TEXAS	Si	Si	Si	No	No	No	No	Si	No	No

CHS: Curative Health System Description

DEPA SCORE: Depth Extend of Bacterial Colonization, phase of healing an associated retiology

IDSA / IWGDF: Infections Diseases Society of America / International Working Group of Diabetic Fast

PEDIS: Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation

SAINT ELIAN WOUND SCORE SYSTEM: Sistema de Escala de heridas San Elian

SINBAD: Size, Sepsis, Arteriopathy and Derivations

Adaptado de Montein-Soares et al.(2020).

En la tabla 1, se describen las categorías de los sistemas de clasificación del pie diabético, entre ellos:

(a) La clasificación de Meggitt-Wagner presenta seis grados y se basa en la profundidad de la herida y viabilidad del tejido (Oyibo *et al.*, 2001), no considera la falta de sensibilidad y las úlceras isquémicas no pueden diferenciarse apropiadamente.

(b) La clasificación PEDIS (perfusión, extensión, profundidad, infección y sensación), incluye cinco componentes: perfusión (PAD), extensión (área), profundidad, infección y sensación (neuropatía). Es compleja y fue diseñada para la investigación prospectiva (Bravo *et al.* y Esposito *et al.*, 2018).

(c) La clasificación SAD (área/ profundidad, sepsis, arteriopatía y denervación), fue creada en 1999, cada componente se califica en una escala de cuatro puntos según la gravedad (Schaper, 2004).

(d) La clasificación de San Elian, derivó de la clasificación PEDIS al incluir cinco variables: ubicación de la úlcera del pie (dedos, metatarso o tarso), región del pie (dorsal, plantar, medial, lateral), número de “zonas” afectadas, fase de curación (epitelización, granulación, inflamatoria) y edema. La isquemia se diagnostica mediante la palpación del pulso del pie, el índice de presión arterial sistólica tobillo-braquial o el índice tobillo-brazo (TBI). La neuropatía se identifica utilizando el monofilamento de 10 g o un diapasón de 128 Hz (Martínez-De Jesús, 2010).

(e) La clasificación de la Universidad de Texas (Oyibo *et al.*, 2001) que clasifica la lesión en cuatro grados (0, 1, 2, 3) según su profundidad, la cual a su vez se clasifica de acuerdo a la presencia o no de infección y de isquemia. La infección se define como purulencia franca y/o dos o más de los siguientes signos locales: calor, eritema, linfangitis, linfadenopatía, edema, dolor y pérdida de función. La isquemia se diagnostica mediante una combinación de signos clínicos y síntomas (claudicación, dolor en reposo, ausencia de pulsos, tegumento atrófico, ausencia de vello en los pies, rubor dependiente o palidez en la elevación) más uno o más criterios no invasivos (mediciones de oxígeno transcutáneo <40 mmHg, IPB <0,80 o presión sistólica del dedo del pie <45 mmHg). Esta clasificación no incluye la pérdida de la sensación protectora y el tamaño o área.

(f) Otros sistemas de clasificación son el SINBAD, el WIFI (herida, isquemia, pie, infección), el Sistema de la Sociedad Americana de Enfermedades

Infecciosas/ del Grupo de Trabajo en el pie diabético (IDSA/IWGDF) (Esposito *et al.*, 2018). Las fortalezas, debilidades y las diferentes aplicaciones de estos sistemas de clasificación, están bien discutidas por el IWGDF en su guía de clasificación de 2019 (IWGDF-Guidelines, 2019). Este grupo promulga la utilización del sistema SINBAD para la comunicación entre profesionales de la salud y la clasificación IDSA/IWGDF para evaluación de la gravedad de la infección (Lipsky *et al.*, 2012).

Patogenia

Intervienen la neuropatía, vasculopatía, inmunopatía y características biomecánicas del pie. En el pie convergen una serie de estructuras como piel, músculo, tejido subcutáneo, huesos, articulaciones nervios y vasos sanguíneos los cuales son propensos a sufrir alteraciones las cuales pueden desencadenar en un proceso infeccioso. Las IPD son más la consecuencia que la causa de las úlceras diabéticas (Pitocco *et al.*, 2019). Cuando existen deformidades en el pie y se desarrolla la infección, se produce una presión compartimental que conduce a daño microvascular, aumento del músculo y necrosis (Saeed *et al.*, 2020).

Los factores de riesgo incluyen pobre control glucémico, neuropatía periférica (motora, sensitiva y autónoma) enfermedad arterial micro y macrovascular, caminar descalzo y utilización inadecuada del calzado. La infección usualmente comienza debido a un trauma mecánico o térmico, o a la presencia de una úlcera que ocasiona pérdida de la continuidad cutánea. La infección se define como una invasión por micro-organismos y su multiplicación en los tejidos del huésped lo cual induce una respuesta inflamatoria (Pitocco *et al.*, 2019), la cual es seguida por destrucción tisular.

Otra definición de IPD, incluye la infección de tejidos blandos o hueso que se presenta por debajo del maléolo en las personas diabéticas. La anatomía del pie lo hace susceptible a la propagación de la infección, la abundancia de tejido areolar en la cara dorsal, la ausencia de vainas protectoras alrededor de los tendones que pasan a través del espacio central plantar y la diseminación de la infección dentro de la bursa conduce a la progresión de la sepsis. Los compartimentos del pie están revestidos por estructuras óseas, las cuales tiende a incrementar la presión dentro de esas áreas, con disminución de la concentración de oxígeno, trombosis vascular y necrosis tisular, lo cual provee un

medioambiente ideal para mantener la infección (Mueller, 2020).

La neuropatía periférica con pérdida sensorial es la alteración más temprana. La disminución o falta de sensibilidad predisponen a lesiones repetidas y deficiente cicatrización, lo cual tiende a deformar el pie y a disminuir la movilidad articular. La presión anormal causa formación de callos que incrementan la presión local conduciendo a daño y sub-ulceración. Existe baja producción de neuropéptidos y alteración de la quimiotaxis con disminución de leucocitos en la piel y retardo en la cicatrización (Fernando et al., 2017).

La enfermedad arterial periférica (EAP) es multi-segmentaria, y la microangiopatía resulta del engrosamiento de la membrana basal capilar, del intercambio de nutriente alterados, hipoxia tisular e isquemia de la microcirculación (Pitocco et al., 2019).

La hiperglucemia deteriora el sistema inmune e induce múltiples defectos en los pacientes diabéticos, en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad microbida alterada los neutrófilos (Alba-Loureiro et al., 2007). Los monocitos y macrófagos aislados muestran deterioro de la capacidad fagocítica (Turina y Polk, 2005). Aunado a esto, se describe que las células dendríticas de estos pacientes poseen capacidad disminuida para migrar hacia los nódulos linfoides, lo cual deteriora la defensa del huésped respecto a las respuestas inmune innata y adaptativa (Dejani et al., 2016).

Diagnóstico de la infección

Lo fundamental es una buena historia clínica y examen físico, y deben existir al menos dos manifestaciones clínicas cardinales como rubor, calor, induración, dolor o sensibilidad y secreción purulenta (Uçkay et al., 2014 y Ertuğrul et al., 2020). Si existen signos de inflamación sistémica como fiebre, escalofríos, leucocitosis y/o inestabilidad hemodinámica, constituye una infección severa. La neuropatía y la arteriopatía pueden enmascarar los hallazgos clínicos de infección.

Osteomielitis (OM). Se sospecha ante la presencia de larga evolución de la diabetes, neuropatía periférica y una úlcera por presión en el hallux o articulación metatarsofalángica o en el calcáneo, en presencia de un “dedo en salchicha” (hinchado, eritematoso, con pérdida del contorno normal), amputación previa y úlcera crónica (Ertuğrul et al., 2009) (Figura 1).

En la OM la prueba sonda-hueso (test de probing to bone), consiste en palpar el hueso a través de la úlcera usando un estilete romo y estéril. Esta prueba posee una sensibilidad entre 38-98% (Lázaro et al., 2017; Cecilia-Matilla et al., 2013). Otra prueba es la radiología simple (RX), la cual, tiene la dificultad de tardarse dos semanas, aproximadamente, para que la pérdida ósea sea visible. Por ello se recomienda realizar una radiografía al inicio y otra dos semanas después del inicio del cuadro.

La resonancia magnética nuclear (RM) se considera la prueba de imagen más precisa para el diagnóstico de OM ya que, evalúa la extensión y la profundidad de los tejidos blandos infectados. El estándar para el diagnóstico de OM es la biopsia ósea para cultivo, histopatología o ambos (Fleischer et al., 2009).

Figura 1. Pie diabético infectado. Observe el drenaje de secreción purulenta, el dedo en “salchicha”, el paciente presentó prueba sonda- hueso positiva propio de osteomielitis.



Fuente: Consulta de pie diabético (archivo personal) del Centro Clínico la Sagrada Familia, Maracaibo Venezuela.

Microbiología de las IPD

La microbiología de las IPD varía según la localización geográfica, la gravedad de la infección y las características del paciente (uso previo de antibióticos, hospitalización previa).

Entre las bacterias aerobias más comúnmente aisladas en países occidentales están el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (EAMS) o el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (EAMR),

Staphylococcus coagulasa negativo, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Enterobacteriaceas*, *Corynebacterium spp* y *Pseudomona aerugios*.

Las bacterias anaerobias incluyen cocos gram positivos, *Prevotella spp*, *Porphyromonas spp* y varias especies de *Bacteroides fragilis* (Lipsky et al., 2012). Se ha demostrado que el *S. aureus* es el patógeno más frecuente (Esposito et al, 2019). Las bacterias Gram negativas son más relevantes en África y Asia.

Las infecciones leves son producidas por cocos Gram positivos (*S. aureus*), y las infecciones moderadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Citron et al., 2007). Las infecciones tempranas son monomicrobianas (*S. aureus*) mientras que las crónicas son polimicrobianas (Gram positivos, Gram negativos y anaerobios).

Los patógenos fúngicos reportados en IPD son *C.albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) y *Cándida tropicalis*. De estos, *C. parapsilosis* es la especie más comúnmente aislada de DFU, quizás porque coloniza el espacio subungueal (Heald et al., 2001).

Tratamiento de la infección

1-La exploración quirúrgica. Es la mejor herramienta para determinar la extensión de la infección y permite la toma de cultivo intra-operatorios de partes profundas de tejidos blandos o hueso (Saeed K et al., 2020 , IWGDF-Guidelines, 2019 y van Baal, 2004). El desbridamiento puede disminuir la necesidad de amputación. La infección de tejidos blandos requiere drenaje de pus, remoción de tejidos infectados y necróticos. En OM la escisión del hueso infectado es de vital importancia. Es importante el manejo del espacio muerto y el uso de cemento para rellenar este espacio y liberar antibióticos para mantener altas concentraciones de los mismos (Besse et al., 2011).

2-Manejo antimicrobiano. No existen datos que apoyen un enfoque específico antimicrobiano. El tratamiento depende de la región geográfica y del patrón de sensibilidad del organismo que varía de una zona a otra. Se ha reportado como tratamiento empírico para Gram positivos la Flucloxacilina, cefalexina, amoxicilina/ ácido clavulánico, doxyciclina, clindamicina o trimeoprim/sulfametoxazol. En abscesos profundos o afectación ósea la infección es polimicrobiana y requiere tratamiento parenteral de amplio espectro para aeróbicos Gram negativos

incluyendo *P. aeruginosa* y anaerobios (Saeed et al., 2020 y Lipsky et al., 2012). Se recomienda terapia endovenosa para infecciones severas, y terapia oral para infecciones leves.

Las infecciones asociadas con heridas crónicas o que fracasan con la antibioticoterapia son polimicrobianas, lo cual justifica el uso de antibióticos de amplio espectro. Las heridas necróticas o fétidas incluyen anaerobios. Los pacientes con infección sistémica ameritan terapia endovenosa que incluya un antimicrobiano de amplio espectro como la vancomicina en combinación con un betalactámico más un inhibidor de betalactamasa (ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam) o un carbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem. (Chastain et al., 2019, Lipsky et al., 2012, Lipsky et al., 2016 y Schaper et al., 2013).

La duración de la terapia será de 1-2 semanas para infecciones leves y de 2-3 semanas para infecciones de moderadas a severas (Lipsky et al., 2012 y Rappo et al., 2019). En OM existen polimicroorganismos, los gérmenes más implicados son el *S. aureus*, *S coagulasa negativa* y *Streptococo*, el tratamiento puede extenderse si hay tejido infectado residual a 1 -3 semanas o a 4-8 semanas si aún existe tejido viable infectado (Tone et al., 2015). También se han implicado anaerobios. En las infecciones de pie diabético se han detectado bacterias multirresistentes a drogas (Saltoglu et al., 2018) y la prevención comprende educar al paciente, mejorar el control metabólico, dejar de fumar, mejorar los cuidados del pie.

CONCLUSIONES

Las IPD constituyen una condición peligrosa si no se tratan tempranamente, su patogénesis es compleja y multifactorial, en la que intervienen la neuropatía, vasculopatía, inmunopatía y características biomecánicas del pie. Existen múltiples clasificaciones del pie diabético y todas incluyen como característica la infección. Existen diversos factores de riesgo que hay que controlar como la glucemia, neuropatía, EAP. El diagnóstico es clínico y se apoya en estudios de imágenes y bacteriológicos. La microbiología de las IPD varía según la localización geográfica, la gravedad de la infección y las características del paciente. Las infecciones leves generalmente son producidas por bacterias Gram positivas y las moderadas tienden a ser mixtas. Las infecciones agudas tienden a ser monomicrobianas y las crónicas son polimicrobianas. El manejo se

basa en desbridación quirúrgica y uso de antimicrobianos apropiados de acuerdo a los resultados de los cultivos. La educación diabetológica individual y grupal así como el buen control metabólico son los pilares fundamentales de la prevención. Se recomienda que los profesionales de la salud encargados de la atención al paciente diabético realicen una evaluación minuciosa de los pies del paciente en cada consulta con el objeto de evaluar deformidades, neuropatía, vasculopatía o heridas inadvertidas que pudiesen desencadenar o agravar un proceso infeccioso..

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. (2007). Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(8): 1037–44. doi: 10.1590/s0100-879x2006005000143.
- Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine*, 376(24):2367–75. doi: 10.1056/NEJMr1615439.
- Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. (2007). Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *International Wound Journal*, 4(4):286–7. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00392.x.
- Besse JL, Leemrijse T, Deleu PA. (2011). Diabetic foot: The orthopedic surgery angle. *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Res*, 97:314–29
- Bravo A, Linares J, Vera B, Salmeron L, Ros E. (2016) Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot and Ankle Surgery*, 24(1):60-64. doi: 10.1016/j.fas.2016.10.009.
- Cecilia-Matilla A, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Benoit-Montesinos J. (2013). Histopathologic characteristics of bone infection complicating foot ulcers in diabetic patients. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 03:24-31.
- Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. (2019). A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 36(3):381-395. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.004
- Citron DM, Goldstein EJC, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. (2007). Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*, 45:2819–28.
- Dejani NN, Brandt SL, Piñeros A, Glosson-Byers NL, Wang S, Son YM, et al. (2016). Topical prostaglandin E analog restores defective dendritic cell-mediated Th17 host defense against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the skin of diabetic mice. *Diabetes*, 65(12):3718–29. doi: 10.2337/db16-0565.
- Ertuğrul B, Savk M, Öztürk B, Çobanoğlu M, Öncü S, Sakarya S. (2009). The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Medical Science Monitor*, 15(6):307-12.
- Ertuğrul B, Uçkay I, Schöni M, Riesch B, Lipsky B. (2020). Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert Review Anti Infective Therapy*, 18(4):293-305.
- Esposito S, Ascione T, Pagliano P. (2019). Management of bacterial skin and skin structure infections with polymicrobial etiology. *Expert Review Anti- Infective Therapy*, 17:17–25. doi:10.1080/14787210.2019.1552518.
- Esposito S, Noviello S, De Caro F, Boccia G. (2018). New insights into classification, epidemiology and microbiology of SSTIs, including diabetic foot infections. *Le Infez Med*, 1:3–14
- Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Yogananthi S, Sangla KS, Buttner P, et al. (2017). Plantar pressures are elevated in people with longstanding diabetes related foot ulcers during follow-up. *PLoS One*, 12:e0181916. 10.1371/journal.pone.0181916. eCollection 2017.
- Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. (2009). Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, 48(1):39-46.
- Heald AH, O'Halloran DJ, Richards K, Webb F, Jenkins S, Hollis S, et al. (2001). Fungal infection of the diabetic foot: Two distinct syndromes. *Diabetic Medicine*, 18:567–72
- International Working Group on the Diabetic Foot. (2019). Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease doi: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>

- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. (2006). Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 29(6):1288–93. doi: 10.2337/dc05-2425.
- Lázaro J, Tardáguila A, Garcia J. (2017). Actualización diagnóstica y terapéutica en el pie diabético con osteomielitis. *Endocrinología Diabetes y Nutrición*. doi: 10.1016/j.endinu.2016.10.008.
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, John Embil J, Shigeo Kono S, Lawrence Lavery L, et al. (2016). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 32(Suppl 1):45–74.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. (2012). Executive Summary: Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 54:1679–84. doi: 10.1093/cid/cis460.
- Martínez-De Jesús FR. (2010). A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 9(2):74-83.
- Monteiro-Soarez M, Boyko E, Jeffcoate W, Mills J, Russell D, Morbach S, Game F (2020). Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 6 Suppl 1:e3272. doi: 10.1002/dmrr.3272
- Mueller C.B. (1984). Infections in the Diabetic Foot. *Canadian family physician*, 30: 1325–1330.
- Nikoloudi M, Eleftheriadou J, Tentolouris A, Kosta OA, Tentolouris N. (2018). Diabetic foot infections: update on management. *Current Infectious Disease Reports*, 20(10):40. doi: 10.1007/s11908-018-0645-6.
- Noor S, Khan RU, Ahmad J. (2017). Understanding diabetic foot infection and its management. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 11(2):149–56. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.023.
- Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJM. (2001). A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems: The Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*, 24:84–8. doi: 10.2337/diacare.24.1.84.
- Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione I, et al. (2019). Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *European Review for Medical Pharmacological Science*, 23 (2 Suppl): 26-37. doi: 10.26355/eurrev_201904_17471
- Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. (2019). Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infectious Diseases*, 6 ofy331.
- Saeed K, Esposito S, Akram A, Ascione T, Bal A, Bassetti M, et al. (2020). Hot topics in diabetic foot infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(6):105942. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105942.
- Saeed K, Esposito S, Gould I, Ascione T, Bassetti M, Bonnet E, et al. (2018) Hot topics in necrotizing skin and soft tissue infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52:1–10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.012.
- Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, et al. (2018). Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis*, 70:10–14.
- Schaper N. (2004). Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 20(S1): S90-S95. doi: 10.1002/dmrr.464.
- Schaper NC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Arvis P, Reimnitz P, et al. (2013). Efficacy and safety of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of diabetic foot infections: results of the RELIEF study. *Infection*, 41(1):175–86. doi: 10.1007/s15010-012-0367-x.
- Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. (2015). SixWeek Versus Twelve-Week Antibiotic Therapy for Nonsurgically Treated Diabetic Foot Osteomyelitis: A Multicenter Open-Label Controlled Randomized Study. *Diabetes Care*, 38:302–7. doi: 10.1093/ofid/ofy331. eCollection 2019 Jan.
- Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. (2005). Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Critical Care Medicine*, 33(7):1624–33. doi: 10.1097/01.ccm.0000170106.61978.d8.
- Uçkay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. (2014). Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(4):305-16.
- van Baal JG. (2004). Surgical Treatment of the Infected Diabetic Foot. *Clinical Infectious Diseases*, 39:S123–8. doi:10.1086/383273.