

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA OSTEOMIELITIS EN EL PACIENTE CON PIE DIABÉTICO

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA OSTEOMIELITIS EN EL PACIENTE CON PIE DIABÉTICO

AUTORES: Harry Darío Balda Zambrano¹

Estefanía Santana Escalante²

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: harrypb4@hotmail.com

Fecha de recepción: 24-06-2019

Fecha de aceptación: 5-08-2019

RESUMEN

Se conoce que la osteomielitis es la infección más frecuente asociada a las úlceras del pie diabético y que no existen evidencias sólidas en el manejo óptimo de la misma, debido a la carencia de estudios aleatorizados y comparados. La presente revisión realiza una actualización sobre el tratamiento de la OM desde el 2008 hasta el 2019. Luego de la revisión y análisis se concluye que el tratamiento conservador con antibióticos se debe manejar de manera integral y multidisciplinaria, teniendo en cuenta las complicaciones de la enfermedad, características de los pacientes y factores de riesgo reportados. Para la elección del tratamiento inicial se deben considerar los datos de incidencia de los microorganismos, así como sus niveles de resistencia, incidiendo en la necesidad del cultivo a partir de la biopsia de hueso, siempre que sea posible. Seis semanas de duración del tratamiento con antibióticos pudieran ser suficientes, aunque se recomienda ajustar en función del grado de infección residual la evolución de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Osteomielitis; Infecciones del pie diabético; Antibióticoterapia.

REVIEW OF THE NON-SURGICAL TREATMENT OF OSTEOMYELITIS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT

ABSTRACT

It is known that osteomyelitis is the most frequent infection associated with diabetic foot ulcers and that there is no solid evidence in its optimal management, due to the lack of randomized and compared studies. This review intent to updates the data about the treatment of OM in the period from 2008 to 2019. After the review and analysis authors concluded that conservative antibiotic treatment, should be managed in a comprehensive and multidisciplinary manner, taking into account the complications of the disease, characteristics of the patients and reported risk factors. For the choice of the initial treatment, the incidence data of the microorganisms, as well as their resistance levels, should be considered. Whenever is possible, the antibiotic therapy based on bone culture is recommended. Six weeks's duration could be sufficient, although it is recommended to adjust in terms of the degree of residual infection and the evolution of each patient.

¹ Doctor en Medicina. Postgrado de Ortopedia y Traumatología. Estudiante de Maestría en Economía de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana. Cuba.

² Doctora en Medicina. Especialista en Medicina General Integral. E-mail: tefi_sanatane@yahoo.com

KEYWORDS: Osteomyelitis; Diabetic foot infections; Antibiotic therapy.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tiene elevada prevalencia, así como las complicaciones relacionadas con la misma. La Organización Mundial de la salud reportó en el 2017 una cantidad estimada en 425 millones de pacientes con diabetes (IDF Diabetes Atlas, 2018). Entre el 15% y el 24% de los pacientes con diabetes, desarrolla úlceras en los pies (Armstrong DG, 2017), más de la mitad de ella infestadas, lo cual incrementa el riesgo de amputación y por tanto deterioro en la calidad de vida de los pacientes (Lipsky BA, 2012).

Entre las infecciones en el pie diabético, la osteomielitis (OM) es la infección más frecuente, reportándose entre el 44% y 68 % de los pacientes que requieren hospitalización (Pitocco D, 2019). La OM del pie diabético suele producirse como resultado de la penetración de la infección de los tejidos blandos. La misma incrementa el costo de hospitalización, debido a que se requieren estudios diagnósticos, tratamiento médico y quirúrgico en muchos casos.

La OM (OM) se considera un evento grave y una vez diagnosticada, no deben hacerse esperar las correcciones metabólicas, la antibioticoterapia (ATB), la debridación quirúrgica precoz y enérgica o la resección del hueso infectado (Guzmán-Callado M., 1999, González-Casanova, 2008).

En el año 2004, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y el Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF), publicó una clasificación de las infecciones en el pie diabético, que luego fueron actualizadas en el año 2012 (Lipsky y colaboradores, 2012).

En el documento de consenso de la Sociedad española (AEC y colaboradores, 2007), recomiendan como el tratamiento con mejores resultados (80% de respuestas buenas) la combinación de un adecuado desbridamiento de la cortical ósea, con cobertura de tejidos blandos, seguido de antibioticoterapia prolongada y dirigida según cultivo.

El manejo clínico de las infecciones ha ido avanzando en correspondencia con el avance de los métodos diagnósticos y de prevención. Lázaro-Martínez y colaboradores proponen un algoritmo de orientación diagnóstica (Lázaro-Martínez, 2017) y abordan también las conductas de tratamiento de acuerdo a las características del paciente, de la lesión y del estado de infección.

Lawrence y colaboradores en el 2019, proponen una actualización de la clasificación de las infecciones en función de su severidad.

La epidemiología de la osteomielitis es rara vez mono-microbiana y más a menudo polimicrobiana. Las bacterias de mayor frecuencia de detección son *S. aureus* (hasta 50% de los casos), *S. epidermidis* (aproximadamente 25%), estreptococos (aproximadamente 30%) y Enterobacteriaceae (hasta 40%). Entre los gram negativos, los más comúnmente reportados han sido: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus*, seguidos de *Pseudomonas aeruginosa* (Giurato y colaboradores, 2017).

La resistencia a los antibióticos, dada la necesidad en muchos casos de tratamientos prolongados, incide en la reconocida la dificultad para homogeneizar el tratamiento y son diversos los artículos de revisión del tema y la carencia de protocolos terapéuticos basados en la evidencia.

El objetivo de este trabajo es actualizar la revisión en el manejo conservador de la Osteomielitis, con los trabajos reportados en los últimos 12 años.

DESARROLLO

La presente revisión se realizó a través de Pubmed, desde 2008 hasta julio del 2019. Se seleccionaron los trabajos que se consideraron de mayor relevancia.

En las infecciones del pie diabético, se demuestra OM en el 50-60% de las infecciones clasificadas como graves y entre el 10-20% de las leves o moderadas. El diagnóstico es en muchas ocasiones difícil por los cambios óseos destructivos, siendo la resonancia magnética la técnica de mayor sensibilidad y valor predictivo positivo y negativo (AEC y colaboradores, 2007).

Ante la presencia de OM, la mayoría de las recomendaciones de tratamiento se basan en estudios retrospectivos y opiniones de expertos. Según el documento consenso de la AEC, los principios de tratamiento incluyen drenaje adecuado, desbridamiento extenso de todo el tejido necrótico, tratamiento del espacio muerto, cobertura con tejidos blandos adecuados y restauración de la irrigación arterial, aunque a veces es necesaria la amputación.

Respecto al tratamiento con antibióticos, los reportes son contradictorios, reportándose tanto como elevadas tasas de curación, como empeoramiento y asociación con mayores tasas de amputación.

En la OM focal, existe mayor consenso hacia el tratamiento con ATB prolongada, de dos meses como mínimo y entre tres y seis meses de manera habitual, el cual debe ajustarse en función de los resultados de los exámenes de cultivo.

El documento consenso de la Sociedad española concluye en este sentido, que el tratamiento que combina un adecuado desbridamiento de la cortical ósea, con cobertura con tejidos blandos, seguido de ATB prolongada y dirigida por los resultados del cultivo, se asocia con los mejores resultados, con un 80% de buenas respuestas. Sin embargo, llaman la atención sobre la predisposición a la infección por bacterias resistentes como *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina o *Enterococcus* spp. resistentes a los glucopéptidos.

Berendt y colaboradores, 2008 realizaron una revisión sistemática del tratamiento de la OM. Identificaron 19 trabajos publicados antes de diciembre del 2006 y no encontraron diferencias en la respuesta entre las diferentes estrategias. No hubo evidencia de que el desbridamiento quirúrgico del hueso infectado fuese necesario como proceder de rutina. Los resultados del cultivo y sensibilidad de los aislamientos de la biopsia ósea permitieron seleccionar ATB dirigida. No identificaron datos que respaldasen la superioridad de alguna vía de administración de antibióticos sistémicos o la duración óptima de la terapia con antibióticos, ni tampoco evidencia disponible para el uso de terapias complementarias, como oxígeno hiperbárico, factor estimulante de colonias de granulocitos o larvas. Concluyen que se necesita información de nuevos ensayos por lo que las recomendaciones de cualquier tratamiento tienen limitaciones.

Basados en el previo trabajo de revisión, Berendt y colaboradores en el mismo año 2008, proponen una guía específica para el tratamiento de la OM en el pie diabético. La misma propone en qué casos se indica la cirugía urgente (fascitis necrotizante, absceso profundo de los tejidos blandos u OM que acompaña a la gangrena); la cirugía no urgente (si hay compromiso significativo de la función mecánica o integridad del pie, si el grado de afectación ósea amenaza la vida o la extremidad o si el paciente quiere evitar la terapia antibiótica prolongada).

Respecto a la terapia con antibióticos, indican que deben ser tan específicos como sea posible. Sugieren que los regímenes empíricos deben incluir cobertura anti estafilocócica, con actividad contra cepas resistentes a la meticilina, de acuerdo con los datos de prevalencia local. Especifican que alcanzar niveles adecuados de antibióticos en el hueso infectado se puede lograr con terapia intravenosa u oral altamente biodisponible. Sobre la duración del tratamiento sugieren considerar y ajustar al grado de infección residual de tejidos blandos, infección ósea y hueso muerto.

Otros autores coinciden en que la duración óptima de la terapia antimicrobiana depende probablemente de la persistencia del hueso infectado y su naturaleza: muerta o vital, fragmentada o no, (Hartemann y colaboradores, 2008); aunque precisan que el período de tratamiento en caso de infección residual es de cuatro a seis semanas y de tres meses o más en el caso de necrosis ósea persistente.

Gamey Jeffcoate, 2008 evaluaron el uso de la cirugía y respuesta al tratamiento no quirúrgico de la OM en una serie de 147 pacientes con OM. Documentaron la elección de antibióticos y la duración del tratamiento, así como la incidencia de amputaciones y resultados a los 12 meses. En el 23% de los pacientes se realizó cirugía; el resto, 113 pacientes, fueron tratados con antibióticos, lográndose un 92.3% de remisión de la infección, lo cual sugiere que el tratamiento conservador puede ser exitoso en la mayoría de los casos. La mediana de duración del tratamiento con antibióticos fue de 61 días (8 semanas aproximadamente). Los autores concluyen que no se puede considerar como evidencia suficiente hasta que no sea demostrado en un estudio prospectivo controlado.

El mismo autor, Game F, 2008 centra su revisión en la evidencia que respalda el tratamiento multidisciplinario de las úlceras y en la necesidad de evaluar no solo el tratamiento de la úlcera, sino de las necesidades del paciente, teniendo en cuenta que existen otras complicaciones de la diabetes que tienen incidencia en la cicatrización de las heridas, como el control glucémico, la insuficiencia renal y la alteración visual. Aunque coinciden en que es controversial el manejo óptimo de la OM, es decir, cuáles regímenes de antibióticos, cuándo ajustarse y la duración del mismo, concluyen que la evidencia observacional apoya el uso de ATB prolongada.

Otra serie de 50 pacientes con OM fue revisada por Senneville y colaboradores, 2008. Los autores sugieren que la terapia con antibióticos basada en el cultivo del hueso, constituye un factor predictivo de remisión en pacientes diabéticos con OM tratados no quirúrgicamente. La tasa observada de remisión clínica fue del 64%. La duración del tratamiento con antibióticos en los pacientes con resmisión fue de 12.4 semanas en promedio (DS: 4.22).

A pesar de esta recomendación, en la práctica no se realiza biopsia del hueso como rutina.

En 2010, Game F. discute los datos disponibles del manejo quirúrgico y no quirúrgico de la OM. Comparan la evidencia de alrededor de 750 casos tratados con enfoque no quirúrgico con un 60% de remisión aparente, con la disponibilidad de muy pocos estudios con la evolución del proceder quirúrgico, aunque se conoce que potencialmente están asociados con elevadas tasas de recurrencia y necesidad de reintervención quirúrgica. Comentan que las menores tasas de amputación mayor se reportan en aquellos centros que tratan a los pacientes mediante un enfoque combinado con antibióticos, ya sea inicial o postquirúrgico (Game F., 2013). Resaltan la importancia del enfoque multidisciplinario que considera además de la infección, la salud general, las circunstancias y la opinión de los pacientes.

Este aspecto de la atención integral y multidisciplinaria ha sido redundante en la literatura revisada dada la importancia de la atención hacia cada uno de los elementos que inciden en la compensación del paciente.

En el año 2012, Martínez y colaboradores revisan la importancia en la clasificación de la infección y las conductas de tratamiento. Clasifican la presencia de OM como una infección moderada y sugieren acompañar la antibioticoterapia con un adecuado protocolo de curación integral con remoción de callos, revascularización y descargas plantares.

Game F. en su revisión de 2013 puntualiza y revisa todos los elementos disponibles respecto al diagnóstico y manejo de la OM en los pacientes con pie diabético. Sobre estos aspectos, resume como puntos claves que el diagnóstico de la OM debe ser inicialmente clínico y basado en los signos de infección, el tamaño de la lesión y la visibilidad del hueso, pero sustentado en los resultados de los exámenes radiológicos; que la regla de oro para el diagnóstico es el examen histológico y microbiológico del hueso, pero que no siempre es posible ni necesario y que ante la falta de consenso en el tratamiento médico con antibióticos o quirúrgico, se deben considerar las ventajas y desventajas de cada enfoque de manera individual y después de la discusión con los pacientes.

En un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y controlado y multicéntrico en 40 pacientes (Tone y colaboradores, 2014) se comparó la respuesta entre 6 y 12 semanas de ATB. Se observó remisión de la osteomielitis (curación completa y persistente > 4 semanas de la herida, si estaba presente inicialmente, ausencia de infección recurrente en el sitio inicial o adyacente y sin necesidad de resección ósea quirúrgica o amputación al final de un período de seguimiento de al menos 12 meses después de completar el tratamiento con antibióticos) en el 65% de los pacientes, sin detectarse diferencias entre los esquemas (60% vs. 70% en 6 y 12 semanas de ATB, respectivamente). Los eventos adversos de tipo gastrointestinal se presentaron con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con 12 semanas de ATB (15% vs. 45%). Los autores sugieren que 6 semanas de ATB puede ser suficiente en aquellos pacientes en los cuales no se considere el tratamiento quirúrgico.

El Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF, Lipsky y colaboradores, 2012) también sugirió 6 semanas de terapia con antibióticos, si el hueso infectado no se extrajo mediante cirugía y no más de una semana si se resecó el hueso infectado. Recomiendan la resección ósea quirúrgica en casos de exposición del hueso, destrucción ósea progresiva y propagación de la infección a lo largo de los tejidos blandos.

Lipsky y colaboradores, 2015, proponen una guía en el diagnóstico y manejo de las infecciones del pie en personas con diabetes. En caso de OM recomiendan considerar la intervención quirúrgica en caso de que se presente acompañada de la infección de tejidos blandos, con envoltura de tejidos blandos destruida, destrucción ósea progresiva en rayos X o hueso que sobresale a través de la úlcera. Proponen la terapia antimicrobiana siempre que haya infección, seleccionando los antibióticos en función de los patógenos probables o confirmados, la susceptibilidad, la evidencia de su eficacia y los costos. Confirman que en la mayoría de las infecciones leves y moderadas, puede ser adecuada una duración de 1 a 2 semanas y en las infecciones graves y algunas moderadas, recomiendan administrar inicialmente terapia antimicrobiana de forma parenteral y ante la respuesta a la terapia, cambiar a la vía oral.

También en 2015, Zeun y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de identificación de predictores de respuesta al tratamiento conservativo de la OM, en 85 pacientes. A los 12 meses

de seguimiento, el 63.5% de los pacientes habían tenido remisión con una duración de la ATB de 10.8 semanas, de ellos el 26% usó antibióticos por vía endovenosa. La ausencia de pulsos en pedia se asoció con una duración significativamente mayor de la terapia con antibióticos (8.7 vs. 15.9) y la osteomielitis que afectaba el metatarsiano tuvo mayor riesgo de amputación.

La revisión de Lázaro-Martínez, 2017 plantea que aislamiento del patógeno mediante cultivo óseo es básico sobre todo cuando el paciente se trata exclusivamente con ATB y que el tratamiento médico o quirúrgico debe basarse en las características clínicas del paciente y de la lesión, debiendo ser la cirugía una opción posible en caso de fracaso del tratamiento médico. En su algoritmo de orientación diagnóstica e inicio de tratamiento, proponen el uso de la terapia con antibióticos si la prueba de palpación del hueso a través de la úlcera “*Probing-to bone*” es positiva, independientemente de la presencia de síntomas clínicos y resultados del Rx. Como principales limitaciones del tratamiento de la OM exclusivamente con antibióticos plantean: la necesidad de obtener un cultivo óseo para garantizar un buen pronóstico, la carencia de criterio sobre elección de la vía de administración en base a la severidad de la infección y las resistencias bacterianas, la ausencia de consenso sobre la duración idónea del tratamiento, mayores tasas de amputación mayor, mayor riesgo de recurrencia, la toxicidad asociada al ATB, la posibilidad de creación de resistencias bacterianas y la falta de certeza sobre la curación de la infección ósea. Respecto a la duración de la ATB en caso de OM residual, pero viable recomiendan de 4 a 6 semanas y en caso de OM en hueso necrótico recomiendan 6 semanas, en ambos casos iniciando con la vía parenteral y considerar el cambio a la vía oral en función de la evolución.

Aragón-Sánchez y Lipsky en 2016 aseveran que en la última década ha mejorado el diagnóstico y se ha incrementado la evidencia en el tratamiento de la OM de modo conservador, es decir, exclusivamente con antibióticos o cirugía mínima. Sobre la duración de la ATB concluyen que se requiere aún de investigación apropiada para definirlo.

A pesar del incremento hacia una mayor claridad en el manejo de la OM, los datos de la literatura disponible sugieren que hay varios factores que pueden contribuir a la persistencia de la OM, incluyendo: déficits inmunológicos tales como una función leucocitaria disminuida; respuesta inflamatoria persistente o pobre perfusión periférica (Berendt y colaboradores, 2008; Johani y colaboradores, 2018).

Johani y colaboradores, 2018, emplean enfoques moleculares y microscópicos para investigar el microbioma y el estado fenotípico de los microorganismos involucrados en DFO en 20 sujetos con sospecha de OM, usando muestras de hueso intraoperatorio. Realizan la secuenciación de ADN, microscopía electrónica e hibridación fluorescente in situ con ácido nucleico peptídico y con microscopía confocal para visualizar y confirmar la presencia de biopelículas. Además de identificar los microorganismos de mayor frecuencia (*Corynebacterium* sp., *Fingoldia* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Porphyromonas* sp. y *Anaerococcus* sp.) encontraron que el 70% de las muestras tenían comunidades polimicrobianas. Identificaron agregados microbianos en biopelículas en el 80% de los especímenes óseos y describieron que generalmente eran agregados cocoides o en forma de barra. El trabajo concluye que la presencia de biopelículas en la OM puede explicar por qué el tratamiento no quirúrgico de DFO, que depende de la terapia antibiótica sistémica, puede no resolver algunas infecciones crónicas causadas por cepas productoras de biofilm.

Los vehículos biodegradables, como las perlas de sulfato de calcio, han proporcionado un buen perfil de elución y capacidad de impregnarse con una variedad de antibióticos. Sin embargo, la

evidencia más sólida disponible es la implantación de microesferas de calcio para el tratamiento de la osteomielitis. Los polímeros naturales, como la esponja de colágeno, son una clase emergente de sistemas de administración. Existe un interés reciente en el nuevo péptido antimicrobiano pexiganan en forma de crema, que es activo contra la mayoría de los microorganismos aislados en las infecciones del pie diabético (Markakis y colaboradores, 2018).

En una revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar el efecto del tratamiento con antibióticos en la osteomielitis, Xing y colaboradores, 2019, incluyen 7 estudios con 393 pacientes y concluyen que no hay evidencias definitivas que sustenten la superioridad de algún agente antibiótico particular o duración del tratamiento de la osteomielitis.

Aunque es evidente la preocupación constante y la búsqueda de evidencias a favor de una mayor definición de la óptima conducta de manejo de la osteomielitis en los pacientes con pie diabético, no existen evidencias sólidas, basadas en estudios prospectivos, aleatorizados y comparados. Las actualizaciones sistemáticas de la información disponible, pueden incidir en una mayor precisión en las guías de manejo de esta entidad.

Lawrence y colaboradores, 2019 proponen a la adición de un nivel de riesgo separado para los pacientes con osteomielitis en la clasificación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA). Para ello analizan los datos de 294 pacientes con infección moderada y severa. Estratifican según la infección de tejidos blandos (ITB) u osteomielitis (OM). Detectan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la duración del tratamiento con antibióticos (32.5 ± 46.8 vs 63.8 ± 55.1 días), necesidad de cirugía (55.5% vs 99.4%), número de cirugías (2.1 ± 1.3 vs 3.3 ± 2.3), amputaciones (26.3% vs 83.4%), re-infección (38.0% vs 56.7%), presencia de daño renal (37.2% vs 49.7%) y estadía hospitalaria (14.5 ± 14.9 vs 22.6 ± 19.0 días).

CONCLUSIONES

Para lograr un tratamiento óptimo de la Osteomielitis, la misma debe ser manejada de forma integral y multidisciplinaria, considerando las complicaciones de la enfermedad (control glucémico, insuficiencia renal) y los factores de riesgo reportados (déficits inmunológicos, respuesta inflamatoria persistente, pobre perfusión periférica, localización de la OM).

Si se decide tratar de manera conservadora, se recomienda considerar los datos reportados de microorganismos más comunes y su resistencia a los antibióticos para elegir tratamiento empírico inicial, que debe ser ajustado, siempre que sea posible, por los resultados de los cultivos en biopsia del hueso y combinando la vía parenteral con la vía oral.

Sobre la duración del tratamiento no se evidencia consenso, sin embargo, algunas de los trabajos revisados concluyen que 6 semanas pudiera ser suficiente si no se considera el tratamiento quirúrgico, pero se recomienda ajustar al grado de infección residual y teniendo en cuenta la evolución de cada paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aragón-Sánchez Javier & Lipsky Benjamin A. (2017): Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches, Expert Review of Anti-infective Therapy, DOI: 10.1080/14787210.2018.1417037

Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. N Engl J Med 2017;376:2367-75. doi: 10.1056/NEJMr1615439.

Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare (SEACV), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).(2007). Documento de

- consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético. *Rev Esp Quimioterap*, Marzo 2007; Vol. 20 (Nº 1): 77-92.
- Berendt A. R., Peters E. J. G., Bakker K.et. al. (2008). Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S145–S161. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/dmrr.836.
- Berendt A. R., Peters E. J. G., Bakker K.et. al. (2008). Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S190–S191. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/dmrr.853.
- Game F. (2008). The advantages and disadvantages of non-surgical management of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S72–S75. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/dmrr.816.
- Game F. L. & Jeffcoate W. J. (2008). Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia* (2008) 51:962–967. DOI 10.1007/s00125-008-0976-1
- Game, F. (2009). Management of osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 43–47 (2010); doi:10.1038/nrendo.2009.243.
- Game, F. (2013). Osteomyelitis in the Diabetic Foot Diagnosis and Management. *Med Clin N Am* 97 (2013) 947–956.
- González Casanova, J.M., Machado Ortiz, F.O., Casanova Moreno, M.C. (2019). Pie diabético: una puesta al día. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. 2019 [citado: fecha de acceso]; 15(1): 134-147. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/583>.
- Guzmán-Callado, M. (1999). El pie del diabético. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999;18(3):231-5.
- Hartemann-Heurtier A., Senneville E.. (2008). Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes & Metabolism* 34 (2008) 87–95
- IDF Diabetes Atlas, Eighth Edition (2017). International Diabetes Federation, November 2018. Available from <http://www.diabetesatlas.org>.
- Johani K., Fritz B.G., Bjarnsholt, T. (2018). Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clinical Microbiology and Infection* xxx (2018) 1.e1e1.e8.
- Lawrence A. Lavery, Easton C. Ryan, Junho Ahn et.al. (2019). The Infected Diabetic Foot: Re-Evaluating the IDSA Diabetic Foot Infection Classification. 2019. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. Downloaded from <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciz489/5513179> by University of Western States user on 10 June 2019.
- Lázaro-Martínez, J.L. et al. (2017). Actualización diagnóstica y terapéutica en el pie diabético complicado con osteomielitis. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.008>).
- 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:e132:73.
- Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. (2004). Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 Suppl 1: S56-64.
- Lipsky, B.A., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M, et al. (2016). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl. 1): 45–74. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.2699
- Markakis Konstantinos, Robert Faris Alan, Sharaf Hamed. (2018). Local Antibiotic Delivery Systems: Current and Future Applications for Diabetic Foot Infections. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 1–8. The Author(s) 2018 Reprints and permissions: sagepub.com/journalsPermissions.nav. DOI: 10.1177/1534734618757532 journals.sagepub.com/home/ijl.
- Pitocco, D. Spanu T., Di Leo M. et al. (2019). Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019. 23(2 Suppl.): 26-37.
- Senneville E., Lombart, A., Beltrand, E., Valette, M., Legout, L., Cazaubiel, M. et al. (2008). Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated non-surgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008; 31: 637-642.
- Xing, K., Huang, G., Hua, S. et.al. (s/a) Systematic review of randomized controlled trials on antibiotic treatment for osteomyelitis in diabetes. doi: 10.1111/dme.13935.
- Zeun, Paul, Gooday, Catherine, Nunney, Ian and Dhatariya, Ketan. (s/a). Predictors of Outcomes in Diabetic Foot Osteomyelitis Treated Initially With Conservative (Nonsurgical) Medical Management: A Retrospective Study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 1–7. Reprints and permissions: sagepub.com/journalsPermissions.nav. DOI: 10.1177/1534734615596892