
USO DE ANTIBIOTICOS EN INFECCIONES DEL PIE DIABETICO

Julio Vidal Dávalos, Poliana Cristian De Carvalho López, Abel José Ovidio Fernández
Dr. Omar Veloso

RESUMEN

Uno de los aspectos más graves de las lesiones del pie diabético es la infección, pues empeora el pronóstico y su tratamiento. El conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo responsable, la determinación de su antibiograma, un correcto control de la glucemia y el enfoque multidisciplinario son aspectos prioritarios de estos pacientes. Este trabajo hace hincapié en las diferentes opciones terapéuticas antimicrobianas ya utilizadas y las nuevas drogas que han surgido.

Palabras claves: pie diabético, infección, antibióticos

SUMARY

One of the most serious aspects of diabetic foot lesions is infection, because it worsens the prognosis and treatment. Knowledge of their seriousness, early detection of micro-organism responsible, the determination of its antibiogram, the proper control of blood glucose and multidisciplinary approach are priority aspects of these patients. This work emphasizes the different treatment options and antimicrobial used and new drugs that have emerged.

Keywords: diabetic foot, infection, antibiotics

INTRODUCCION

Se define como pie diabético a cualquier tipo de lesión, de localización infra-maleolar en paciente con diabetes mellitus (insulino dependiente o no insulino dependiente)¹. El cual en muchas ocasiones desarrolla úlceras, que pueden ser isquémicas o neuropatías, sobre las que frecuentemente se desarrollan graves infecciones que ponen en peligro no solamente el miembro afectado, sino a veces incluso la vida de los pacientes.² La vasculopatía, la neuropatía, los traumatismos, el mal control de la glucemia, las alteraciones de la inmunidad y, en ocasiones, la falta de higiene son los factores determinantes del desarrollo de infecciones del pie diabético.³ Se convierte en un problema sanitario, por su alta frecuencia, recidiva y costos. En su desarrollo influyen múltiples factores los cuales requieren un enfoque multidisciplinario. El adecuado y precoz diagnóstico de la infección, el conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo causante y los antibióticos a los que son sensibles son necesarios para efectuar un tratamiento temprano y apropiado. El uso muy frecuente de antibióticos en estos pacientes hace que la aparición de resistencias a éstos sea un factor a considerar en la elección del tratamiento antibiótico empírico, dado que la emergencia de estos microorganismos multirresistentes puede conllevar, especialmente en el caso de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, un peor pronóstico y un mayor riesgo de amputación.

Afortunadamente la investigación en el ámbito del pie diabético y en el desarrollo de fármacos nuevos con actividad frente a microorganismos multirresistentes sigue avanzando: son varios los antimicrobianos que recientemente se han empleado e incorporado al arsenal terapéutico y también son muchos los fármacos que están a punto de aparecer.^{2, 4, 5}

Esta Revisión Bibliográfica tiene por **objetivo** describir y analizar distintas publicaciones científicas referentes al manejo antimicrobiano del componente infeccioso del pie diabético, teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentemente involucrados y su sensibilidad frente a los distintos fármacos empleados en su tratamiento, destacando el avance en este terreno, para lo cual se realiza el presente trabajo basado en los recientes ensayos clínicos publicados.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron libros de texto específicos de Medicina y se realizó la recopilación de artículos científicos a través de buscadores como el Servicio de la Editorial Elsevier, Secretaría de Ciencia y Técnica de la Nación, New England, The Lancet, British Medical Journal, LILACS, MEDLINE con la asistencia del buscador específico PUBMED, IMBIOMED, La Biblioteca Cochrane, SciELO. Se utilizaron como términos de búsqueda: pie diabético, infección, nuevos antibióticos.

DESARROLLO

Epidemiología

Más de 10.000.000 de personas en el mundo padecen diabetes mellitus (DBT). Aproximadamente 3.000.000 de diabéticos se internan por año. La infección en el pie es la complicación que más frecuentemente origina necesidad de internación por DBT (125.000 pacientes por año). El 40 a 72% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (MMII) son atribuibles a DBT. El riesgo de amputación de MMII es 15 a 40 veces mayor en casos de pacientes diabéticos. La infección es uno de los factores predisponentes para la amputación en el 59 a 68% de los casos. El 50% de los pacientes amputados por pie dia-

bético mueren dentro de los 3 años subsiguientes. El promedio de días de internación por pie diabético por paciente es más largo que el requerido por otras complicaciones: 24 días versus 5 a 10 días para complicaciones de la DBT en general. El promedio total de costos directos por paciente varía según la gravedad de la lesión del pie diabético, pero siempre es muy alto (8.500 a 65.000 dólares).²

Etiopatogenia

Dependiendo de la gravedad o extensión de la lesión, las infecciones serán mono o polimicrobianas, siendo la etiología más frecuente en los episodios monomicrobianos los microorganismos grampositivos y, más específicamente, los *Staphylococcus*. Cuando la infección se agrava se hace polimicrobiana y, a pesar de que los microorganismos grampositivos siguen siendo los más frecuentemente aislados, a menudo están presentes bacilos gramnegativos y anaerobios, tanto grampositivos como negativos.²

En dos ensayos clínicos recientemente publicados en pie diabético, los cocos grampositivos representaron el 70-80% de los aislamientos, situándose la incidencia de *S. aureus* meticilín-resistente entre el 5-15%, aunque en algunas series este porcentaje llega a ser hasta del 30%, por lo que el conocimiento de la flora local es recomendable dada la gran variabilidad interestudios. El conocimiento de la presencia o no de *S. aureus* meticilino-resistente a su vez es importante porque se asocia con una pobre cicatrización, bacteriemia, aumento de la mortalidad y mayor incidencia de pérdida de extremidad.² Existe una correlación entre los microorganismos y el tipo de lesión (tabla 1).¹

Tabla 1. Microorganismos relacionados con el tipo de infección

Lesión	Microorganismos
Celulitis	<i>Streptococcus beta hemolítico</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> .
Úlcera infectada/ aguda/ sin ATB	<i>S. aureus</i> y <i>Streptococcus beta hemolítico</i>
Úlcera infectada/ crónica/ ATB previos	<i>S. aureus</i> y <i>Streptococcus beta hemolítico</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
Úlcera macerada, húmeda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (a menudo en combinación con otros).
Lesiones crónicas, de larga data / ATB	Cocos aerobios grampositivos, <i>S. aureus</i> , coagulasa negativo, <i>Enterococcus</i> , <i>Diphtheroides</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , Bacilos Gram Negativos (BGN) y posiblemente hongos.
Pie «fétido»: necrosis extendida o gangrena	Combinación de cocos aeróbicos grampositivos, enterococos, enterobacterias, BGN, anaerobios.

Clínica y Diagnóstico

La presencia de microorganismos no es sinónimo de infección y para poder definirla se necesita al menos la presencia de un exudado purulento y dos signos o síntomas de inflamación: tumor, rubor, calor y dolor. Por ello, y para evitar la confusión entre colonización e infección –dado que la primera no precisaría tratamiento– resulta obligado una adecuada obtención de la muestra, que se envía al laboratorio de microbiología; se consideran adecuadas aquellas muestras obtenidas mediante raspado posdesbridamiento o mediante aspiración de la secreciones purulentas y/o biopsia, y deben desestimarse especialmente las muestras obtenidas mediante torunda antes de realizar el desbridamiento.²

En cuanto a los estudios por imágenes, estos colaboran para definir la profundidad de la lesión, el compromiso óseo y la presencia de colecciones. La resonancia nuclear magnética (RMN) es más útil que los estudios radioisotópicos para el diagnóstico de infección profunda en pie diabético.¹

Las infecciones del pie diabético deben categorizarse según la severidad y el riesgo que impliquen para el paciente o para la conservación del miembro afectado (tabla 2).¹

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de las infecciones del pie diabético

Manifestaciones clínicas	Severidad
Herida sin inflamación ni secreción purulenta	No infectada
Presencia de »2 manifestaciones de inflamación (dolor, eritema, edema, calor, induración, purulencia), pero con extensión < de 2 cm alrededor de la lesión, superficial (piel y TCS) y sin complicaciones locales ni sistémicas.	Leve
A lo anterior se agrega infección en paciente sin complicaciones sistémicas ni metabólicas, con 1 de las siguientes condiciones: celulitis > de 2 cm, linfangitis, extensión a fascia superficial, abscesos profundos, gangrena, compromiso de músculo, tendón, articulación o hueso.	Moderado
A lo anterior se agrega presencia de toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica. Presencia de isquemia crítica	Severo

Tratamiento

Se aceptan como correctos distintos agentes antimicrobianos, orales o intravenosos, usados aislados o en combinación, sin que los estudios comparativos disponibles demuestren una clara superioridad de unas pautas sobre otras. Hay bastante consenso en utilizar pautas basadas en la gravedad de la infección.⁶

Las modalidades del tratamiento antimicrobiano actualmente en uso son: tratamiento parenteral, tratamiento secuencial parenteral/oral o tratamiento oral de inicio. Asimismo, estos se iniciarán en forma empírica teniendo en cuenta el tipo de lesión. La duración del tratamiento sugerida es de 1 a 2 semanas para las infecciones leves, superficiales, y hasta 2 a 4 semanas para la mayoría de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (ICPTB). En el caso de osteomielitis subyacente se necesitan 4 a 6 semanas de tratamiento, aunque puede ser más corto en situaciones de cirugías extensas (amputación), o más largo en casos en donde no se realice desbridamiento quirúrgico o este sea parcial.¹

Terapia empírica basada en la severidad de la clínica.

Infecciones leves: tratamiento oral y ambulatorio duración 1 a 2 semanas. Antibióticos: cefalexina, clindamicina, cefuroxima, ciprofloxacina, amoxicilina + clavulánico, nuevas quinolonas + metronidazol.

Infecciones moderadas: hospitalización o tratamiento parenteral ambulatorio, antibióticos: ertapenem, ampicilina + sulbactam, piperacilina + tazobactam, clindamicina, nuevas quinolonas + clindamicina o metronidazol, ceftriaxona + cefotaxima + clindamicina o metronidazol, cefepima + clindamicina o metronidazol.

Infecciones severas: situación de urgencia, antibióticos: imipenem, ertapenem, ceftriaxona o cefotaxima + clindamicina. Nuevas quinolonas + clindamicina, astreonam + clindamicina.^{1,7}

Las infecciones superficiales y leves pueden ser tratadas en el domicilio con antibióticos orales activos frente a cocos grampositivos aerobios. Una opción apropiada es amoxicilina-ácido clavulánico; en caso de alergia a los betalactámicos puede utilizarse levofloxacino o clindamicina, y cotrimoxazol si se trata de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SARM).⁸

Levofloxacina es usado en el tratamiento de infecciones de piel y estructuras de la piel, complicadas y no complicadas, también es usada empíricamente en pacientes que desarrollan exacerbación o resistencias a otros antibióticos. Es bueno como monoterapia con amplia cobertura sobre *Pseudomona* sp.

Clindamicina es efectiva en tratamientos de infecciones estafilocócicas complicadas de piel y partes blandas, cubre estreptococos aerobios y anaerobios, excepto enterococos. Metronidazol es activo frente a anaerobios y protozoos, se lo utiliza en combinación con otros agentes antimicrobianos.⁹

La vancomicina sólo debería usarse en pacientes con alergia a la penicilina o con una in-

fección documentada por gérmenes grampositivos resistentes a B-lactámicos (SARM o enterococos). Cuando este antibiótico se usa sin las restricciones mencionadas, pueden surgir enterococos resistentes a la Vancomicina (ERV) o *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA).⁶

Se encontró que la sensibilidad de *S. aureus* para vancomicina, oxacilina y clindamicina fue 100, 32 y 25% respectivamente. La sensibilidad de *Enterobacterias* a imipenem fue del 100% y a ciprofloxacino 24%. La sensibilidad de *P. aeruginosa* imipenem fue del 100% y a ciprofloxacino 30%.¹⁰

En las infecciones moderadas-graves que amenazan la viabilidad del miembro se aconseja el tratamiento intravenoso y de amplio espectro por su naturaleza polimicrobiana, durante dos a cuatro semanas. El ertapenem, por su facilidad de uso (monoterapia y dosis única diaria), adecuado espectro antimicrobiano que incluye enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, penetración en los tejidos blandos y experiencia clínica favorable, parece ser la primera opción por vía parenteral.^{8, 11, 12}

Para *P. aeruginosa* algunos autores encontraron 100% de sensibilidad frente a carbapenems, encontrándose menores sensibilidades para ceftazidima, cefoperazona-sulbactam y ciprofloxacina.

Similarmente, otros hallaron sensibilidades bajas para ciprofloxacino y ceftazidima. En el estudio SENTRY se halló sensibilidad a imipenem de 86%, ceftazidime de 83% y ciprofloxacino de 88%.¹⁰

Piperacilina-tazobactam es muy activo frente a microorganismos grampositivos; se incluyen cepas que producen betalactamasas (entre otras, *S. aureus* sensibles a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos y enterococos). Además, muestra una gran actividad frente a los bacilos gramnegativos (BGN), incluida *Pseudomonas aeruginosa*. El espectro se completa con su actividad frente a microorganismos anaerobios.³

Las reacciones adversas relacionadas con el empleo de la piperacilina-tazobactam que se pueden presentar son diarreas, vómitos, rash cutáneo, eritema y casos aislados de agranulocitosis. Es una alternativa válida como monoterapia porque disminuye los tiempos de internación y costos. Sin embargo, su desventaja es que no cubre *S. aureus* meticilino resistente, el cual se halla presente hasta en el 30% de las infecciones del pie diabético.

La evolución clínica fue favorable en un 92,3% de los pacientes y la eficacia microbiológica obtenida al final del tratamiento fue del 89,9%.³

En un estudio comparativo entre linezolid, (primer fármaco empleado de una nueva familia de antibióticos denominados oxazolidinonas) administrado por vía oral y vancomicina intravenosa en infecciones complicadas de partes blandas causadas por *S. aureus* meticilino-resistente, el linezolid mostró mayor eficacia, menor necesidad de amputaciones, una menor estancia hospitalaria y una clara disminución de costos, linezolid fue claramente superior (88,6% frente a 66,9%).² La posibilidad de aparición de efectos secundarios, principalmente la trombopenia en los tratamientos largos, así como su elevado precio, aconsejan reservarlo para infecciones graves por estafilococos resistentes a meticilina o enterococos resistentes a vancomicina.^{6, 13} Los posibles efectos adversos incluyen mielosupresión, colitis pseudomembranosa y acidosis láctica.¹⁴

En el pasado, la cobertura antimicrobiana empírica de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas en infecciones de la piel, han requerido el empleo de al menos 2 agentes antimicrobianos. Recientemente se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorios sobre el ceftobiprole de la familia de la pirrolidinona una cefalosporina de última generación, que actualmente se encuentra en revisión por la FDA (Food and Drug Administration). En los cuales se ha demostrado una alta eficacia contra los gérmenes más comúnmente involucrados en las infecciones de la piel como *Staphylococcus aureus*, SARM y bacterias Gram Negativas. En las infecciones moderadas y severas del pie diabético el ceftobiprole demostró altas tasas de curaciones y disminución de la estancia hospitalaria en comparación con otros antimicrobianos.¹⁵

Con los glicopéptidos de primera generación (vancomicina y teicoplanina) como prototipos, se han sintetizado glicopéptidos de segunda. La dalbavancina y la oritavancina han demostrado actividad bactericida contra SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), Enterococo resistente a la vancomicina (VRE) y *Streptococo pneumoniae* resistente a drogas (DRSP) y están siendo sometidos a las etapas finales de los ensayos clínicos. Debido a la vida media de 9-12 días, un régimen de tratamiento con dalbavancina consiste en una dosis i.v. una vez por semana. La farmacocinética de este fármaco permite una posología intermitente que pudiera resultar adecuada para una terapia i.v. en el hogar. El programa de una dosis a la semana obvia la necesidad de líneas i.v. continuas y disminuye el riesgo de infecciones iatrogénicas locales o del torrente sanguíneo. La oritavancina, tiene una larga vida-media de aproximadamente 6-10 días, lo que permite una posología no frecuente y ha demostrado ser eficaz en

el tratamiento de las infecciones complicadas del tejido blando y de la piel. Pocos estudios aclaran los efectos secundarios y la tolerabilidad de la dalbavancina y la oritavancina. Cuando están disponibles para el uso en pacientes, estos 2 fármacos deben ser limitados al tratamiento de infecciones bacterianas por grampositivos resistentes a multifármacos.¹⁴

La Daptomicina es un lipopéptido tricíclico representa una nueva clase de antibiótico. Es bactericida contra el *Staphylococcus aureus* incluyendo SARM, *Staphylococcus epidermidis* [incluyendo a *S. epidermidis* resistente a la meticilina (MRSE)], enterococos que incluyen VRE, *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y *S. pyogenes* [también llamado *Estreptococo beta-hemolítico grupo A (GABHS)*]. La daptomicina ha sido efectiva para el tratamiento de infecciones del tejido blando y de la piel.

El fármaco fue aprobado por la FDA en el 2003 sólo para administración i.v. Debe administrarse en cloruro de sodio al 0.9% durante un período de 30 minutos una vez cada 24 horas durante 7-14 días. No es compatible con las soluciones i.v. de dextrosa.¹⁴

En un ensayo clínico reciente sobre pacientes con úlcera infectada de pie diabético tratados con Daptomicina presentaron como efecto adverso una elevación sérica de los niveles de creatin-fosfo-kinasa (CPK), asociado con aumento del dolor en la extremidad inferior, los cuales revirtieron al suspender la droga.¹⁶⁻¹⁹

La tigeciclina es un antibiótico-gliciliciclina de amplio espectro similar a la tetraciclina. Posee actividad contra una amplia variedad de bacterias antibioticorresistentes, anaerobios, atípicas, gramnegativos, grampositivos que incluyen SARM, VRE y *Streptococo pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP). Es bacteriostático y más efectiva para las infecciones complicadas del tejido blando y de la piel.

Fue aprobada por la FDA en el 2005 sólo para una administración i.v. durante 5-14 días. La tigeciclina pudiera interactuar con la warfarina produciendo sangrados e inactivar los anticonceptivos orales. Similar a las tetraciclinas, la tigeciclina pudiera provocar fotosensibilidad y efectos gastrointestinales, por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea.¹⁴

CONCLUSION

El uso frecuente de antibióticos en los pacientes con pie diabético hace que las resistencias antimicrobianas sean uno de los factores a tener en cuenta a la hora de elegir un antibiótico, especialmente para evitar un tratamiento empírico inadecuado. La utilización racional de los fármacos descritos puede mejorar los resultados de las infecciones del pie diabético.

El tratamiento antibiótico inicial requiere consideraciones cuidadosas sobre el espectro bacteriano a cubrir, toxicidad e interacciones. Una vez que se tengan resultados fiables de los cultivos, el régimen antibiótico inicial puede ser revisado y dirigirse hacia el patógeno aislado. El tratamiento antibiótico está indicado sólo para los pacientes con lesiones que muestren signos de inflamación, o que presenten descarga purulenta o tenga sospecha clínica elevada de osteomielitis. El manejo adyuvante debe siempre incluir control glucémico, evitar cargar peso, drenaje, procedimientos de desbridación, y manejo de la isquemia, para que el pronóstico del paciente sea favorable es necesario contar con una adecuada irrigación del miembro afecto.

En cada institución se debe optar por una pauta antibiótica que tenga en consideración los distintos patrones de resistencia a los antimicrobianos detectados localmente y a su disponibilidad.

Una pauta terapéutica empírica a tener en cuenta sería iniciar el tratamiento con ampicilina y derivados, combinados con sulbactam; cefalosporinas; o ciprofloxacina.

En pacientes hospitalizados con lesiones crónicas se dan asociaciones antibióticas: cefalosporinas o ciprofloxacina o amoxicilina con sulbactam; ante la sospecha de anaerobios se agrega metronidazol. Ocasionalmente se usan los aminoglucósidos, teniendo en cuenta siempre la función renal de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pensotti C, Barcelona L. Infección en pie diabético: rol del ertapenem. MSD Argentina. Especialidades [en línea] 2006 julio 7 [fecha de acceso 15 de mayo de 2008]; URL disponible en: http://www.msd.com.ar/msdar/hcp/especialidades/infec/om-mon/hcp/especialidades/shared/act_infpediabetico/index.html
- 2) Zaragoza-Crespo R, Blanes-Mompó JI. Infección y pie diabético ¿Existen nuevas posibilidades terapéuticas?. Dialnet [en línea] 2006 septiembre 27 [fecha de acceso 15 de mayo de 2008]; 58 (5). URL disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2197303>
- 3) Marianel lo-Roura J, Martínez-Pérez MJ, Blanes-Mompó JI, Vaquero-Puerta C, Escudero-Rodríguez JR, Todolí-Faubell J, Motas-Docampo M. Eficacia de la monoterapia con piperazilina-tazobactam en las infecciones del pie diabético. Dialnet [en línea] 2006 [fecha de acceso 20 de mayo de 2008]; 58 (5):375-382; URL disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2197654>
- 4) Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. Lancet [en línea] 2005 [fecha de acceso 15 de mayo de 2008]; 366: 1725-35. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291067>
- 5) Kanafani ZA, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006 [fecha de acceso 20 de abril de 2008]; 24: 182-93. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606560>
- 6) Martínez-Gómez D. Tratamiento de la infección en el pie diabético. Cirugía España [en línea] 2004 enero 24 [fecha de acceso 15 de mayo 2008]; 76 (1):9-15. URL disponible en: http://www.aecirujanos.es/revisiones_cirurgia/2004/Julio2.pdf
- 7) Nuermberger E. Diabetic Foot Infection. Johns Hopkins [en línea] 2007 junio 9 [fecha de acceso 11 de mayo de 2008]; URL disponible en: http://prod.hopkinsabxguide.org/diagnosis/bone_joint/diabetic_foot_infection.html?contentInstanceId=255455
- 8) Martínez Gómez D, Guirao Garriga X, Blanes Mompó, Lozano Sanchez F, Barberán J, García-Rodríguez JA, Gobernado M, Mensa J. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie diabético. Rev Esp Quimioterap 2007 Marzo; [fecha de acceso 20 de mayo 2008]; 20 (1):77-92. URL disponible en: http://www.fesemi.org/grupos/e_infecciosas/publicaciones/consenso_trat_antimicrobiano_infecciones_pie_diabetico_2007.pdf
- 9) Cunha BA. Diabetic Food Infections. Emedicine.com [en línea] 2008 junio 23 [fecha de acceso 11 de Mayo de 2008]; URL disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic3547.htm>
- 10) Falcón F, Solís Villanueva J, Arizmendiz L. Estudio bacteriológico de pacientes con pie diabético infectado en el Hospital Arzobispo Loayza. Rev Soc Per Med Inter 2006 [fecha de acceso 20 de mayo 2008]; 19(1). URL disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/spmi/v19n1/pdf/a02v19n1.pdf>
- 11) Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. J Antimicrob Chemother. 2003 september [fecha de acceso 16 de abril 2008]; 52(3):331-44. URL disponible en: <http://pt.wkhealth.com/pt/re/joac/abstract.00004548-200309000-00003.htm?jsessionid=LwtbC2CMvplbsNvy91NL7m4glTshNhSlvsPVnJQyQSRPhLSpPmHR!526656812!181195628!091!-1>
- 12) Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs. 2005 [fecha de acceso 15 de mayo]; 65(15):2151-78. URL disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/adis/dqs/2005/000065/00000015/art00013>
- 13) Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or Beta-Lactam for treatment of Gram-Positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet infections disease [en línea] 2008 Januari [fecha de acceso 20 de Mayo 2008]; 8 (1): 53-66. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156089>
- 14) Capriotti T. Supermicrobios resistentes crean la necesidad de nuevos antibióticos. Dermatol Nurs [en línea]. 2007; [fecha de acceso 15 de Mayo de 2008]; 19 (1): 65-70. URL disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/554935?src=mpf>
- 15) Deresinski SC. The efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of complicated and skin structure infections: evidence from 2 clinical trials [en línea] 2008 April 1 [fecha de acceso 24 de abril de 2008]; URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384998>
- 16) Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [en línea] 2004 November 10 [fecha de acceso 20 de Mayo de 2008]; 55 (2). URL disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/55/2/240?maxtoshow=&HITS=3&hits=3&RESULTFOR=MAT=&andorexacttitle=&andorexacttitleabs=&fulltext=MRSA&andorexactfulltext=&searchid=11068659179>

[54_44421&stored_search=&FIRSTINDEX=&fdate=1/5/2005&usestrictdates=yes&journalcode=jac&ct](#)

17) Lipsky BA. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. [en línea]. 2004 January 6; [fecha de acceso 25 de mayo de 2008]. Volume 24, Issue S1, S66-S71 URL disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/117953968/HTMLSTART>

18) Lipsky BA, Berendt A R, Deery HG. *et al.* Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases* [en línea] 2006 [fecha de acceso 25 de mayo de 2008]; vol 39, 885–910. URL disponible en: <http://www.plasreconsurg.com/pt/re/prs/abstract.00006534-200606001-00023.htm;jsessionid=LwzPG3p2bRw5dw2h1df9pxmyFJ28dq1DnhfPdJy0WnlyMZRnctpl!2126095447!181195629!8091!-1>

19) Howell-Jones R S, Wilson M J, Hill K E, Howard A J, Price P E, Thomas D W. A review of the microbiology, an-

tibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [en línea] 2005 [fecha de acceso 15 de Mayo de 2008]; vol 55, (2):143-149. URL disponible en:

<http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/55/2/143?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=%28Treating+AND+foot+AND+infections+AND+in+AND+diabetic+AND+patients+AND+a+AND+randomized%2C+AND+multicenter%2C+AND+open-label+AND+trial+AND+of+AND+linezolid+AND+versus+AND+ampicillin-sulbactam+AND+co-amoxiclav%29&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>