



Infecciones en úlceras de pie diabético: diagnóstico, microbiológico y tratamiento

Infections in diabetic foot ulcers: clinical, microbiological diagnosis and treatment

Carlos Tejeda Perez^{1,3}, Cesar Palacio Peñaloza², Angie Tavera Medina², Nayarith Maldonado Ramírez², Carlos Beltrán Sanchez³, Lucila Gómez Rodríguez³ & Alfonso Bettin Martínez³

¹ Unidad de Pie diabético Medexis, Camino Sur Occidente MiRed, Barranquilla, Colombia.

² Semillero de Investigación de Biología Molecular y Enfermedades Infecciosas (SIBMEI), Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.

³ Grupo caribe de investigación en Enfermedades de Tipo Infeccioso y Resistencia Microbiana, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

RESUMEN

Introducción: las infecciones en úlceras de pie diabético son la complicación más frecuente en las personas que padecen diabetes. El diagnóstico clínico y un sistema de clasificación que establezca el estado de la úlcera, son parámetros importantes para evaluar la gravedad de esta entidad.

Objetivo: actualizar a la comunidad médica y a los profesionales de la salud, en los protocolos para la clasificación clínico-microbiológico y el tratamiento del paciente con úlceras en pie diabético.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos desde el año 2012 hasta el año 2020, en la base de datos de PubMed, LILACS y Redalyc, también se utilizaron otras fuentes de información como la Federación Internacional de Diabetes y El Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético.

Resultados: abordar el diagnóstico clínico según criterios IDSA, complementado con uno de los sistemas de clasificación de la úlcera en pie diabético, criterios fundamentales en la planeación de un abordaje terapéutico adecuado. Se requiere hacer un diagnóstico microbiológico, considerando la aparición de cepas resistentes entre los gérmenes más comúnmente aislados, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusión: las clasificaciones de las úlceras de pie diabético permiten estratificar las lesiones y desarrollar un manejo clínico de las mismas, además es importante una buena toma de muestra para identificar el microorganismo prevalente y establecer la mejor antibioticoterapia para impedir la progresión de la infección de las úlceras de pie diabético.

Palabras Clave: infecciones en úlceras de pie diabético; diagnóstico clínico; sistema de clasificación; protocolo de toma de muestra; diagnóstico microbiológico.

Para citaciones: Tejeda Pérez, C., Palacio Peñaloza, C., Tavera Medina, A., Maldonado Ramírez, N., Beltrán Sánchez, C., Gómez Rodríguez, L., & Bettin Martínez, A. (2022). Infecciones en úlceras de pie diabético: diagnóstico, microbiológico y tratamiento. Revista Ciencias Biomédicas, 11(1), 50-65. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3418>

Recibido: 24 de junio de 2021
Aprobado: 16 de noviembre de 2021

Autor de correspondencia:
Lucila Gómez Rodríguez
lucilagomez@unimetro.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Tejeda Pérez, C., Palacio Peñaloza, C., Tavera Medina, A., Maldonado Ramírez, N., Beltrán Sánchez, C., Gómez Rodríguez, L., & Bettin Martínez, A. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



ABSTRACT

Introduction: diabetic foot ulcer infections are the most common complication in people with diabetes. The clinical diagnosis and a classification system that establishes the status of the ulcer are important parameters to assess the severity of this entity.

Objective: to update the medical community and health professionals, in the protocols for the clinical-microbiological classification, and the treatment of patients with diabetic foot ulcers.

Methods: It was carried out from a bibliographic search of articles from 2012 to 2020, in the PubMed, LILACS and Redalyc databases, other sources of information were also used, such as the International Diabetes Federation and the International Working Group on Diabetic Foot.

Results: addressing the clinical diagnosis according to IDSA criteria, complemented with one of the classification systems for diabetic foot ulcers, fundamental criteria in planning an adequate therapeutic approach. A microbiological diagnosis is required, considering the appearance of resistant strains among the most commonly isolated germs, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusions: the classifications of diabetic foot ulcers allow stratifying the lesions and developing a clinical management of them, in addition, a good sample collection is important to identify the prevalent microorganism and establish the best antibiotic therapy to prevent the progression of infection of diabetic foot ulcers.

Keywords: Diabetic foot infections; clinical diagnosis; classification system; sampling protocol; microbiological diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica compleja caracterizada por defectos en la secreción, acción de la insulina o en ambos, lo que conlleva a una hiperglucemia que desencadena trastornos sistémicos. La hiperglucemia crónica se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos, constituyéndose como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Los datos registrados por la Federación Internacional de Diabetes, indican que alrededor de 425 millones de

personas alrededor del mundo padecen de esta enfermedad, y alrededor del 79.0% vive en países de ingresos bajos y medios (1,2). Es importante resaltar, que la diabetes mellitus no controlada, indistintamente de su tipo, predispone a la aparición de complicaciones graves que afectan en gran medida la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Una de las complicaciones que más toma relevancia, es el pie diabético, que resulta en una destrucción de tejidos profundos asociado con alteraciones neurológicas y varios grados de enfermedad vascular periférica, representando un riesgo acumulado por encima del 30.0% de desarrollar infecciones en las extremidades

inferiores a lo largo de la vida (3–7).

Las infecciones de úlceras en pie diabético son la complicación más frecuente, llegando a requerir hospitalización y pudiendo ser tan grave que termine en la amputación de la extremidad (8–11). La presentación y el curso clínico de la infección de úlceras de pie diabético suele tener un comportamiento agresivo asociado a un desarrollo de infecciones poli microbianas a lo largo del pie en cuestión de horas o días (12–15).

El diagnóstico clínico y microbiológico, así como el abordaje terapéutico de las infecciones en úlceras de pie diabético es de importancia dentro de la práctica clínica diaria, ya que el médico tratante debe realizar una estratificación de la gravedad y una evaluación del curso de la entidad vital para la toma de decisiones al momento de hospitalización o utilización de antibióticos. Debido al aumento de

las complicaciones de la diabetes mellitus en los últimos años, la poca evidencia investigativa con respecto al pie diabético y considerando que la recuperación del paciente, depende en gran medida de la oportunidad en el diagnóstico, esta revisión pretende actualizar a la comunidad médica en general y a los profesionales de la salud, en los protocolos para la clasificación clínico-microbiológico, y el tratamiento del paciente con úlceras en pie diabético.

MÉTODOS

En esta revisión narrativa se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática desde el año 2012 al año 2020, en las bases de datos: PubMed, LILACS y Redalyc, también se acudió a la Federación Internacional de Diabetes (DFI) y El Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF) cómo se puede observar en la Figura. 1.

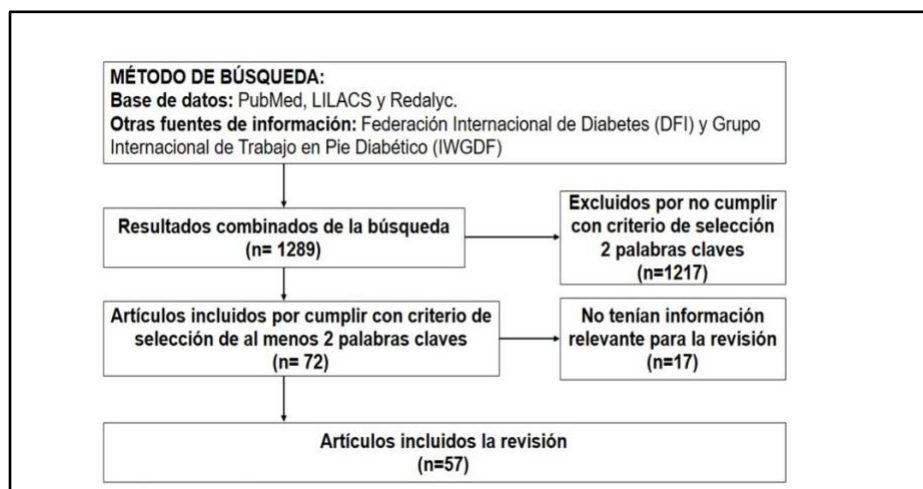


Figura 1. Proceso de selección de artículos

Las palabras clave incluyeron: *Diabetic foot*, *Diabetic foot ulcers*, *Diabetic foot ulcers infections*, *Diabetic Foot-Complications*, *Diabetic foot classification*, *Diabetic foot management*, *diabetic Foot Infections-Microbiological diagnosis*, *Diabetic foot Infections-Microbiota*, *Diabetic foot Infections-Microbiological Aspects*, *Diabetic Foot Infections-Clinical diagnosis*, *Diabetic Foot-Biofilm*, *diabetic Foot-Bacterial resistance in biofilm*. Se utilizaron

filtros adaptados en cada base de datos para garantizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda (periodo de tiempo, textos completos). El periodo de búsqueda comprendió del año 2012 a 2020.

De este proceso se seleccionaron 57 artículos que tenían al menos dos palabras clave y se eliminaron los que no tenían úlceras en pie diabético e infecciones en ulcera de pie diabético, de los cuales

49 fueron de PubMed, 2 de LILACS, 1 de Redalyc, 1 de IDF y 4 del Grupo IWGDF. Con base en la escala de niveles de evidencia e interpretación de los tipos de estudios para intervenciones de prevención (CTFPHC) 48 tienen un nivel de evidencia tipo III, 4 tipo II-3 y 5 tipo II-2.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diagnóstico clínico de las infecciones de ulcera de pie diabético

El diagnóstico de una infección en ulcera de pie diabético abarca dos aspectos, uno clínico y otro microbiológico. El primer aspecto, tiene en cuenta los criterios definidos por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA: por sus siglas en inglés), así como los diferentes sistemas de clasificación propuestos por diferentes sociedades médicas alrededor del mundo.

La IDSA por su parte, estratifica estas infecciones como leves, moderadas y graves. Las infecciones leves se definen como aquellas que incluyen la piel y el tejido subcutáneo sin la participación de tejidos más profundos, aquí el eritema debe ser de 0.5-2cm alrededor de una ulcera. Las infecciones moderadas, son aquellas que involucran estructuras más profundas que el tejido subcutáneo y el eritema en este caso es >2cm. Las infecciones graves abarcan a las dos anteriores, más al menos dos signos de infección sistémica que incluyen una temperatura superior a 38°C, una frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto (lpm), una frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto (rpm) y un conteo leucocitario mayor a 12,000 células/ μ L o menor a 4,000 células/ μ L. Además de esto también se puede observar la presencia de exudados o pus que son sugestivos de un proceso inflamatorio (16–18). Dado que los criterios anteriores no son suficientes, se han propuesto una serie de sistemas de clasificación exclusivos para la definición de las características de la ulcera en pie diabético, la cual puede ayudar a la planeación de un abordaje

terapéutico adecuado para la ulcera. Estos sistemas de clasificación están basados en parámetros como la extensión de la infección, neuropatía isquemia, cantidad de tejido perdido y locación (19,20). Muchos de estos sistemas de clasificación de infecciones en úlceras tienen un propósito específico para el abordaje de dicha lesión, sin embargo, la mayoría no son completamente aceptados (21,22). Realizando una revisión de los sistemas internacionales más utilizados se pudo encontrar 6 sistemas de clasificación, que serán descritos a continuación (Tabla 1).

Sistema de clasificación Wagner-Meggitt

Este sistema de clasificación se basa principalmente en evaluar la profundidad de la herida y consta de seis grados. Estos grados son: Grado 0 (Piel intacta), Grado 1 (Ulcera superficial), Grado 2 (Ulcera profunda que expone tendón y hueso o una articulación), Grado 3 (Ulcera profunda con absceso u osteomielitis), Grado 4 (Gangrena del antepie) y Grado 5 (Gangrena del pie entero). Este sistema nos permite evaluar las variables clínicas de diagnóstico del ulcera en pie diabético incluyendo la observación de exposición del tejido subcutáneo, afectación de estructuras más profundas que el tejido subcutáneo (Tendón, hueso o articulación), y también permite evaluar la presencia o no de infección, a través de las variables de presencia de pus (absceso), teniendo en cuenta que también evalúa la presencia o no de osteomielitis (21–24).

Sistema de clasificación de la Universidad de Texas

Este sistema evalúa la lesión según la profundidad en 4 grados (GR 0, GR I, GR II, GR III) y luego, estadifica cada grado de profundidad según la presencia o ausencia de infección e isquemia en 4 estadios (A, B, C y D). Según los grados se dividen en: Grado 0 (Pre o post ulceración que es un riesgo para futuras úlceras), Grado I (Ulcera superficial, sin compromiso del tendón, capsula o hueso),

Grado II (Úlcera penetrante a tendón o capsula articular), Grado III (Úlcera penetrando hueso), y luego los estadios en: Estadio A (Ausencia de infección e isquemia), Estadio B (Presencia de infección, pero no de isquemia), estadio C (Presencia de isquemia pero no de infección) y estadio D (Presencia de isquemia e infección en conjunto). Este sistema de clasificación permite

evaluar las variables para el diagnóstico clínico de la infección a través de la observación de exposición del tejido subcutáneo, afectación de estructuras más profundas que el tejido subcutáneo (Tendón, hueso o articulación), discriminando en cada estadio la presencia o no de infección (21,25,26).

Tabla 1. Resumen de los sistemas de clasificación para úlcera en pie diabético

NOMBRE	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	VARIABLES DE EVALUACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Clasificación de Meggitt Wagner 1981	6 grados lineales Puntuación del 0 al 5 Enfoque descriptivo	Tamaño-Área, infección, localización, isquemia y profundidad.	Son sencillas, lo cual hace que sean fáciles de recordar y facilita su uso a nivel práctico	Aporta una información limitada acerca de la isquemia y la neuropatía
Clasificación de la universidad de Texas 1996	Matriz bidimensional con 16 categorías posibles: 4 grados posibles según profundidad (0, I, II, III) y se asigna una letra (A, B, C, D) según presencia de isquemia o infección Enfoque descriptivo	Infección, isquemia y profundidad		Enfoque totalmente descriptivo sin aporte para el pronóstico de la lesión
Clasificación PEDIS 2003	5 Parámetros graduados de forma independiente Enfoque descriptivo	Isquemia, infección, profundidad, tamaño-área y neuropatía	Tiene como objetivo aportar variables de gran significancia en proyectos de investigación	El enfoque descriptivo de la escala, limita su uso para establecer el pronóstico de la entidad clínica.
Clasificación SINBAD 2008	6 Variables puntuadas con valores de 0 a 1, Puntuación final de 0 a 6 Enfoque descriptivo	Tamaño-Área, localización, isquemia, neuropatía e infección	Es un score sencillo que favorece su utilidad práctica.	Tiene algunas carencias en lo referente a la descripción de las heridas
Clasificación Saint Elián 2010	10 Variables englobadas en 3 dominios. Cada variable se puntúa con valores de 0 a 1, puntuación de 0 a 4 Enfoque pronóstico	Tamaño-Área, localización, isquemia, infección, neuropatía, otros parámetros	Otorga una visión integral de la evaluación del estado de gravedad tanto de la lesión como de la infección; lo que proporciona una visión clara del pronóstico, incluyendo el riesgo de amputación de la extremidad y conductas a seguir en cada caso particular.	Tiene 10 parámetros a evaluar lo cual dificulta su uso en la práctica clínica.
Clasificación Wifi 2014	3 Variables puntuadas con valores de 0 a 3. Enfoque pronóstico	Gravedad de la herida, Isquemia y grado de infección	Hasta el momento es la clasificación con más evidencia y científica. Permite establecer el pronóstico de amputación en 1 año y además saber si existe la necesidad o no de revascularización de la extremidad.	Es una clasificación que para su aplicación necesita entrenamiento previo para la medición del ITB, PST, lo cual la hace un poco compleja y dificulta recordar todas las variables a evaluar.

ATB: Antibiótico ITB: Índice tobillo brazo, PST: Presión sistólica del tobillo.

Sistema de clasificación PEDIS

Este sistema hace referencia a un acrónimo que evalúa 5 variables: Perfusión, Extensión, Profundidad (Depth), Infección y pérdida de la Sensibilidad (neuropatía) y las estatifica en 4 grados que son: Grado 1 (Sin síntomas y signos de infección), Grado 2 (Infección local limitada a la piel y tejido subcutáneo, sin afectación de tejidos más profundos), Grado 3 (Infección local como se mencionó anteriormente en el grado 2, que se extiende a estructuras más profundas de la piel o tejido subcutáneo "Absceso, osteomielitis" con eritema >2cm, sin síntomas generales de infección), y por último está el Grado 4 (Infección local como se mencionó anteriormente en el grado 3, pero con síntomas de infección general). Se considera infección local si se presentan por lo menos dos de los siguientes signos: 1) Edema local o induración, 2) Eritema, 3) Hipersensibilidad local o dolor, 4) Calor local, 5) secreción purulenta (densa, turbia, blanca o sanguinolenta). Se considera infección general si se presentan por lo menos dos de los siguientes signos: 1) Temperatura corporal >38°C, 2) Frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto (lpm), 4) Frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto (rpm), 4) recuento leucocitario >12,000 células/μL o menor a 4,000 células/μL.

Este sistema de clasificación permite evaluar las variables para el diagnóstico clínico de la observación de exposición del tejido subcutáneo, afectación de estructuras más profundas que el tejido subcutáneo (Tendón, hueso o articulación), la presencia de infección local y sistémica a través de signos vitales y resultados de hemograma, y aparte de esto la presencia de exudados o pus, que son sugestivos de un proceso inflamatorio (21,25,27).

Sistema de clasificación SINBAD

Este sistema hace referencia a un acrónimo que evalúa 6 variables que son: Sitio, Isquemia, Neuropatía, infección Bacteriana, Área, y

profundidad (Depth). En cada una de estas categorías existen unos indicadores que determinan una puntuación de 0 o 1. De esta forma sumando las puntuaciones en cada una de las categorías se obtienen puntuaciones totales que puede variar de 0 a 6. En la categoría Lugar se evalúa si la zona afectada es el antepié (0) o mediopié y retropié (1). En Isquemia se evalúa si hay pulsos pedios intactos (al menos un pulso palpable) (0) o evidencias clínicas de disminución de flujo en pulsos pedios (1). En la categoría neuropatía se evalúa si hay sensación protectora intacta (0) o sensación protectora perdida (1). En la categoría infección bacteriana se evalúa si no hay ninguna (0) o si está presente (1). En la categoría área se evalúa si la úlcera es <1cm² (0) o si la úlcera es ≥ 1 cm² (1). En la categoría profundidad se evalúa si hay úlcera que afecta a piel o tejido subcutáneo (0), úlcera que afecta a músculo, tendón o mayor profundidad (1). Este sistema de clasificación permite evaluar las variables para el diagnóstico clínico de la observación de exposición del tejido subcutáneo, afectación de estructuras más profundas que el tejido subcutáneo (tendón, hueso o articulación) y la presencia o no de infección (21,22,26).

Sistema de clasificación Saint Elián

Incluye 10 parámetros-variables englobados en tres dominios (anatomía, factores agravantes y afectación tisular). Estas variables son: isquemia, infección, neuropatía, área, profundidad, localización de la úlcera, aspecto topográfico de la lesión, número de zonas afectadas, fase de cicatrización y existencia de edema del pie. Cada variable se puntúa con una puntuación que oscila del 1 al 3, estableciéndose unos grados de severidad: I-Leve (puntuaciones menores a 10 puntos), II-Moderado (puntuaciones de 11 a 20 puntos) y III-Severo (puntuaciones de 21 a 30 puntos). Este sistema de clasificación permite evaluar las variables para el diagnóstico clínico de la observación de exposición del tejido subcutáneo, afectación de estructuras más

profundas que el tejido subcutáneo (Tendón, hueso o articulación) y la presencia o no de infección (19,28)

Sistema de clasificación WIfI

Fue desarrollada en 2013 y propuesta en 2014 en una publicación de la Sociedad de Cirugía Vascular y abarca los 3 parámetros asociados con riesgo de amputación: gravedad de la herida (**W**ound), isquemia (**I**schemia) e infección (**F**oot **I**nfection). Esta misma contiene 4 niveles de gravedad que van de 0 a 3, donde 0 representa ausencia de riesgo de amputación y 1 riesgo leve, 2 moderado y 3 severo. Luego de calcular el puntaje basado en el resultado la clasificación nos permite estimar el riesgo de amputación en un año y sí el paciente se beneficia o no de revascularización. Su aplicación es válida tanto en paciente diabéticos como no diabéticos, hecho que la convierte en una herramienta útil para disminuir la tasa de amputaciones en pacientes con pie diabético (29,30).

En resumen, el grupo internacional de trabajo en pie diabético (IWGDF), aconseja no utilizar un solo sistema de clasificación, menciona que deberían utilizarse entre 2 y 3 sistemas de clasificaciones. (21,26). A su vez, la Asociación Colombiana de Diabetes recomienda la escala de clasificación PEDIS en pacientes con pie diabético complicado con infección, con el fin de predecir el riesgo de amputación, la escala de Universidad de Texas con el fin de clasificar pacientes con pie diabético que acuden a primer nivel de atención, y sugiere implementar la clasificación San Elián con el fin de clasificar a los pacientes con pie diabético complicado que acuden a un mayor nivel de complejidad (31).

En la tabla 1 se sintetizan aspectos relacionados con el sistema de puntuación utilizado, las variables contempladas en la clasificación y ventajas y desventajas de cada uno de los sistemas aquí mencionados.

Diagnóstico microbiológico de las úlceras en pie diabético

Para realizar el diagnóstico microbiológico se precisa de un protocolo de toma de muestra para a posteriori poder hacer un cultivo y un antibiograma. Es de gran importancia realizar los procesos anteriores, ya que nos permiten dirigir una antibioticoterapia específica para el o los microorganismos que se encuentren en la infección. La asociación colombiana de diabetes, en su guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del paciente con pie diabético complicado de marzo del 2019 sugiere (Figura 2), (31,32):

- La muestra debe tomarse de una zona representativa de la infección y en cantidad adecuada y evitando, en lo posible, la contaminación con la microbiota normal.
- Obtener la muestra antes de iniciar antibioticoterapia empírica, y únicamente en lesiones que presenten signos clínicos de infección, que se estén deteriorando o que no cicatricen después de un periodo largo de tiempo.

Además, para la obtención de la muestra se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Si es un absceso cerrado: se recomienda aspirar el pus con jeringa y aguja, preferiblemente a través de una zona de piel sana.
- Si es una herida abierta: con una torunda se debe muestrear el área de aproximadamente 1cm² del tejido celular subcutáneo de los bordes de la herida o de la base de la lesión.
- Si tiene pus: se recomienda aspirar el pus de la zona más profunda de la herida con jeringa y aguja.
- Tejidos obtenidos mediante curetaje y biopsia: estas muestras pueden obtenerse mediante punción-aspiración con aguja fina o con cualquier dispositivo al efecto (por

ejemplo, biopsia con sacabocados "Punch") o mediante procedimiento quirúrgico abierto.

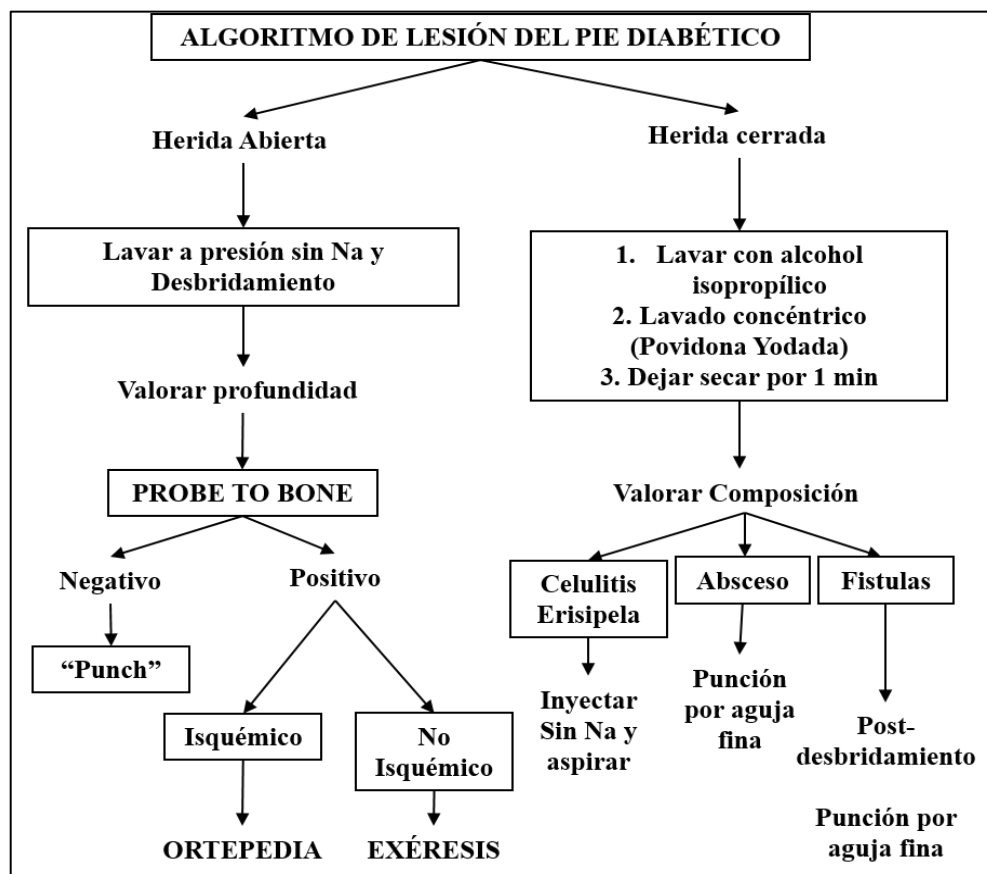


Figura 2. Algoritmo de toma de muestra en pie diabético

Aspecto microbiológico de las infecciones en ulcera de pie diabético

A través de una revisión de estudios enfocados en la determinación del perfil microbiológico se logró observar cuales eran los microorganismos con una mayor prevalencia en infecciones de ulcera de pie diabético.

Un estudio realizado en el área de endocrinología de algunas de las instituciones científicas de la India, se realizó la toma de muestra en 80 pacientes con infecciones en úlceras de pie diabético, donde se pudo concluir que las bacterias Gram negativas aerobias facultativas tienen una mayor prevalencia (51,4%), siendo las especies de *Proteus*, los microorganismos más prevalentes (12,6%),

seguidos de las bacterias Gram positivas aerobias (33,3%).

En este mismo estudio el *Staphylococcus aureus* tuvo una frecuencia de resistencia del 56% a todos los antibióticos evaluados, también se encontraron altos niveles de resistencia a eritromicina, tetraciclina y Ciprofloxacina con una frecuencia del 40% por parte del *Enterococcus* spp. sin embargo, se encontró que estas bacterias tenían una alta sensibilidad por los Aminoglucósidos y todos los microorganismos tienen la misma frecuencia de susceptibilidad por la vancomicina y linezolid. (33) En otro estudio prospectivo, se tomaron 469 muestras de pacientes admitidos en el centro de diabetes y endocrinología en Jawaharlal Nehru Medical College Hospital, Aligarh Muslim

Univesity, India, donde se obtuvo que el 65% de las infecciones en úlceras de pie diabético fueron polimicrobianas, las bacterias Gram negativas aerobias fueron los más prevalentes (65.5%), siendo la *Escherichia coli* el más frecuente (27.8%), seguidos de las bacterias Gram positivas aerobias (34.5%), siendo el *Staphylococcus aureus* el de mayor frecuencia (27.8%). Los porcentajes de resistencia más representativos fueron de un 75% para el grupo de penicilinas, seguida de las lincosaminas 71.7% y macrólidos 69.8% (34).

Todo el grupo de microorganismos anaerobios fue susceptible a metronidazol, amoxicilina + clavulanato e imipenem. (33,35) Estudios realizados en 50 pacientes con úlceras en pie diabético mostraron una mayor prevalencia de microorganismos Gram negativos, donde los más comunes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Escherichia coli* (14.6%) y de los Gram positivos el más prevalente fue el *Staphylococcus aureus* (8%) (11,12).

Un estudio prospectivo realizado en el hospital de Varanasi, India, realizó la recolección de muestras de infecciones en úlceras de pie diabético, en el cual se logró aislar 82 bacterias de las cuales las Gram negativas tuvieron una mayor prevalencia (68.3%), siendo la *Escherichia coli* la más prevalente, seguidas de las bacterias Gram positivas (31.7%), donde el *Staphylococcus aureus*, fue el más frecuente. (12,36).

Por ultimo en dos estudios con una población mayor, en uno de los cuales, se contó con una muestra de 165 pacientes se logró aislar 546 microorganismos de los cuales se encontró que los más comúnmente aislados fueron, las bacterias Gram positivas, siendo el *Enterococcus* el más prevalente (21.4%), seguido del *Staphylococcus aureus*. En el segundo estudio donde se aislaron 775 microorganismos, se determinó que el 71% de estos eran aerobios y el 29% anaerobios, siendo el

Staphylococcus aureus y el *Streptococcus* spp los microorganismos más prevalentes (12).

Mecanismos de patogenicidad de los microorganismos más frecuentes

A partir del aspecto microbiológico de infecciones en úlceras de pie diabético se puede concluir que agentes como el *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* tienen una gran importancia dada su alta prevalencia en estas infecciones de ulcera en pie diabético y de los factores de virulencia y resistencia a antibióticos de cada uno de ellos.

El *Staphylococcus aureus* es la especie más virulenta en el grupo de los Gram positivos. Se considera una bacteria extracelular que induce alteraciones en los tejidos y produce lesiones localizadas con supuración y cicatrización debido a sus factores de virulencia y por su alta resistencia a los antibióticos está asociado a infecciones crónicas de úlceras en pie diabético (37). La resistencia del género *Staphylococcus aureus* a los beta-lactámicos, como las penicilinas, cefalosporinas y los Carbapenémicos, es un problema de salud pública. Los mecanismos de resistencia del *Staphylococcus aureus* son, la producción de enzimas B-lactamasas y la presencia de proteínas ligadas a la penicilina (Penicilin Binding Protein, PBP) modificadas que hacen parte de la resistencia intrínseca o genómica y los fenómenos de tolerancia. (38,39).

La síntesis de una nueva PBP modificada (PBP2a o PBP2), le confiere a la bacteria poca afinidad por la metilina y otros beta-lactámicos, bloquea la llegada del antibiótico a su sitio blanco y produce así, un patrón de resistencia. El elemento cromosómico responsable de la resistencia es el gen *mecA*, cuya expresión depende de dos genes, el *mecR1*, que regula la transcripción y el *mecl*, que codifica la proteína represora. Otras modalidades de resistencia del gen *mecA*, son la resistencia límite a la Oxacilina (Borderline Oxaciline-Resistant

S. Aureus, BORSA) en bacterias hiperproductoras de B-lactamasas, y la resistencia modificada (Modified *S. aureus* MODSA) en aquellas que presentan afinidad por las PBP 1, 3, 4, por lo que exhiben débil resistencia a la meticilina. Otros genes asociados a la resistencia son los genes *blaz* y el *fem* (38).

Por su parte, la *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria resistente a la antibioticoterapia comúnmente utilizada y esta frecuentemente asociada a la producción de Biofilm, lo que la convierte en un factor de riesgo para desarrollar una infección de pie diabético severa (40). La gran capacidad infecciosa de la *Pseudomonas aeruginosa*, obedecen a sus factores de virulencia, que se encuentran agrupados en dos variantes que son: factores asociados a la célula bacteriana y los secretados (41,42).

Dentro de los factores asociados a la célula bacteriana están: el flagelo que contiene una proteína flagelar FliD, que le confiere a la bacteria la capacidad de adherirse en las mucosas y proteína flagelar FliC, que desencadena la secreción de péptidos antimicrobianos por el sistema inmune, liberación de trampas extracelulares por neutrófilos y además posee la capacidad de ser reconocida a través de los receptores tipo Toll (TLR) tipo 5 (TLR5) teniendo como consecuencia la expresión de IL-18 e IL1B, lo que puede desencadenar una muerte celular piroptótica mediante la vía NFkB (Factor nuclear kappa acelerador de la cadena ligera de células B activadas. La *P. aeruginosa* posee, además, un pili tipo IV que le confiere la capacidad de adherirse y tener otro tipo de movilidad denominado "Swarming". Este Pili en asociación con dos lectinas solubles, LecA y LecB presentes en la membrana exterior de la bacteria, participan en la adhesión hacia células del hospedero, induciendo daño y diseminación del patógeno, participando de su supervivencia y la formación de biopelícula. De los factores de virulencia secretados, la bacteria es

capaz de producir una capsula extracelular de alginato, un polímero lineal de ácido amurónico y ácido glucorónico y que forma parte de la biopelícula secretada por la bacteria como mecanismo de evasión para los anticuerpos y la fagocitosis.

También dentro de los factores secretados está la secreción de toxinas importantes como: Exo A, Exo T, Exo S, Exo U y Exo Y, las que pueden llegar a inducir apoptosis. Así mismo, la *P. aeruginosa* exhibe muchos mecanismos de resistencia, incluyendo enzimas que modifican a los antimicrobianos como β -lactamasas y enzimas modificadoras de Aminoglucósidos, la adquisición plásmidos que codifican para genes de resistencia, permeabilidad limitada para los antimicrobianos y la posibilidad de generar una bomba dependiente de energía que expulsa al antimicrobiano fuera de la bacteria (41,42).

Es importante resaltar que los microorganismos anteriormente mencionados, tienen la capacidad de formar biopelículas, mecanismo de virulencia, integrado por una comunidad de microorganismos recubiertos de un polímero extracelular o matriz de exopolisacáridos, con capacidad de adherirse a superficies bióticas o abióticas (43). Esta matriz de exopolisacáridos favorece el intercambio de metabolitos con el exterior y confiere una barrera protectora contra ambientes adversos, como la hiperosmolaridad, la anaerobiosis, los anticuerpos, los macrófagos y los antibióticos. La tolerancia a los agentes antimicrobianos en el 60% de las infecciones bacterianas está asociado a la formación de biopelículas, por la alteración de la concentración del agente microbiano requerida para introducirse en biopelículas y tener efecto en las bacterias (44-46). Este mecanismo en úlcera de pie diabético, tienen gran relevancia debido a que los microorganismos más frecuentes hallados en las muestras de infecciones en úlceras de pie diabético son productores de esa matriz polimérica extracelular (44-46).

Protocolos internacionales de tratamiento

Las úlceras de pie diabético y las infecciones de las úlceras de pie diabético continúan representando una importante causa de mortalidad en personas con diabetes mellitus porque la presencia de un proceso infeccioso es un importante componente en la prevención de la cronicidad de la infección. Este artículo se basa en las recomendaciones de la guía de práctica clínica del IWGDF, un meta-análisis sobre el diagnóstico y manejo del pie diabético, y una actualización del algoritmo de tratamiento para pie diabético (47–49).

El tratamiento de las infecciones en ulcera de pacientes con pie diabético abarca 6 pasos.

1. Disminución de la presión y protección de la ulcera.
2. Restauración de la perfusión del tejido
3. Tratamiento de la infección
4. Control metabólico y tratamiento de las comorbilidades
5. Cuidado local de la ulcera
6. Educación del paciente y familiares.

Disminución de la presión y protección de la ulcera

La disminución de la presión es un punto importante en las úlceras plantares, debido a que reduce el aumento del daño por estrés biomecánico. El tratamiento preferido para una ulcera en pie diabético es un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, es decir, un molde de contacto total o un andador removible que pueda ser removido y ajustado por el médico.

Por experiencia se ha demostrado que el dispositivo no removible es incómodo para el paciente, por lo tanto, no lo tolera, en estos casos se recomienda utilizar un dispositivo de descarga que llegue solamente hasta el tobillo, previa educación al paciente sobre su utilización y los beneficios que obtendrá de la adherencia al uso del dispositivo. Si no hay maneras de utilizar un

dispositivo de descarga, se recomienda utilizar espuma de fieltro, siempre y cuando se utilice con un calzado apropiado.

Para las úlceras no plantares, se recomienda utilizar un dispositivo de descarga extraíble hasta el tobillo, modificaciones de calzado, separadores de dedos u órtesis según el tipo y la ubicación de la ulcera en el pie.

Restauración de la perfusión del flujo sanguíneo

Una buena vascularización es importante para el siguiente paso, que es la antibioticoterapia, debido a que los antibióticos para poder tener una buena acción deben tener una vía por cual llegar al lugar de la infección, en este sentido, es importante que la perfusión del tejido sea correcta o por lo menos viable para poder empezar el tratamiento de antibióticos. Esto sin mencionar la importancia del riego sanguíneo para las células que constituyen el tejido para poder tener una buena cicatrización (50).

El principal objetivo de la revascularización es restaurar el flujo directo al menos una de las arterias del pie, preferiblemente la arteria que irriga la región anatómica de la herida (51). También se debe considerar la revascularización si la presión del dedo del pie es $<30\text{mmHg}$ o TcpO_2 es $<25\text{mmHg}$. Sin embargo, se puede considerar la revascularización a niveles de presión más altos en pacientes con pérdida extensa de tejido o infección.

Cuando una ulcera no muestra signos de cicatrización en 6 semanas, a pesar del tratamiento óptimo, se debe considerar la revascularización independientemente de los resultados de las pruebas diagnósticas vasculares descritas anteriormente. La técnica de revascularización debe ser basada en factores individuales (como la distribución morfológica de la enfermedad arterial periférica, la disponibilidad de vena autógena, comorbilidades del paciente) y experiencia del operador local.

Tratamiento de la infección

La meta de la utilización de la antibioticoterapia empírica es tratar el proceso infeccioso, es evitar la progresión del daño de los tejidos mientras se espera la identificación del agente infeccioso (10). Este tratamiento inicial es elegido sobre la base de la severidad de la infección y los datos disponibles acerca de la prevalencia local de patógenos (47,52,53). Es decir, el clínico debe basarse en la mejor estimación sobre el posible patógeno causal y su sensibilidad a los antibióticos locales, teniendo en cuenta diversos factores como la historia de alergias a medicamentos, hospitalizaciones recientes, posible(s) comorbilidades(s) del paciente, la probabilidad de eventos adversos interacciones de fármacos potenciales, disponibilidad y coste de varios agentes (47,54,55).

La gravedad de la infección condiciona la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, el lugar donde se realiza y la vía de administración.

Para úlceras superficiales con infección limita del tejido blando se recomienda, limpieza y desbridamiento de todo el tejido necrótico y comenzar antibioticoterapia empírica basada en la epidemiología microbiológica que ha demostrado que el agente más común en úlceras superficiales es el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*, entonces se debe administrar un antibiótico empírico que cubra este espectro bacteriano. En caso de que existan razones para considerar otros patógenos probables o adicionales, mirar cual antibiótico cubre su espectro antimicrobiano. En las infecciones de úlceras profundas de pie diabético, se ha demostrado que la mayoría de estas son polimicrobianas, en este sentido, el antibiótico empírico a utilizar debe ser de un mayor espectro. Se debe evaluar la necesidad de una intervención quirúrgica para remover el tejido necrótico, incluyendo el hueso si este se encuentra infectado, liberar presión del comportamiento o drenar los abscesos. Luego, se inicia la antibioticoterapia empírica, comúnmente con un

espectro que cubra Gram positivos y Gram negativos, incluyendo anaerobios (47).

Control metabólico y tratamiento de comorbilidades

Respecto a este punto se debe optimizar manejo de los niveles de glucemia sérica realizando controles, y si es necesaria la utilización de insulina. También debe tratarse el edema o la malnutrición si están presentes (47).

Cuidado local de la úlcera

Se recomienda una inspección frecuente de la úlcera, esa inspección dependerá de la severidad de esta, por ejemplo, la presencia de infección, la profundidad, la presencia de exudado y el tratamiento aplicado. Se deberá realizar desbridamiento de la úlcera y eliminación del tejido necrótico de alrededor las veces que sea necesaria. Se deberá seleccionar un calzado adecuado que favorezca el exudado y mantenga un adecuado entorno de la lesión. Se deberá considerar evitar el daño por presión mecánica (47).

Educación del paciente y sus familiares

Se debe instruir al paciente sobre la importancia de un buen calzado y autocuidado de su lesión, enseñarle cuales son los signos de alerta para que acuda al médico, como lo es la presencia de fiebre, cambios en el aspecto de la coloración del pie o algún descontrol metabólico como lo puede ser aumento de los niveles de glucosa sérica. A los familiares se les debe educar sobre el cuidado y apoyo hacia el paciente, ayudarlo a no tomar decisiones equivocadas acerca de su condición, como ponerse a caminar, no dejarse realizar los procedimientos de curado, tomarse los medicamentos para manejar el control de su glucemia, tener la mejor evolución posible (47,56).

CONCLUSIONES

El pie diabético es una de las complicaciones más importantes de la diabetes, siendo este un estado

patológico conformado por un conjunto de afecciones dentro de las cuales se encuentran la neuropatía diabética y una hiperglicemia mantenida.

La infección del pie diabético es su principal complicación, siendo tan grave que puede requerir la amputación de la extremidad e inclusive poner en riesgo la vida del paciente diabético (57). Los agentes etiológicos más comunes para el pie diabético son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Cabe destacar que el diagnóstico clínico y microbiológico de la infección de la ulcera es de gran importancia dentro del ámbito clínico ya que le permite al profesional de la salud valorar la gravedad de la herida, realizar manejo clínico y determinar si el paciente requiere o no hospitalización.

En la actualidad existen diferentes sistemas de clasificación de pie diabético, los cuales permiten estratificar la severidad de la lesión y desarrollar un manejo clínico. Dentro de las clasificaciones se destacan: Sistema de clasificación Wagner-Meggitt, Sistema de clasificación de la Universidad de Texas, Sistema de clasificación PEDIS, Sistema de clasificación Saint Elian y Sistema de clasificación Wifl. No basta con realizar una buena clasificación, si posterior a ello no se realiza una buena toma de muestra, es por ello que tomándose como guía a The International Working Group of Diabetic Foot (IWGDF), se recomienda valorar en primera instancia si la lesión es abierta o cerrada, ya que esto definirá el seguimiento del paciente.

Con respecto al manejo antimicrobiano, la terapia empírica evitará la progresión de la infección de la ulcera de pie diabético. Este tratamiento es elegido en base a datos disponibles acerca de la prevalencia local de patógenos; El profesional de la salud debe tener en cuenta diferentes criterios del paciente como sus comorbilidades y la gravedad de la infección para así poder seleccionar el mejor tratamiento empírico para el paciente diabético.

No bastará con darle un buen manejo al paciente diabético si posterior a ello no se le instruye acerca de la severidad de su enfermedad y los signos de alerta para acudir a la Institución de salud, ya que el paciente diabético será su principal cuidador al dar de alta.

El éxito de la intervención del paciente diabético va a requerir de un manejo multidisciplinario, en el cual haya un total entendimiento de la patogénesis de las úlceras de pie diabético y un buen manejo clínico junto con un tratamiento eficaz, ya que esto conllevará al éxito de la recuperación de la extremidad y una mejor calidad de vida del paciente diabético.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:

Concepción y diseño de la metodología de la revisión: CT, LG, CB, AB CP. Revisión bibliográfica: CP, AT, NM. Redacción del borrador del artículo de revisión: CP, AT, NM. Revisión crítica y aprobación de versión final: CT, CB, LG, AB. Responsable de la veracidad e integridad del artículo: CT, LG, CB, AB.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: El presente trabajo ha sido financiado por: Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia. Convocatoria interna 2019. Código proyecto: Acuerdo 078. Subsistema de Investigación.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation [IDF]. IDF Diabetes Atlas - Eighth edition 2017. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017.
2. Rubio JA, Jiménez S, Álvarez J. Clinical characteristics and mortality in patients treated in a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017;64(5):241–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.012>
3. Wang HT, Yuan JQ, Zhang B, Dong ML, Mao C, Hu D.

- Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6).
4. Lazaro García Herrera AL. El pie diabético en cifras. Apuntes de una epidemia. *Rev Médica Electrónica.* 2016;38(4):514–6.
 5. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
 6. Fernando ME, Crowther RG, Cunningham M, Lazzarini PA, Sangla KS, Golledge J. Lower limb biomechanical characteristics of patients with neuropathic diabetic foot ulcers: The diabetes foot ulcer study protocol. *BMC Endocr Disord [Internet].* 2015;15(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0057-7>
 7. Netten JJ Van, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ. Definitions and criteria for diabetic foot disease FOOT-RELATED DEFINITIONS.
 8. Guidelines I, Disease DF. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes of Diabetic Foot Disease. 2019.
 9. Pontes DG, E Silva IT da C, Fernandes JJ, Monteiro A de FG, Gomes PH da S, Ferreira MGM, et al. Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:1–10.
 10. Yi KR, Leng LC, Kumar RJ, Mustapha(zakaria) ZA, Khan ES. Microbiology of diabetic foot infections in three district hospital in malaysia and comparison with south east asian countries. *Med J Malaysia.* 2019;74(5):394–9.
 11. Shanmugam P, Jeya M, Linda SS. The bacteriology of diabetic foot ulcers, with a special reference to multidrug resistant strains. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(3):441–5.
 12. Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2018;15(5):776–82.
 13. Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(5):665–9.
 14. Radji M, Putri CS, Fauziyah S. Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet].* 2014;8(4):221–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.006>
 15. Saseedharan S, Sahu M, Chaddha R, Pathrose E, Bal A, Bhalekar P, et al. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. *Brazilian J Microbiol [Internet].* 2018;49(2):401–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2017.09.003>
 16. Barwell ND, Devers MC, Kennon B, Hopkinson HE, McDougall C, Young MJ, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10):1–10.
 17. Young H, Knepper B, Hernandez W, Shor A, Bruntz M, Berg C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: An uncommon cause of diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015;105(2):125–9.
 18. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, 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(12):132–73.
 19. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J.* 2017;14(3):537–45.
 20. Peter-Riesch B. The diabetic foot: The never-ending challenge. *Endocr Dev.* 2016;31:108–34.
 21. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care.* 2018;27(7):434–41.
 22. González H, Torre D, Luana M, Lorenzo Q, Lavín RS. Clasificaciones de lesiones. 2018;29(4):197–209.
 23. Vázquez San Miguel F, Mauricio Puente D, Viadé Julià J. Neuropatía diabética y pie diabético. *Med [Internet].* 2016;12(17):971–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.004>
 24. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med.* 2017;110(3):104–9.

25. Guidelines I, Disease DF. IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers of Diabetic Foot Disease. 2019;
26. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):1–8.
27. Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D'Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese G. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014;32(30):13–23. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
28. Huang Y, Xie T, Cao Y, Wu M, Yu L, Lu S, et al. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: The Wagner grade and the Saint Elian Wound score systems. *Wound Repair Regen*. 2015;23(3):379–85.
29. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg* [Internet]. 2014;59(1):220–234.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>
30. Cerqueira L de O, Júnior EGD, Barros AL de S, Cerqueira JR, de Araújo WJB. Wifi classification: The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. *J Vasc Bras*. 2020;19:1–9.
31. Asociación Colombiana de Diabetes ACD - Centro Educativo IDF. 2012;2014. Available from: <http://www.asodiabetes.org/>
32. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: A 20-year systematic review: Diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):871–8.
33. Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.06.023>
34. Rahim F, Ullah F, Ishfaq M, Afridi AK, Rahman SU, Rahman H. Frequency Of Common Bacteria And Their Antibiotic Sensitivity Pattern In Diabetics Presenting With Foot Ulcer. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(3):528–33.
35. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a North Indian tertiary care hospital. *Foot* [Internet]. 2012;22(1):24–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foot.2011.09.003>
36. Tiwari S, Pratyush DD, Dwivedi A, Gupta SK, Rai M, Singh SK. Microbiological and clinical characteristics of diabetic foot infections in northern India. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(4):329–32.
37. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(5):698–722.
38. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(1):7–14.
39. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. *Drug Discov Today* [Internet]. 2019;24(1):350–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.07.003>
40. Ertugrul BM, Lipsky BA, Ture M, Sakarya S. Risk factors for infection with *Pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(6):483–9.
41. Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, Gamian A, Al-Wrafy FA. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa*-the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy Czynniki patogenności *Pseudomonas aeruginosa*-rola biofilmu w chorobotwórczości i jako cel terapii fagowej *Pseudomonas aeruginosa* • virulenc. *Postep Hig Med Dosw* [Internet]. 2016;70:70. Available from: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1231507www.phmd.pl>
42. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*:

- patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Rev Chil infectología*. 2019;36(2):180–9.
43. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2016;10(1):48–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.002>
44. Moormeier DE, Bayles KW. Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism. *Mol Microbiol*. 2017;104(3):365–76.
45. Kim SK, Lee JH. Biofilm dispersion in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol*. 2016;54(2):71–85.
46. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2018;16(1):51–65. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1417036>
47. Schaper N, Van Netten J, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe R, Lipsky B. IWGDF Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019;22. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/01-IWGDF-practical-guidelines-2019.pdf>
48. Cuesta-vargas AI. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines. 2019; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464916/?from_term=diabetic+foot&from_filter=years.2019-2020&from_pos=87
49. Blume P, Wu S. Updating the Diabetic Foot Treatment Key words. *WoundsresearchCom*. 2018;30(2):29–35.
50. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1): 153–65.
51. Hinojosa CA, Boyer-Duck E, Anaya-Ayala JE, Núñez-Salgado AE, Laparra-Escareno H, Lizola R. Impacto de la revascularización y factores asociados en el salvamento de la extremidad en pacientes con pie diabético. *Gac Med Mex*. 2018;154(2):190–7.
52. Llanos MDELOSÁ, Victoria M, Losada D, Médica SDC, Microbiología S, Vascular C. ARTÍCULO ORIGINAL INFECCIONES EN PIE DIABÉTICO . ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO Resultados Materiales y métodos. 2019;(Dm):167–73.
53. Wu WX, Liu D, Wang YW, Wang C, Yang C, Liu XZ, et al. Empirical Antibiotic Treatment in Diabetic Foot Infection: A Study Focusing on the Culture and Antibiotic Sensitivity in a Population from Southern China. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(3):173–82.
54. (IWGDF) G de TI sobre el PD. Directrices IWGDF en la prevención y tratamiento de la enfermedad del pie diabético. 2019;
55. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen*. 2016;24(1):112–26.
56. Dake MS, Beniwal N. Antibacterial activity of aureobasidium pullulans. *Int J Pharma Bio Sci*. 2014;5(3):1–7.
57. Hassan MA, Tamer TM, Rageh AA, Abou-Zeid AM, Abd El-Zaher EHF, Kenawy ER. Insight into multidrug-resistant microorganisms from microbial infected diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(2):1261–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.044>