

CAPÍTULO III

Tratamiento

Treatment

Control glucémico y medidas de apoyo

Un aspecto crucial en el tratamiento de las infecciones en las úlceras es la estabilidad de la glucosa y las medidas para solucionar el desequilibrio electrolítico. Un buen control glucémico es un factor diferencial importante en la erradicación de la infección y la curación de úlceras.⁽¹⁾ Por lo tanto, un buen control hay que destacar como prevención: la hemoglobina glicosilada (A1C) es una forma de evaluar el control trimestral, así como la auto monitorización hogareña de la glucosa capilar (en ayunas, antes y dos horas después de las comidas) para la detección de la variabilidad de la glucemia (tabla 1).

Tabla 1. Las metas de control glucémico, según la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁽²⁾

Parámetro	Metas laboratoriales	
	Niveles deseables	Niveles torelables
Hemoglobina glicosilada A1C por HPLC	< 6,5% en adultos	< 7% en adulto 7,5-8,5%: desde 0 hasta 6 años ⁽³⁾ < 8%: de 6 a 12 años ⁽³⁾ < 7,5%: de 13 a 19 años ⁽³⁾ 8% en ancianos ⁽³⁾
Glucemia en ayunas	70 a 110 mg/dL	Hasta 120 mg/dL
Glucemia 2 h postprandial	70 a 140 mg/dL	Hasta 180 mg/dL

El uso de antidiabéticos orales (ADO)

El ADO, incluyendo metformina, se puede utilizar en contra de las infecciones leves o moderadas, pero están contraindicados en infecciones severas (SRIS - el síndrome de respuesta inflamatoria aguda), así como las condiciones siguientes: insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/m²), insuficiencia hepática, cardíaca y respiratoria graves.

Pacientes que utilizan ADO que no cumplen con las metas

Las metas mencionadas anteriormente, si no se cumplen, requieren cambios; entre ellos, el uso de combinaciones terapéuticas de ADO y insulina basal (NPH - acción intermedia, detener o glargina - análogos de acción prolongada y sin picos) que se pueden insertar a la hora de acostarse - *bedtime*. La dosis es de 0,2 a 0,4 UI/kg/día, a depender del peso del paciente.⁽⁴⁾ y con el objetivo de alcanzar una glucosa plasmática en ayunas (FPG) entre 80 y 110 mg/dl.

Posteriormente, se debe alcanzar los objetivos pre y pos comidas principales (130 y 140-180 mg/dl, respectivamente), con el uso de insulina rápida (regular) o una acción similar ultrarrápida (aspart, glulisina o lispro). En los casos de fracaso de la célula beta, la insulinización completa, con la suspensión de los medicamentos orales, se vuelve necesaria. Entre los pacientes con *Diabetes Mellitus*

Tipo 2 la dosis de insulina basal tiene su variación entre los 40 y 60 UI/día y puede mantenerse la metformina, aunque siempre respetando las contraindicaciones, sobretodo para aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).

Un plan preconizado para NPH es fraccionar la dosis total (0,5 a 1,5 UI/kg/día) en predesayuno y antes de acostarse (2/3 y 1/3, respectivamente), complementando con insulina rápida o ultrarrápida previa a las comidas, según sea necesario. Otra medida propuesta es mantener el similar de acción prolongada una vez al día (insulina glargina) antes de acostarse, o dos veces al día (insulina detener, para la mayoría de los casos) en el predesayuno y cena - o antes de acostarse, y el bolo suplementario de insulina regular o ultra-rápida, a partir de la comida y si es necesario, añadir dosis adicionales en las otras comidas - plan *basal bolus*.⁽⁴⁾

Pacientes en insulinización previa completa (DM-1 o DM-2)

Se observa un aumento de las solicitudes, alrededor de 20-40% en la dosis de NPH, glargina o detener. Según sea necesario, verificado por el autocontrol, se recomienda ajustar también los bolos de insulina regular o similares ultra rápidos a las comidas.

Los pacientes críticos

En estos pacientes, sobretodo cuando hospitalizados, sí, se propone una meta de glucosa en sangre entre 100 y 199 mg/dl;⁽²⁾ metanálisis⁽³⁾ recientes mostraron que el tratamiento agresivo con insulina intravenosa (niveles de glucosa entre 80 y 110) no redujeron la mortalidad y aún aumentaron la probabilidad de hipoglucemia grave (< 40 mg /dL).

Se recomienda iniciar la terapia con infusión intravenosa de insulina cuando los niveles persistentes de glucosa superiores a 180 mg/dL se hacen presentes.⁽⁴⁾ La dosis cambia del 0,1 al 0,2 UI/kg/h en los diferentes protocolos ya validados.⁽⁴⁾

Tratamiento y prevención de úlceras en el mal de Hansen

En la práctica de tratamiento y prevención de las úlceras en la enfermedad del mal de Hansen se debe considerar los siguientes aspectos:⁽⁷⁻⁹⁾

- El tratamiento apropiado de las reacciones - Corticosteroides para el tipo 1 y la talidomida para tipo 2;
- Una vez instalada la parálisis y la aparición de úlceras, el tratamiento es similar a las úlceras comunes secundarias a un traumatismo u otras condiciones similares:
 - Limpieza (instruir a los pacientes para lavar con agua y jabón);
 - Aplicación de pomadas con antimicrobianos (preferentemente ácido fusídico o mupirocina) y ungüentos para curar las úlceras crónicas. Tener en cuenta que es

importante hacer hincapié en que los ungüentos que contienen antimicrobianos como la neomicina (y otros) pueden causar eczema de contacto, lo que complica aún más la curación de las úlceras.

- El uso de antimicrobianos, por vía oral o parenteral, está indicado para los casos que no respondan al tratamiento tópico o presenten erisipela concomitante;

• En las úlceras crónicas es común la concomitancia de erisipela recurrente y complicaciones secundarias, principalmente edema persistente (elefantiasis), secundario a la afectación linfática. En estos casos, más allá del tratamiento de las úlceras, se recomienda la profilaxis con penicilina benzatina en dosis de 2,4 millones de U cada 20 o 30 días;

- Las úlceras plantares o el mal perforante plantar representan problema particular en la lepra, y se hace caso de las diversas medidas que se necesitan abordar para el tratamiento y la prevención de la recidiva. Ellas son:

- Evaluación radiológica de los pies;
- Eliminación de callosidades en la periferia de las úlceras;
- Eliminación de cualquier hueso residual;
- Inmovilización del miembro afectado (incluyendo yeso), después del tratamiento de las úlceras infectadas;
- Uso de la férula de Harris (para levantar el pie y permitir el movimiento adecuado) para el pie caído;
- Cirugía - con la transposición de los tendones en los casos de caída del pie después de la parálisis irreversible de los nervios;
- El uso de plantillas o modificaciones de los zapatos para la prevención de nuevas úlceras;
- La educación del paciente para su examen constante de los pies;

Los autores recomiendan que las úlceras plantares observadas en los enfermos de lepra se clasifiquen de acuerdo a las úlceras de la diabetes en cuanto a su sistema de clasificación (PEDIS) y la etiología, con el fin de uniformar la conducta en la salud pública y prevenir el mal uso de los antimicrobianos. Véase el punto Sistemas de Clasificación de Úlceras, Capítulo I.

Tratamiento de las úlceras asociadas con la neuropatía alcohólica

El tratamiento de las úlceras asociadas con neuropatía alcohólica consiste en el alivio de la carga aplicada a las extremidades inferiores asociados con las terapias locales para ayudar en el cierre de las heridas. Los pacientes siempre deben ser conducidos para socorro psicológico y psiquiátrico con el fin de controlar la adicción de alcohol.^(10,11)

Pocos informes se han hecho sobre la evolución de las infecciones relacionadas con las úlceras del pie en estos pacientes, con sólo la sensación de algunos especialistas que serían unos cambios menos severos que los observados en pacientes diabéticos.

Estudios específicos siguen siendo necesarios sobre los detalles de la evolución de las infecciones relacionadas con las úlceras del pie en pacientes con neuropatía secundaria a alcoholismo crónico. En espera de los resultados de tales estudios, los autores sugieren que estas úlceras estén consideradas como las úlceras de la diabetes en cuanto al sistema de clasificación (PEDIS) y la etiología. Véase el punto Sistemas de Clasificación de Úlceras, Capítulo I.

Aspectos generales del tratamiento de las úlceras asociadas con la neuropatía alcohólica:

- Disminución de carga
- Terapias tópicas
- Cierre de heridas
- Destinación a los servicios de salud mental para tratamiento de adicción.

Resumen de las recomendaciones (tabla 2)

Tabla 2. Recomendaciones importantes para práctica clínica

Parámetro	Grado de recomendación
Pacientes diabéticos con infección en los pies deben ser evaluados con relación a la úlcera (profundidad, extensión y gravedad de la infección), de igual manera con relación al <i>status</i> vascular, a la neuropatía, al control glucémico y a la necesidad de alivio de presión.	Grado D ⁽¹²⁻¹⁴⁾
Las úlceras no infectadas clínicamente no necesitan cultura o el uso rutinario de los antimicrobianos.	Grado D ⁽¹²⁻¹⁵⁾
El tratamiento empírico con antimicrobianos para pacientes diabéticos, con infecciones en los pies, debe siempre incluir un agente activo contra <i>S. aureus</i> (incluyendo <i>S. aureus</i> meticilino resistente, si necesario) y <i>Streptococcus</i> .	Grado A, Nivel 1 ⁽¹³⁻¹⁶⁾
<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1: los pacientes deben ser tratados intensivamente para atngir buen control de la glucosa (A1C < 7.0%) para tratamiento de las infecciones en los pies y prevención de progresión de la Polineuropatía Diabética (PND).	Grado A ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾
<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2: los pacientes deben ser tratados intensivamente para atngir buen control de la glucosa (A1C < 7.0%) para tratamiento de las infecciones en los pies y prevención de progresión de la PND.	Grado B ^(19,20)
Las comorbidades deben ser optimizadas: estabilización de la glucemia, control de la hipertensión, del estado nutricional y de la función renal.	Grado D ⁽¹³⁻¹⁵⁾
Los pacientes diabéticos con alto riesgo de ulceración (historia previa de úlcera y amputación) deben recibir educación (incluyendo orientaciones para evitar traumas), orientaciones sobre zapatos, cesión de tabaquismo y referencia temprana para cuidados por profesionales entrenados para el trato con lesiones en los pies.	Grado B ⁽²¹⁻²²⁾
Pacientes con úlceras deben ser seguidos por un equipo multidisciplinario con <i>expertise</i> evidente en el manejo de prevención de recidivas de úlceras y amputaciones.	Grado C ^(21,22)
Cualquiera de las infecciones relacionadas a lesiones en los pies de pacientes diabéticos debe ser tratada de forma adecuadamente agresiva.	Grado D ⁽²¹⁻²²⁾

Tratamiento antimicrobiano de infección en las úlceras neuropáticas de miembros inferiores – (MM.II)

La infección de los pies en pacientes diabéticos es una complicación frecuente, compleja, costosa y de potencial variable de gravedad local y sistémica, determinando la amputación inmediata de la extremidad afectada en unos 25-50% de los casos. Este tipo de infección produce una prolongada estancia hospitalaria, entre tres y cuatro semanas y, obviamente, las complicaciones que se siguen a la estancia del paciente diabético hospitalizado por este período.^(13,23)

Se sabe que el 85% de las amputaciones de miembros inferiores en pacientes diabéticos son precedidas por úlceras infectadas. Esta rápida progresión de las infecciones en los diabéticos se debe particularmente a la estructura anatómica del pie, que cuenta con compartimientos que permiten la propagación proximal de la infección, y cambios inflamatorios, alteraciones en el metabolismo, la neuropatía, edema y la enfermedad vascular.

Todas las medidas preventivas se deben tomar con respecto a la orientación de los pacientes: cuidado de los pies y el calzado, la corrección de las deformidades posibles, la atención a las heridas y úlceras para evitar complicaciones; entre ellas, la infección tiene una importancia determinante en la evolución de los casos y las tasas de amputación. Además, el tratamiento de la infección cuando establecido está basado en acción inmediata en la herida, intervenciones quirúrgicas tempranas y repetidas, y la terapia con antimicrobianos adecuados.

Clasificación de las infecciones

Muchas clasificaciones para las infecciones de úlceras del pie diabético se han propuesto para los servicios especializados para la atención de las lesiones en pacientes diabéticos así como los grupos de estudios sobre este tema.

Los seis grados de Wagner-Meggitt utilizado por décadas, clasifican las lesiones de acuerdo a la profundidad y extensión de la gangrena. En la clasificación de la Universidad de Texas, Brodsky identifica y clasifica las lesiones basado en la profundidad, la fase de isquemia y la presencia o ausencia de infección, pero no se ocupa de la neuropatía y la superficie total de la herida.

La calificación SAD evalúa las úlceras en cinco características - tamaño y profundidad de la lesión, infección, neuropatía y enfermedad arterial y en cuatro etapas 0-3, similar a la clasificación del *International Working Group on the Diabetic Foot*, en la que los elementos principales se resumen al acróstico **PEDIS**: **P**- perfusión, **E**- Extensión, **D**- dimensión y la profundidad, la **I**- infección y la **S**- sensibilidad.⁽²⁴⁻³²⁾

Las clasificaciones adoptadas deben tener en

cuenta las señales locales y sistémicas que determinan la gravedad de la infección y orientar la conducta con relación al tratamiento empírico inicial de antimicrobianos y procedimientos quirúrgicos.

La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), ha publicado en 2004, determinaciones que subclasifican las infecciones en pie diabético en categorías como se muestra en el cuadro 1. Bajo la clasificación propuesta por la IDSA, cuadro 2, se añade los agentes etiológicos más frecuentes en cada tipo de infección reportados en la literatura en nuestro medio.⁽³³⁾

Crterios para la elección de los antimicrobianos

Para la elección del antibiótico, además de los datos de esta clasificación, hay que tener en cuenta el origen del paciente que permite la diferenciación entre infecciones adquiridas en la comunidad de las que mantienen relación con los servicios de salud u hospitalarios.^(13,33,34)

Se consideran adquiridas en la comunidad las infecciones diagnosticadas en los ambulatorios o hasta 48 horas después de la hospitalización en pacientes que no utilizan los servicios de atención domiciliaria y no están institucionalizados. Infecciones relacionadas con los servicios de salud son aquellas diagnosticadas en ambulatorio o hasta 48 horas de hospitalización en pacientes bajo cuidado de los servicios de atención domiciliaria, como sondas, catéteres, vendas, medicamentos por vía intravenosa en los últimos 30 días o que fueron hospitalizados en los últimos 90 días. Clásicamente, las infecciones hospitalarias son las que vienen después de 48 horas de hospitalización o hasta el trigésimo día después de la hospitalización. Esta diferenciación es necesaria en la medida en que los agentes etiológicos y perfiles de resistencia de estos antimicrobianos puede variar en tales situaciones.

La bibliografía al respecto y la experiencia clínica han demostrado un incremento de agentes multiresistentes como los causantes de infección en pacientes hospitalizados y con atención domiciliaria, especialmente en lo que se refiere a los bacilos Gram-negativos que producen betalactamasas de espectro extendido.

El cuadro 3 resume los antimicrobianos de potencial uso empírico para cada tipo de lesión, teniendo en cuenta los elementos antes enumerados.

Cabe señalar que en la medida de lo posible deberá obtenerse muestras pertinentes a partir de úlceras y/o estructuras profundas implicadas, para la realización de culturas para bacterias anaerobias, aerobias y hongos con los respectivos testes de sensibilidad, con una mirada hacia la orientación de una terapia definitiva.

Cuadro 1. Clasificación de las infecciones adaptado de las Diretrices IDSA *Guidelines* (CID 2004: 39, 885-910).

Manifestación	Gravedad/Infección	PEDIS
Herida sin inflamación o secreción.	No infectadas	1
Dos o más señales de inflamación, celulitis alrededor con < 2 cm, infección limitada a piel y subcutáneo.	Leve	2
Celulitis > 2 cm, linfangitis, comprometimiento de la fascia, tendones, articulaciones, hueso, abscesos profundos.	Moderada	3
Infección extensa en paciente con inestabilidad hemodinámica, toxémico, disturbio metabólico.	Grave	4

Cuadro 2. Características de las lesiones y agentes etiológicos.

Características de la lesión	Agentes más prevalentes
Celulitis, aparentemente sin lesión	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> β hemolítico, enterobacterias
Úlcera con signos de infección, sin uso previo de antimicrobianos	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> β hemolítico, enterobacterias
Úlcera crónicamente con signos de infección y uso previo de antimicrobianos	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> β hemolítico, enterobacterias
Úlcera con señales de maceración	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> β hemolítico, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>
Úlcera con señales de infección, sin mejora luego de la antibioticoterapia de amplio espectro	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. Coagulase-negativos, enterobacterias, <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , hongos
Necrosis extensa y exudado hediondo	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> β hemolítico, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> y otros nofermentadores, anaerobios

Cuadro 3. Tipo de infección y antimicrobianos.

Clasificación de las infecciones	Origen del paciente	Opción terapéutica	Observación
Leve	-	Cefalosporina 1ª. generación Betalactámico/inhibidor de betalactamase Clindamicina Sulfametoxazol/Trimetoprim Levofloxacino Moxifloxacino	-
	Comunitaria	Clindamicina + Fluoroquinolona Ertapenem Piperacilina/ Tazobactan	-
Moderada	Relacionada a los Servicios de Salud	Tigeciclina Glicopeptideo + Ertapenem Glicopeptideo + Piperacilina/ Tazobactan	Considerar Linezolid
	Comunitaria	Glicopeptideo + Carbapenémico Glicopeptideo + Aminoglicosideo	Considerar Daptomicina
Grave	Relacionada a los Servicios de Salud	Tratar de acuerdo con la microbiota y el perfil de sensibilidad local	-

Las infecciones hospitalarias deben ser tratadas empíricamente como la cartografía de la microbiota hospitalaria local y el perfil de susceptibilidad. En ausencia de estos datos se pueden tratar con los antimicrobianos indicados para el tratamiento de las infecciones relacionadas a los servicios de salud.

Para lesiones moderada y severa, la combinación de agentes antifúngicos debe ser bien medida, dándose preferencia a los derivados imidazólicos.^(23,34,35)

El tiempo de utilización de antimicrobianos debe ser de 2-3 semanas en las infecciones restringidas a las partes blandas. En los casos de osteomielitis agudas asociadas el tiempo de uso debería extenderse a las 6-8 semanas y en la osteomielitis crónica, seis meses. En los casos moderados y severos, la vía de administración intravenosa inicial debe ser de al menos dos semanas y puede ser modificada para vía oral si la evolución del paciente es favorable y/o la sensibilidad del agente involucrado se lo permite. Para los pacientes que requieren medicación por vía intravenosa durante mucho tiempo, se recomienda utilizar los servicios de cuidado en casa o de hospital/día para su desinstitucionalización temprana.

Las dosis sugeridas de los antimicrobianos se describen en el tabla 3,⁽²³⁾ y en los cuadros 4 y 5 se encuentran las posibles interacciones adversas de los medicamentos.

Los nuevos antibióticos

La mayoría de los nuevos antibióticos incluye nuevas clases de medicamentos con nuevos mecanismos de acción o simplemente cambios en la estructura molecular de los compuestos de clases de antibióticos ya existentes. La cuestión principal es ¿Cuál el lugar de estas medicaciones en el actual arsenal terapéutico?

Dalbavancin es un lipoglicopeptideo semisintético similar a la vancomicina, pero con una larga media vida y con eso es aplicado por vía intravenosa una vez a la semana. En investigación en Fase III, pacientes con infección de partes blandas confirmados con MRSA fueron randomizados para recibir dalbavancin 1000 mg en el primer día y 500 en el octavo día, o linezolid 600 mg, intravenosa o por vía oral, cada 12 horas a lo largo de 14 días. Esta investigación de no inferioridad ha mostrado que dalbavancin y linezolid tenían eficacia clínica comparable (88,9% y 91,2%, respectivamente), y la curación microbiológica fue superior a los 85% para los dos compuestos.⁽⁵⁵⁾

Ceftobiprole es el primero de una nueva generación de cefalosporinas con actividad en contra de los bacilos Gram-negativos aeróbicos, cefepime sensibles (*Pseudomonas aeruginosa*) y en contra de los organismos Gram-positivos incluyendo MRSA. En dos investigaciones multicéntricas fase III han demostrado no inferioridad en el tratamiento de infecciones de partes blandas cuando testados contra vancomicina en infecciones por Gram-positivos y contra vancomicina asociada a la ceftazidima en infecciones con Gram-positivos y Gram-negativos. El Ceftobiprole es administrado por vía intravenosa y es generalmente bien tolerado y su efecto adverso más común es la náusea.⁽⁵⁶⁾

Iclaprim es un inhibidor de la diaminopirimidina dihidrofolato reductase.^(57,58) Esta droga es activa en contra de bacterias Gram-positivas (incluyendo MRSA, VISA, VRSA, macrólido resistente, quinolona resistente y trimetropim resistente). Está disponible para administración intravenosa y oral. Estudio clínico fase II ha mostrado buenos resultados para las infecciones de partes blandas por MRSA. Y en investigación fase III comparativa entre iclaprim y linezolid ha mostrado no inferioridad.⁽⁵⁹⁾

Oritavancin es un glicopeptideo de segunda generación. Su mecanismo de acción es inhibir la biosíntesis del peptidoglican en el mismo sitio de inhibición de la vancomicina, con la ventaja de presentar alta ligación y bajas concentraciones cuando comparado con la vancomicina.⁽⁶⁰⁾ El abanico es muy similar al de la vancomicina, pero es más activo contra MRSA incluyendo algunas cepas de VRSA.⁽⁶¹⁾ En el tratamiento de infecciones de partes blandas, en estudios comparando oritavancin con vancomicina no ha mostrado inferioridad para la oritavancin. Los eventos adversos fueron semejantes entre los grupos. Vancomicina y oritavancin tienen equivalente nefrotoxicidad, sin embargo, la oritavancin no tiene ototoxicidad y no presenta alteraciones en Qtc.⁽⁶²⁾

Ceftaroline es una nueva cefalosporina con amplio abanico de actividad en contra de los patógenos Gram-negativos y Gram-positivos. Esta nueva cefalosporina es muy similar a la ceftriaxona con la diferencia de ser activa contra MRSA.⁽⁶³⁾ Un estudio clínico ha comparado la seguridad y la eficacia de la ceftaroline versus vancomicina con o sin aztreonam en pacientes adultos con infección de partes blandas, presentando una tasa de curación del 96,7% para ceftaroline versus 88,9% para vancomicina. La tasa de curación microbiológica fue del 95,2% para ceftaroline versus 85,7% para vancomicina.⁽⁶⁴⁾

Estas nuevas medicaciones todavía no están aprobadas para la comercialización y nuevos estudios clínicos aún están siendo conducidos.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Tabla 3. Dosis sugerida de antimicrobianos para adultos*(29)

Antimicrobiano	Dosis para función renal normal	Ajuste de dosis conforme cl. creat			Observación
		> 50 - 90	10 - 50	< 10	
Aminoglucósidos					
Amikacina	7,5 mg/kg cada 12 h o 15 mg/kg dosis única diaria	Dosis para función renal normal	7,5 mg/kg dosis única diaria Misma dosis para CRRT	7,5 mg/kg cada 48 h	Hemodiálisis: reponer la mitad de la dosis para función renal normal después diálisis CAPD: reponer 20 mg para cada litro de fluido dializado
Gentamicina Tobramicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5,1 mg/kg dosis única diaria	Dosis para función renal normal	1,7 mg/kg cada 12 o 24 h Misma dosis para CRRT	1,7 mg/kg cada 12 ou 48 h	Hemodiálisis: reponer la mitad de la dosis para función renal normal después diálisis CAPD: reponer 3 a 4 mg para cada litro de fluido dializado
Carbapenémicos					
Ertapenem	1 g dosis única diaria	Dosis para función renal normal	500 mg cada 24 h (Cl. < 30)	500 mg cada 24 h	Hemodiálisis: 500 mg cada 24 h
Imipenem	500 mg cada 6 h	250 a 500 mg cada 6 o 8 h	250 mg cada 6 o 12 h CRRT: 0,5 a 1g cada 12h	125 a 250 mg cada 12h	Hemodiálisis: reponer dosis después de la sección CAPD: dosis para cl.< 10
Meropenem	1g a cada 8 h	Dosis para función renal normal	1g cada 12 h Misma dose para CRRT	500 mg cada 24 h	Hemodiálisis: reponer dosis después de la sección CAPD: dosis para cl.< 10
Doripenem	500 mg a cada 8 h	Dosis para función renal normal	≥ 30 a ≤ 50: 250 mg cada 8h > 10 a < 30: 250 mg cada 12h	Sin datos	Sin datos
Quinolonas					
Ciprofloxacino	500 a 750 mg VO cada 12 h o 400 mg cada 12 h	Dosis para función renal normal	400 mg cada 24 h CRRT: 50 a 75% de la dosis para función renal normal	50% de la dosis para función renal normal	Hemodiálisis: 250 mg VO o 200 mg EV cada 12 h CAPD: 250 mg VO o 200 mg EV cada 8 h
Levofloxacino	750 mg cada 24 h	Dosis para función renal normal	750 mg cada 48 h CRRT: 750 mg dosis de ataque después 500 mg cada 48h	750 mg dosis de ataque después 500 mg cada 48h	Hemodiálisis/CAPD: dosis para cl. < 10
Moxifloxacino	400 mg cada 24 h	No requiere ajuste			
Cefalosporinas					
Cefazolina	1 a 2 g cada 8 h	Dosis para función renal normal	1 a 2g cada 12 h CRRT: misma dosis	1 a 2 g cada 24 o 48 h	Hemodiálisis: reponer 0,5 a 1 g después de la sección CAPD: 500mg cada 12 h
Penicilinas					
Amoxicilina/Clavulanato	500/125 mg cada 8 h o 875/125 mg cada 12h	Dosis para función renal normal	250 a 500 mg de amoxicilina cada 12h	250 a 500 mg de amoxicilina cada 24 h. No requiere formulación 875/125 mg para cl. < 30	Hemodiálisis: reponer dosis después de la sección
Ampicilina/Sulbactam	2 g/1g cada 6 a 8 h	Dosis para función renal normal	2 g/1g cada 6 a 8 a 12 h CRRT: 1,5/0,75 g a cada 12h	2 g/1g cada 6 a 8 a 24 h	Hemodiálisis: reponer dosis después de la sección CAPD: 2 g/1g cada 24 h
Ticarcilina/Clavulanato	3,1g cada 4 h	Dosis para función renal normal	3,1g cada 8 o 12 h CRRT: misma dosis	2g cada 12 h	Hemodiálisis: reponer dosis después de la sección CAPD: 3,1g cada 12 h
Piperacilina/Tazobactam	3,375 a 4,5 g cada 6 a 8 h	Dosis para función renal normal	2,25 g cada 6h CRRT: misma dosis	2,25g cada 8h	Hemodiálisis: reponer 0,75 mg después de la sección CAPD: 4,5 g cada 12 h
Glucopéptidos					
Teicoplanina	6 mg/kg cada 12 h en las 3 dosis iniciales. Después 6 mg/kg dosis única diaria	Dosis para función renal normal	6 mg/kg a cada 48 h CRRT: misma dosis	6 mg/kg cada 72h	Hemodiálisis/CAPD: misma dosis para cl. < 10
Vancomicina	1g a cada 12 h	Dosis para función renal normal	1 g cada 24 a 96 h	1g cada 4 a 7 días	Hemodiálisis/CAPD: misma dosis para cl. < 10 O evaluar niveles séricos
Miscelánea					
Trimetoprima Sulfametoxazol/ (TMP/ SMZ) (dosis basada en Trimetoprim)	5 a 20 mg/kg/día, divididos cada 6 o 12 h	Dosis para función renal normal	5 a 7,5 mg/kg a cada 12h CRRT: misma dosis	Uso no recomendado se usado 5 a 10 mg/kg/ dosis cada 24h	Hemodiálisis/CAPD: uso no recomendado se usado 5 a 10 mg/kg/ dosis cada 24h
Tigeciclina	100 mg dosis de ataque, después de 50 mg a cada 12 h	No requiere ajuste			
Linezolid	600mg a cada 12h	No requiere ajuste			
Daptomicina	4 a 6 mg/kg/día dosis única diaria	Dosis para función renal normal	Cl. < 30: 4 a 6 mg/kg cada 48h	Hemodiálisis/CAPD: 4 a 6 mg/kg cada 48 h después diálisis	
Clindamicina	600 mg cada 6 h	No requiere ajuste			
Drogas que necesitan ajuste de dosis para insuficiencia hepática. (Consultar bula para dosis)*:					
Clindamicina Tigeciclina					

*Adaptado de: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010.

Cuadro 4. Interacciones medicamentosas relevantes de antimicrobianos.

Medicamento	Interacciones/Reacción adversa
Levofloxacina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Sales de hierro
Moxifloxacina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Absorción disminuye con antiácidos
Ertapenem ^(33,41-43)	Ac. valproico
Imipenem ^(37,38,40-42)	Haloperidol: Hipotensión
Meropenem ^(33,41-43)	Ac. valproico
Amox/ Clavulonato ^(37,38,40,44)	Probenecid
Cefalexina ^(37,38,40)	Colestiramina Disminuye absorción
Ceftriaxona ^(37,38,40)	
Clindamicina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Relajantes musculares
Ciprofloxacina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Incrementa toxicidad de teofilina, cafeína y ciclosporina
Teicoplanina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Oto/Nefrotóxicos
Daptomicina ^(45,48)	
Linezolid ^(44,49,50,51)	IMAO
Tigeciclina ^(45,51,52,53)	Anticoagulantes orales y Anticonceptivos orales
Piperacilina/Tazobactam ^(37,40-42)	Relajante muscular
Amikacina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Oto/ Nefrotóxicos Diuréticos Relajante neuromusculares
Gentamicina ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾	Oto/ Nefrotóxicos Diuréticos Relajante neuromusculares

Cuadro 5. Interacciones medicamentosas relevantes entre drogas generalmente prescritas a los diabéticos y los antimicrobianos.⁽⁵⁴⁾

Droga	Interacciones medicamentosas con antimicrobianos de relevancia
Antidiabéticos	
Metformina	El Trimetoprim tiene el potencial de aumentar sus concentraciones plasmáticas
Sulfonilureas	Sus acciones hipoglucémicas pueden ser potencializadas por la claritromicina, las quinolonas, las sulfonamidas y el cloranfenicol y disminuidas por la rifampicina.
Pioglitazona	La Rifampicina puede reducir sus concentraciones plasmáticas
Saxagliptina	La Rifampicina puede reducir su concentración plasmática (innecesario el ajuste habitual de dosis). Inhibidores de la CYP3A4/5 pueden aumentar su concentración plasmática - ajuste habitual de dosis innecesario para inhibidores de potencia media como eritromicina, pero la dosis de saxagliptina debe ser reducida de 5mg/d para 2,5 mg/d para inhibidores potentes como claritromicina
Carbamazepina	Macrólidos pueden aumentar sus niveles séricos, y se recomienda la monitorización de los niveles séricos de carbamazepina y ajuste de dosis cuando sea necesario.

Nota: No hay interacciones clínicamente significantes para cualesquiera de los tipos de insulina, para los antidiabéticos sitagliptina, vildagliptina, acarbose, para los hipolipemiantes fibratos y estatinas y para las medicaciones usadas para tratar los síntomas de la neuropatía como lo ácido tióctico, pregabalina, antidepresivos tricíclicos y gabapentina.

Tratamiento ortopédico quirúrgico

El diagnóstico precoz de la ulceración del pie es esencial para minimizar el alcance de los daños y restablecer la integridad anatómica y funcional del miembro inferior.⁽⁶⁸⁾

El diagnóstico completo del paciente, muy importante, se lleva a cabo mediante la observación de su condición metabólica sistémica y la clasificación de la lesión, por el Sistema PEDIS del *International Working Group on the Diabetic Foot*,⁽⁶⁹⁾ de la identificación etiológica - neuropática, isquémica o neuroisquémica, y las lesiones y deformidades asociadas del pie y tobillo.^(13,70)

La determinación de la extensión de la infección en diferentes tejidos permite la planificación quirúrgica segura y definitiva.⁽⁷¹⁾

La definición de la afectación ósea se debe hacer por visualización directa de la estructura ósea, por sondeo *probe-to-bone* y/o investigación con la imagen en caso de duda diagnóstica⁽⁷²⁻⁷⁶⁾ (nivel de evidencia 1, recomendación A).

Los objetivos del tratamiento ortopédico quirúrgico de las úlceras infectadas en pacientes con neuropatía periférica son: curación la infección, promocionar la cicatrización de la lesión y restaurar la integridad funcional del pie.⁽⁷¹⁾ (Ver principios del tratamiento ortopédico quirúrgico, cuadros 6 y 7).

Principios del tratamiento ortopédico quirúrgico

1. **Resecamiento de tejidos desvitalizados**⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ (nivel de evidencia 1, recomendación A):

- Tejidos con la presencia de secreción;
- Tejidos isquémicos;
- Tejidos de color, consistencia y la contractilidad alterada.

2. **Identificar el agente etiológico:**^(13,80,81)

- Recoger muestras de diferentes tejidos, por separado;
- Colección de tejidos dos veces: después de la limpieza y desbaste inicial y después del final del desbridamiento y el lavado de la lesión.

3. **Antibioticoterapia sistémica**⁽⁷⁰⁾

4. **Corregir deformidades:**⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

- Identificar los cambios en el lineamiento y el ángulo del pie y tobillo;
- Reconocer las deformidades óseas y de las articulaciones;
- Programa de corrección en tiempo apropiado para prevenir la recidiva.

5. **Control metabólico**⁽¹⁾

6. **Proteger la herida después del operatorio**⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾ (nivel de evidencia 1, recomendación A):

- Vendajes estériles, convencionales y vacuos;
- Quitar carga;
- Utilización de zapatos y ortesis de suela dura o de contacto total.

Cuadro 6. Tratamiento ortopédico quirúrgico conforme la clasificación de las lesiones.

No Infectada	<input type="checkbox"/> Desbridamiento ambulatorial superficial de la callosidad y tejidos desvitalizados. <input type="checkbox"/> Utilización de zapato de suela rígida. <input type="checkbox"/> Seguimiento semanal hasta cierre de la lesión.
Leve	<input type="checkbox"/> Limpieza quirúrgica, en ambiente estéril, con remoción de tejidos desvitalizados. <input type="checkbox"/> Corrección de deformidades óseas y articulares en primer tiempo. <input type="checkbox"/> Envío de material para cultura, antibiograma y bacterioscopia. <input type="checkbox"/> Antibioticoterapia. <input type="checkbox"/> Retirada de carga o yeso de contacto total. <input type="checkbox"/> Seguimiento y cambio de vendaje a cada cinco días.
Moderada	<input type="checkbox"/> Limpieza quirúrgica, en ambiente quirúrgico, con remoción de tejidos desvitalizados y resección ósea con margen de seguridad. <input type="checkbox"/> Programar corrección de deformidades óseas y articulares en segundo tiempo. <input type="checkbox"/> Envío de materiales apartados para cultura, antibiograma y bacterioscopia. <input type="checkbox"/> Antibioticoterapia. <input type="checkbox"/> Evaluación intraoperatoria de la necesidad del uso de vendaje VAC o programación de fragmento microquirúrgico. <input type="checkbox"/> Retirada de carga. <input type="checkbox"/> Seguimiento y cambio de vendaje diario, en ambiente hospitalario, hasta resultado final de cultura y antibiograma. <input type="checkbox"/> Evaluar necesidad de limpiezas en serie.
Grave	<input type="checkbox"/> Limpieza quirúrgica, en ambiente quirúrgico, con remoción de tejidos desvitalizados y resección ósea con margen de seguridad, evaluar indicación de amputaciones funcionales a través de criterios metabólicos, vasculares y ortopédicos. <input type="checkbox"/> Envío de materiales apartados para cultura, antibiograma y bacterioscopia. <input type="checkbox"/> Evaluación intraoperatoria de la necesidad del uso de vendaje VAC o programación de fragmento microquirúrgico. <input type="checkbox"/> Retirada de carga. <input type="checkbox"/> Seguimiento y cambio de vendaje diario, en ambiente hospitalario, hasta resultado final de cultura y antibiograma. <input type="checkbox"/> Evaluar necesidad de limpiezas en serie.

Cuadro 7. Indicación de amputación.

1. Lesión vascular sin reconstitución posible;
2. Deformidad ósea sin reconstitución posible;
3. Infección grave.

Tratamiento vascular quirúrgico

Convencional

El tratamiento vascular quirúrgico está indicado para los casos más graves de la enfermedad arterial en las que existe un riesgo de pérdida de la extremidad, cuando hay dolor en reposo, úlceras y gangrena que corresponden a la designación de isquemia crítica.

Las cirugías tienen por objeto restablecer el flujo sanguíneo adecuado a la región afectada, con una variedad de técnicas quirúrgicas genéricamente conocidas como revascularización de miembros inferiores, también conocidas como “puentes” (*bypass*) y endarterectomías. Los resultados relacionados con la preservación del miembro se consideran satisfactorios no existiendo diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos.

Además del tratamiento convencional de revascularización hay otra opción que es menos invasiva, la cirugía

endovascular, en la cual a través de un catéter se puede tratar el área afectada de la vena, lo que resulta en el flujo sanguíneo mejorado.

En la revascularización por cualquier método, la vigilancia de su funcionamiento es un factor determinante en la calidad de vida del paciente.

En situaciones que ya no son posibles las revascularizaciones o la destrucción del tejido permanece a pesar del flujo en la reconstrucción vascular, como en infecciones persistentes, se debe indicar las amputaciones.⁽⁹⁰⁻¹⁰⁰⁾

Endovascular

Las lesiones ateroscleróticas acometen más frecuentemente el segmento de la arteria femoropoplítea que cualquier otro segmento de las extremidades, y su desarrollo es más rápido en los diabéticos y tabaquistas.^(101,102)

El injerto de vena autóloga es el tipo preferido. Sin embargo, cuando no está disponible o hay falta de compatibilidad de la vena, los sustitutos sintéticos pueden ser utilizados. Las intervenciones endovasculares ofrecen terapias alternativas mínimamente invasivas de eficacia comprobable de los territorios infra rotulianos. Varios estudios recientes han sido llevados a cabo y los resultados sobre la viabilidad son muy provisorios.⁽¹⁰³⁾

Durante mucho tiempo, la lesión arterial en la diabetes fue considerada como “enfermedad de vasos pequeños”,⁽¹⁰⁴⁾ lo que tuvo una influencia negativa sobre las decisiones de revascularizaciones dístales. Solo después de varios estudios se ha demostrado que los resultados del *bypass* distal son iguales o superiores en diabéticos.^(105,106) Respecto a la ubicación se observa en el cuadro 8, prevalencia de la lesión arterial en los segmentos del tronco.

Cuadro 8. Prevalencia de la lesión arterial en los segmentos del tronco.

Diabéticos	No diabéticos
Poplítea distal	Aorta
Arterias Tronculares	Íliaca
Consierva arterias del pie	Femoral común

La baja morbilidad y mortalidad de las técnicas endovasculares, sumado a sus resultados satisfactorios, eligen tales técnicas como el tratamiento para el pie diabético con isquemia crítica. Así, el tratamiento endovascular de la arteria infrarrotuliana está indicado para salvamento de la extremidad. Las tasas de éxito técnico en esta región puede alcanzar el 90%, el éxito clínico fue del 70%.

Recientemente, un ensayo aleatorio titulado *Basilio Trial*, puso en duda la superioridad de la revascularización quirúrgica sobre la angioplastia. Mejoras futuras en la tecnología de los catéteres, balones y *stents* contribuirá a mejorar los resultados terapéuticos.

Así que en la zona infrarrotuliana de pacientes diabéticos con isquemia, los resultados con la angioplastia

han sido bastante prometedores, especialmente en el mantenimiento de los miembros con lesiones necrobióticas de las extremidades.

Se concluye que el tratamiento del pie diabético requiere una planificación estratégica precisa, con un control rápido de la infección y la recuperación de la perfusión tisular.

Medicamentoso

Según el Tasc II (*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease*), algunas terapias medicamentosas pueden ser empleadas en el paciente diabético que posee angiopatía asociada, en condiciones de tratamiento, especialmente cuando la revascularización no fue posible de ser realizada, o hubo fallo en su realización.

Su clasificación es posible en tres situaciones de acuerdo con el cuadro de abajo:

a) Drogas con evidencias comprobadas: Cilostazol, Naftidrofuril;

b) Drogas con evidencias sustentables: Carnitina, Drogas que reducen los lípidios;

c) Las drogas con evidencias todavía insuficientes: Pentoxifilina, AAS, Clopidogrel, Vasodilatadores, L Arginina, Prostaglandinas, Buflomedil, Otras drogas.

Algunas de esas drogas presentan *Trials* con indicaciones positivas y otros con resultados negativos, motivo todavía de su clasificación en drogas que necesitan de más comprobación científica.

Tratamiento adyuvante

Hiperbárica

La presión parcial de oxígeno en los tejidos normales es de 40-45 mmHg. Los procesos inflamatorios, infecciosos o isquémicos reducen la oxigenación periférica y los mecanismos de defensa celular están alterados. Se demostró que la hipoxia elimina la capacidad de los neutrófilos de fagocitar bacterias⁽¹⁰⁷⁾ y altera la función de los linfocitos⁽¹⁰⁸⁾ que son restaurados por el tratamiento con oxígeno hiperbárico (HBO).^(107,108)

La hiper oxigenación del tejido debido a la HBO puede inhibir el crecimiento bacteriano mediante la inducción de radicales libres con efectos bactericidas directos y bacteriostáticos.^(109,110)

En los tejidos hipóxicos la HBO aumenta los niveles de oxígeno suficiente para restaurar la función antibacteriana de polimorfonucleares.⁽¹¹¹⁾ Por otra parte, varios antimicrobianos como los aminoglucósidos,⁽¹¹²⁾ sulfametoxazol,⁽¹¹³⁾ vancomicina,⁽¹¹⁴⁾ quinolonas⁽¹¹⁵⁾ tienen su poder antibacteriano reducido cuando hay bajos niveles de oxígeno en los tejidos.

Se demostró que el uso de HBO en asociación con tobramicina, tiene un efecto sinérgico a través de la inhibición de la síntesis de proteínas por *Pseudomonas aeruginosa* a 2,8 ATA.⁽¹¹⁶⁾ En los animales infectados con

C. perfringens el tratamiento con HBO ha eliminado la infección después de cuatro sesiones en 48 horas, mientras que los animales no tratados murieron en sepsis.⁽¹¹⁷⁾ En la peritonitis provocada por la contaminación fecal en el peritoneo de ratas tratadas con HBO a 2 ATA durante 90 minutos cada ocho horas, redujo la mortalidad del 100% en las ratas no tratadas a 8%.⁽¹¹⁸⁾

Por lo tanto, la indicación de HBO para el tratamiento de las infecciones no depende de los resultados de las culturas. Otro punto favorable es que incluso las bacterias altamente resistentes a los antimicrobianos responden a la HBO, ya que su efecto se logra mediante el restablecimiento de los mecanismos de protección de los tejidos.

HBO y biopelículas

Las biopelículas microbianas presentes en las infecciones de los tejidos blandos asociados o no con material de prótesis o síntesis, se reconocen cada vez más como un problema importante para el éxito del tratamiento de estas infecciones. La estrategia para el manejo de estas infecciones, además de las medidas habituales de lucha contra la infección, es la extracción de cuerpos extraños y la eliminación mecánica de las biopelículas dentro de lo posible. Se entiende que las biopelículas no permiten la curación de las lesiones, entre otros mecanismos, por la hipoxia sostenida en adhesión a la superficie de la colonia bacteriana.⁽¹¹⁹⁾ La aplicación de HBO, a través de su mecanismo de absorción por el oxígeno a los tejidos puede ayudar a reducir la adherencia de biopelículas y permitir la lisis bacteriana con antimicrobianos administrados o por las defensas naturales del cuerpo. Esta es una posible explicación para el efecto beneficioso del tratamiento crónico con HBO, como se evidencia en los procedimientos periodontales mediante el control microbiológico de la placa bacteriana en la aplicación de HBO.⁽¹²⁰⁾

HBO y amputaciones

En la revisión de 2004 realizada por la Biblioteca Cochrane evaluando las publicaciones sobre el tratamiento de úlceras crónicas disponibles hasta ese momento, se concluyó que el tratamiento con HBO demostrable reduce el riesgo de amputación mayor en pacientes con úlceras diabéticas y mejora la posibilidad de curación en un año.⁽¹²¹⁾ Estadísticamente para cada cuatro pacientes en tratamiento se previene una gran amputación (25%).⁽¹²¹⁾ En 2009, una nueva revisión sistemática de los estudios hechos entre 1978 y 2008 el profesor Goldman de Filadelfia ha reevaluado 64 estudios originales observacionales y controlados randomizados para obtención de curación como resultado. La evaluación fue realizada por los criterios GRADE de evidencia de alta, media, baja o muy baja evidencia. El estudio concluye que existe un alto nivel de evidencia de que en las úlceras infectadas que se sometieron a la cirugía, la HBO reduce la posibilidad

de amputación (OR 95%) al aumentar la tasa de curación (OR 95%) promocionando la curación de la osteomielitis de las extremidades en el 85% de los casos.⁽¹²²⁾

HBO y los costes

En un estudio realizado en Canadá, se hicieron comparaciones de los costes de tratamiento de las úlceras diabéticas complejas en régimen convencional de tratamiento a largo plazo o con la adición de HBO, aplicando la perspectiva de vida de más de 65 años. La simulación mostró que el coste con el uso de HBO sería de alrededor de 9.000 dólares canadienses más pequeño y que el índice de calidad de vida por año sería más alto (3,64 *Qualys* en el grupo HBO y 3,01 *Qualys* en el grupo convencional). Este estudio sirvió de base para la recomendación oficial del mantenimiento de la HBO por la Oficina de Salud Pública de ese país.⁽¹²³⁾

Las úlceras diabéticas están en el bloque de indicaciones “electivas” en el que la HBO es un tratamiento complementario y de comienzo planeado. Según la Sociedad Brasileña de Medicina Hiperbática (SBMH)⁽¹²⁴⁾ la recomendación es comenzar la HBO después de la revascularización u otros procedimientos quirúrgicos, si estos se indican. Los aspectos clínicos relevantes: osteomielitis asociada, pérdida de injertos o colgajos y la infección previa con manifestaciones sistémicas. El número de sesiones necesarias, con base en un estudio de la Facultad de Medicina de la *Universidade*

de São Paulo (FMUSP)⁽¹²⁵⁾ es de 30 a 60 sesiones en el 95% de los casos.

La mayoría de las úlceras del pie diabético en pacientes responden al tratamiento convencional. La HBO se reserva para casos que no muestran resultados favorables (necrosis, infecciones rebeldes, osteomielitis, abscesos, la necesidad de desbridamiento quirúrgico, riesgo de amputación). Por lo tanto, la HBO no se recomienda como tratamiento de rutina, pero en los pacientes con evolución inicial desfavorable su uso precoz y sensato puede salvar tejidos, miembros y vidas. Es importante que exista un contacto constante entre el médico del paciente y el médico de la HBO para la planificación y práctica del tratamiento en conjunto.


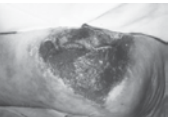
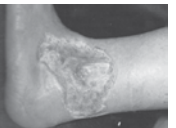
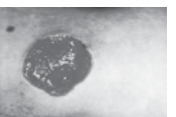
Vendajes especiales⁽¹²⁶⁻¹²⁹⁾

Para la obtención de la cicatrización de heridas son esenciales la prevención y el control de la infección, la reducción de los niveles de exudados, la remoción de tejidos desvitalizados, la manutención del medio húmedo y la protección de los nuevos tejidos en formación. Hace falta considerar aún, las condiciones de los tejidos y la profundidad de la lesión para la elección de los activos que serán utilizados como adyuvantes a los vendajes convencionales.

El cuadro 9 ilustra las elecciones de los activos conducidos a partir de los parámetros citados.

Referencias

Cuadro 9. Elecciones de los activos conducidos a partir de los parámetros citados.

Aspecto de la lesión	Grado del exudado				Objetivo del tratamiento
	Alto	Moderado	Bajo	Seco	
Infectadas con o sin olor 	Hidrofibra Carbón activado y plata Alginato de calcio y sodio	Hidrofibra Carbón activado y plata Alginato de calcio y sodio	Hidrofibra Carbón activado y plata Alginato de calcio y sodio	Hidrofibra + Gel	Controlar la infección y el olor
Necrosis 	Hidrofibra	Hidrofibra	Gel amorfo o placa de gel Gasa húmeda	Gel amorfo o placa de gel Gasa húmeda	Desbridamiento autolítico
	Papaína	Papaína	Papaína	Papaína	Desbridamiento enzimático
Tejido desvitalizado 	Hidrofibra o Alginato de calcio	Hidrofibra o Alginato de calcio	Gel amorfo o placa de gel Gaze húmeda	Gel amorfo o placa de gel Gaze húmeda	Desbridamiento autolítico
	Papaína	Papaína	Papaina	Papaina	Desbridamiento enzimático
Granulación 	Hidrofibra	Hidrofibra	Hidrofibra Fibracol Gel Malla de acetato con emulsión	Hidrofibra Fibracol Gel Malla de acetato con emulsión	Mantener buenas condiciones para la granulación

1. Rubinstein A, Pierce CR Jr. Rapid healing of diabetic foot ulcers with meticulous blood glucose control. *Acta Diabetol Lat.* 1988;25:25-32.
2. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 2010. Guías ALAD 2010 Consenso de Diabetes Actualizado. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). WWW.slideshare.net/...guias.alad-2010-consenso-de-diabetes-actualizado. Acceso Enero 2011.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl 1):S13-S61.
4. Gomes MB, Lerario AC. Algoritmo para o Tratamento do Diabetes do Tipo 2 - Atualização 2009. Posicionamento Oficial da SBD, número 2 – 2009. Available at: www.diabetes.org.br.
5. Soylemez Wiener R, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et als. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Diabetes Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care.* 2009;32:1119-31.
7. Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira, MLW. *Hanseníase.* 4ª ed., Manaus, 1996.
8. Global leprosy situation, beginning of 2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:293-300.
9. Health Surveillance. Epidemiological situation of Hansen's disease in Brazil. Ministry of Health, 2008.
10. Dilhuydy MS, Mercié P, Doutre MS, Viillard JF, Faure I, Ellie E, Beylot C, Leng B, Pellegrin JL. Acropathie ulcéromutilante de Bureau et Barrière. *Rev Med Interne.* 1999 Dec;20(12):1126-31.
11. Rogers LC. Re: Alcohol induced neuroarthropathy in the foot - a case series and review of literature. *J Foot Ankle Surg.* 2008 Jul-Aug;47(4):372-3.
12. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Clinical Guidelines 10. Type 2 Diabetes mellitus: Prevention and Management of Foot Problems. London: NICE; Jan 2004. Available at: www.nice.org.uk.
13. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW et als. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *CID* 2004;39:885-910.
14. Bader MS. Diabetic foot infection. *Am Fam Physician* 2008;78:71-79.
15. Bowering K, Ekoé JM, Kalla TP. Canadian Diabetes mellitus Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. S143. *Foot Care* 2008.
16. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus (SBD), 2009. Pé Diabético, (Acceso: www.diabetesmellitus.org.br).
17. The Diabetes mellitus Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes mellitus on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
18. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens JM, Feldman EV. Neuropathy among the Diabetes mellitus Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes mellitus Care* 2006;29:340-4.
19. UK Prospective Diabetes Mellitus Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes mellitus. (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
20. Hollman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
21. Litzelman DK, Slemenda CW, Langerfield CD, et al; Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:36-41.
22. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, et al. Can aggressive treatment of diabetic treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputations? *Clin Infect Dis.* 1996;23:286-91.
23. Lipsky, BS et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomized, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005;366:1695-703.
24. Armstrong DG et al. Validation of a diabetic wound classification system. *Diabetes Mellitus Care* 1998;21:855-9.
25. Armstrong DG, Lavery LA et al. Is prophylactic diabetic foot surgery dangerous? *J. Foot Ankle Surg.* 1996;35:585-9.
26. Bose K. A surgical approach for the diabetic foot. *Int Orthop.* 1996;3:103.
27. Consenso Internacional sobre pé diabético. Secretaria de Saúde do Distrito Federal, 2001.
28. Garapati R, Weinfeld SB. Complex reconstruction of diabetic foot and ankle. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124(3):145-50.
29. Gilbert DN, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 39 ed. Antimicrobial therapy, Inc. VA. 2009.
30. Levin and O'Neal *The Diabetic Foot.* 2001: 6. ed Mosby, Inc., 2001;p. 479-505.
31. Lipsky B. A report from the internacional consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Mellitus Metab Res Rev* 2004;20(suppl1) S68-77.
32. Lipsky BA, et al. The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: A prospective analysis from the SIDESTEP trial. *Wound Rep Reg* 2009;17:671-77.
33. Solomkin, J et al. Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *JAC,* 2004;53:51-7.
34. Straus MB. Surgical treatment of problem foot wounds in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;439: 91-96.
35. Zavala AV, et al. Principios de manejo Del pie diabético.

- Fundación escuela para la Formación y actualización en diabetes mellitus y nutrición, 2005.
36. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical Management of diabetic foot infections. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 8(11). 2010;1293-1305.
 37. Mandell G, Benett J, Dolin R. *Principle and Practice of Infectious Diseases.* 6 ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
 38. Cunha B. *Antibiotic Essentials.* 7 ed. New York: Physicians Press, 2008.
 39. Braunwald J, Isselbacher W. *Harrison's Principles of internal medicine.* 16 ed. New York: Mc Graw Hill, 2006.
 40. Gilbert D, Moellering R. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* 38 ed. Sperryville: Sanford guide, 2010.
 41. Joly-Guillot. Actividad in vitro comparativa de meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam frente a 1071 aislados clínicos utilizando 2 métodos diferentes: un estudio multicéntrico francés. *BMC Infectious Diseases.* 2010;10:72.
 42. Edwards S. Carbapenems versus other beta-lactams in treating severe infections in intensive care: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Received: 19 September 2007 / Accepted: 23 January 2008.
 43. W. Prescott W. Kusmlerski k. Clinical Importance of carbapenem hypersensitivity In patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy.* 2007;27:137-142.
 44. Lipsky BA, Itani KM, Norden K. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):17-24.
 45. Bosso JA. The antimicrobial armamentarium: evaluating current and future treatment options. *Pharmacotherapy* 2005;25(9):55S-62S.
 46. Steenbergen J, Alder G. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55:283-8.
 47. 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. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(2):204-5.
 48. Arbeit R, maki D, Tally F. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1673-81.
 49. Dang CN, Prasad YDM, Boulton AJM, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabetes mellitus & Metabolism* 2003;20:159-61.
 50. Rana B, Butcher I, Grigoris P, et al. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(5):747-50.
 51. Omara, N, El-Nahas M, Gray J. Novel antibiotics for the management of diabetic foot infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2008;31:411-9.
 52. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections : results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4658-66.
 53. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. Tigecycline 300 cSSSI Study Group, Tigecycline 305 cSSSI Study Group. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):341-53.
 54. Fontes: <http://www.drugs.com>. Acceso: 24.12.2010.
 55. Jauregui LE, Babazadeh S, Shzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Disease.* 2005;41:1407-15.
 56. Schirmer PL, Deresinski SC. Ceftobiprole: a new cephalosporin for the treatment of skin and skin structure infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7:777-91.
 57. Peppard WJ, Schuenke CD. Iclaprim, a diaminopyrimidine dihydrofolate reductase inhibitor for the potential treatment of antibiotic-resistant staphylococcal infections. *Clin Opin Investig Drugs.* 2008;9: 218-25.
 58. Pan A, Lorenzotti S, Zoncada A. Registered and investigational drugs for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Rec Pat Anti Infect Drug Discov.* 2008;3:10-33.
 59. Osborne CS, Neckermann G, Fischer E, et al. In vivo characterization of the peptide deformylase inhibitor LBM415 in murine infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3777-81.
 60. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptides antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;26:511-32.
 61. Poulakou G, Giamarellou H. Oritavancin: a new promising agent in the treatment of infections due to gram-positive pathogens. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:225-43.
 62. Bouza E. New therapeutic choices for infections cause by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 (Suppl 7): 44-52.
 63. Parish D, Scheinfeld N. Ceftaroline fosamil, a cephalosporin derivate for the potential treatment of MRSA infection. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9:201-9.
 64. Boucher HW, Talbor GH, Bradley HS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.
 65. Dryden M.S. Complicated skin and soft tissue infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65 (Suppl 3):iii 35- 44.
 66. Powlson A & Coll AP. The treatment of diabetic foot infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65 (Suppl 3):iii 3- 9.
 67. Mendonza N & Tying SK. Emerging drugs for complicated skin and skin-structure infections. *Expert Opin.*

- 2010;15(3): 509-20.
68. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspect osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium In 111 oxyquinoline. *JAMA*. 1991;266(9):1246-51.
 69. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG and Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System. *Clin Infect Dis*. 2007;44:462-5.
 70. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(suppl 2): S104-S114.
 71. Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E. Guidelines for diabetic foot care. The Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int*. Nov 1999;20(11):695-702.
 72. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995;273(9):721-3.
 73. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:519-27.
 74. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of lower extremity? *JAMA* 2008;299:806-13.
 75. Berendt AR, Lipsky BA. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep*. 2004;4:424-9.
 76. Hartemann Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008;34:87-95.
 77. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg*. 1996;183:61-4.
 78. Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Care*. 2003;26:446-51.
 79. Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(suppl 1):S190-S191.
 80. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Agudelo M, Salazar BE, Vesga O. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: prospective study. *Arch Intern Méd*. 2006;166(1):95-100.
 81. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, et al. Deep tissue biopsy vs superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb threatening diabetic foot infection. *Diabet Méd*;2001;18(10):822-7.
 82. Murdoch DP, Armstrong DG, Dacus JB, Laughlin TJ, Morgan CB, Lavery LA. The natural history of great toe amputations. *Foot Ankle Surg*. 1997;36:204-8.
 83. Van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis*. 2004;39(suppl 2):S123-S128.
 84. Nehler MR, Whitehill TA, Bowers SP, Jones DN, Hiatt WR, Rutherford RB, et al. Intermediate-term outcome of primary digit amputations in patients with diabetes mellitus who have forefoot sepsis requiring hospitalization and presumed adequate circulatory status. *J Vasc Surg*. 1999;30:509-17.
 85. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1019-1022.
 86. Armstrong DG, Nguyen HC. Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes. *Arch Surg*. 2000;135(12):1405-9.
 87. Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD002302.
 88. Myerson M, Papa J, Eaton K, et al. The total-contact cast for management of neuropathic plantar ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am*. Feb 1992;74(2):261-9.
 89. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9498):1704-10.
 90. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto, De Luccia N, Pereira CA. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43(3):498-503.
 91. Allen BT, Anderson CB, Walker WB, Sicard GA. *Vascular Surgery*. In: Levin ME, O'Neal LW, Boker JH (ed.), *The Diabetic Foot*. 5. Mosby Year Book, 1993;p. 385-422.
 92. Awad S, Karkos CD, Serrachino-Ingloft F, Cooper NJ, Butterfield JS, Ashleigh R, Nasim A. The impact of diabetes mellitus on current revascularization practice and clinical outcome in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32(1):51-9.
 93. Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg* 2007;45(4):751-61.
 94. Gibbons GW, Burgess AM, Guadagnoli E, Pomposelli FB Jr, Freeman DV, Campbell DR, et al. Return to well-being and function after infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* 1995;21(suppl 1):35-45.
 95. Kauffman P. Diagnóstico e Tratamento Intervencionista da DAOP. In: Sitrângulo CJ, Kauffman P (ed.), *Doença Aterosclerótica Periférica*. São Paulo: BBS Editora, 2004;p. 101-26.
 96. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of foot in diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1984;311(25):1615-9.
 97. LoGerfo FW, Gibbons GW. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(12):439-45.
 98. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Supplement to *Journal of Vascular Surgery*. 2007 January;67p.
 99. Stokes KR, Pomposelli FB, Longmaid HE. Transluminal angioplasty and laser treatment. In: Kozak GP, Campbell

- DR, Frykberg RG, Habershaw GM (ed.), Management of diabetic foot problems. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1995;p. 205-12.
100. Sykes MT, Godsey JB. Vascular Evaluation of the Problem Diabetic Foot. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery 1998;15: 49-83.
 101. Cranley JL, Hafner CO. Revascularization of the femoropopliteal arteries using saphenous vein, polytetrafluorethylene, and umbilical vein grafts. Arch surg 1982;117: 1543-50.
 102. Green RM; Abbott WM, Matsumoto T., Wheeler JR, Money S., Garret HE, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of randomized trial. J Vasc Surg 2000, 31 (3): 417-25.
 103. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, mesenteric, and abdominal aortic) J. Vasc Interv Radiol 2006;17: 1383-98.
 104. Goldenberg SE; Alexis M, Josehi RA. Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. Diabetes Mellitus 1959, 8: 261-73.
 105. Akbari CM, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, et al. Lower extremity revascularization in diabetes mellitus: late observations. Arch Surg 2000;135:452-6.
 106. Adam DJ, Beard JD, Cleveland, et al. Basil trail participants. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (Basil), multicentre, randomized controlled trial. Lancet 2005;366:1925-34.
 107. Kalns J, Lane J, Delgado A. Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human neutrophils. Immunol. Lett. 2002;83(20);125-31.
 108. Park MK, Falzon CC, Whelan HT Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: basic mechanisms in Hyperbaric medicine Practice 3d ed, Kindwall & Whelan Best Publishing Company. 2008;537-75.
 109. Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A The relation of free radical production to hyperoxia Ann Rev Physiol 1986;48:703-19.
 110. Raffin TA, Simon LM, Theodore J, Robin ED. Effect of hyperoxia on the rate of generation of superoxide anions (SOA) in free solution and in a cellular /alveolar macrophage (AM) system Clin Res. 1977;25:134 A.
 111. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits J Infect Dis. 1980;142:915-22.
 112. Park MK, Muhvich KH, Myers RAM, Marzella L Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced postantibiotic effect in Pseudomonas aeruginosa Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:691-5.
 113. Gottlieb SF, Solosky JA, Aubrey R, Nedelkoff DD Synergistic action of increased oxygen tension and PABA-folic acid antagonists on bacterial growth Aerospace Med. 1974;45:829-33.
 114. Norden CW, Shaffer M Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to Staphylococcus aureus with vancomycin and rifampin J Infect Dis. 1983;147:352-7.
 115. Smith JT, Lewin CS Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials in The Quinolones Andriole VT ed New York Acad Press. 1988;23-82.
 116. Park MK, Myers RAM Marzella L Oxygen tension and infection. Modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses Clin Infect Dis 1992;14:720-40.
 117. Hill GB Osterhout S Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species in vivo studies in mice J Infect Dis. 1972;125:26-35.
 118. Thom SR, Lauer mann MW, Hart GB Intermittent hyperbaric oxygen therapy for reduction of mortality in experimental polymicrobial sepsis J Infect Dis. 1986;154:504-10.
 119. Lauderdale KJ, Malone CL, Boles BR, Morcuende J, Horswill AR. Biofilm dispersal of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus on orthopedic implant material. J Orthop Res. 2009 Jul 16.
 120. Signoretto C, Bianchi F, Burlacchini G, Canepari P. Microbiological evaluation of the effects of hyperbaric oxygen on periodontal disease. New Microbiol. 2007 Oct;30(4):431-7.
 121. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wound Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004123s.
 122. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. PM R. 2009 May;1(5):471-89.
 123. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Rerry DC Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers Int J Tech Ass Health Care. 2008 24;2:178-83.
 124. Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica Diretrizes de Qualidade e Segurança da SBMH. 4. Rev. 2010 /2011.
 125. D'Agostino Dias M, Fontes B, Poggetti RS, Birolini D. Hyperbaric oxygen therapy: types of injury and number of sessions; a review of 1506 cases. Undersea Hyperb Med. 2008 Jan-Feb;35(1):53-60.
 126. Curativos e Coberturas para o Tratamento de Feridas. In: Jorge AS, Dantas SRPE. Abordagem Multiprofissional do Tratamento de Feridas, São Paulo: Atheneu, 2003.
 127. Princípios Gerais do Tratamento de Feridas. In Gogia PP. Feridas: Tratamento e Cicatrização, Cap.03, p.23-42, Rio de Janeiro: Revinter, 2003.
 128. Dealey C. Cuidando de Feridas: Um guia para as enfermeiras/ coordenação e revisão Rúbia Aparecida Lacerda, São Paulo: Atheneu, 1996.
 129. El Programa de Las Heridas. Centre for Medical Education The University of Dundee, Scotland, 1994.