

Infección y pie diabético. ¿Existen nuevas posibilidades terapéuticas?

R. Zaragoza-Crespo^a, J.I. Blanes-Mompó^b

INFECCIÓN Y PIE DIABÉTICO. ¿EXISTEN NUEVAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS?

Resumen. Introducción. Uno de los aspectos más graves de las úlceras del pie diabético es la infección, pues empeora su pronóstico y dificulta su tratamiento. El conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo responsable y la determinación de su antibiograma son aspectos prioritarios en el tratamiento de estos pacientes. El uso frecuente de antibióticos en los pacientes con pie diabético hace que las resistencias antimicrobianas sean uno de los factores a tener en cuenta a la hora de elegir un antibiótico, especialmente para evitar un tratamiento empírico inadecuado con el aumento de morbilidad y mortalidad que conlleva. Esto ha hecho que se investiguen y desarrollen nuevos fármacos para el tratamiento de estas infecciones, como el linezolid o el ertapenem, ya en el mercado, o la tigeciclina, la daptomicina y la dalbavancina, en vías de comercialización. Desarrollo. Se analizan el papel y el impacto de estos nuevos antibióticos en las infecciones del pie diabético basándose en los recientes ensayos clínicos publicados. Conclusión. La utilización racional de los nuevos fármacos descritos puede mejorar los resultados de las infecciones del pie diabético. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 347-56]

Palabras clave. Antibióticos. Infección. Pie diabético. Resistencias. Staphylococcus aureus.

Introducción

La diabetes mellitus constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en el siglo XXI, tanto por su alta morbilidad y mortalidad asociada a sus complicaciones, como por el enorme coste que supone para los pacientes, los familiares y la sociedad. Entre las complicaciones secundarias asociadas a la diabetes mellitus se encuentran la macro y microangiopatía, la neuropatía y, en muchas ocasiones, la infec-

ción. Todas estas complicaciones se proyectan en el pie, en lo que se conoce como pie diabético, proceso en el cual en muchas ocasiones se desarrollan úlceras, bien isquémicas o neuropáticas, sobre las que frecuentemente se desarrollan graves infecciones que ponen en peligro no solamente la pierna, sino a veces incluso la vida de los pacientes. Su alta frecuencia, tasa de recidivas y coste lo convierten en un problema prioritario tanto para los profesionales como para las autoridades sanitarias. Los múltiples factores que intervienen en su desarrollo precisan un abordaje multidisciplinario en su prevención, diagnóstico y tratamiento [1-8].

El adecuado y precoz diagnóstico de la infección, el conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo causante y los antibióticos a los que son sensibles se hace mandatorio para efectuar un tratamiento temprano y apropiado de las infecciones

Aceptado tras revisión externa: 27.09.06.

^a Servicio de Medicina Intensiva. ^b Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Rafael Zaragoza Crespo. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. E-46017 Valencia. E-mail: zaragoza_raf@gva.es

Conflictos de intereses. RZC ha recibido una beca de Pfizer y ha realizado trabajo de consultorías para Wyeth y MSD. JIBM ha recibido una beca de Pfizer y ha realizado trabajo de consultorías para MSD.

© 2006, ANGIOLOGÍA

en el pie diabético. El uso muy frecuente de antibióticos en estos pacientes hace que la aparición de resistencias a éstos sea un factor a considerar en la elección del tratamiento antibiótico empírico, dado que la emergencia de estos microorganismos multiresistentes puede conllevar, especialmente en el caso de *Staphylococcus aureus* meticilinresistente, un peor pronóstico y un mayor riesgo de amputación [9,10].

Afortunadamente la investigación en el ámbito del pie diabético y en el desarrollo de fármacos nuevos con actividad frente a microorganismos multiresistentes sigue avanzando: son varios los antimicrobianos que recientemente se han comercializado e incorporado al arsenal terapéutico y también son muchos los que están a punto de aparecer [11-13]. El objetivo de esta revisión es describir y analizar el papel y el impacto de estos nuevos antibióticos en las infecciones del pie diabético, para lo cual se diseña una estrategia basada en los recientes ensayos clínicos publicados.

Epidemiología y pronóstico

El riesgo de una persona diabética para desarrollar una úlcera en sus extremidades inferiores se sitúa en torno al 25% y se ha calculado que cada treinta segundos se amputa una extremidad inferior en el mundo a causa de la diabetes [14,15]. La incidencia de ulceración en una población de 1.666 diabéticos fue de 68,4 por 1.000 pacientes/año en un estudio estadounidense [16] publicado en el año 2003, aunque existe en la bibliografía una gran variabilidad entre países y continentes [2]; en dicho estudio se fija en un 56% los episodios de tratamiento antibiótico por infección. La importancia del tratamiento antibiótico es tal que si éste se retrasa o resulta inadecuado se produce un mayor número de complicaciones como son osteomielitis, gangrena y, eventualmente, la amputación [1]. Así, el 11,2 % de los pacientes en los que se diagnostica una nueva ulceración en el pie precisarán

amputación en los tres años siguientes a su diagnóstico [17], siendo asimismo la amputación previa un factor de riesgo independiente para una nueva amputación [18]. Además, los pacientes diabéticos que desarrollaron un pie diabético presentaron una menor supervivencia estadísticamente significativa en un seguimiento de tres años [17] (72% frente a 87%; $p < 0,0001$), por lo que el tratamiento correcto de estos pacientes se hace del todo necesario.

Etiología y aspectos microbiológicos

Dependiendo de la gravedad o extensión de la lesión, las infecciones serán mono o polimicrobianas, siendo la etiología más frecuente en los episodios monomicrobianos los microorganismos grampositivos y, más específicamente, los *Staphylococcus* [19]. Es cuando la infección se agrava que se hace polimicrobiana y, a pesar de que los microorganismos grampositivos siguen siendo los más frecuentemente aislados, a menudo están presentes bacilos gramnegativos y anaerobios, tanto grampositivos como negativos [19,20].

En dos ensayos clínicos recientemente publicados en pie diabético [21,22], los cocos grampositivos representaron el 70-80% de los aislamientos, situándose la incidencia de *S. aureus* meticilinresistente entre el 5-15%, aunque en algunas series [23] este porcentaje llega a ser hasta del 30%, por lo que el conocimiento de la flora local es muy recomendable dada la gran variabilidad interestudios. El conocimiento de la presencia o no de *S. aureus* meticilinresistente a su vez es importante porque se asocia con una pobre cicatrización, bacteriemia, mayor mortalidad y mayor incidencia de pérdida de extremidad [9,10].

La etiología por *Pseudomonas aeruginosa* es más variable; en la mayoría de los casos son pacientes muy crónicos, tratados previamente con antibióticos y asociados al sistema sanitario, por lo que se hace muy difícil distinguir entre colonización e infección y, por tanto, poder definir su poder patogénico [11,24].

Tabla I. Características de un fármaco antibiótico ideal para las infecciones del pie diabético.

Eficacia demostrada en ensayo clínico
Seguridad
Alta penetración tisular
Nula inducción de resistencias
Adecuada posología
Vía oral con adecuada biodisponibilidad o posibilidad de tratamiento ambulatorio
Coste-eficacia

La presencia de microorganismos no es sinónimo de infección y para poder definirla se necesita al menos la presencia de un exudado purulento y dos signos o síntomas de inflamación, a saber, rubor, calor, dolor e induración [11]. Por ello, y para evitar la confusión entre colonización e infección –dado que esta última no precisaría tratamiento–, resulta obligada una adecuada obtención de la muestra, que se envía al laboratorio de microbiología; se consideran adecuadas aquellas muestras obtenidas mediante raspado posdesbridamiento o mediante aspiración de las secreciones purulentas y/o biopsia, y deben desestimarse especialmente las muestras obtenidas mediante torunda antes de realizar el desbridamiento [11,24].

Problemas en el tratamiento antibiótico actual y características del fármaco antibiótico ideal

El régimen inicial antibiótico deberá seleccionarse en un primer momento de forma empírica según la situación del paciente y la gravedad de la infección, teniendo en cuenta el patrón de resistencias local, especialmente si es necesaria o no la cobertura ampliada para *S. aureus* meticilínresistente; debe indicarse la vía intravenosa, el ingreso hospitalario y coberturas

más amplias para infecciones más graves, dejando el tratamiento oral y los antibióticos de menor espectro, con cobertura especialmente para grampositivos, en aquellas infecciones más leves [1,11,25,26].

La presencia de osteomielitis secundaria en el pie diabético conlleva mayores dificultades tanto diagnósticas como terapéuticas, siendo necesario en muchas ocasiones su diagnóstico invasivo por biopsia y la indicación de tratamientos antibióticos prolongados con fármacos con alta penetración tisular y ósea [1,11,25,27-29], cuya revisión exhaustiva se escapa del objetivo de este trabajo, aunque dada su importancia se analizará la posible penetración tisular y ósea de los fármacos que se describen más adelante.

El tratamiento de las infecciones del pie diabético conlleva inherentes problemas asociados, como la inducción de resistencias antimicrobianas –que por sí mismas incrementan el número de hospitalizaciones– y el aumento de los costes asociados por proceso [1,11], dado el tipo de enfermos que las padecen, sus comorbilidades y sus posibles recidivas, que obligan al uso continuo de antibiótico de amplio espectro. Por ello, la investigación en nuevos fármacos se ha desarrollado rápidamente en los últimos años intentando buscar el fármaco ideal para este tipo de infecciones. En la tabla I se describen las principales características ideales de un fármaco antibiótico y, en especial, para este tipo de infecciones. Basados en estas características se enumeran a continuación las posibles ventajas e inconvenientes de los nuevos fármacos ya comercializados y aquellos que están a punto de serlo. En la tabla II se analizan las principales características diferenciales de los distintos antimicrobianos.

Antibióticos recientemente disponibles

Ertapenem

La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por las bacterias gramnegativas es sin

Tabla II. Características diferenciales de los nuevos fármacos para tratar las infecciones en el pie diabético.

	Piperacilina/ tazobactam	Ertapenem	Linezolid	Tigeciclina	Daptomicina	Dalbavancina
Dosis	3,375 g/6 h IV	1 g/día IV	600 mg/12 h IV	50 mg/12 h IV ^b	4 mg/24 h IV	1 g/semana IV ^c
Vía oral	No	No	Sí ^a	No	No	No
Eficacia	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ensayo clínico	Pie diabético	Pie diabético	Pie diabético	Partes blandas	Pie diabético	Partes blandas
Cobertura <i>S. aureus</i> MR	No	No	++++	+++	++++	++++
Cobertura <i>P. aeruginosa</i>	Sí	No	No	No	No	No
Inducción de resistencias	+	-	+	?	+	?
Toxicidad	-	-	+	-	++	-
Coste-eficacia	?	?	+++	?	?	?
Penetración tisular	?	++	+++	++	?	?

^a Misma dosis que la intravenosa dada su excelente biodisponibilidad; ^b Bolo inicial de 100 mg IV. ^c Seguido al octavo día de una única dosis de 500 mg IV. MR: meticilinresistente; IV: vía intravenosa.

duda uno de sus principales mecanismos de resistencia, y los nuevos antimicrobianos dirigidos contra estos microorganismos buscan ser resistentes a la hidrólisis por estas enzimas. En noviembre de 2001, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó el uso de un nuevo carbapenémico parenteral, el ertapenem.

Al igual que otros carbapenémicos, el ertapenem se une a las proteínas fijadoras de penicilina de la bacteria, inhibiendo la síntesis de la pared celular y convirtiéndose así rápidamente en bactericida. El espectro del ertapenem abarca microorganismos aerobios y anaerobios grampositivos y negativos, a excepción de los bacilos no fermentadores como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. aureus* meticilinresistente [30-32].

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego

SIDESTEP [21], que comparaba ertapenem con piperacilina-tazobactam en infecciones en el pie diabético en 445 pacientes evaluables, el ertapenem fue igual de eficaz que su comparador cumpliendo criterios de no inferioridad, tanto al final del tratamiento (94% frente a 92%) como a los 10 días posfinalización (71% frente a 66%) de éste, siendo superior de forma estadísticamente significativa en las tasas de erradicación bacteriana (93% frente a 81%). A pesar de su nula actividad frente a *S. aureus* meticilinresistente y a *P. aeruginosa*, la erradicación microbiológica y la curación clínica fueron similares en ambos grupos para las infecciones causadas por estos microorganismos lo que obliga a pensar el posible papel como colonizador en este tipo de infecciones –al menos en este estudio–, especialmente de *P. aeruginosa* y menos probablemente en las causadas por *S. aureus*

meticilinresistente, ya que el uso de vancomicina estaba permitido. Los efectos adversos fueron equivalentes en ambos grupos y de categoría leve.

Dos recientes ensayos clínicos han demostrado asimismo el papel ecológico del ertapenem en comparación con otros antimicrobianos. El ertapenem redujo el aislamiento de microorganismos productores de BLEE durante el tratamiento y se asoció a un riesgo mínimo de desarrollo de enterobacterias y resistencias a *Pseudomonas* durante aquél [33].

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de 1 g/día de ertapenem conllevó una adecuada penetración del fármaco en ampollas de succión [34], sugiriendo por tanto una adecuada penetración tisular.

Por ello debemos considerar al ertapenem como un adecuado fármaco para el tratamiento de las infecciones del pie diabético, incluidas aquellas que amenacen la extremidad, debido a su eficacia, seguridad, penetración tisular y escasa inducción de resistencias, junto con su cómoda posología (una dosis de 1 g una vez al día). Su papel en infecciones más graves, como fascitis necrotizantes o aquellas que precisen ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, queda por aclarar dada la exclusión de éstas en el ensayo clínico descrito y su nula cobertura de *S. aureus* meticilinresistente, *P. aeruginosa* y otros microorganismos multirresistentes.

Linezolid

Es el primer fármaco comercializado de una nueva familia de antibióticos denominados oxazolidinonas. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis proteica, bloqueando el complejo de iniciación en la unidad ribosomal 30S. No tiene resistencia cruzada con otros antimicrobianos disponibles dado su mecanismo novedoso de acción [35].

El espectro antimicrobiano de las oxazolidinonas es similar al de la vancomicina, con actividad contra la mayoría de los microorganismos grampositivos, incluyendo los *Staphylococcus* meticilinresistentes,

los neumococos resistentes a la penicilina y los enterococos resistentes a la vancomicina [36]. También tiene actividad contra anaerobios gramnegativos y micobacterias [37]. Son bacteriostáticos para los enterococos y estafilococos, pero bactericidas para *Streptococcus pyogenes* y *Bacteroides fragilis*.

La concentración mínima en plasma se logra dentro de las primeras dos horas tras su administración, presentando una biodisponibilidad oral del 100% [35]. Tiene una excelente penetración en las secreciones respiratorias [38]. La dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día, tanto por vía intravenosa como oral. Como efectos adversos más notorios, aunque raros y poco frecuentes, destacan entre otros la aparición de trombopenia claramente asociada a tratamientos de más de 14 días, que desaparece con la suspensión del fármaco (se recomienda en estos casos la administración concomitante de vitamina B₆ [39]), y la aparición de neuropatía periférica también con cursos prolongados de tratamiento, ésta última con posterior resolución incompleta [39,40].

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado comparando linezolid con ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulánico sobre 371 pacientes que presentaron una infección asociada a pie diabético [22]. Aunque no hubo diferencias significativas en términos globales (81% frente a 71%), el linezolid se mostró estadísticamente superior en cuanto a curación clínica en el subgrupo de pacientes con úlceras profundas infectadas (81% frente a 68%) y en pacientes sin osteomielitis (87% frente a 72%). Aunque los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de linezolid, éstos fueron leves y reversibles.

Pero donde claramente reside la ventaja del linezolid es en el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* meticilinresistente, tanto pulmonares [41] como en infecciones de partes blandas [42-46].

Un reciente ensayo clínico [43] realizado en infecciones complicadas de partes blandas con sospecha o documentación de etiología por *S. aureus* meticilinresistente demostró la equivalencia entre vanco-

Tabla III. Estrategia terapéutica empírica en el pie diabético con los antibióticos actualmente comercializados.

	Leve ^a	Moderada ^b	Grave ^c
Régimen	Ambulatorio	Hospitalario	Hospitalario (UCI)
Vía de administración	Oral	Intravenosa	Intravenosa
Antibiótico	Cloxacilina Amoxicilina-clavulánico Quinolonas	Piperacilina/tazobactam Quinolona + anaerobocida Aztreonam + anaerobocida Ceftriaxona ± anaerobocida Ertapenem ± LINEZOLID ^d	Piperacilina/tazobactam Carbapenem Aztreonam + anaerobocida ± LINEZOLID
Duración de la terapia	1-2 semanas	2 semanas	2 semanas

^a Sin amenaza de la extremidad; ^b Con amenaza de la extremidad; ^c Amenaza de la vida; ^d Si alta incidencia en el centro de *S. aureus* meticilínresistente.

micina y linezolid intravenosos en términos globales de curación clínica, pero cuando se analizó la eficacia en el subgrupo de enfermos con una infección documentada por *S. aureus* meticilínresistente, el linezolid fue claramente superior (88,6% frente a 66,9%). En otro estudio comparativo entre linezolid, en este caso administrado por vía oral, y vancomicina intravenosa en infecciones complicadas de partes blandas causadas por *S. aureus* meticilínresistente, el linezolid de nuevo mostró mayor eficacia, menor necesidad de amputaciones, una menor estancia hospitalaria y una clara disminución de costes [44]. La disminución de la estancia hospitalaria y, por ende, de costes también fue demostrada por Itani et al [45] en infecciones de partes blandas sospechadas o confirmadas por *S. aureus* meticilínresistente.

Es posible que una de las causas para atribuir esta mayor eficacia se deba su alta tasa de penetración dentro del hueso, el tejido graso y el músculo, alcanzando niveles mayores o iguales a 4 µg/mL, superior a la concentración mínima inhibitoria de la mayoría de los microorganismos susceptibles [46].

Por tanto, el linezolid se ha convertido en una muy atractiva alternativa en las infecciones del pie diabético por su eficacia, posibilidad de administra-

ción por vía oral con una biodisponibilidad del 100%, alta penetración tisular y excelente relación coste-eficacia; debe especialmente considerarse de primera elección en aquellas infecciones sospechadas o causadas por *S. aureus* meticilínresistente. En España país se va a iniciar próximamente un ensayo clínico multicéntrico para evaluar la efectividad y seguridad del linezolid en el tratamiento dirigido de las infecciones profundas del pie diabético causadas por *S. aureus* meticilínresistente, que posiblemente confirmará esta hipótesis.

Nuevos fármacos pendientes de próxima comercialización

Tigeciclina

Es la primera de las glicilciclinas en desarrollo clínico, un derivado de la minociclina perteneciente a la familia de las tetraciclinas [13,47,48]. Actúa inhibiendo la traslación de proteínas en las bacterias, mediante su unión a la unidad ribosómica 30S, por lo que es activa frente a una amplia variedad de bacterias grampositivas, gramnegativas, aerobias y anaerobias tanto sensibles como resistentes a otros anti-

microbianos –tales como *S. aureus* meticilinresistente y *A. baumannii*–, y microorganismos productores de BLEE, aunque no tiene cobertura frente a *P. aeruginosa* [49]. No tiene disponible formulación oral y sus efectos adversos son infrecuentes y leves. La dosis recomendada es de 50 mg/12 h por vía intravenosa tras haber administrado un bolo inicial único de 100 mg como dosis de carga. Estudios farmacocinéticos han demostrado su penetración en el hueso y el tejido sinovial [13,47,48].

En un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego realizado en infecciones complicadas de partes blandas en 520 enfermos, la tigeciclina se mostró igual de eficaz que la administración de una combinación de vancomicina y aztreonam en cuanto a respuesta clínica (84,3% frente a 86,9%) y erradicación microbiológica (84,8% frente a 93,2%) [50,51].

Debemos considerar la tigeciclina como un fármaco eficaz en las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, especialmente en aquellas producidas por microorganismos multirresistentes [52,53].

Daptomicina

Es un lipopéptido cíclico derivado de *Streptomyces roseosporus* y tiene actividad bactericida contra bacterias grampositivas, incluyendo estafilococos meticilinresistentes, enterococos resistentes a vancomicina y neumococos resistentes a penicilina. Actúa alterando la membrana citoplasmática y el potencial de membrana. Tiene una larga vida media, que permite su administración una vez al día únicamente por vía intravenosa de una dosis de 4 mg/kg de peso. No parece haberse demostrado un efecto inductor de resistencias con el uso de este fármaco. Entre sus efectos adversos destaca la debilidad muscular, el deterioro de la función renal y el aumento de los niveles séricos de creatinofosfocinasa [12,13,54]. No es eficaz en caso de neumonía porque es inhibido por el surfactante pulmonar [55].

Dos ensayos clínicos [54,56] han demostrado su no inferioridad, tanto en respuesta clínica como en

erradicación microbiológica, con respecto a sus comparadores en infecciones de partes blandas complicadas y en el pie diabético, por lo que su uso podrá considerarse en estas infecciones cuando podamos disponer en España del fármaco.

Dalbavancina

Es un glicopéptido semisintético que destaca por su gran vida media, lo que permite su administración una vez a la semana. Actúa sobre la síntesis de la pared bacteriana como lo hacen otros glicopéptidos, pero gracias a su especial estructura química, tiene una más rápida y potente acción bactericida que la vancomicina o la teicoplanina, y presenta escasos y leves efectos secundarios en comparación con los otros glicopéptidos disponibles [57]. Su espectro de acción incluye una gran variedad de microorganismos grampositivos, incluyendo aquellos resistentes a la meticilina y a glicopéptidos, a excepción de enterococos que son portadores del gen *Van A*. No tiene cobertura frente a microorganismos gramnegativos [58].

En un reciente ensayo clínico doble ciego y aleatorizado [59] realizado sobre 854 pacientes frente al linezolid en infecciones complicadas de partes blandas se demostró su no inferioridad tanto global como en infecciones por *S. aureus* meticilinresistente, por lo que puede ser un fármaco interesante en el tratamiento de estas infecciones y en las infecciones secundarias a catéter [60].

Conclusiones

Los nuevos antibióticos pueden desempeñar un papel en el tratamiento de las infecciones del pie diabético, tanto de aquellos recientemente disponibles como de los que se incorporarán al arsenal terapéutico próximamente. En la tabla III se describe la actitud terapéutica en este tipo de enfermos según su gravedad, incorporando a las recomendaciones publicadas en recientes guías [61] el papel y el lugar

que creemos que deben ocupar los fármacos recientemente comercializados en España.

El ertapenem puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de aquellas infecciones que pueden afectar la viabilidad de la extremidad por las razones descritas anteriormente. El linezolid deberá considerarse siempre en aquellas infecciones que pongan en riesgo la vida por su mayor penetración tisular y por su mecanismo de acción, inhibiendo la síntesis proteica, y especialmente debe plantearse

como de elección en las infecciones causadas por *S. aureus* meticilinresistente.

Los nuevos fármacos en camino parecen prometedores, especialmente en el tratamiento de las infecciones por gérmenes multirresistentes: la tigeciclina, por su amplio espectro para microorganismos multirresistentes; la daptomicina, por su mecanismo de acción, y la dalbavancina, por su gran poder bactericida, pero al no estar disponibles de momento en España no se han incluido en la estrategia terapéutica recomendada.

Bibliografía

1. Armstrong DG, Lipsky BA. Advances in the treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 167-77.
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.
3. Centers for Disease Control and Prevention. The public health of diabetes mellitus in the United States. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 1997.
4. Akbari CM, Macsata R, Smith BM, Sidawy AN. Overview of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg* 2003; 16: 3-11.
5. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-51.
6. Marinello J, Blanes JI, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez J. Consenso sobre pie diabético. *Angiología* 1997; 49: 193-230.
7. Marinello J, Blanes JI, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez J. Pie diabético. In Segura-Iglesias RJ, ed. *Infección en Angiología y Cirugía Vascular*. Barcelona: J. Uriach; 1999. p. 339-52.
8. Marinello-Roura J, Blanes-Mompó JI, Escudero-Rodríguez JR, Ibáñez-Esquembre V, Rodríguez-Olay J. *Tratado de pie diabético*. Barcelona: Jarpio; 1999.
9. Fejfarová V, Jirkovská A, Boucek P, Skibová J. Association between the presence of resistant pathogens and frequency of amputations in patients with diabetic foot [abstract]. European Association for the Study of Diabetes-Diabetic Foot Study Group. Lake Balaton, Hungary, 2002.
10. Tentolouris N, Jude EB, Smirnov I, Knowles EA, Boulton AJM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999; 16: 767-71.
11. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005; 366: 1725-35.
12. Shah PM. The need for new therapeutic agents: what is the pipeline? *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl 3): 36-42.
13. Kanafani ZA, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 182-93.
14. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers inpatients with diabetes. *JAMA* 2005; 293: 217-28.
15. International Diabetes Federation. Time to act: diabetes and foot care. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
16. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 2003; 26: 1435-8.
17. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 382-7.
18. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB, Van Houtum WH. Amputation and reamputation of the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997; 87: 255-9.
19. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1935-40.
20. Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, Montgomerie JZ, Bessman AN. The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl 1): S171-6.
21. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgens-tern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366: 1695-703.
22. Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 17-24.
23. Dang CN, Prasad YDM, Boulton AJM, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003; 20: 159-61.
24. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-69.
25. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS,

- Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885-910.
26. Lipsky BA, International Consensus Group on Diagnosing and Treating the Infected Diabetic Foot. Report from the International Consensus on Diagnosing and Treating the Infected Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 1): S68-77.
 27. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; 9: 127-38.
 28. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 2): S115-22.
 29. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2): 37-50.
 30. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 538-42.
 31. Loza E, Morosini MI, Cantón R, Almaraz F, Reig M, Baquero F. Comparative in vitro activity of ertapenem against aerobic and anaerobic bacteria. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 209-15.
 32. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1860-7.
 33. DiNubile MJ, Chow JW, Satishchandran V, Polis A, Motyl MR, Abramson MA, et al. Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3217-21.
 34. Laethem T, De Lepeleire I, McCrea J, Zhang J, Majumdar A, Musson D, et al. Tissue penetration by ertapenem, a parenteral carbapenem administered once daily, in suction-induced skin blister fluid in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1439-42.
 35. Bouza E, Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 4): 75-82.
 36. Cercenado E, García-Garrote F, Bouza E. In vitro activity of linezolid against multiply resistant gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 77-81.
 37. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Pérez-Fernández Turégano C, García de Viedma D, Díaz-Infantes M, Marín-Arriaza M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 416-7.
 38. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1431-4.
 39. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B₆. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 832-5.
 40. Frippiat F, Bergiers C, Michel C, Dujardin JP, Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1114-5.
 41. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
 42. Kalil AC, Puumala S, Stoner J, Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Is Linezolid superior to vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1910-1.
 43. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260-6.
 44. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005; 189: 425-8.
 45. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 442-8.
 46. Dehghanyar P, Burger C, Zeitlinger M, Islinger F, Kovar F, Muller M, et al. Penetration of linezolid into soft tissues of healthy volunteers after single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2367-71.
 47. Rello J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline. *J Chemother* 2005; 17 (Suppl 1): 12-22.
 48. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylcycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 9-25.
 49. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5): S315-32.
 50. Wilcox MH. Efficacy of tigecycline in complicated skin and skin structure infections and complicated intra-abdominal infections. *J Chemother* 2005; 17 (Suppl 1): 23-9.
 51. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Tigecycline 305 cSSSI Study Group. 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: 4658-66.
 52. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 611-4.
 53. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5): S303-14.
 54. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81.

55. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52.
56. 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: 240-5.
57. Lin SW, Carver PL, DePestel DD. Dalbavancin: a new option for the treatment of gram-positive infections. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 449-60.
58. Jones RN, Stilwell MG, Sader HS, Fritsche TR, Goldstein BP. Spectrum and potency of dalbavancin tested against 3322 gram-positive cocci isolated in the United States Surveillance Program (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54: 149-53.
59. Jáuregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, 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 Dis* 2005; 41: 1407-15.
60. Raad I, Darouiche R, Vázquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 374-80.
61. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885.

INFECTION AND DIABETIC FOOT. ARE THERE ANY NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES?

Summary. Introduction. *One of the most serious aspects of diabetic foot ulcers is infection, since this leads to a poorer prognosis and makes treatment more complicated. Being aware of its severity, early detection of the microorganism causing the infection and determining its antibiogram are priority aspects in the treatment of these patients. The frequent use of antibiotics in patients with diabetic foot makes antimicrobial resistance a factor to be taken into account when it comes to choosing an antibiotic, especially to prevent administration of unsuitable empirical treatment with the increased morbidity and mortality this entails. This has led to research and development of new drugs for the treatment of these infections, as is the case for example of linezolid or ertapenem, which are already on the market, or tigecycline and dalbavancin, which are on their way to being commercialised in the future.* Development. *The role played by these new antibiotics and the impact they have on diabetic foot infections are analysed on the basis of recently reported clinical trials.* Conclusions. *The rational use of the new drugs described here can improve outcomes in cases of diabetic foot infection.* [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 347-56]

Key words. Antibiotics. Diabetic foot. Infection. Resistances. Staphylococcus aureus.