

# Tratamiento no Quirúrgico de la Osteomielitis en el Paciente con Pie Diabético

## Non-Surgical Treatment of Osteomyelitis in Patient with Diabetic Foot

Nereida Aceituno Vidaur<sup>1</sup>,  
Ericson Aceituno Vidaur<sup>2</sup>,  
Karla Matamoras Vásquez<sup>2</sup>,  
Jaime Jahaziel Córdón<sup>2</sup> and  
Indira Flores Milla<sup>3</sup>

### Resumen

La osteomielitis es una complicación potencial de cualquier úlcera de pie infectada, el deterioro óseo es progresivo a pesar de la terapia apropiada. Los síntomas generalmente se desarrollan 2 semanas después de la infección, incluyendo fiebre, dolor e hinchazón en los huesos involucrados. Las personas con diabetes tienen un riesgo 30 veces mayor de sufrir una amputación de extremidades inferiores durante toda la vida en comparación con las personas sin diabetes. *Stafilococo Aureus* es el patógeno más frecuente de osteomielitis hematogena crónica en adultos con diabetes, aunque el 45% de los casos de osteomielitis son polimicrobianos. En la mayoría de las úlceras de pacientes con diabetes, la cicatrización completa sin amputación puede ocurrir en aproximadamente la mitad de los pacientes, esto dependerá de si el paciente recibe el tratamiento antibiótico apropiado basado en cultivos y pruebas de susceptibilidad que guíen la selección de antibióticos.

**Palabras claves:** Osteomielitis; Pie diabético; Diabetes; *Estafilococos Aureus*

### Abstract

Osteomyelitis is a potential complication of any infected foot ulcer; bone deterioration is progressive despite appropriate therapy. Symptoms usually develop 2 weeks after infection including fever, pain and swelling in the bones involved. People with diabetes have a 30 times greater risk of lower limb amputation throughout life compared to people without diabetes. *Staphylococcus Aureus* is the most common pathogen of chronic hematogenous osteomyelitis in adults with diabetes, although 45% of cases of osteomyelitis are polymicrobial. Ulcers in most of patients with diabetes, complete scarring without amputation can occur in approximately half of patients, this will depend on whether the patient receives appropriate antibiotic-based culture and susceptibility testing to guide the selection of antibiotics.

**Keywords:** Osteomyelitis; Diabetic foot; Diabetes; *Staphylococcus Aureus*

**Fecha de recepción:** June 13, 2017, **Fecha de aceptación:** June 24, 2017, **Fecha de publicación:** June 29, 2017

- 1 Médico Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Honduras.
- 2 Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Honduras.
- 3 Estudiante de Octavo año de Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Honduras.

**Correspondencia:** Jaime Jahaziel Córdón

✉ jaime\_cordon@hotmail.com

## Introducción

Las infecciones del pie diabético son un problema clínico frecuente; abordados adecuadamente la mayoría puede curarse, pero muchos pacientes pueden sufrir amputaciones debido a un diagnóstico o enfoques terapéuticos inadecuado [1]. Las personas con diabetes tienen un riesgo 30 veces mayor de sufrir una amputación de extremidades inferiores durante toda la vida en comparación con las personas sin diabetes [2]. La osteomielitis es una complicación potencial de cualquier úlcera de pie infectada, en el caso de los pacientes con diabetes la úlcera de pie diabético se asocia con un mayor riesgo de muerte [3].

En la osteomielitis el tratamiento no quirúrgico es más apropiado en caso de sepsis persistente; si el paciente puede recibir y tolerar una terapia antibiótica apropiada dependerá también del grado de destrucción ósea, el compromiso de la mecánica del pie y de las comorbilidades del paciente que le confieren alto riesgo a la cirugía. La resección ósea puede ser apropiada en casos donde hay síndrome de sepsis persistente sin otra explicación, si existe incapacidad del paciente a tolerar una terapia antibiótica apropiada, cuando hay deterioro óseo progresivo y el grado de destrucción ósea compromete irremediablemente la mecánica del pie, en caso que el paciente prefiera evitar antibiótico terapia prolongada o esté relativamente contraindicada, y que desee acelerar la cicatrización de heridas [1].

## Diabetes y Osteomielitis

Entre 1990 y 2010, el número de adultos con diagnóstico de Diabetes Mellitus se triplicó de 6,5 a 20,7 millones de personas [4]. En 2014 la prevalencia mundial de Diabetes en adultos fue de 9% en hombres y 7,9% en mujeres [5]. La diabetes se asocia a múltiples complicaciones en adultos, en Estados Unidos en el año 2010 un análisis de cohortes de 226,144,631 adultos obtuvo tasa de complicaciones de la diabetes por cada 10,000 adultos con o sin diabetes diagnosticada encontró que las principales complicaciones fueron evento cerebro vascular (41.7%), infarto agudo de miocardio (30.3%), amputación (16.3%), insuficiencia renal etapa terminal (11.2%), muertes por crisis hiperglicémicas (1%) [4]. La diabetes también está asociada con una mayor incidencia de trastornos musculo esqueléticos de la mano y del hombro [6]. Las infecciones de pie ocurren con relativa frecuencia en individuos con diabetes, casi siempre siguen a traumatismos aumentando dramáticamente el riesgo de hospitalización y amputación [2].

La osteomielitis es una complicación potencial de cualquier úlcera de pie infectada, profunda o grande [3]. Los individuos con diabetes tienen un riesgo 10 veces mayor de ser hospitalizados por infecciones óseas y tejidos blandos del pie que los individuos sin diabetes [2].

La osteomielitis generalmente se clasifica como aguda o crónica basado en hallazgos histopatológicos, en lugar de la duración de la infección. La osteomielitis aguda está asociada con cambios óseos inflamatorios causados por bacterias patógenas, los síntomas se presentan dos semanas después de la infección. En la osteomielitis crónica está presente el hueso necrótico, los síntomas pueden ocurrir hasta seis semanas después del inicio de la infección [7].

## Los sistemas de clasificación para osteomielitis de Lew y Waldvogel establecen una clasificación basado en duración y mecanismo de infección [8]

1. Osteomielitis hematógena: Siembra de bacterias en el hueso lesionado.
2. Osteomielitis secundaria a la diseminación local Desde el foco contiguo de la infección: Las fuentes de infección pueden incluir infecciones de heridas postoperatorias.
3. Osteomielitis asociada con insuficiencia vascular: Los pacientes con diabetes o con enfermedad vascular periférica están en mayor riesgo

## El sistema de clasificación de Cierny-Mader

Fue descrito en 1984, divide las osteomielitis de acuerdo con la anatomía del hueso y con factores fisiológicos del huésped [9,10].

### Clasificación Anatómica:

- Estadio 1: Osteomielitis Medular
- Estadio 2: Osteomielitis Superficial
- Estadio 3: Osteomielitis Localizada
- Estadio 4: Osteomielitis Difusa

## Clasificación por factores fisiológicos del huésped:

- A. Huésped normal: Paciente sin comorbilidades
- Bl. Compromiso local: Tabaquismo, linfedema crónica, estasis venosa, arteritis, grandes cicatrices, fibrosis por radioterapia
- Bs. Compromiso sistémico: Diabetes mellitus, desnutrición, insuficiencia renal o hepática, hipoxemia crónica, neoplasias, extremos de edad
- C. Condiciones clínicas precarias: Tratamiento quirúrgico será más mórbido que la misma osteomielitis

Las heridas del pie son ahora la causa más común de la hospitalización relacionada con la diabetes y son un precursor frecuente de la amputación. Una herida de pie infectada precede a cerca de dos tercios de las amputaciones de las extremidades inferiores, y la infección es superada sólo por la gangrena como indicación de la amputación diabética [2].

## Etiología

Los patógenos más comunes en la osteomielitis dependen de la edad del paciente. Estafilococo Aureus es la causa más frecuente de osteomielitis hematógena crónica en Adultos, también es el patógeno más común en infecciones protésicas [7].

El 45% de los casos de osteomielitis en pacientes con diabetes son polimicrobianos, con *S. aureus* como patógeno predominante, basado en un estudio prospectivo de cohorte de 40 pacientes (edad media 64,2 años) con osteomielitis del pie diabético, presentaron cultivo microbiológico de biopsia ósea donde un 45%

tenían infección polimicrobiana con un total de 58 cepas aisladas entre los patógenos incluidos se encontró *S. aureus* en el 34,5% (de los cuales, el 35% eran meticilina resistente), *Estafilococcus coagulasa* negativos en el 29,3%, *Corynebacterium* especies en el 7,5%, *Enterococcus* especies y *Proteus* especies cada una en el 6,9%, Especies de *Streptococcus*, *P. aeruginosa* y *E. coli* cada una en 3,4% [11]. Cada vez se aísla con mayor frecuencia en pacientes con osteomielitis *Estafilococo aureus* resistente a meticilina [7].

### Estudios diagnósticos y de seguimiento

El diagnóstico de osteomielitis en adultos puede ser difícil, se requiere un alto índice de sospecha clínica junto con el reconocimiento de los síntomas y el apoyo de estudios de laboratorio e imagenología. Los criterios diagnósticos preferidos para la osteomielitis son, cultivo positivo, biopsia de hueso e histopatología consistentes con necrosis. Entre los estudios de imagen para diagnóstico de osteomielitis crónica incluyen radiografía simple, resonancia magnética, escintigrafía que demuestren la presencia de infección tisular o destrucción ósea. También se toman en cuenta los signos clínicos como hueso expuesto, tracto sinusal persistente, necrosis tisular, herida crónica sobreponiéndose a una fractura, hemocultivos positivos, nivel elevado de proteína C reactiva, elevada velocidad de sedimentación de eritrocitos [7].

La radiografía es la prueba de imagen inicial preferida, si los resultados de rayos x no son reveladores, las pruebas de imagen adicionales son resonancia magnética (RM) y Tomografía computarizada (TC) en pacientes con prótesis. Puede ser necesaria una investigación adicional que puede incluir, tomografía por emisión de positrones [12].

La RM parece ser más precisa para el diagnóstico de la osteomielitis en el pie o el tobillo que otros estudios de imagen, basado en la revisión sistemática de 16 estudios de evaluación de la RM para el diagnóstico de la osteomielitis del pie o tobillo en 496 pacientes. Las pruebas de imágenes como resonancia magnética mostraron un 77,3%-100% sensibilidad y de 40%-100% especificidad, en comparación con Rayos x que mostraron del 22,7%-75% sensibilidad y 33,3%-100% especificidad [13]. En relación a la osteomielitis subyacente a las úlceras del pie diabético, la RM parece más útil para el diagnóstico que otros estudios de imagen [14]. En osteomielitis de distinta ubicación la RM es sensible pero inespecífica, por ejemplo para el diagnóstico de la osteomielitis pélvica subyacente a las úlceras por presión en pacientes con lesiones de la médula espinal, la resonancia magnética tenía 94,3% de sensibilidad y 22,2% de especificidad [15].

Basado en un estudio diagnóstico de casos y controles de 61 pacientes (edad media 63,1 años) con infección del pie diabético de los cuales 27 pacientes tenían osteomielitis y 34 pacientes tenían infección de tejido blando la osteomielitis se diagnosticó mediante la evaluación clínica y se confirmó mediante estudios de imagen; se midieron los marcadores inflamatorios en suero en pacientes con osteomielitis vs. infección de tejido blando, obteniendo: proteína C reactiva 25,1 frente a 8,7 mg/l, la Velocidad de sedimentación de eritrocitos 76,1 frente a 65,8 mm/hora, glóbulos blancos  $16,2 \times 10^9$  frente a  $14,4 \times 10^9$  células/l, procalcitonina 2,4 frente a 0,7 ng/ml [16].

### Tratamiento antibiótico

La mayoría de las úlceras diabéticas del pie necesitan más de 20 semanas para curar, la cicatrización completa sin amputación puede ocurrir en aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados con la infección del pie diabético [17]. El tratamiento de la osteomielitis depende del uso del antibiótico apropiado y con frecuencia requiere la extirpación quirúrgica del tejido necrótico [7].

El cultivo y las pruebas de susceptibilidad deben guiar la selección de antibióticos. Los tratamientos empíricos de amplio espectro pueden ser apropiados antes de la recepción de datos de cultivo y susceptibilidad o en pacientes agudos. La Terapia empírica incluye Vancomicina 15-20 mg/kg IV cada 8-12 horas mas agentes adicionales para la infección bacteriana gramnegativa ceftriaxona 1-2 g IV cada 12-24 horas, ceftazidima 500 mg a 2 g IV cada 8-12 horas, cefepima 1-2 g IV cada 8-12 horas, ciprofloxacina 400 mg IV cada 8-12 horas o 250-750 mg por vía oral cada 12 horas [18].

Los cultivos microbianos son esenciales para el diagnóstico y tratamiento de la osteomielitis. Al seleccionar la vía de administración de antibióticos debe realizarse en base a la susceptibilidad antimicrobiana del patógeno infeccioso, adherencia del paciente, biodisponibilidad oral, experiencia clínica de especialista en enfermedades infecciosas y del cirujano ortopédico. Los antibióticos con buena biodisponibilidad oral incluyen: Quinolonas, Clindamicina, Moxifloxacina, Linezolid, Rifampina, Trimetoprim-sulfametoxazol [19].

La vía de administración de antibióticos puede no afectar la tasa de remisión de la enfermedad en pacientes con osteomielitis crónica, basado en la revisión sistemática de Cochrane 8 ensayos aleatorios o cuasialeatorios que evaluaron los tratamientos con antibióticos después del desbridamiento quirúrgico en 282 pacientes con osteomielitis crónica donde se usaron antibióticos orales demostraron que no hay diferencias significativas en la remisión o eventos adversos administración oral vs. Intravenoso [19].

El tratamiento antibióticos para patógenos específicos se realizará según el resultado del cultivo, en caso de *Estafilococos* sensibles a la oxacilina las alternativas incluyen nafcillina sódica 1,5-2 g IV cada 4 horas, cefazolina 1-2 g IV cada 8 horas, vancomicina 15 mg/kg IV cada 12 horas, linezolid 600 mg por vía oral o IV cada 12 horas, levofloxacino 500-750 mg/día por vía oral o intravenosa, rifampicina 600-900 mg/kg IV cada 12 horas, daptomicina 6 mg/día por vía; en caso de patógenos *Streptococos* sensibles a la penicilina las opciones serian penicilina G 20 millones de unidades IV cada 24 horas continuamente o en 6 dosis divididas, ceftriaxona 1-2 g IV o intramuscular cada 24 horas, cefazolina 1-2 g IV cada 8 horas, vancomicina 15 mg/kg IV cada 12 horas, para *Enterococos* o *estreptococos* las alternativas incluyen Penicilina cristalina acuosa G 20 millones de unidades IV cada 24 horas continuamente o en 6 dosis divididas, ampicilina sódica 12 g IV cada 24 horas continuamente o en 6 dosis divididas, vancomicina 15 mg/Kg IV cada 12 horas, en casos de *Pseudomonas aeruginosa* las opciones incluyen, cefepima 2 g IV cada 12 horas, meropenem 1 g IV cada 8 horas, imipenem 500 mg IV cada 6 horas, ciprofloxacina 750 mg por vía oral cada 12 horas, ceftazidima 2 g IV cada 8 horas; en casos de *Enterobacteriaceae* se puede utilizar ceftriaxone 1-2 g IV cada 24 horas, ertapenem 1 g IV cada 24 horas, ciprofloxacino 500-750 mg por vía oral cada 12 horas, levofloxacino 500-750 mg por vía oral cada 24 horas [18].

## Duración del tratamiento

El tratamiento antibiótico debe durar entre 6 a 12 semanas y ha demostrado tener una eficacia similar en pacientes con osteomielitis de pie diabético, pero el tratamiento prolongado se asocia con eventos adversos gastrointestinales más frecuentes, basado en pequeño ensayo aleatorio de 40 pacientes (edad media 64,2 años) con osteomielitis de pie diabético fueron asignados al azar a 6 semanas frente a 12 semanas de tratamiento con antibióticos. Los pacientes con infección por *coccos* grampositivo recibieron rifampicina más levofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina, linezolid u otro agente antimicrobiano; los pacientes con infección por bacilos gramnegativos recibieron levofloxacino o ciprofloxacino, inicialmente combinados con cefotaxima, ceftriaxona o cefepima durante 2 semanas y luego solo durante el resto de la duración del tratamiento. Ningún paciente recibió tratamiento quirúrgico (resección o amputación ósea) antes de la terapia con antibióticos. Se definió la Remisión de osteomielitis como la Cicatrización completa y persistente (>4 semanas) de la herida si está presente inicialmente, ninguna infección recurrente en el sitio inicial o adyacente, no se requirió resección o amputación ósea quirúrgica por lo menos 12 meses después de completar el tratamiento antibiótico; comparando 6 semanas frente a 12 semanas de tratamiento con antibióticos la Remisión en 60% vs. 70% (no significativo), osteomielitis recidivante en 15% vs. 15% (no significativa), eventos adversos gastrointestinales en el 15% vs. 45% [11].

## Mortalidad

Es baja en era post antibiótica con aproximadamente 2,8% de mortalidad general, la cual fue reportada en un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con osteomielitis que recibieron antibióticos parenterales ambulatorios. 454 pacientes con osteomielitis con cultivo positivo fueron tratados con antibióticos parenterales ambulatorios durante  $\geq 14$  días y seguidos durante  $\geq 6$  meses después de la última dosis de antibióticos y se observó un 2,8% de mortalidad [20].

## Pronóstico

En un estudio prospectivo de cohorte de 38 centros hospitalarios en Francia con pacientes hospitalizados por infección del pie diabético con seguimiento durante un año después del alta, Se incluyeron 291 pacientes (73% hombres, 85% diabetes tipo 2, edad media  $64,3 \pm 11,7$  años). La mayoría de las heridas se localizaban en los dedos de los pies y en el ante pie, con infección clasificada menudo como moderada; Sin embargo, en aproximadamente el 50% de los pacientes se sospechaba de osteomielitis. Durante la hospitalización, la amputación de miembros inferiores se realizó en el 35% de los pacientes; en el 52%, la herida cicatrizó o tuvo un resultado favorable. Un año después del alta, 150 pacientes no amputados fueron examinados: en este momento, el 19% tuvo que someterse a amputación, mientras que el 79% había sanado sus heridas sin recaída. Los factores de riesgo para la amputación fueron la localización (dedos de los pies), la gravedad de la herida

y la presencia de osteomielitis; la enfermedad de las arterias periféricas se asoció con un mal pronóstico [17].

## Otros tratamientos

El apósito de hidrogel se ha asociado con mejoría en la curación de úlceras del pie diabético en comparación con el apósito básico de contacto con heridas. Así mismo una revisión Cochrane sistemática de 6 ensayos aleatorios que evaluaron vendajes de espuma en 157 pacientes con úlceras de pie diabético demostró que los apósitos para heridas de espuma podrían mejorar la cicatrización de las úlceras del pie diabético en comparación con los apósitos alternos, ya que los apósitos de espuma absorben el exudado de la herida y mantienen la superficie húmeda de la herida, sin embargo no hubo diferencia significativa en la cicatrización de la úlcera comparando el apósito de espuma con el apósito hidrocoloide (matriz) en 1 ensayo con 40 pacientes [21]. También se ha visto que los apósitos impregnados de plata pueden reducir el tamaño de la herida, pero los tratamientos de plata no están asociados con una mejor cicatrización de heridas en las piernas y úlceras [22].

## Recurrencia

Las tasas siguen siendo altas a pesar de la cirugía y la terapia antibiótica a largo plazo, 31% para la osteomielitis en general, y puede ocurrir años después si el sitio afectado está lesionado o el paciente está inmunocomprometido [20].

Existe una tasa de fracaso del tratamiento del 46% en pacientes con osteomielitis causada por *S. aureus* resistente a meticilina a pesar del tratamiento adecuado [14]. Factores asociados con un mayor riesgo de recurrencia en un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con osteomielitis con cultivo positivo fueron la enfermedad vascular periférica y la diabetes. En relación a recurrencia según el antibiótico utilizada entre los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*, el tratamiento con vancomicina asociado con un mayor riesgo de recurrencia en comparación con las penicilinas antiestafilocócicas (oxacilina, nafcilina o meticilina) [20].

## Conclusión

La Diabetes Mellitus afecta a millones de personas en el mundo generando millones de muertes anuales por causas cardiovasculares, las personas con diabetes tienen un riesgo 30 veces mayor de sufrir una amputación de extremidades inferiores durante su vida en comparación con las personas sin diabetes. Una herida de pie infectada precede a dos tercios de las amputaciones de las extremidades inferiores. El principal agente patógeno de la osteomielitis corresponde a estafilococo *Aureus*; el tratamiento de la osteomielitis depende del uso del antibiótico apropiado basado en cultivo y pruebas de susceptibilidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de relación económica ni de otra naturaleza que pueda haber influido en la realización del manuscrito para su publicación.

## References

- 1 Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB (2012) Infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54: 132-173.
- 2 Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, et al. (2006) Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 29: 1288-1293.
- 3 Brownrigg JRW, Davey J, Holt PJ (2012) The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 55: 2906-2912.
- 4 Gregg EW, Li Y, Wang J (2014) Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370: 1514-1523.
- 5 Risk NCD, Collaboration F (2016) Europe PMC Funders Group Worldwide trends in diabetes since 1980 : A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 387: 1513-1530.
- 6 Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM (2002) Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 112: 487-490.
- 7 Hatzenbuehler J, Pulling TJ (2011) Diagnosis and management of osteomyelitis - american family physician. *Am Fam Physician* 84: 1027-1033.
- 8 Lew DP, Waldvogel FA (2004) Osteomyelitis. *Lancet* 364: 369-379.
- 9 Lima ALLM, Sosa A, López A, Bergallo C, Rodriguez Taveras CJ, et al. (2013) Directrices panamericanas para el tratamiento de las osteomielitis. *Rev Panam Infectol* 15: s13-s16.
- 10 Cierny G, Mader JT, Penninck JJ (2003) A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 414: 7-24.
- 11 Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, et al. (2015) Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: A multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 38: 302-307.
- 12 Carlos P, Vargas Angélica VRA (2006) Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 20: 789-825.
- 13 Kapoor A, Page S, LaValley M, Gale DR, Felson DT (2007) Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 167: 125-132.
- 14 Dinh MT, Abad CL, Safdar N (2008) Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 47: 519-527.
- 15 Lamy B, Cyteval C, Perrochia H, Téot L, Masson R, et al. (2016) Diagnosing pelvic osteomyelitis beneath pressure ulcers in spinal cord injured patients: A prospective study. *Clin Microbiol Infect* 22: 267.
- 16 Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, et al. (2013) The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 12: 94-99.
- 17 Richard JL, Lavigne JP, Got I (2011) Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: Results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab* 37: 208-215.
- 18 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, et al. (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52: e18-e55.
- 19 Conterno LO, Da Silva Filho CR, Lo C (2009) Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004439.
- 20 Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA (2003) Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am J Med* 114: 723-728.
- 21 Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K (2013) Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Syst Rev* 12: CD009101.
- 22 Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA (2010) Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 63: 668-679.