

Modernas cefalosporinas en el tratamiento de la osteomielitis humana

M. Gomis*
A. Herranz
M. A. Menéndez
J. M. Pastor**

RESUMEN

En las últimas dos décadas hemos asistido a cambios muy significativos en el conocimiento de las infecciones óseas, coincidentes con el aumento de su incidencia. *S. aureus* permanece como el más frecuente patógeno identificado, pero en su conjunto los bacilos gramnegativos son los aislados más habituales, especialmente en osteomielitis contigua, postraumática y postquirúrgica, de evolución crónica y desarrollo nosocomial. La infección polimicrobiana oscila entre 30-60% del total de casos, participando cocos y bacilos, grampositivos y gramnegativos, microorganismos aerobios y anaerobios. El tratamiento de las infecciones óseas obliga a cumplir criterios farmacodinámicos y farmacocinéticos. Las modernas cefalosporinas de 3.ª generación, desarrolladas especialmente en la década de los 80, son por actividad, mecanismo de acción, permanencia y estabilidad en el hueso infectado, fármacos posiblemente muy útiles para el tratamiento de las osteomielitis. Presentamos nuestra experiencia en 110 casos tratados con cefotaxima (50 enfermos), como cefalosporina modelo; ceftazidima (30 enfermos), por su actividad antipseudomónica; y ceftriaxona (30 enfermos), por su aceptable farmacocinética que nos permitía dosis única diaria IV o IM. Con cualquiera de ellas, y contando con microorganismos sensibles y cirugía acertada, logramos el éxito en cifras superiores al 80% de los casos, con seguimientos mínimos de seis meses.

SUMMARY

In the last 2 decades, very significant changes in the knowledge of bone infections, have taken place, coinciding with the increase of its occurrence. *S. aureus* is the most frequent pathogen identified, but altogether, gramnegative bacilli are most usual isolates, specially in post-traumatic and postsurgical, contiguous osteomyelitis, with chronic evolution and nosocomial development. The frequency of polymicrobial infection oscillates between 30-60%, participating grampositive and gramnegative, aerobic and anaerobic, cocci and bacilli. Treatment of bone infections oblige to perform with pharmacodynamic and pharmacokinetic criterios. Moderns cephalosporins of 3rd generation, developed specially in the 1980s, are by its activity, mechanism of action, permanency and stability in the infected bone, likely drugs very useful for the treatment of osteomyelitis. We present our experience with 110 patients treated with cefotaxime (50 cases), considered model cephalosporin in this group; ceftazidime (30 cases), by its antipseudomonal activity; and ceftriaxone (30 cases), by its acceptable pharmacokinetics, which permitted us only daily dose IV or IM. With all of them, and sensitive microorganisms and proper surgery, we obtained success with percentage greater 80% with a follow-up of 6 months.

INTRODUCCION

En las últimas dos décadas hemos asistido a cambios muy significativos en la epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento

y pronóstico de las infecciones óseas (1,8). El aumento de la drogadicción intravenosa, el progresivo desarrollo de técnicas invasivas, las unidades de diálisis, los enfermos oncológicos, inmunodeprimidos, la cirugía más agresiva, la traumatología vinculada a los accidentes de tráfico y el avance de los implantes osteoarticulares en las artrosis y otras artropatías graves, así como en la mencionada patología

traumatológica, han modificado y ampliado la concepción de osteomielitis u osteoartritis (4,7,9-12).

En su etiología, *S. aureus* permanece como el más frecuente patógeno en todas las formas clínicas de osteomielitis (1-15). *S. epidermidis*, suele asociarse a biomateriales (vitalio, polietileno y metilmetacrilato) (15) y a implantes metálicos (12,16-18). Los bacilos gramnegativos, aerobios o fa-

* Comandante médico.

** Teniente Coronel médico.

Servicio de Enfermedades Infecciosas, H.M.C.
"Gómez Ulla". Madrid.

cultivos, han ido desarrollando un progresivo protagonismo, siendo agentes comunes en la actualidad, y en su conjunto constituyen los aislamientos más habituales, y en especial en las osteomielitis contigua, pos-traumática y postquirúrgica, de evolución crónica y desarrollo nosocomial (4,6,8,19-23). *P. aeruginosa* ocupa un lugar bien definido en las infecciones en adictos a drogas intravenosas (4,9-11,24), heridas por punción en los pies (22,25-27), infecciones en los pies de enfermos diabéticos (20,28,29) o infecciones por herida quirúrgica (8,30). Los microorganismos anaerobios tienen gran importancia en osteomielitis isquémica y ampliamente manipuladas (8,14,28,31-36). Entre 30-60% de los enfermos con osteomielitis crónica tienen infección polimicrobiana (37), siendo 2 veces más frecuente en el adulto que en el niño, y con frecuencia participan en ella microorganismos anaerobios.

La alta incidencia de bacterias gram-

PROCESO PATOLOGICO	SIGNO RADIOLOGICO
Edema	Tumefacción de tejidos blandos. Obliteración de planos tisulares.
Infección medular	Osteoporosis y lisis de hueso reticulado.
Infección cortical	Lucencia cortical y lisis.
Absceso subperióstico..	Periostitis e involucro.
Absceso de tejidos blandos	Tumefacción de tejidos blandos. Obliteración masiva.
Absceso localizado	Radiolucencia única o múltiples cortical. Lesiones líticas medulares con esclerosis alrededor.
(cortical y medular)	
Necrosis cortical	Secuestros.
Fístula	Migración de fragmentos corticales.

Cuadro 1

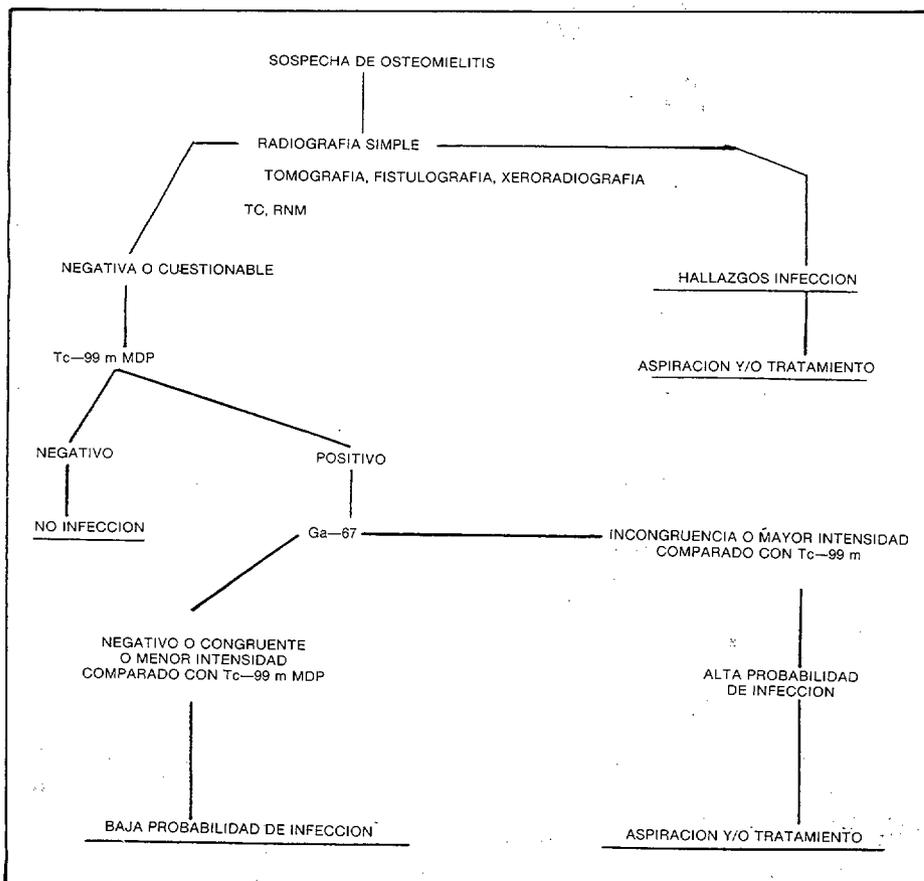
negativas, aerobias o facultativas, como agentes únicos, o asociados entre sí o con cocos grampositivos, justifican el empleo de modernos betalactámicos de amplio espectro, incluyendo cefalosporinas de 3.^a generación (21,38-44) y carbapenémicos (21,45), atractivos por eficacia y seguridad cuando se han comparado a las terapéuticas convencionales (21). El tratamiento antibiótico, siempre adecuado a criterios farmacodinámicos y farmacocinéticos, debe ser prolongado (1-3,5-8,46). Este hecho nos obliga a aceptar el reto de la monoterapia, intentando evitar los potencia-

les efectos secundarios y tóxicos de la suma de fármacos y reducir gastos, con el grave inconveniente de una mayor facilidad de selección de cepas resistentes, de especial importancia en osteomielitis por *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas spp.* (7,8,13,21). Se han ensayado diferentes pautas en monoterapia con cefotaxima (21,38,43,44), ceftriaxona (36,42,43), ceftazidima (21,38,40,43) e imipenem/cilastatina (21,45), con resultados semejantes, que oscilan alrededor del 80% de éxitos inmediatos, en demostrada relación con una adecuada cirugía, cuando ésta estuviese indicada.

Animados por los excelentes hallazgos, nos planteamos comparar 3 pautas de tratamientos con diferentes cefalosporinas de 3.^a generación (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) establecidas en monoterapia, en osteomielitis del adulto, principalmente contiguas, de evolución crónica y desarrollo nosocomial. Elegimos cefotaxima como cefalosporina "modelo" de las llamadas de 3.^a generación, recurriendo a ceftriaxona por sus ventajas farmacocinéticas, y a ceftazidima por su especial actividad frente a *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos multirresistentes.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyen hombres y mujeres con edades superiores a 16 años, con diagnóstico de infección ósea establecido mediante varios de los siguientes síntomas y signos clínicos, radiológicos, isotópicos, microbiológicos o histológicos. Los *signos clínicos* incluyen fiebre, síntomas inflamatorios locales, fístula con o sin supuración, y/o herida accidental o quirúrgica, con exposición de hueso y/o supuración. Los *signos radiológi-*



* Figura 1. Algoritmo diagnóstico de osteomielitis.

cos se basan en la clasificación de Resnick y Niwayama (1981) (47): (ver cuadro 1).

Si fuese necesario, además de la radiología simple, se practicarían radiografía ampliada, fistulografía, tomografía y/o xerorradiografía. Si no se alcanzase el diagnóstico por los criterios anteriores, se procedería a técnicas isotópicas (rastreo óseo con Tc-99m MDP en 3 fases, estudio con Ga-67 y con leucocitos marcados con In-111). Según localización o búsqueda de lesiones intraóseas o de partes blandas, se procede a tomografía computada (CT) y/o resonancia nuclear magnética (RNM).

El estudio microbiológico se realiza mediante cultivo de alguna muestra considerada con valor diagnóstico: *material óseo* obtenido en acto quirúrgico o por biopsia; contenido de absceso de partes blandas o hueso,

no abierto espontáneamente, obtenido mediante *punción* o *drenaje*; *materiales de implante* (clavos, tallos, prótesis,...); *sangre* (hemocultivos seriados). También se valoran muestras obtenidas de fistula o herida, en toma profunda, después de lavado con suero fisiológico estéril (con carácter seriado, al menos 3 muestras obtenidas en diferentes días sucesivos). En el pie diabético ulcerado y en las úlceras de presión, la muestra para cultivo se obtiene por lavados de la herida y posterior legrado del fondo. Si fuese posible y no plantease riesgos se cultivaría en estos casos, muestra ósea. Las muestras se transportan en condiciones adecuadas para su posterior cultivo en aerobiosis y anaerobiosis.

Siempre que fuese posible, se enviarían muestras para *estudio histopatológico*. En el procesamiento diagnóstico es de gran utilidad el algoritmo expresado en la figura 1.

El enfermo debía hospitalizarse, practicándose a su ingreso estudio rutinario que incluye radiografía de tórax, estudio de bioquímica de sangre y orina, estudio hematológico (hematimetría), estudio de su enfer-

medad de base (incluyendo técnicas para su evaluación) y de su infección localizada (ya referida).

Durante su hospitalización se realizó: evaluación clínica diaria; bioquímica sanguínea (SMAC II, 20 parámetros) (semanal); inmunoelectroforesis (semanal); hematimetría (TECHNICHOM H 6000 SYSTEM) (semanal); estudio de coagulación (semanal); test de Coombs (inicio, mitad y final del tratamiento); bioquímica de orina y análisis del sedimento (semanal); función renal: concentración de creatinina sanguínea y urinaria, y medición de la tasa de aclaramiento (semanal); estudio microbiológico de exudados hasta su negativización y desaparición (2-3 veces a la semana); estudio radiológico (conformación de lesiones, a la semana, mitad y final del tratamiento y controles); cualquier otra prueba que, a juicio clínico fuese preciso realizar para la evaluación (ecografía, estudio oftalmológico u otorrinolaringológico,...).

Una vez dado de alta, los controles se efectúan a los 15 días el primero, y mensualmente los siguientes (si no hubiese manifestaciones clínicas que



* Figura 2. Secuestro óseo.



* Figura 3. Imágenes radiolucenas periprotésicas.

obligasen a adelantar esta revisión).

Las osteomielitis se clasifican en:

- *Hematógena*: cuando el microorganismo alcanza el hueso vehiculado por la sangre.
- *Isquémica*: cuando el microorganismo, de origen exógeno o endógeno, alcanza el hueso afectado por una necrosis vascular.
- *Contigua*: cuando el microorganismo alcanza el hueso a partir de una infección de vecindad.
- *Pos-traumática*: cuando el microorganismo es introducido en el hueso directamente durante un traumatismo abierto.
- *Postquirúrgica*: cuando el microorganismo es introducido en el hueso durante un acto quirúrgico.
- *Sobre implantes osteoarticulares*: aquella en la que el microorganismo puede alcanzar el hueso por vía hematógena, contigua o del exterior, puede ser atribuida o no a la cirugía, pero se desarrolla sobre un hueso en el que se ha colocado un implante.

La patología vascular arterial de las extremidades inferiores de los pacientes se evaluó en función de diversos criterios:

- *Tiempo de evolución*: aguda, subaguda, crónica.
- *Funcional* (según los grados de La Fontaine):
 - Grado I : asintomático.
 - Grado II : claudicación intermitente.
 - Ila : no incapacitante.
 - Ilb: incapacitante.
 - Grado III : dolor de reposo.
 - Grado IV : necrosis.
- *Anatómica*: estenosis ileofemoral (se palpa la femoral pero se ausculta soplo a ese nivel); obstrucción ileofemoral (no se palpa pulso femoral); obstrucción femoropoplítea (se palpa pulso femoral, pero no poplíteo); obstrucción distal a poplíteo (se palpa pulso poplíteo, pero no alguno de los distales —pedio, tibial posterior o peroneo).
- *Etiológica*: arteriosclerótica, embólica, diabética, arterítica, micótica...

Los criterios de valoración clínica

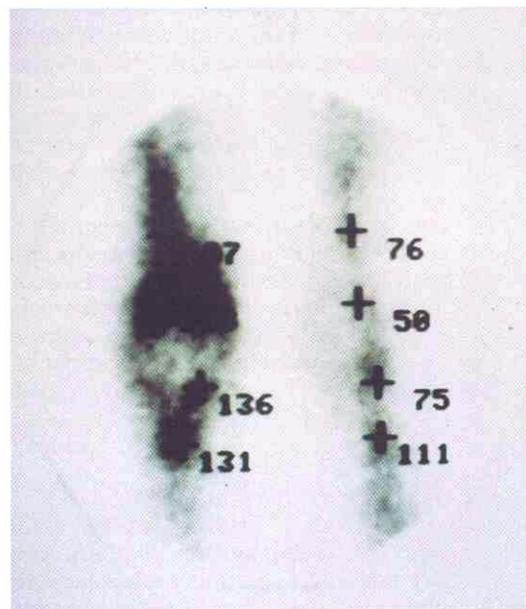
en osteomielitis (excepto para el pie diabético) fueron:

- *Curación*: ausencia de síntomas y signos de infección al final del tratamiento y en controles.
- *Mejoría*: desaparición de los síntomas, con persistencia del microorganismo causal, o disminución de los síntomas de infección con desaparición del organismo causal.
- *Recidiva*: disminución o desaparición inicial de los síntomas y signos de infección con posterior empeoramiento al interrumpir el tratamiento.
- *Fracaso*: persistencia de los síntomas y signos de infección y ausencia de respuesta microbiológica al final del tratamiento y en controles.

En el pie diabético, los criterios de valoración clínica fueron:

- *Curación*: a) Ausencia de síntomas y signos de infección al final del tratamiento y en controles.
b) Limitación de la necrosis sin celulitis periférica y negativización microbiológica (situación previa a amputación).
- *Mejoría, recidiva y fracaso*: lo ya expresado anteriormente.

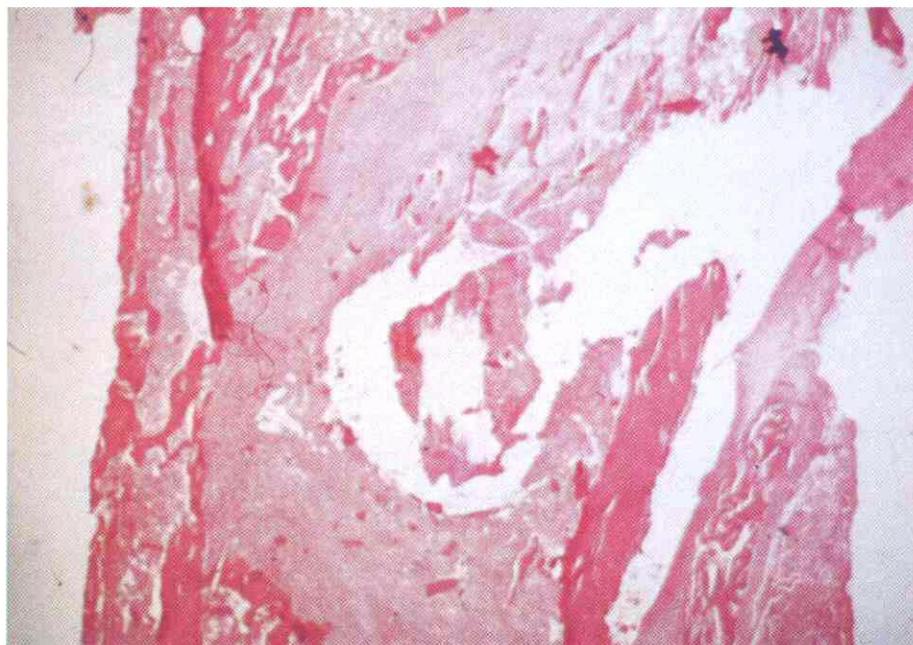
La valoración de la *respuesta bacteriológica* sólo se puede hacer me-



* Figura 4. Leucocitos marcados con In-111. Aumento de captación en prótesis (espacio peri-prótésico).

dante controles de exudados de herida o fístula, salvo en caso de lesiones que obligaron a abordar la lesión o en cirugía. Se incluye:

- *Eliminación*: ausencia del agente causal, inmediatamente después de terminar el tratamiento.
- *Reducción*: disminución del agente a cifras insignificantes clínicamente.
- *Eliminación con recidiva*: ausencia del agente causal en el momento o inmediatamente después de terminar el tratamiento, pero reap-



* Figura 5. Estudio anatomopatológico. Nidus osteomielítico.

rición del mismo agente en las visitas de seguimiento.

- **Eliminación con reinfección:** ausencia del agente causal en, o inmediatamente después del tratamiento, pero aparición de otro microorganismo en las visitas de seguimiento.
- **Persistencia:** presencia del agente causal al finalizar el tratamiento.
- **Indeterminado:** no es posible evaluar la respuesta bacteriológica.
- **Superinfección:** presencia de un nuevo microorganismo durante el tratamiento o en el mismo día de terminar, en un punto de cultivo normalmente estéril o cifras clínicamente significativas de un nuevo agente acompañadas por signos y síntomas clínicos en un punto de cultivo que no es normalmente estéril.
- **Colonización:** presencia de un nuevo microorganismo durante el tratamiento o en el día de concluir el mismo, en cifras clínicamente significativas, en un punto de cultivo que no es normalmente estéril y ausencia de signos y síntomas clínicos en dicho punto.

**TRATAMIENTO DE LA
OSTEOMIELITIS CAUSADA POR
BACILOS GRAMNEGATIVOS
CON CEFTAZIDIMA**

- * **PERIODO:** 12 meses.
- * **N.º DE ENFERMOS:** 30.
- * **TRATAMIENTO:** ceftazidima, vía central, durante 20 minutos, en dosis

MICROORGANISMO	CZT	CTX	CTR
<i>P. aeruginosa</i>	25	0	0
<i>S. aureus</i>	7	11	6
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	15	80	31
<i>B. fragilis</i>	3	6	8
Polimicrobianas	19	36	12
Monomicrobianas	11	14	18

CZT = ceftazidima; CTX = cefotaxima; CTR = ceftriaxona.

Tabla 3. Hallazgos microbiológicos.

	CZT	CTX	CTR
N.º enfermos	30	50	30
Edad			
* Intervalo	18-85	16-97	45-82
* Media	55,63	47,90	67
Sexo			
(V/H)	21/9	33/17	16/14

V = varón; H = hembra; CZT = ceftazidima; CTX = cefotaxima; CTR = ceftriaxona.

Tabla 1. Enfermos incluidos con diagnóstico de osteomielitis.

HUESOS	CZT	CTX	CTR
Tibia	8	10	0
H. pie	8	8	30
Fémur	6	9	0
Sacro	5	15	0
Cúbito	4	4	0
Radio	3	0	0
C. lumbar	0	3	0
C. dorsal	0	1	0
Pubis	0	1	0

H = hueso; C = columna; CZT = ceftazidima; CTX = cefotaxima; CTR = ceftriaxona.

Tabla 2. Huesos afectados por la osteomielitis.

media de 2 g/8 h, ajustándose según concentraciones en suero, entre 2 g/6 h y 1 g/8 h y de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo, localización y extensión de la infección, grado de isquemia. Se asocia metronidazol, a razón de 25 mg/kg de peso/día IV, vía central, en infusión lenta durante 20-30 minutos, repartido en 3 dosis, cuando se evidencia o sospecha la presencia de anaerobios, no sensibles a ceftazidima.

* **DURACION:** 30-60 días (prolongación a criterio clínico con justificación).

* **SEGUIMIENTO:** mínimo 6 meses.

**TRATAMIENTO
DE LA OSTEOMIELITIS CAUSADA
POR BACILOS GRAMNEGATIVOS
CON CEFOTAXIMA**

* **PERIODO:** 24 meses.

* **N.º DE ENFERMOS:** 50.

* **TRATAMIENTO:** cefotaxima, vía central, durante 20 minutos, en dosis de 2 g/8 h y 2 g/6 h., dependiendo de la función renal y hepática, enfermedad de base (en el isquémico: grado de micro o macroangiopatía), extensión y localización de la lesión, sensibilidad del microorganismo. Se asocia metronidazol, a razón de 25 mg/kg de peso/día IV, vía central, en infusión lenta durante 20-30 minutos, repartido en 3 dosis, cuando se evidencia o se sospecha la presencia de anaerobios, no sensibles a cefotaxima.

* **DURACION:** 30-60 días (prolongación a criterio clínico con justificación).

* **SEGUIMIENTO:** mínimo 6 meses.

**TRATAMIENTO
DE LA OSTEOMIELITIS EN EL PIE
DEL DIABETICO CON CEFTRIAXONA**

* **PERIODO:** 16 meses.

* **N.º DE ENFERMOS:** 30.

* **TRATAMIENTO:** ceftriaxona, vía central, durante 20 minutos, en dosis de 2 g/día, durante 14-28 días, continuando el tratamiento ambulatorio con ceftriaxona 2 g IM durante un máximo de 28 días. Se asocia metronidazol, a razón de 25 mg/kg de peso/día IV, vía central, en infusión lenta durante 20-30 minutos, repartido en 3 dosis, cuando se evidencia o se sospecha la presencia de anaerobios, no sensibles a ceftriaxona.

* **DURACION:** 25-56 días (prolongación a criterio clínico con justificación).

* **SEGUIMIENTO:** mínimo 6 meses.

Se excluyen del tratamiento: alergia reconocida a betalactámicos, mujeres embarazadas, insuficiencia renal grave, bacterias aisladas resistentes y reacciones adversas de importancia.

Los criterios de interrupción del tratamiento, incluyen: curación clínica (criterios de valoración), intolerancia y/o efectos secundarios, aparición de microorganismos resistentes, mejoría sin consecución de la curación, negativa por parte del en-

fermo a continuar el tratamiento y aparición de otras patologías o circunstancias que contraindiquen el tratamiento.

RESULTADOS (TABLAS 1-5)

Se incluyeron y valoraron un total de 110 enfermos con diagnóstico de osteomielitis (figuras 2-5) afectando a diferentes huesos (tabla 2), 70 varones y 40 hembras, con edades entre 16-97 años y media superior a 45 años.

Se clasificaron las osteomielitis en los 30 enfermos tratados con ceftazidima en 8 isquémicas, 5 contiguas, 7 pos-traumáticas, 5 postquirúrgicas y 5 sobre implantes. Los enfermos tratados con cefotaxima fueron clasificados en diferentes y varios grupos para mejorar los conceptos patogénicos, incluyéndose como isquémica, 8 enfermos; contigua, 20; post-traumática, 12; postquirúrgica, 15; y sobre implante, 14. Los 30 enfermos con ceftriaxona correspondían a formas contiguas e isquémicas.

Entre los 30 enfermos tratados con ceftazidima, en 17 destacaban enfermedades de base (diabetes = 9; insuficiencia vascular = 8; osteoporosis = 5; arteriosclerosis = 4; malnutrición = 3; incontinencia urinaria = 3; síndrome maniaco-depresivo; hipertensión; necrosis de cabeza de fémur; insuficiencia renal moderada, y paraplejía). En los 30 se describieron factores predisponentes: 17 fracturas y 13 úlceras. De los 50 tratados con cefotaxima, en 31 existían enfermedades de base (malnutrición = 12; diabetes = 6; paraplejía = 6; insuficiencia vascular = 6; escoliosis = 3; incontinencia urinaria = 2; artrosis = 2; malformación ósea; oligofrenia; necrosis de cabeza de fémur). Entre los factores predisponentes en este grupo se consideraron, excepto en 8 enfermos, 22 heridas o úlceras, 17 fracturas, 1 hernia discal y 1 cirugía previa urogenital. Con ceftriaxona, todos los enfermos fueron diabéticos con úlcera isquémica o neuropática en sus pies.

En los hallazgos microbiológicos (tabla 3) destacaba el predominio de bacilos gramnegativos, atendiendo a

	CZT	CTX	CTR
Dosis/día (gramos)			
* Intervalo	3-8	6-8	—
* Media	6	8	2
Duración tratamiento (días)			
* Intervalo	30-120	30-60	35-56
* Media	45,36	40,38	42
Cirugía			
* Enfermos	21	30	15
* Intervenciones	32	45	15
Seguimiento mínimo	6 meses	6 meses	6 meses

CZT = ceftazidima; CTX = cefotaxima; CTR = ceftriaxona.

Tabla 4. Tratamiento.

que las infecciones estrictamente estafilocócicas, estreptocócicas o por microorganismos anaerobios, no fueron incluidas en estos grupos de tratamiento, eligiéndose para éstos otros antimicrobianos más específicos y económicos. Se describió un gran número de infecciones polimicrobianas (67 enfermos). Todos los microorganismos causales de la osteomielitis debían de ser sensibles a la cefalosporina elegida, excepto los anaerobios, para los que se asoció ante su identificación o sospecha, metronidazol.

El tratamiento se estableció según queda reflejado en la tabla 4. Con ceftazidima, 24 enfermos se trataron entre 30-45 días; 4 entre 49-60 días, y sólo 2 alcanzaron los 120 días (correspondían a una negativa a escuestrectomía —como medida quirúrgica totalmente necesaria—, y a una isquemia distal a poplitea).

Con ceftazidima, en 7 enfermos se describió en herida colonización por *Enterococcus*, y en 2 por *Candida spp.*; cefotaxima, en 3 por *Enterococ-*

cus y en 2 por *Candida spp.*; durante el tratamiento con ceftriaxona, se identificaron en herida colonizaciones por *Enterococcus* en 2 enfermos, *Candida spp.* en 2, y *S. aureus* en 2 enfermos, éstos últimos sensibles a ceftriaxona. Generalmente aparecieron entre la 1.^a-3.^a semana, desapareciendo en controles sucesivos.

Con ceftazidima se observó en 4 enfermos elevación moderada de transaminasas (inferior a 200 UI) que cesó al cumplir el tratamiento. Con cefotaxima no se observó este aumento de enzimas hepáticas, pero en 3 enfermos se describieron lesiones urticariformes difíciles de atribuir al antibiótico, cediendo con el empleo de un antihistamínico, sin necesidad de interrumpir el antimicrobiano. Con ceftriaxona en algún caso, y de forma poco significativa, refirió el enfermo alguna molestia con la administración intramuscular. Con ninguno de los 3 fármacos se detectaron otras alteraciones de la coagulación, renales, hematológicas o bioquímicas de especial relevancia.

La valoración final queda referida en la tabla 5, consiguiéndose la curación en 94 de 110 enfermos, tras un seguimiento de 6 meses. En el pie diabético se incluía también en la definición la reducción del área de amputación tras eliminar la infección de partes blandas y hueso, y limitar el área necrosada por isquemia. Con ceftriaxona, de los 27 curados, en 7 enfermos se realizó amputación menor reduciéndose al área transmatarsiana; en 8 enfermos pudo llevarse a cabo injerto con reconstrucción de su extremidad. Con cefotaxima, en 5

	CZT	CTX	CTR
Curación	27	40	27
Mejoría	3	6	3
Fracaso	0	0	0
Racida	0	4	0
Total	30	50	30

CZT = ceftazidima; CTX = cefotaxima; CTR = ceftriaxona.

Tabla 5. Valoración clínica.

se limitó la amputación al área transmetatarsiana, y con ceftazidima en 2 enfermos.

DISCUSION

La osteomielitis plantea graves y conocidos problemas, que todavía hoy, con las modernas tecnologías a nuestro alcance permanecen sin resolver (1-8). Las dificultades en precisar su etiología, a la vez que el aumento de casos en los que múltiples organismos combinados (infección polimicrobiana) se involucran en la génesis de la enfermedad (37), ha motivado el empleo de antimicrobianos, que además de cumplir unas condiciones farmacocinéticas, deban poseer actividad sobre una amplia variedad de microorganismos (1-3,5-8,46). El clínico familiarizado con esta enfermedad debe conocer bien los antibióticos que emplea. Su mecanismo de acción, tiempo de letalidad, espectro, facilidad de resistencias, etc., serán factores que pueden modificar la elección de uno u otro antimicrobiano. Debe conocer también su farmacocinética: concentración en hueso (no sólo sano, sino enfermo, en condiciones de disminución de pH, baja tensión de oxígeno, cambios proteicos, presencia leucocitaria o de materiales desvitalizados, etc.). Y dado que el tratamiento debe ser prolongado, con la mayor precisión, debe saber los efectos secundarios, interacciones y costos (48). En ocasiones y por razones locales, la ayuda a la terapéutica medicamentosa que puede significar la inmunidad celular, se verá mermada; y esto ocurre en situaciones coincidentes con inactivación de algunos antimicrobianos; valgan de ejemplo las citadas anteriormente: disminución del pH, baja tensión de oxígeno, materiales desvitalizados, etc.

En la infección ósea debemos aceptar que, dejada libremente a su evolución natural, la estricta condición séptica inicial va complicando la microcirculación y poco a poco las micronecrosis iniciales se transforman en importantes macronecrosis, rodeadas de hueso regenerado y formando cavidades conteniendo resi-

duos óseos (secuestros), en donde la infección puede ser persistente y el antibiótico inaccesible (48). Si esta osteomielitis ya considerada crónica se tratase sólo con antimicrobianos, sin eliminar los materiales necrosados (drenaje y secuestrectomía), la enfermedad, aunque aparentemente erradicada, puede muy fácilmente reaparecer y el paciente deambular de médico en médico, tratando de encontrar su curación. Así, la cirugía debe ir íntimamente relacionada al tratamiento antibiótico. Y ambos realizados con absoluta exactitud que impida las recidivas o recaídas.

Pero el clínico debe saber que su enfermo es alguien pensante y que como tal debe ser tratado. Un enfermo con osteomielitis puede, en ocasiones, permanecer hospitalizado años, y casi siempre meses, con un elevado grado de inutilidad y morbilidad, sufriendo agresiones técnicas (múltiples análisis, radiografías, empleo de isótopos radiactivos, modernas técnicas aún imprecisas en su utilidad, etc.) y también fáciles consultas con otros médicos, traumatólogos, neurocirujanos, cirujanos vasculares, plásticos, rehabilitadores, etc. El enfermo recibe por ello agresiones intelectuales que se transforman en físicas, dadas las múltiples manipulaciones a las que se somete. Si además están sucios, incómodos, dependientes de la ayuda de un personal sanitario o de su familia para una mínima higiene personal, con artefactos en sus cuerpos o inmersos en ellos (camas especiales, colchones antiescara, tracciones, etc.), el deterioro intelectual va siendo rápido y progresivo. Desde el principio el enfermo tiene que recibir atenciones psicológicas (7), intentando conseguir su adaptación a la nueva situación en que vive (enfermedad y hospital). La rehabilitación física (7) será, en la mayoría de las ocasiones, bien recibida por el enfermo, incentivándose en él una inquietud de futuro. Así, la osteomielitis es una enfermedad ante la que el médico debe de buscar y desarrollar todos sus recursos de inteligencia y de educación, y combinar hábilmente medicamentos, cirugía, y atención intelectual y física.

En su etiología, *S. aureus* permanece como el más frecuente patógeno en todas las formas clínicas (1-15). Los bacilos gramnegativos, aerobios o facultativos, han ido desarrollando un progresivo protagonismo, siendo agentes comunes en la actualidad, y en su conjunto constituyen los aislamientos más frecuentes, en especial en las osteomielitis contigua, pos-

traumática y pos-quirúrgica, de evolución crónica y de desarrollo nosocomial (4,6,8,19-23). *P. aeruginosa* ocupa un lugar bien definido en las infecciones en adictos a drogas intravenosas (4,9-11,24), heridas por punción en los pies (22,25-27), infecciones en los pies en enfermos diabéticos (20,28,29) o infecciones de herida quirúrgica (8,30). Entre el 30-60% de los enfermos con osteomielitis crónica tienen infección polimicrobiana (37), siendo 2 veces más frecuente en el adulto que en el niño.

La alta incidencia de bacterias gramnegativas aerobias o facultativas, como agentes únicos o asociados entre sí o con cocos grampositivos, justifican el empleo de modernos betalactámicos de amplio espectro, incluyendo cefalosporinas de 3.ª generación (21,38-44) y carbapenémicos (21,45), atractivos por eficacia, seguridad y costo, cuando se han comparado a las terapéuticas convencionales. Su asociación con aminoglucósidos, inactivos en hueso infectado, sólo añade toxicidad y gasto (48).

El tratamiento antibiótico debe ser prolongado (1-3,5-8,46). Este hecho nos obliga a aceptar el reto de la monoterapia, intentando evitar los potenciales efectos secundarios y tóxicos de la sumación de fármacos y reducir gastos, con el grave inconveniente de una mayor facilidad de selección de cepas resistentes, de especial importancia en osteomielitis por *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas spp.* (7,8,13,21).

Las cefalosporinas de 3.ª generación son las más activas contra bacilos gramnegativos, incluyendo *Serratia* y *Citrobacter*; moderadamente activas contra *P. aeruginosa* (salvo cefsulodina y ceftazidima) y algo menos que las de 1.ª generación frente a *Staphylococcus spp.*, aunque siguen siendo activas (49,50). Las grandes ventajas respecto a las de 1.ª generación se resumen en: aumento de vida media, mejor penetración tisular y mayor espectro y actividad intrínseca.

Entre las cefalosporinas de 3.ª generación se incluyen cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima. Ceftriaxona posee una larga vida media (8 horas) (51), con similar farmacocinética tras su administración tanto IV como IM, lo que nos permite, si el enfermo lo tolera, un tratamiento extrahospitalario. Las cefalosporinas de 3.ª generación parecen tener adecuada concentración y estabilidad ósea (52-59), superando fácilmente las CMI's para los microorganismos frente a los que se utilizan. Sus efectos secundarios son escasos (5-10%), destacando alte-

raciones en la serie blanca, neurológicas, renales, elevación de transaminasas, positividad del test de Coombs, etc. Con el empleo racional de estos antibióticos es posible conseguir éxitos terapéuticos superiores al 80%, al finalizar el tratamiento antibiótico y siempre que se cumplan adecuadamente las indicaciones quirúrgicas. En las osteomielitis isquémicas, en enfermos diabéticos o en otras vasculopatías, los fracasos son más habituales, pero agotando las posibles medidas reparadoras de su circulación alterada y con un ajustado tratamiento antibiótico, se puede fácilmente salvar la extremidad de la amputación o al menos limitarla en su extensión (48).

TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS CON CEFTAZIDIMA

Ceftazidima es una reciente cefalosporina, aminotiazolil carboxiisopropil oximiino, con amplio espectro sobre bacilos gramnegativos, aerobios o facultativos, incluyendo *P. aeruginosa*, moderada actividad sobre *S. aureus* y ninguna frente a *Enterococcus*, *Listeria* y *Bacteroides* del grupo *fragilis* con baja capacidad de inducción de betalactamasas. Su buena penetración en hueso (53,57,58) y la excelente experiencia acumulada, nos indujo a su manejo en osteomielitis (8,39, 60-62). El estudio se planteó sobre un total de 30 enfermos. Ceftazidima se utilizó a dosis media de 6 g/día, ajustándose según concentraciones en suero y de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo, localización y extensión de la infección y grado de isquemia.

Las formas de osteomielitis a tratar fueron: isquémica = 8; contigua = 5; pos-traumática = 7; postquirúrgica = 5; sobre implante = 5. Los aislamientos fueron múltiples (2 o más) en 19 enfermos y únicos en 11 enfermos. En 25 aparecían *P. aeruginosa*. En nuestro estudio se demostró la eficacia de ceftazidima frente a los microorganismos que considerábamos agentes causales, con una tasa de curación del 90% (27/30). En un

caso sólo se obtuvo mejoría al negarse el enfermo, con osteomielitis crónica con secuestros, a intervención quirúrgica, manteniendo el tratamiento hasta 120 días, con persistencia del microorganismo (*Proteus* indol +) en fístula, a su término. En los otros 2 casos de mejoría, el diagnóstico fue osteomielitis contigua a úlcera sacra, en enfermos de avanzada edad.

A pesar de la moderada eficacia *in vitro* sobre cocos grampositivos, como *S. aureus*, en los 7 casos en que aparecieron asociados a *P. aeruginosa*, no precisamos añadir ningún antimicrobiano, consiguiendo erradicarlos sin recidiva. En 7 casos apareció durante el tratamiento *Enterococcus*, sin agravamiento de la sintomatología local y/o general, desapareciendo en posteriores controles.

La cirugía fue absolutamente necesaria, aspecto reconocido por todos los autores (1-8), realizándose evacuación del territorio infectado en 17 enfermos. En 4 hubo que retirar el implante. 3 enfermos precisaron sequestrectomía. 2 lograron reducir la extensión de su amputación, limitándose al área transmetatarsiana. Se reconstruyó con injerto a 6 enfermos, sin observar rechazo, lo que apoyaba la ausencia de infección. La duración del tratamiento, en media de 24 enfermos tratados 30-45 días, fue 37,5. Si consideramos los tratados hasta 60 días, alcanzaba una media de 40,03 días. Los 2 enfermos tratados hasta 120 días, uno se refirió anteriormente (negativa a cirugía), y el otro padecía una isquemia distal a poplítea con grave riesgo de pérdida de su extremidad, que sin embargo conseguimos salvar.

El seguimiento de estos enfermos se ha realizado durante un mínimo de 6 meses. Es probable que al cabo de 5 años, el 90% de curaciones pueda descender a un 60-80%, pero hasta la fecha no hemos visto reaparecer la enfermedad; bien es verdad que puede existir una pérdida de enfermos que oscile entre 10-30%, por múltiples razones, entre las que se incluyen la necesidad del paciente de consultar con otros médicos, a la búsqueda de soluciones mejores o más fáciles. En nuestra experiencia, al tratarse de un Hospital Central, con asistencia a enfermos de todo el país, y dada la escasa gravedad que suelen tener las recaídas, es fácil que el enfermo pueda no ser enviado a nuestro Servicio. También las limitaciones físicas que la edad condiciona. Así y todo, debe considerarse con amplio margen de confianza, la efica-

cia terapéutica con este antimicrobiano.

Los escasos efectos tóxicos (63-66) ya descritos, fueron confirmados en nuestra experiencia, encontrándose en 4 enfermos elevación de GOT y GPT, nunca superiores a 200 UI, y con ausencia de repercusión clínica, que no obligó a la interrupción del tratamiento, desapareciendo estos valores al suspender su administración. Otras alteraciones, como positividad del test de Coombs, lesiones urticariformes, nefrotoxicidad, etc., no fueron confirmadas, lo que es importante ante la duración de los tratamientos, en la mayoría de los casos.

Consideración aparte merece el excelente trabajo dirigido por Gentry (8), multicéntrico y prospectivo, referente al tratamiento de las osteomielitis con modernos betalactámicos. En su experiencia utiliza ceftazidima en 122 pacientes, con media de edad de 43,6 años y una duración del tratamiento medio de 29,5 días. Los microorganismos tratados con este antimicrobiano fueron 20 *S. aureus*, 48 *P. aeruginosa*, 46 *Enterobacteriaceae spp.*, 39 misceláneas. De 122 enfermos, 45 tenían infección polimicrobiana (36,89%). Sus resultados fueron: curación en 76 (62,3%), mejoría en 38 (31,3%) y fracaso en 8 (6,6%). Describe 2 casos de aparición de organismos resistentes (1,6%), durante el tratamiento, siendo en ambos casos *P. aeruginosa*.

La asociación de metronidazol (67), un nitroimidazolico activo sobre bacterias anaerobias, incluyendo *Bacteroides* del grupo *fragilis*, se llevó a cabo en nuestra experiencia, ante la identificación de bacterias anaerobias o ante la sospecha de las mismas, por el tipo de localización o patología (úlceras sacra, pie infectado diabético o isquémico). Actitud similar a la realizada por Gentry en su ensayo (8). Su empleo, pensamos que no interfiere la valoración de ceftazidima.

Como resumen, ceftazidima puede ser considerada como un excelente antimicrobiano para uso clínico en monoterapia, ante su buen espectro sobre bacilos gramnegativos, su eficacia ante la asociación de cocos grampositivos (*S. aureus*), su buena difusión a tejido óseo y su amplio margen de tolerancia.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS CON CEFOTAXIMA

Su buena penetración en hueso

(52,55,56,68) y la excelente experiencia existente, tanto en infecciones estafilocócicas (69-73) como en las producidas por bacilos gramnegativos, aerobios o facultativos, solos o asociados a otros microorganismos (8,70-72,74) nos indujo a su utilización en osteomielitis por agentes gramnegativos sensibles (44). El estudio se planteó sobre un total de 50 enfermos. Cefotaxima se utilizó a dosis media de 8 g/día, ajustándose según sensibilidad del microorganismo, localización y extensión de la infección y grado de isquemia.

Las osteomielitis se clasificaron de acuerdo con lo previamente expuesto en el método de este trabajo, pero dificultades de precisión o coincidencias patogénicas nos obligaron a aceptar dobles posibilidades en determinados casos, prefiriendo hacerlo así, al pensar que esto no entorpecía la valoración final y aún más, mejoraría la concepción individual de cada enfermo. La forma contigua fue la más habitual, definiéndose como tal a 20 enfermos; 15 se consideraron postquirúrgicas, 14 sobre implante, 12 pos-traumáticas y 8 isquímicas.

Los hallazgos microbiológicos incluían *Enterobacteriaceae spp.* y *S. aureus*, todos considerados sensibles a cefotaxima, requisito imprescindible para su inclusión en el protocolo terapéutico. A pesar de la menor eficacia *in vitro* sobre *S. aureus*, en los 11 casos que apareció asociado a otros microorganismos no añadimos ningún otro antibiótico, consiguiendo erradicarlo, aunque en 3 se produjo recidiva, que no pareció deberse a ineficacia del antibacteriano, sino a la importancia de la lesión (úlceras sacra senil o úlcera isquémica en pie, en diabético). *Enterococcus* y *Candida spp.* colonizaron 5 enfermos, en sus heridas, de los que 4 eran osteomielitis contigua a partir de úlcera sacra. Esta situación no entorpeció la evolución, desapareciendo en posteriores controles.

La cirugía fue imprescindible, cuando estuvo indicada, para la consecución de la curación o mejoría. Se practicó en 20 enfermos evacuación del territorio infectado. En 10 hubo que retirar implante; 6 precisaron secuestrectomía; 5 consiguieron con el tratamiento reducir de forma con-

siderable la amputación, limitándose al área transmetatarsiana; 2 precisaron drenar absceso y 2 drenar hematoma. La duración del tratamiento osciló entre 30-60 días. La media de 31 enfermos tratados 30-40 días fue de 33,22 días. Si se incluyen hasta 46 días, la media de 44 enfermos fue 37,7 días, y con el total de los 50 enfermos, en tratamiento durante 30-60 días, la media fue 40,38 días. Sólo en 3 casos se describieron lesiones urticariformes, que nunca pudieron vincularse al empleo del antimicrobiano, el cual no se interrumpió, administrándose al enfermo un antihistamínico oral: clemastina (TAVEGIL[®], SANDOZ).

La valoración final fue de 40 curaciones (80%), 6 mejorías (12%) y recidivas (8%). Podemos considerar estos resultados como excelentes, teniendo en cuenta que todos nuestros enfermos planteaban graves problemas de manejo, al tratarse de infecciones sobre fracturas graves, territorios manipulados y/o isquémicos. Las mejorías ocurrieron en úlceras de pie y sacras, sin conseguir la curación al término de la valoración. Las recidivas ocurrieron en 2 úlceras sacras y 2 pies diabéticos, hecho que puede considerarse habitual en estas patologías. Es posible que el número de recidivas sea mayor con el paso del tiempo.

En el ensayo prospectivo y multicéntrico, elaborado por Gentry (8), se trataron 84 enfermos, con una media de edad de 50,9 años. La dosis media fue 7,45 g y la duración 27,2 días. Los aislamientos fueron 32 *S. aureus*, 12 *P. aeruginosa*, 29 *Enterobacteriaceae spp.*, 13 anaerobios. En 25, la infección fue polimicrobiana. La valoración final fue de 73 curaciones (86,9%), ninguna mejoría y 11 fracasos (13,1%). En su ensayo, sólo en 1 enfermo de 84 (1,1%) se recuperó un microorganismo resistente, durante la terapéutica, tratándose de *P. aeruginosa*.

De forma similar a la practicada por Gentry (8), en los casos en que identificábamos o sospechábamos microorganismos anaerobios no sensibles a cefotaxima, se asociaba un anaerobio: metronidazol, que no interfiriera en la valoración de cefotaxima.

En definitiva, puede considerarse a cefotaxima como un excelente tratamiento de la infección ósea por microorganismos sensibles, gramnegativos o facultativos, dado su espectro y sensibilidad, eficacia en el hueso infectado y excelente tolerancia.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS EN EL PIE DEL DIABÉTICO CON CEFTRIAJONA

Sus niveles en suero son similares con administración IV o IM, lo que permite poder cumplir un tratamiento extrahospitalario. Su eliminación, tanto renal como hepática (54,75), le confiere mayor seguridad en enfermos renales o hepáticos, pero sin embargo son mayores las diarreas atribuidas a este producto que a otras cefalosporinas. Su buena penetración en hueso (54,59,76) y la experiencia existente, tanto en infecciones estafilocócicas como por bacilos gramnegativos aerobios o facultativos, solos o asociados a otros microorganismos, nos permitió ensayar su utilidad en osteomielitis (38,77-81). Elegimos el pie del diabético por la ventaja farmacocinética del producto, que nos permitía tratar tan "tópida" lesión en un ambiente extrahospitalario, mediante su administración IM, una vez que cumpliera un período hospitalario, en el que se trataba de precisar el diagnóstico de osteomielitis bajo úlcera en ambiente isquémico (osteomielitis contigua-isquémica) (42).

Antes del desarrollo de la insulina, la mayor parte de los diabéticos morían sin haber necesitado ningún tipo de cirugía. En los años 30, con la introducción de la insulina, la mortalidad de los diabéticos sometidos a amputación se mantenía en un 50%. Con la llegada de los antibióticos en los años 40, la tasa de mortalidad descendió al 33% y ha continuado bajando hasta la actual, inferior al 10% (81).

Las infecciones en los pies del diabético son más graves y refractarias al tratamiento que las ocurridas en otros pacientes, incluso isquémicos, lo que origina prolongadas y frecuentes hospitalizaciones. Estos enfermos constituyen pues una carga financiera que, o bien es individual o repercute considerablemente en el hospital y qué duda cabe, en los presupuestos globales de la sanidad. Necesitan una difícil y larga atención que es multiasistencial, incluyendo diabetólogo o endocrinólogo, cirujano vascular, traumatólogo, neurólogo, cirujano plástico e infectólogo, entre otros.

En las lesiones en los pies del diabético se entremezclan factores higiénicos y sociales, con otros neurológicos, vasculares, sépticos e in-

munitarios (82). El principal factor que distingue los pies diabéticos de los no diabéticos es la presencia de neuropatía (83,84), cuya incidencia alcanza el 10% de las diabetes de larga duración (81). Puede ser sensorial, motora o autónoma. Con su desarrollo, surgen desequilibrios entre los músculos flexores y extensores, lo que origina una deformidad "en garra" de los dedos y el descenso de las cabezas de los metatarsianos, exponiendo éstas a traumatismos directos (81). Todo esto, unido a la pérdida de masa muscular, provocan un aumento de presión en determinadas zonas de apoyo, apareciendo durezas cutáneas e impactándose los dedos en garra en el zapato. Cuando esto se combina con posible ausencia de sensibilidad, es fácil que con el *stress* repetido se desarrollen lesiones ulcerosas o perforantes (85,86).

Probablemente, la complicación más grave y habitual del diabético sea la vasculopatía (81), que puede presentarse como micro y/o macroangiopatía, describiéndose, en general como "enfermedad de pequeños vasos". La enfermedad oclusiva arteriolar descrita en la diabetes, que puede causar lesiones isquémicas con la presencia de pulsos medios normales, no ha sido confirmada ni por microscopía ni por estudios vasculares o fisiológicos (87,88). También parece existir una proliferación endotelial en las pequeñas ramas arteriolas (88). Lo más probable es que exista un engrosamiento en el espesor de las membranas basales, aún por demostrar (88). Aunque no haya enfermedad microvascular oclusiva, es fácil que anomalías funcionales capilares estén presentes, permitiendo la extravasación de albúmina, y aumento de los receptores para la insulina (88).

La inmunidad humoral de los diabéticos puede ser normal, situándose la alteración de los mecanismos de defensa a nivel celular, existiendo anomalías en la función leucocitaria (89), habiéndose demostrado en estos enfermos alteraciones en la fagocitosis y en la función bactericida intracelular (90,91).

Una vez conocida las causas de la úlcera, el paso siguiente sería precisar

si bajo ella existe osteomielitis (92), mediante técnicas isotópicas, sobre todo rastreo óseo con Tc-99 m MDP en 3 fases y leucocitos marcados con In-111 (92,93), que nos diferencian la infección ósea de la de partes blandas. La radiografía es confusa al haber imágenes similares a las infecciosas, pero relacionadas con la neuropatía, la vasculopatía o la metabulopatía (94).

El diagnóstico microbiológico se hace por legrado del fondo de la úlcera, después de remover y desbridar los tejidos necrosados y eliminar la supuración existente en la cavidad (20). Si es posible, se obtendrá una muestra de tejido óseo (20,92). En ocasiones, la presencia de bullas o abscesos nos permitirán su punción (95). La infección será habitualmente polimicrobiana (20,31,95,96), siendo aconsejable, por la alta participación de microorganismos anaerobios, el empleo de antibióticos que los cubran (20,32,95), considerando autores como Bradsher et al. (80), que su utilización es "prudente".

Con el conocimiento de las causas de la úlcera, del diagnóstico de osteomielitis y del microbiológico cierto (97), debemos sentirnos capacitados para, una vez resueltos los problemas vasculares, tratar de encontrar la solución con un tratamiento médico (81,98-100), que si es acertado puede ser resolutivo, permitiéndonos incluso la reconstrucción del tejido.

Desarrollamos un ensayo clínico en 30 enfermos diabéticos, con compromiso circulatorio periférico y necrosis en pie (grado IV La Fontaine), con ceftriaxona y aislamientos aerobios o facultativos sensibles a este antimicrobiano. Se trataba de 16 varones y 14 hembras, con edades comprendidas entre 45-82 años (media = 67). En su mayoría padecían diabetes tipo I, habiendo sólo 6 con diabetes tipo II. En 5 enfermos se confirmó una neuropatía motora, con deformidad de su extremidad. Trastornos de la sensibilidad estaban presentes en la totalidad de los enfermos. También eran evidentes alteraciones en el sistema autónomo, con falta de sudoración y sequedad de la piel. En 4 enfermos (13,3%) se comprobó estenosis distal a poplitea. Todas las osteomielitis se clasificaron como contiguas, dado que el foco de lesión se originaba a partir de una úlcera de partes blandas, o isquémicas, por el referido compromiso vascular. En nuestros enfermos se realizó la toma para estudio microbiológico, siempre tras limpieza de la úlcera,

mediante legrado, obteniéndose en 18 ocasiones un solo microorganismo, siendo en 12 la infección polimicrobiana. Existía un alto predominio de bacilos gramnegativos. En 2 ocasiones, *S. aureus* fue el único aislamiento. *B. fragilis* se obtuvo en 8 ocasiones. La sensibilidad, excepto para *B. fragilis* fue aceptable.

El tratamiento se desarrolló en una fase hospitalaria, no superior a 4 semanas vía IV, y otra extrahospitalaria, durante un máximo de otras 4 semanas, vía IM. En los casos de aislamientos de *B. fragilis*, así como en los que la clínica lo hiciese sospechar, asociamos metronidazol a razón de 25 mg/kg peso/día en 3 dosis. Durante el tratamiento y entre la 1.^a-3.^a semana, se identificaron en herida colonizaciones por *Enterococcus*, *Candida spp.* y *S. aureus*, éste último sensible a ceftriaxona, que desaparecieron durante el tratamiento con limpieza de la herida. Los efectos secundarios se limitaron a dolor en la administración IM. Se consiguió limitar la amputación en 7 al área transmetatarsiana, y en 8 enfermos se reconstruyó su lesión con injerto que prendió adecuadamente. La valoración final fue de 27 curaciones y 3 mejorías.

Pensamos que, dado el beneficio que representa para el enfermo y para el hospital el tratar a estos pacientes tras un paso por este último, en su domicilio, y considerando las ventajas farmacocinéticas de ceftriaxona que nos permiten una sola dosis diaria, su utilización nos parece de considerable atractivo, confirmándose con el número de éxitos alcanzados. Debe conocerse la posibilidad de recaídas dada su patología de base y la deficiente higiene a veces mantenida, recomendándosele (81): no fumar, inspección de los pies, lavándose los y secándose los cuidadosamente a diario, evitar las temperaturas extremas, no utilizar agentes químicos para quitarse los callos, inspeccionar todos los días el interior del calzado, usar medias o calcetines que ajusten bien, no usar ligas, utilizar calzado cómodo y no llevarlo sin media o calcetines, no ponerse sandalias con tiras entre los dedos, no andar descalzo, cortarse las uñas perpendicularmente a los bordes, pulir los callos, seguir las instrucciones especiales que haya dado el médico o podólogo, consultar al médico con regularidad y asegurarse que los pies son objeto de examen en cada visita, e informar siempre al podólogo de que se padece diabetes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—WALDVOGEL, F.A.; MEDOFF, G.; SWARTZ, M.N.: "Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects". (First of three parts). *N. Engl. J. Med.*, 1970. 282:198-206.
- 2.—WALDVOGEL, F.A.; MEDOFF, G.; SWARTZ, M.N.: "Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects". (Second of three parts). *N. Engl. J. Med.*, 1970. 282:260-266.
- 3.—WALDVOGEL, F.A.; MEDOFF, G.; SWARTZ, M.N.: "Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects". (Third of three parts). *N. Engl. J. Med.*, 1970. 282:316-322.
- 4.—WALDVOGEL, F.A.; VASEY, H.: "Osteomyelitis: the past decade". *N. Engl. J. Med.*, 1980. 303:360-370.
- 5.—NORDEN, C.W.: "Osteomyelitis. En: MANDELL G.L., DOUGLAS R.G., BENNETT J. Principles and Practice of Infectious Diseases". John Wiley and Sons. New York. 1985. Second edition. 704-711.
- 6.—DICKIE, A.S.: "Current Concepts in the Management of Infectious in Bones and Joints". *Drugs*, 1986: 32:458-475.
- 7.—GENTRY, L.O.: "Approach to the patient with chronic osteomyelitis. En: REMINGTON J.C., SWARTZ M.N. Current Clinical Topics in Infectious Diseases 8". McGraw-Hill Book Company. New York. 1987. 62-63.
- 8.—GENTRY, L.O.: "Osteomyelitis: options for diagnosis and management". *J. Antimicrob. Chemother.* 1988. 21 (Suppl. C): 115-128.
- 9.—HOLZMAN, R.S.; BISHKO, F.: "Osteomyelitis in Heroin Addicts". *Ann. Inter. Med.*, 1971. 75:693-696.
- 10.—LEONARD, A.; COMTY, C.M.; SHAPIRO, F.L.; RAJ, L.: "Osteomyelitis in Hemodialysis Patients". *Ann. Inter. Med.*, 1973. 78:651-658.
- 11.—CHANDRASEKAR, P.H.; NARULA, A.P.: "Bone and Joint Infections in Intravenous Drug Abusers". *Rev. Infect. Dis.*, 1986. 8:904-911.
- 12.—PAYA, C.V.; WILSON, W.R.; FITZGERALD, Jr. R.H.: "Management of infection in total knee replacement. En: REMINGTON J.S., SWARTZ M.N. Current Clinical Topics in Infectious Diseases 9". McGraw-Hill Book Company. New York, 1988. 222-240.
- 13.—WILBER, R.B.: "Beta-lactam therapy of Osteomyelitis and Septic Arthritis". *Scand. J. Infect. Dis.*, 1984. (Suppl.), 42:155-168.
- 14.—GUERRERO, A.: "Estudio etiológico de las osteomielitis bacterianas". *Enf. Infec. y Microbiol. Clin.*, 1987. 5:517-520.
- 15.—GRISTINA, A.G.; BARTH, E.; WEBB, L.X.: "Microbial Adhesion and the Pathogenesis of Biomatrical-Centered Infections. En: GUSTILO R.B. Orthopaedic Infection". Saunders Company. Philadelphia. 1989. 3-25.
- 16.—ARCHER, G.L.: "Staphylococcus epidermidis: the organism, its diseases and treatment. En: REMINGTON J.S., SWARTZ M.N. Current Clinical Topics in Infectious Diseases 5. 1984. 25-48.
- 17.—GUERRERO, A.: "Osteomielitis. Introducción". *Enf. Infec. y Microbiol. Clin.*, 1987. 5:513.
- 18.—WALDVOGEL, F.A.: "Acute Osteomyelitis. En: SCHLOSSBERG D. Orthopedic Infection". Springer-Verlag. New York. 1988. 1-8.
- 19.—SUGARMAN, B.; HAWES, S.; MUSER, D.M.; KLIMA, M.; YOUNG, E.J.; PIRCHER, F.: "Osteomyelitis Beneath Pressure Sores". *Arch. Inter. Med.*, 1983. 143:683-688.
- 20.—SAPICO, F.L.; WITTE, J.L.; CANAWATI, H.N.; MONTGOMERIE, J.Z.; BESSMAN, A.N.: "The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features". *Rev. Infect. Dis.*, 1984. 6 (Suppl. 1): S 171-S 176.
- 21.—GENTRY, L.O.: "Role for Newer Beta-Lactam Antibiotics in Treatment of Osteomyelitis". *Am. J. Med.*, 1985. 78 (Suppl. 6A):134-139.
- 22.—BRAUN, T.I.; LORBER, B.: "Chronic Osteomyelitis. En: SCHLOSSBERG D. Orthopedic Infection". Springer-Verlag. New York. 1988. 9-20.
- 23.—DUBEY, L.; KRASINSKI, K.; HERNANZ-CHULMAN, M.: "Osteomyelitis secondary to trauma or infected contiguous soft tissue". *Pediatr. Infect. Dis.*, 1988. 7:26-34.
- 24.—WIESSEMAN, G.J.; WOOD, V.E.; KROLL, L.L.: "Pseudomonas Vertebral Osteomyelitis in Heroin Addicts". *J. Bone and Joint Surg.*, 1973. 55 A:1416-1424.
- 25.—BRAND, R.A.; HOWARD, B.: "Pseudomonas Osteomyelitis following Puncture Wounds in Children". *J. Bone and Joint Surg.*, 1974. 56 A:1637-1642.
- 26.—FITZGERALD, R.H.; COWAN, J.D.: "Puncture wounds of the foot". *Orthop. Clin. North. Am.*, 1975. 6:965-972.
- 27.—WALD, E.R.: "Risk Factors for Osteomyelitis". *Am. J. Med.*, 1985. 78 (Suppl. 6B):206-212.
- 28.—BAMBERGER, D.M.; DAUS, G.P.; GERDING, D.N.: "Osteomyelitis in the Feet of Diabetic Patients". *Am. J. Med.*, 1987. 83:653-660.
- 29.—LITTLE, J.R.; KOBAYASHI, G.S.: "Infection of the Diabetic Foot. En: LEVIN M.E., O'NEAL L.W. The Diabetic Foot". *The C.V. Mosby Company*. St. Louis, 1988. 104-118.
- 30.—BODEY, G.P.; BOLIVAR, R.; FAINSTEIN, V.; JADEJA, L.: "Infections caused by Pseudomonas aeruginosa". *Rev. Infect. Dis.*, 1983. 5:279-313.
- 31.—LOUIE, T.J.; BARTLETT, J.G.; TALLY, F.P.; GORBACH, S.L.: "Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers". *Ann. Inter. Med.*, 1976. 85:461-463.
- 32.—RAFF, M.J.; MELO, J.C.: "Aerobic osteomyelitis". *Medicine*, 1978. 57:83-103.
- 33.—LEWIS, R.P.; SUTTER, V.L.; FINEGOLD, S.M.: "Bone infections involving anaerobic bacteria". *Medicine*, 1978. 57:279-305.
- 34.—NAKATA, M.M.; LEWIS, R.P.: "Anaerobic Bacteria in Bone and Joint Infections". *Rev. Infect. Dis.*, 1984. 6 (Suppl. 1): S 165-S 170.
- 35.—TEMPLETON III, W.C.; WAWRUKIEWICZ, A.; MELO, J.C.; SCHILLER, M.G.; RAFF, M.J.: "Anaerobic Osteomyelitis of Long Bones". *Rev. Infect. Dis.*, 1983. 5:692-712.
- 36.—HALL, B.B.; FITZGERALD, Jr. R.H.; ROSENBLATT, J.E.: "Anaerobic Osteomyelitis". *J. Bone and Joint Surg.*, 1983. 65 A:30-35.
- 37.—PICHICHERO, M.E.; FRIESEN, H.A.: "Polymicrobial Osteomyelitis: Report of Three Cases and Review of the Literature". *Rev. Infect. Dis.*, 1982. 4:86-96.
- 38.—MOGABGAB, W.J.; HADDAD, R.J.; LONGNECHER, S.L.; BUCHANAN, T.C.; JOHNSTON, R.; MACY, T.I.; BERNARD, T.; FLOYD, I.: "Third generation beta-lactam antibiotics for treatment of orthopedic infections". *Clinical Therapeutics*, 1982. 5:21-43.
- 39.—GENTRY, L.O.: "Treatment of Skin, Skin Structure, Bone and Joint Infections with Cefazidime". *Am. J. Med.*, 1985. 79 (Suppl. 2A):67-74.
- 40.—GOMIS, M.; HERRANZ, A.; BALCABAO, P.I.; MORENO, F.; SANCHEZ, S.; PASTOR, J.: "Cefazidima en el tratamiento de osteomielitis". *Rev. Esp. Microbiol. Clin.*, 1986. 1:303-310.
- 41.—GOMIS, M.; PRIETO, J.; HERRANZ, A.; APARICIO, P.; MINGUEZ, F.: "Comparative study on ceftriaxone and other third generation cephalosporines vs. microorganisms "producing" foot infection in diabetic patients". International Congress for Infectious Diseases. 1988. Rio de Janeiro (Brasil). Abstract book 439. p. 33.
- 42.—GOMIS, M.; PASTOR, J.; HERRANZ, A.; APARICIO, P.; FE A.; ALGUACIL, R.: "Ceftriaxone in foot infections in diabetic patients". International Congress for Infectious Diseases, 1988. Rio de Janeiro (Brasil). Abstract book 441. p. 98.
- 43.—GOMIS, M.; HERRANZ, A.; FOLLOY, J.L.; MENENDEZ, M.A.; FERNANDEZ, V.; PASTOR, J.: "Cefalosporinas de tercera generación en la osteomielitis". I Congreso Iberoamericano de Medicina Interna. 1988. Alicante (España). *Anales de Medicina Interna*, 1988 (Suppl. III): 71.
- 44.—GOMIS, M.; HERRANZ, A.; APARICIO, P.; FILLOY, J.L.; PASTOR, J.: "Cefotaxime in the treatment of chronic osteomyelitis caused by Gram-negative bacilli". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990. 26 (Suppl A): 45-52.
- 45.—MAC GREGOR, R.R.; GENTRY, L.O.: "Imipenem/cilastatin in the Treatment of Osteomyelitis". *Am. J. Med.*, 1985. 78 (Suppl. 6A):100-103.
- 46.—DAVID, R.; BARRON, B.J.; MADWELL, J.E.: "Osteomyelitis. Acute and Chronic". *Radiol. Clin. North. Am.*, 1987. 25:1171-1201.
- 47.—RESNICK, D.; NIWAYAMA, G.: "Osteomyelitis, arthritis and soft tissue infection: The mechanism and situation. En: RESNICK D. and NIWAYAMA G. Diagnosis of bone and joint disorders". Saunders Company. Philadelphia. 1981. 2042-2129.
- 48.—CUNHA, B.A.: "Antibiotic in Orthopedic Infections. En: SCHLOSSBERG D. Orthopedic Infection". Springer-Verlag. New York. 1988. 156-174.
- 49.—WEINSTEIN, A.J.: "The cephalosporins: activity and clinical use". *Drugs*, 1980. 9:137-154.
- 50.—"Choice of cephalosporins". *Med. Lett.*, 1983. 25:57-60.
- 51.—NEU, H.C.: "The new beta-lactamase-stable cephalosporins". *Ann. Inter. Med.*, 1982. 97:408-419.
- 52.—KOSMIDIS, J.; STATHAKIS, C.H.; MANTOPOULOS, K.; POURIEZI, T.; PAPATHANASSIOU, B.; DAIKOS, G.K.: "Clinical pharmacology of cefotaxime including penetration into bile, sputum, bone and cerebrospinal fluid. Internat". Symposium on Cefotaxime. Geneva. 1980. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1980. 6 (Suppl. A):147-151.
- 53.—WITTMANN, D.H.; SCHASSAN, H.H.; SEIDEL, H.: "Bone concentrations for six new beta-lactam-antibiotics". 12 th International Congress of Chemotherapy. 1981. Florence (Italia). Abstracts book 410.
- 54.—PATEL, I.H.; CHEN, S.; PARSONNET, M.; MACKMAN, M.R.; BROOKS, M.A.; KONIKOFF, J.; KAPLAN, S.A.: "Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans". *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1982. 21:957-962.
- 55.—"Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.". Claforan R. Clinical and Laboratory experience an update. 1982.
- 56.—WITTMANN, D.H.; SCHASSAN, H.H.: "Pharmacokinetic studies and results of a clinical trial with cefotaxime (HR 756)". 19 th Interscience Congress Antimicrobial Agents Chemotherapy. 1979. Boston. Abst. 12.
- 57.—HARDING, S.M.; MONRO, A.J.; THORNTON, J.E.; AYRTON, J.; HOGG, M.I.J.: "The comparative pharmacokinetics of cefazidime and cefotaxime in healthy volunteers". *J. Antimicrob. Chemother.* 1981. 8 (Suppl. B):263-272.
- 58.—WITTMANN, D.H.; SCHASSAN, H.H.; KOHLER, F.; SEIBERT, W.: "Pharmacokinetic studies of cefazidime on serum, bone, bile, tissue fluid, and peritoneal fluid". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1981. 8 (Suppl. B):293-297.
- 59.—WITTMANN, D.H.; RANDEL, G.; SAUL, T.H.; FOCK, R.; LAUFS, R.: "Serumkinetic und Knochenkonzentration von Ceftriaxon beim älteren Menschen. En: DETTLI L. Ceftriaxon (Rocephin®): ein neues parenteral Cephalosporin". Bale, Grenzsch. Editions "Roche". 1982. 191-204.
- 60.—DUTOY, J.P.; WAUTERS, G.: "The treatment of bone infections with cefazidime". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1983. 12 (Suppl. A): 229-233.
- 61.—DE BASTIANI, G.; NOGARIN, L.; PASSARELLA, E.: "Il cefazidime nel trattamento delle osteomieliti e osteoartriti". *Progressi in Chemioterapia*. 1983. 3 (Suppl. G):209-212.
- 62.—FLANDRY, F.C.; GREEN, G.; SEAGO, R.; HADDAD, R.J.; POLLOCK, B.; HOLMES, B.; BEVILLE, R.; MOGABGAB, W.J.: "Cefazidime as single-entity therapy for osteomyelitis and infectious of skin and skin structures". *Current Therapeutic Research*, 1985. 37:1014-1029.
- 63.—FORSGREIN, A.: "The immunosuppressive effect of cephalosporins and cephalotin-gentamicin combination". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1981. 8 (Suppl. B): 183-186.
- 64.—CAPEL-EDWARDS, K.; PRATT, D.A.H.: "Renal tolerance of cefazidime in animals". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1981. 8 (Suppl. B):241-245.
- 65.—MONDORF, A.W.; HEYNOLD, F.T.; SCHERBERICH, J.E.; HESS, H.; SCHOEPEPE, W.: "Assessment of the Nephrotoxic potential of cefazidime/tobramycin combination in volunteers". *Infection*, 1983. 11 (Suppl. 1):S 57-S 61.
- 66.—FOORD, R.D.: "Cefazidime: aspects of efficacy and tolerance". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1983. 12 (Suppl. A):339-403.
- 67.—GOMIS, M.: "Otras indicaciones clínicas del metronidazol". Symposium metronidazol. 25 años en España. Segovia, 1985. Libro de comunicaciones. 61-72.
- 68.—WITTMANN, D.H.; SCHASSAN, R.H.: "Bone concentrations of Six New Beta-Lactam Antibiotics". Current Chemotherapy and Immunotherapy. Proceedings of the 12 th International Congress of Chemotherapy. 1981. Florencia (Italia), 1982. 1:628-630.

- 69.—LEFROCK, J.; MADER, J.; SMITH, B.; CARR, B.: "Bone and Joint Infections Caused by Gram-Positive Bacteria: Treatment with Cefotaxime". *Infection*, 1985. 13 (Suppl. 1):S 51-S 55.
- 70.—LEFROCK, J.L.; CARR, B.: "Clinical Experience with Cefotaxime in the Treatment of Serious Bone and Joint Infections". *Rev. Infect. Dis.*, 1982. 4 (Suppl.):S 465-S 471.
- 71.—MADER, J.T.; LEFROCK, J.L.; HYAMS, K.C.; MOLAVI, A.; REINARZ, A.: "Cefotaxime Therapy for Patients with Osteomyelitis and Septic Arthritis". *Rev. Infect. Dis.*, 1982. 4 (Suppl.):S 472-S 480.
- 72.—MADER, J.T.; REINARZ, J.A.; LEFROCK, J.L.: "Cefotaxime Treatment in Patients with Osteomyelitis and Septic Arthritis: A Multicenter Study". *Clinical Therapeutics*, 1982. 5 (Suppl. A):10-18.
- 73.—BECKURTS, T.; KETTERL, R.; STUBINGER, B.; CLAUDI, B.: "Antibiotic therapy in the treatment of staphylococcal bone and joint infections". 15th International Congress of Chemotherapy, 1987. Estambul (Turquía). Abstracts book 356. p. 165.
- 74.—DUTOY, J.P.; WAUTERS, G.: "The treatment of bone and joint infections with cefotaxime". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1980. 6 (Suppl. A):275.
- 75.—STOECKEL, K.; McNAMARA, P.J.; BRANDT, R.; PLOZ- ZANOTTENBROCK, H.; ZIEGLER, W.R.: "Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981. 29:650-657.
- 76.—SAUL, T.; WITTMANN, D.H.; FOCK, R.; LAUFS, R.: "Serum, bone and tissue fluid concentrations of ceftriaxone". En: SPITZY K.H., KARRER, K. (Eds.), *Ceftriaxone*. Part 100. PS 4.2/3 of the Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy, 1983. Viena.
- 77.—ERON, L.; GOLDENBERG, R.I.; PORETZ, D.M.: "Combined ceftriaxone and surgical therapy of osteomyelitis in hospital and outpatient settings". *Am. J. Surg.* 1984. 148:1-4.
- 78.—ERON, L.; GOLDERNBERG, R.; PORETZ, D.: "Ceftriaxone therapy of bone soft tissue and sinus infections in the outpatient clinic". 17th International Congress of Internal. *Medicine*. octubre 1984. Kyoto (Japón). Abstr. p. 350.
- 79.—ERON, L.: "Prevention of infection following orthopedic surgery". En: SCHOENFELD H. (Ed.), *Prevention of Perioperative Infection*. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1985. 33:140-164.
- 80.—BRADSHAW, JR. R.W.; SNOW, R.M.: "Ceftriaxone Treatment of Skin and Soft Tissue Infections in a Once Daily Regimen". *Am. J. Med.*, 1984. 77 (Suppl. 4C):63-67.
- 81.—LEFROCK, J.E.; JOSEPH, W.S.: "Infección de las extremidades inferiores en los diabéticos. Highlights from: Infections in Surgery. Prevención de las complicaciones en la práctica quirúrgica". 1986. 3:16-24.
- 82.—DELBRIDGE, L.; APPLEBERG, M.; REEVE, T.S.: "Factors associated with development of foot lesions in the diabetic". *Surgery*, 1983. 93:78-82.
- 83.—SUNDKVIST, G.; ALMER, L.O.; LILJA, B.O.: "Autonomic Neuropathy and Toe Circulation". *Acta Med. Scand.*, 1986. 219:305-308.
- 84.—HARATI, Y.: "Diabetic Peripheral Neuropathies". *Ann. Inter. Med.*, 1987. 107:546-559.
- 85.—BRAND, P.W.: "Repetitive stress in the development of Diabetic Foot Ulcers". En: LEVIN M.E., O'NEAL L.W. *The diabetic foot*. The C.C. Mosby Company, St. Louis. 1988. 83-90.
- 86.—THOMPSON, D.E.: "The effects of mechanical stress on soft tissue". En: LEVIN M.E., O'NEAL L.W. *The diabetic foot*. The C.V. Mosby Company, St. Louis. 1988. 91-103.
- 87.—LOGERFO, F.W.; COFFMAN, J.D.: "Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes". *N. Engl. J. Med.*, 1984. 311:1615-1619.
- 88.—ZATZ, R.; BRENNER, B.M.: "Pathogenesis of diabetic Microangiopathy". *Am. J. Med.*, 1986. 80:443-453.
- 89.—VALERIUS, N.H.; EFF, C.; HANSEN, N.E.; KARLE, H.; NERUP, J.; SOEBERG, B.; SORENSEN, S.F.: "Neutrophil and Lymphocyte Function in Patients with Diabetes Mellitus". *Acta Med. Scand.*, 1982. 211:463-467.
- 90.—BADDADA, J.O.; ROOT, R.K.; BILGER, R.J.: "Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes". *Diabetes*, 1974. 23:9-15.
- 91.—RAYFIELD, E.J.; AULT, M.J.; KEUSCH, G.T.; BROTHERS, M.J.; NECHEMIAS, CH.; SMITH, H.: "Infection and Diabetes: The Care for Glucose Control". *Am. J. Med.*, 1982. 72:439-450.
- 92.—WHEAT, J.: "Diagnostic Strategies in Osteomyelitis". *Am. J. Med.*, 1985. 78 (Suppl. 6B):218-224.
- 93.—MAURER, A.H.; MILLMOND, S.H.; KNIGHT, L.C.; MESGARZADEH, M.; SIEGEL, J.A.; SHUMAN, Ch.R.; ADLER, L.P.; GRENNE, G.S.; MALMUD, L.S.: "Infection in Diabetic Osteoarthropathy: Use of Indium-labeled Leukocytes for Diagnosis". *Radiology*, 1986. 161:221-225.
- 94.—NEWMAN, J.H.: "Non-Infective disease of the Diabetic Foot". *J. Bone and Joint Surg.*, 1981. 63 B:593-596.
- 95.—WHEAT, L.J.; ALLEN, S.D.; HENRY, M.; KERNEK, C.B.; SIDERS, J.A.; KUEBLER, T.; FINEBERG, N.; NORTON, J.: "Diabetic Foot Infections. Bacteriologic Analysis". *Arch. Inter. Med.*, 1986. 146:1935-1940.
- 96.—SAPICO, F.L.; CANAWATI, H.N.; WITTE, J.L.; MONTOGOMERIE, J.Z.; WAGNER, Jr. F.W.; BESSMAN, A.N.: "Quantitative Aerobic and Anaerobic Bacteriology of Infected Diabetic Feet". *J. Clin. Microbiol.*, 1980. 12:413-420.
- 97.—BAILEY, T.S.; YU H.M.; RAYFIELD, E.J.: "Patterns of Foot Examination in a Diabetes Clinic". *Am. J. Med.*, 1985. 78:371-374.
- 98.—DOWNS, D.M.; JACOBS, R.L.: "Treatment of Resistant Ulcers on the Plantar Surface of the Great Toe in Diabetics". *J. Bone and Joint Surg.*, 1982. 64 A:930-933.
- 99.—POLLARD, J.P.; Le QUESNE, L.P.: "Method of healing diabetic fore foot ulcers". *Br. Med. J.*, 1983. 286:436-437.
- 100.—GER, R.: "Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes". *Surg. Gynecol. and Obstetr.*, 1984. 158:213-215.