Med Int Mex 2009;25(6):481-526

Artículo de revisión

Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético

Guadalupe Castro,[1] Gabriela Liceaga,[2] Araceli Arrioja,[3] Juan Manuel Calleja,[4] Alejandro Espejel,[5] José Flores,[6] Teresa García,[7] Sergio Hernández,[8] Eduardo López Gavito,[9] Fermín Martínez de Jesús,[10] Francisco Jacobo Nettel,[11] Raúl Romero Cabello,[12] Juan Rosas,[13] Niels H Wacher,[14] Lilia Cote,[15] Rosa María Guzmán,[16] Eduardo Bladinieres,[17] Gustavo Márquez,[18] Edgar R Alvarez[19]

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones y úlceras del pie en los pacientes con diabetes son comunes, complejas y de alto costo. Son la principal causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. El tratamiento de esta complicación debe ser multidisciplinario, oportuno y eficaz, con el fin de reducir potencialmente la morbilidad relacionada con las infecciones, la necesidad de estancias hospitalarias prolongadas y las amputaciones. Por desgracia, la mayor parte de las veces la atención de estos pacientes es inadecuada, quizá debido a mal entendimiento de los enfoques diagnóstico y terapéutico; de ahí la necesidad de unificar criterios y la formación de una guía clínica que ayude a disminuir la morbilidad, el agotamiento psicológico y los costos financieros vinculados con las úlceras y las infecciones del pie diabético.
Método: se invitó a participar en la elaboración de la guía a 19 médicos especialistas procedentes de diversas instituciones, especialidades y estados de la República Mexicana. Los invitados se seleccionaron con base en criterios de experiencia en el tema y conocimiento de la metodología para el desarrollo de esta guía. Las recomendaciones se basaron en niveles de evidencia clínica, para que las mismas se apliquen en la población, llegando a conclusiones razonables.
Resultados: se realizaron las discusiones con los expertos en el tema para implantar la logística de la formación de la guía de recomendaciones. Los expertos definieron el alcance de la guía, los temas a evaluar y las preguntas relevantes a las que se debía dar respuesta.
Conclusiones: el tratamiento del pie diabético debe enfocarse, principalmente, a los mecanismos patogénicos desencadenantes y a la atención multidisciplinaria con pronóstico favorable. El esquema general de la terapéutica del pie diabético consiste en: control del estado metabólico y luego del tratamiento específico, dependiendo del grado de afectación clínica. Como medidas generales y de tratamiento preventivo debe enseñarse a los pacientes cómo cuidar los pies e inspeccionarlos continuamente. En relación con el control de los valores de glucosa sanguínea, se demuestra que existe una correlación estrecha entre la hiperglucemia y la aparición y gravedad de la neuropatía diabética acompañante del pie diabético, que forma parte de los factores de riesgo para úlceras en el pie.
Palabras clave: pie diabético, neuropatía diabética, dolor neuropático, angiopatía, osteoartropatía, úlcera.

ABSTRACT

Background:infections and ulcers in the foot of diabetic patients are commonplace, complex and costly. Furthermore, they are the primary cause of non-traumatic lower extremity amputation. The management of this complication must be multidisciplinary, timely and effective in order to reduce the potential morbidity related to infection, the need for extended hospital stays, and amputations.
Unfortunately, the care given to these patients is most often inadequate, possibly secondary to an incorrect understanding of the diagnostic and therapeutic approaches. Because of this there is a need to unify criteria and to develop a clinical guide which will be useful for the reduction of the medical morbidity, psychological exhaustion and financial costs associated with ulcers and infections of the diabetic foot.
Method: in total, 19 expert physicians from different institutions, specializations and States of the Mexican Republic were invited to participate in the development of the guide. The participants were chosen based on criteria such as their experience in the subject and their knowledge in the methodology for the development of the guide. Recommendations were based on levels of clinical evidence for their application within the population, and reasonable conclusions were reached.
Results: the experts held discussions on the topic in order to implement the logistics of the elaboration of the recommendation guide. The experts defined the scope of the guide, the topics to be covered and the relevant questions to be answered.
Conclusions: Treatment of the diabetic foot must focus primarily on the triggering pathogenic mechanisms and on a coordinated multidisciplinary effort in order to produce a favorable prognosis. It is possible to speak of a general framework in the therapeutic approach to the diabetic foot: first, control of the metabolic state, followed by specific treatment, depending on the severity of clinical involvement.
As a general measure and for preventive treatment, patients must be taught how to care for their feet and inspect them continuously. In reference to sugar-level values, there is evidence of a powerful association between hyperglycemia and the development and severity of the diabetic neuropathy which accompanies the diabetic foot, and which is one of the risk factors for the development of foot ulcers.
Key words: diabetic foot, diabetic neuropathy, neuropathic pain, angiopathy, osteoarthropathy, ulcer.

1. OBJETIVOS

- Proporcionar información actualizada relacionada con la prevalencia, incidencia, diagnóstico y tratamiento del paciente con pie diabético.
- Unificar los criterios que permitan establecer un diagnóstico oportuno, el tratamiento adecuado y racionalizar el uso de procedimientos diagnósticos y tratamientos, con objetivos dirigidos a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad
- El objetivo del documento final es ser transparente en relación con la bibliografía que sustenta el nivel de evidencia, las recomendaciones y el método usado para el desarrollo de las mismas, lo que permitirá que sea reproducible y que pueda aplicarse en cualquier institución hospitalaria.
- Para la elección de las recomendaciones no se tomaron en cuenta las consideraciones económicas (costo-efectividad) encontradas en estudios globales, porque las circunstancias de cada país pueden variar sustancialmente las condiciones de aplicabilidad.

2. ALCANCE

Las recomendaciones se agruparon en diferentes secciones de acuerdo con las condiciones específicas del grupo de enfermos a los que van dirigidas.

3. USUARIOS

Médicos, enfermeras y, en general, personal médico implicado en la atención de pacientes con pie diabético.

[1] Especialista en Medicina Interna, jefa del servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Mc Gregor del Instituto Mexicano del Seguro Social, profesora titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, UNAM, presidenta del Colegio de Medicina Interna de México.

[2] Especialista en Medicina Interna. Hospital Regional número 1 Gabriel Mancera, IMSS. Secretaria de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México.

[3] Especialista en Neurología. Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Jefe del Departamento de Programas de pre y posgrado, médico adscrito a la Clínica de Esclerosis múltiple (Dirección de Enseñanza).

[4] Especialista en Neurología. Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

[5] Médico cirujano vascular y angiólogo del Hospital General Regional número 1 Gabriel Mancera, IMSS. Coordinador de la especialidad. Consejo Mexicano de Angiología y Cirugía Vascular.

[6] Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Mc Gregor del Instituto Mexicano del Seguro Social. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México.

[7] Especialista en Medicina Interna. Departamento de Admisión Continua. Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México (Educación médica).

[8] Internista endocrinólogo. Médico adscrito al departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tesorero de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

[9] Médico ortopedista. Miembro de la Sociedad Mexicana de Ortopedia y del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología.

[10] Presidente fundador de la Asociacion Mexicana de Pie Diabético. Representante del International Working Group on the Diabetic Foot. Miembro titular de la Academia Mexicana de Cirugía.

[11] Médico Cirujano Vascular y Angiólogo. Presidente de la Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular.

[12] Médico Cirujano. Investigador (UNAM, Anáhuac). Especializado en Infectología Pediátrica, Hospital General de México. Profesor Titular del Departamento de Microbiología y Parasitología, UNAM.

[13] Médico Internista endocrinólogo. Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Miembro del Consejo de Medicina Interna de México. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

[14] Especialista en Medicina Interna. Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI y Coordinador del Programa Institucional de Diabetes, Instituto Mexicano del Seguro Social.

[15] Médico Cirujano General. Certificada por el Consejo Mexicano de Cirugía General y el Consejo Mexicano de Especialistas en Enfermedades de Colon y Recto. Profesora de Cirugía de la Facultad de Medicina de la UNAM y diplomados en Cirugía Laparoscópica, Hospital General de Zona número 8, IMSS. Coordinadora de Programas Médicos de la Coordinación de Atención Médica del IMSS. Segunda Secretaria de la Asociación Mexicana de Cirugía General y del Colegio de Posgraduados en Cirugía General.

[16] Cirujano General. Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General, de la Asociación Mexicana de Pie Diabético y de la Asociación Mexicana para el Cuidado Integral y Cicatrización de Heridas.

[17] Médico Internista. Miembro De la Asociación Mexicana de Pie Diabético.

[18] Médico Internista. Miembro de la Asociación Mexicana de Pie Diabético.

Correspondencia: Dra. Guadalupe Castro Martínez; Insurgentes Sur 569 6° piso, Col. Nápoles, México, 03810, DF.
Correo electrónico: diabetesdos@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Castro G y col. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. Med Int Mex 2009;25(6):481-526.
La versión completa de este artículo también está disponible en **www.nietoeditores.com.mx**

4. CONFORMACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Se invitó a participar en la elaboración de la guía a 19 médicos especialistas procedentes de diversas instituciones, especialidades y estados de la República Mexicana. Los invitados se escogieron con base en su experiencia en el tema y conocimiento de la metodología para el desarrollo de la guía. Las recomendaciones se basaron en los niveles de evidencia clínica que permitieran su aplicación en la población, y que las conclusiones fueran aplicables.

5. DESARROLLO

Los expertos discutieron el tema hasta permitir implantar la logística para la conformación de la guía de recomendaciones. Los expertos definieron el alcance de ésta, los temas a evaluar y las preguntas relevantes a las que se debía dar respuesta.

El objetivo primario fue revisar detalladamente el tema, discutirlo y formar un criterio de atención uniforme actualizado en las diferentes instituciones mexicanas.

Se revisó la bibliografía que claramente consignaba sus niveles de evidencia. Las recomendaciones fueron aprobadas, avaladas y censuradas por el Grupo de Trabajo y no por otra institución, se procuró en todo momento un comportamiento ético (que evitó influencias comerciales) con base en el criterio de los participantes, sin sesgos en sus recomendaciones.

6. EXCLUSIÓN

Se excluyó de estas recomendaciones a los niños, adolescentes y mujeres embarazadas.

7. EXONERACIÓN

Estas recomendaciones son sólo una herramienta útil para mejorar las decisiones médicas. Deben considerarse tomando en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias y el derecho de decisión de los pacientes y la disponibilidad de los medios locales.

Los nuevos resultados de la investigación clínica aportan evidencias actualizadas que pueden hacer necesario cambiar la práctica común, incluso antes de que esta guía sea actualizada.

8. JUSTIFICACIÓN Y EVIDENCIA

En América Latina existe la necesidad de desarrollar y difundir lineamientos y guías acerca de diversos aspectos de la medicina debido a la gran disparidad de criterios o bien, a la simple desinformación, que propician conductas diagnósticas y de tratamiento distintas en cada institución, hospital, servicio e, incluso, médico.

Esta falta de uniformidad impide obtener datos epidemiológicos, desarrollar investigación clínica coherente, planificar los recursos de manera óptima y cumplir con el propósito más importante: disminuir la morbilidad y mortalidad en los hospitales.

El elevado consumo de recursos que supone en la actualidad el tratamiento del pie diabético, la ausencia de instrumentos ajustados a la realidad de México y la falta de estudios integrativos publicados en español justifican, sin duda, la realización de esta guía.

Si bien se desconocen los datos exactos de México, la mayor uniformidad de criterios entre las especialidades implicadas en su prevención, diagnóstico y tratamiento, aclarará el panorama de esta enfermedad y contribuirá al abordaje más racional e interdisciplinario. Esta opción de mejora en la atención salvará vidas, mejorará la calidad de vida de los pacientes, ahorrará recursos y elevará el nivel de conocimientos de esta enfermedad tan frecuente.

Lo anterior es justificación suficiente para el esfuerzo dirigido por el Colegio de Medicina Interna de México para desarrollar estas recomendaciones con una metodología de diversos equipos de trabajo. Estos equipos, reunidos en una sesión de trabajo plenario, llegaron a un acuerdo para realizar una guía que uniforme el manejo del pie diabético.

Se tomaron como base de referencia para las recomendaciones y niveles de evidencia según las normas de la US Preventive Services Task Force (USPSTF).

Jerarquía de los estudios por tipo de diseño

Nivel de evidencia	*Tipo de estudio*
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.
II-1	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.
II-2	Estudio de cohortes o de casos-controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

Establecimiento de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	*Beneficio neto sustancial*	*Beneficio neto moderado*	*Beneficio neto pequeño*	*Beneficio neto nulo o negativo*
Buena	A	B	C	D
Moderada	E	B	C	D
Mala	E	E	E	E

Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz, y los beneficios superan ampliamente los perjuicios).
B	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, y los beneficios superan a los perjuicios).
C	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
D	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).
E	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el equilibrio entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

Epidemiología

La diabetes mellitus es una de las más comunes e importantes enfermedades metabólicas que afecta de 2 a 5% de la población en Europa, aproximadamente de 5 a 10% de la población en Estados Unidos y a 20% en algunas otras partes del mundo.[1] Entre sus complicaciones evolutivas figuran como las más importantes, junto con la nefropatía y la retinopatía diabética, la ulceración o infección del pie, o ambas.[2]

Alrededor de 15% de los pacientes diabéticos tendrá, en el transcurso de la enfermedad, úlceras en las extremidades inferiores, de entre las cuales de 7 a 20% requerirán posteriormente amputación de la extremidad. La úlcera diabética de las extremidades inferiores constituirá, en 85% de los casos, el precursor a la amputación en los pacientes diabéticos. La incidencia de úlcera de pie diabético (UPD) es de 1 a 4% y la prevalencia entre 5.3 y 10.5%.

Afecta con mayor frecuencia a individuos entre 45 y 65 años, con una mortalidad perioperatoria de 6% y posoperatoria hasta de 50% a los tres años, por causas cardiovasculares secundarias a macro y microangiopatía, pronóstico aún peor en pacientes de edad avanzada y coexistencia de nefropatía diabética e insuficiencia arterial periférica. Una vez que se ha padecido una amputación secundaria a úlcera de pie diabético existe el riesgo de 50% de amputación contralateral en los próximos 2 a 5 años.[3]

Aproximadamente 20% de los ingresos hospitalarios de pacientes diabéticos se relacionan con problemas del pie. El pie diabético representa la principal causa de amputaciones de extremidades pélvicas, ya que la tasa de amputación es 17 a 40 veces más alta en pacientes diabéticos que en no diabéticos.[3]

INTRODUCCIÓN

Las infecciones y úlceras del pie en los pacientes con diabetes son comunes, complejas y de alto costo. Además, son la principal causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. El manejo de estas complicaciones debe ser multidisciplinario, oportuno y eficaz, con el fin de reducir potencialmente la morbilidad relacionada con las infecciones, la necesidad de una larga estancia hospitalaria y las amputaciones. Desafortunadamente, el manejo en estos pacientes es inadecuado en la mayoría de las veces, tal vez secundario a un mal entendimiento de los enfoques diagnóstico y terapéutico; de aquí la necesidad de unificar criterios y la elaboración de una guía clínica que contribuya a disminuir la morbilidad médica, el agotamiento psicológico y los costos financieros asociados con las úlceras y las infecciones del pie diabético.

Definición de pie diabético

Síndrome clínico y complicación crónica grave de la diabetes mellitus, de etiología multifactorial, ocasionada y exacerbada por neuropatía sensitivo-motora, angiopatía, edema y afectación de la inmunidad, que condiciona infección, ulceración y gangrena de las extremidades inferiores, cuyo principal desenlace es la necesidad de hospitalización o cirugía mutilante capaz de incapacitar parcial o definitivamente al paciente.

La Organización Mundial de la Salud define al pie diabético como la infección, ulceración y destrucción de

tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica.[4,5] Es una complicación crónica de la diabetes mellitus, la cual puede mutilar al paciente, ocasionarle la muerte, incapacidad temporal o definitiva, y que por su evolución prolongada representa un alto costo en su tratamiento.[6]

El último consenso del Internacional Working Group on the Diabetic Foot de mayo de 2007 en Holanda, definió al pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie asociadas con neuropatía o enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores de los pacientes con diabetes.[7]

Al definirlo como un padecimiento multifactorial, su atención integral se debe proporcionar en clínicas dedicadas a evitar las secuelas de la diabetes en el pie, detectar a tiempo las complicaciones y proporcionar un tratamiento bien estructurado que contemple programas que permitan una curación más rápida y mejoren su evolución, con reducción de la estancia hospitalaria, intervenciones quirúrgicas y, en consecuencia, el gasto social.[8]

Factores de riesgo

La prevención efectiva del pie diabético requiere el conocimiento detallado de la patogenia y la correlación con esta complicación. El pie diabético es un síndrome resultante de la interacción de factores sistémicos (angiopatía, neuropatía e infección) y ambientales (estilo de vida, higiene, calzado, etc.), que pueden interactuar para favorecer la aparición, evolución o perpetuación de las lesiones del pie en este tipo de pacientes. Todos estos factores dan lugar a un pie vulnerable, con alto riesgo de lesión.[9]

En el estudio The Seatle Diabetic Foot se observó que la úlcera del pie en pacientes con diabetes mellitus resulta de múltiples mecanismos fisiopatológicos:

1. Disfunción neuropática sensitiva, motora y autonómica.
2. Macro y microangiopatía.
3. Artropatía diabética con la consecuente limitación en la movilidad articular, deformidades, o pie de Charcot, con la aparición de sitios de presión anormal que, asociados con factores extrínsecos y visuales, inmunitarios o traumáticos, culminarán en la aparición de pie diabético complicado.

La neuropatía periférica coexistirá en 45 a 60% de los pacientes con úlcera de pie diabético, mientras que en 15 a 20% tendrán un componente mixto (neuropático y vascular).

La neuropatía autonómica puede afectar la vasorregulación como respuesta a los cambios de temperatura y la hiperemia cutánea en respuesta a los mecanismos de lesión en la piel, lo que aunado a la resequedad de la piel por disminución en la producción de sudor, incrementa el riesgo de grietas en la piel que podrían ser el inicio de una infección o úlcera.[10]

Así, los factores de riesgo para las úlceras del pie diabético se pueden clasificar en tres grandes grupos (Cuadro 1):[11]

1. Cambios fisiopatológicos
2. Deformidades anatómicas
3. Influencias ambientales

Cuadro 1. Principales factores de riesgo de úlceras en el pie diabético

a)	Neuropatía diabética
b)	Enfermedad vascular periférica
c)	Factores bioquímicos
d)	Ulceración previa en los pies
e)	Pobre control de la glucemia
f)	Larga duración de la diabetes mellitus
g)	Raza
h)	Tabaquismo
i)	Retinopatía
j)	Nefropatía
k)	Edad
l)	Género masculino
m)	Uso de insulina y disminución de la agudeza visual
n)	Otros factores

Neuropatía diabética

Afecta a las fibras nerviosas sensitivas, motoras y autonómicas y produce diferentes manifestaciones en el pie. La afectación sensitiva disminuye la sensibilidad profunda (sentido de la posición de los dedos) y la superficial (táctil, térmica y dolorosa) y, por tanto, la capacidad del sujeto de sentir una agresión en el pie (zapatos muy ajustados, cuerpo extraño dentro del zapato, caminar sobre superficies con temperatura elevada, sobrecarga de presión, microtraumatismos, etc.). De esta manera, el paciente no podrá advertir la lesión ni poner en marcha mecanismos de defensa para evitarla.

La afectación motora ocasiona pérdida del tono y atrofia de la musculatura intrínseca del pie, produciéndose un desequilibrio entre músculos extensores y flexores, alteraciones en la distribución de las cargas, y desplazamiento

hacia delante de la almohadilla grasa que se encuentra bajo la cabeza de los metatarsianos. Todo esto origina deformidades en los pies (pie en garra, dedos martillo, *hallux valgux*, etc.) que incrementan la presión máxima en zonas concretas del pie facilitando la aparición de hiperqueratosis y traumatismos repetidos, que en última instancia conducen a la ulceración. Finalmente, por la afectación autonómica, que tiene como consecuencia la pérdida de la sudoración del pie, la piel se torna seca y agrietada, donde pueden formarse fisuras que son el inicio de una lesión o la puerta de entrada a la infección.[12]

Macroangiopatía

La afectación arteriosclerótica de los vasos de mediano y gran calibre tiene en el paciente con diabetes predilección por las arterias geniculares de la pierna, es bilateral y segmentaria. En varones con diabetes es cuatro veces más frecuente, mientras que es ocho veces más frecuente en mujeres con respecto a la población general. La disminución del oxígeno y nutrientes conduce a la necrosis cutánea, dando lugar a la úlcera isquémica. De igual forma, se dificulta la cicatrización de las heridas y el tratamiento de la infección. La enfermedad vascular periférica está asociada en 62% a las úlceras que no cicatrizan y es el factor de riesgo implicado en 46% de las amputaciones.[13]

Artropatía

La causa más frecuente de artropatía neuropática es la diabetes. Afecta entre 5 a 10% de estos pacientes. La denervación osteoarticular, secundaria a neuropatía, desestabiliza la articulación y da lugar a un mal reparto de las cargas y traumatismos repetidos, lo que desencadena fragmentación, degeneración por sobrecarga del cartílago e incluso erosión del hueso. Independientemente de la neuropatía, cualquier deformidad articular en el pie facilitará en un paciente con riesgo la aparición de lesiones.

Todos estos factores de riesgo se presentan en conjunto y forman un mecanismo de lesión importante para los pacientes diabéticos, que posteriormente desencadena la formación de úlceras de extremidades inferiores. Su correlación se muestra en el Cuadro 2.[14]

Otro factor de riesgo importante para úlceras del pie es la anemia, secundaria a insuficiencia renal, común en pacientes diabéticos. En individuos sanos las concentraciones bajas de hemoglobina se compensan con la menor viscosidad sanguínea, incremento en la perfusión periférica, vasorreactividad y elevación de las concentraciones de eritropoyetina que estimulan la neovascularización. Por lo tanto, la repercusión clínica de la anemia en las heridas de pacientes saludables tiene un mínimo efecto. Todas estas respuestas compensatorias se ven afectadas en la diabetes, principalmente en pacientes con complicaciones microvasculares establecidas. Consecuentemente, en el entorno de la diabetes, la anemia puede ser un potente factor de riesgo para la amputación de extremidades inferiores.[15]

Otros factores[16]

Factores extrínsecos:

- Traumatismo mecánico:
  a) Impacto intenso, localizado, que lesiona la piel, por ejemplo el pisar un clavo; b) Presión ligera y sostenida que provoca una necrosis isquémica. Suele corresponder a zapatos mal ajustados (es el factor más frecuente en el pie neuroisquémico).
- Traumatismo térmico: por descansar cerca de una fuente de calor, utilizar bolsas de agua caliente, andar descalzo por arena caliente o no proteger el pie de temperaturas muy bajas.
- Traumatismo químico: producido por agentes queratolíticos.

Factores intrínsecos:

Cualquier deformidad en el pie o limitación de la movilidad articular condiciona aumento de la presión en el mismo, dando lugar a hiperqueratosis (callosidades), que son lesiones preulcerosas. La mitad de las lesiones asientan sobre callosidades.

FISIOPATOLOGÍA

Neuropatía

Del 70 a 80% de los pacientes diabéticos padecen alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa o en la electromiografía, incluso en fases tempranas de la evolución de la enfermedad; sin embargo, sólo 10 a 15% de ellos tendrá manifestaciones clínicas. Conforme evoluciona la enfermedad, dicho porcentaje se incrementará y se estima que alrededor de 50% tendrá síntomas a los 15 años del diagnóstico de diabetes mellitus (Figura 1).

Alteraciones metabólicas involucradas (Figura 2)

a) Acumulación de sorbitol y formación de polioles. La vía del sorbitol o polioles es una vía alterna del metabolis-

Cuadro 2. Factores de riesgo y mecanismo de lesión de úlceras de pie diabético

Factor de riesgo	Mecanismo de daño o lesión
Neuropatía periférica motora	Anormalidad de la anatomía y los biomecanismos del pie, con dedos en garra, pie cavo y articulaciones metatarsofalángicas subluxadas que conducen a un exceso de presión, formación de callos y úlceras
Neuropatía periférica sensorial	Falta de sensibilidad protectora que conduce a una menor atención de las lesiones mecánicas o térmicas y causadas por la presión excesiva
Neuropatía periférica autonómica	Sudoración deficiente que conduce a piel seca y formación de grietas.
Deformidades neuroortopédicas (p. ej., enfermedad de Charcot) o movilidad limitada de las articulaciones	Anormalidades anatómicas y biomecánicas que conducen a una presión excesiva, especialmente en el área media plantar
Insuficiencia arterial	Deterioro en la viabilidad de los tejidos, cicatrización de la herida y transporte de neutrófilos
Hiperglucemia y otros defectos metabólicos	Deterioro de la función inmunitaria (especialmente neutrofilia) y entrecruzamiento de la cicatrización de la herida y exceso de colágeno.
Pacientes discapacitados	Visión reducida, movilidad limitada y amputación o amputaciones previas
Pacientes con pobre apego terapéutico	Apego inadecuado a medidas preventivas y procedimientos de inspección e higiene del pie, mal cumplimiento de las indicaciones médicas, actividades inapropiadas, peso excesivo y calzado inadecuado
Falla en los sistemas de cuidado de los pacientes	Educación del monitoreo de la glucosa y cuidados del pie inadecuados

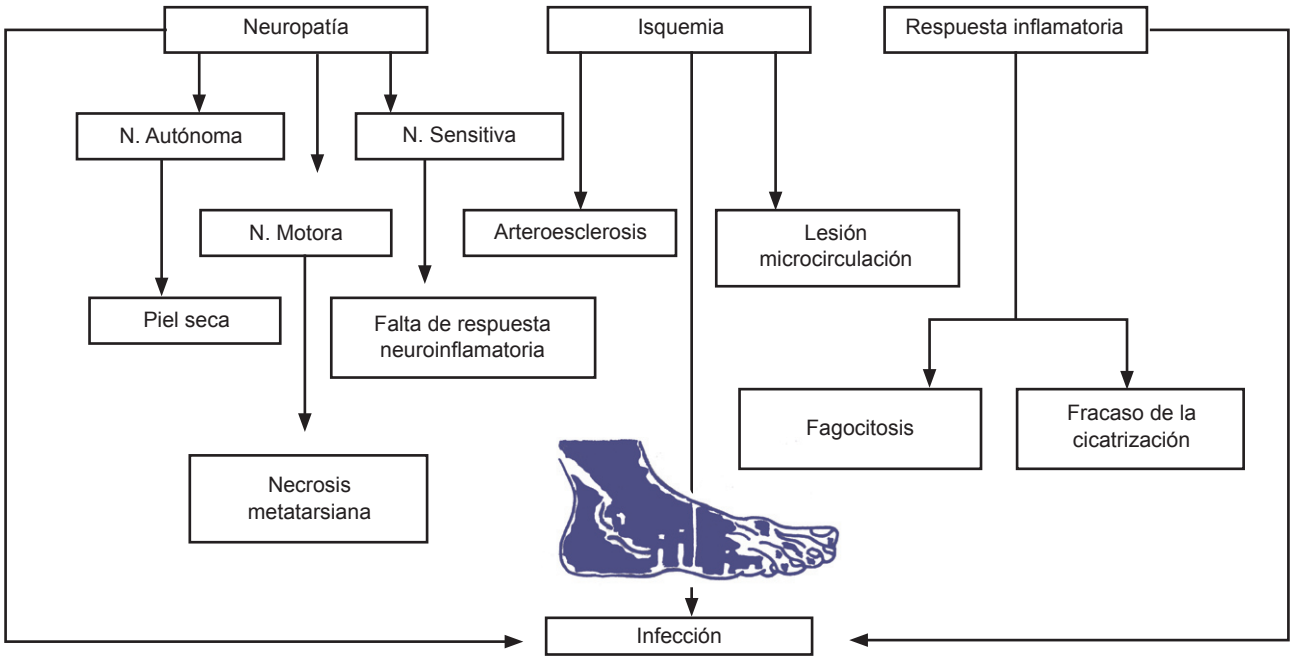


Figura 1. Fisiopatología del pie diabético

mo de la glucosa activada ante hiperglucemia y déficit de insulina. La enzima aldolasa reductasa transforma de forma irreversible la glucosa en sorbitol en el paciente con descompensación crónica de la diabetes. Esta enzima está presente en el cristalino, capilares retinianos, riñón, endotelio vascular y en células de Schwann de los tejidos periféricos, permitiendo la acumulación de sorbitol y, de manera simultánea, disminución del mioinositol, el que en condiciones normales se encuentra en concentraciones cinco veces mayores en el nervio

periférico que en plasma. En el paciente diabético con descontrol metabólico se encuentra disminuido, lo que finalmente disminuye la velocidad de conducción nerviosa. La disminución de fosfoinositoles altera los niveles de diacilglicerol y, secundariamente, afecta la proteíncinasa, enzima que regula la bomba NA/K ATPasa, mecanismo indispensable para la conducción nerviosa. Aún está en discusión si la acumulación de sorbitol en las células nerviosas y la glucosilación no enzimática de las proteínas, entre ellas la mielina, ocasiona edema por efecto osmótico, disfunción celular y efecto tóxico directo, además de las alteraciones metabólicas relacionadas con activación de los polioles, mismos que condicionarán la disfunción neurológica secundaria a desmielinización, degeneración axonal, hiperplasia e hipertrofia de células de Schwann, edema endoneural y degeneración ganglionar en el sistema autonómico.

b) Déficit de mioinositol. Ante la hiperglucemia, la glucosa atraviesa fácilmente la membrana de las células nerviosas utilizando a la misma como fuente energética e inhibiendo competitivamente el transporte del mioinositol; además, de manera paralela, la acumulación de sorbitol impedirá el paso de mioinositol, ocasionando disminución en las concentraciones intraneurales de la actividad de la Na/K ATP asa.

c) Glucosilación no enzimática de la mielina. Es reconocida por los macrófagos como "extraña" y origina endocitosis.

Alteraciones metabólicas que generan neuropatía

1. Estimulación de la vía de los polioles

En condiciones normales, la enzima aldosa reductasa reduce los aldehídos tóxicos en la célula a alcoholes inactivos, pero cuando la concentración de glucosa intracelular es muy elevada, la aldosa reductasa también reduce glucosa a sorbitol el cual después es oxidado a fructosa. En este proceso se consume el cofactor NADPH, que es un antioxidante intracelular que reduce el glutatión. Al disminuir la cantidad de glutatión reducido, la vía de los polioles incrementa la susceptibilidad al estrés oxidativo intracelular.

2. Acumulación de productos de glucosilación avanzada

El daño inducido por la acumulación de estas sustancias se produce por medio de la modificación directa de proteínas intracelulares incluidas las involucradas en la regulación de la transcripción genética, de la matriz extracelular y de proteínas circulantes a las cuales se unen para producir citocinas inflamatorias y factores de crecimiento.

Activación de la proteín-cinasa C (PKC)

La hiperglucemia intracelular aumenta la síntesis de diacilglicerol, que es un cofactor activador crítico para las isoformas de protein-cinasa C, -β, -δ y -α. Cuando la PKC se activa por exceso de glucosa induce una gran variedad de efectos en la expresión genética que disminuyen la producción la sintetasa de óxido nítrico endotelial e incremento en la endotelina-1. También aumenta el factor de crecimiento beta y el inhibidor del activador del plasminógeno-1.

3. Aumento en la actividad de la vía de la hexosamina

La glucosa intracelular se metaboliza a través de la glucólisis, inicialmente por glucosa-6-fosfato, fructosa-6 fosfato y el resto de la vía glucolítica. Sin embargo, cuando existe exceso de glucosa esta vía se puede desviar por acción de la glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa la cual convierte fructosa-6-fosfato a glucosamina –6-fosfato y finalmente a uridindifosfato (UDP) N-acetil glucosamina. Esta última molécula se une a los residuos de serina y treonina de los factores de transcripción, lo cual induce cambios patológicos en la expresión genética. El incremento en el factor de transcripción Sp1 aumenta la expresión de factor transformador de crecimiento β1 e inhibidor del activador del plasminógeno-1.

Teoría unificadora

Cuando se ha intentado el bloqueo de estas principales vías patológicas, no se ha logrado la repercusión clínica esperada en la reducción de complicaciones microvasculares. Recientemente se han investigado vías de confluencia comunes en las cuales una teoría unificadora puede tener potencial terapéutico. Un daño consistente es el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial inducido por la hiperglucemia. La acumulación de estos radicales libres activa una enzima encargada de la reparación del ADN dañado, la polimerasa de poliADPrribosa (PARP), la cual reduce la actividad de la enzima clave para la glucólisis, que es la gliceraldehído-3-fosfatasa deshidrogenasa. Al disminuir la actividad de

esta enzima se activa la vía de los polioles, se incrementa la formación de productos de glucosilación avanzada, se activa el sistema de PKC y de la vía de la hexosamina. Actualmente se encuentran en desarrollo algunas opciones terapéuticas basadas en este nuevo paradigma, como los activadores de transcetolasa, inhibidores de PARP y antioxidantes catalíticos.

Una observación interesante del estudio UKPDS muestra que la hiperglucemia no parece ser el principal determinante de complicaciones. Existe evidencia de la influencia de otros elementos independientes de la hiperglucemia que parecen tener un peso considerable en la fisiopatología de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Algunos estudios han reportado un aumento considerable en la prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares cuando existen otros componentes del síndrome metabólico, principalmente resistencia a la insulina, alteraciones en la tensión arterial y en el perfil de lípidos.

La resistencia a la insulina causa sobreproducción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno en células endoteliales macrovasculares por aumento en el flujo y oxidación de ácidos grasos. Es clara la relación de la hipertensión arterial con el empeoramiento de la nefropatía diabética. Actualmente se encuentran en desarrollo investigaciones sobre el papel de la lipotoxicidad, ya que la hiperlipidemia se ha asociado con complicaciones de la diabetes.

Otras alteraciones que contribuyen a la neuropatía

a) Microangiopatía con disfunción, isquemia e infartos endoneurales.
b) Alteraciones autoinmunitarias sugeridas por necropsias de infiltrados inflamatorios adyacentes a los nervios y ganglios autonómicos y simpáticos (esta teoría continúa en discusión).
c) Factores hereditarios: predisposición hereditaria a que el paciente diabético tenga o no complicaciones, independientes del control glucémico y de los años de evolución.

El daño nervioso suele manifestarse como una polineuropatía simétrica distal mixta sensitivo-motora o autonómica, de aparición gradual e insidiosa, y de evolución progresiva e irreversible. La conjunción de todos estos fenómenos determina el desarrollo de un tejido hiperqueratósico, úlceras tróficas, mal perforante plantar en las zonas de fricción, edema, resequedad de la piel, calcificaciones en la capa media arterial y neuroartropatía diabética (Figura 2).[20]

ANGIOPATÍA DIABÉTICA

La macroangiopatía está relacionada con la dislipidemia, resistencia a la acción periférica de la insulina, hiperglucemia, hipertensión arterial, glucosilación no enzimática del colágeno y alteraciones en los factores de coagulación, dando lugar al proceso aterogénico. Éste se inicia con el depósito de lipoproteínas en el espacio subendotelial en donde son glucosiladas, se oxidan, atraen monocitos que liberan sustancias quimiotácticas y citocinas durante el proceso de fagocitosis, transformándose en células espumosas que liberan citocinas, que favorecen la adhesión plaquetaria y proliferación de músculo liso en la pared arterial y la aparición de depósitos lipídicos, detritus celulares y calcio, lo que será recubierto por una capa fibrosa integrada por colágeno, conocida como placa de ateroma, constituida por: fibras musculares lisas, macrófagos y linfocitos. Todo ello se asocia con alteraciones en la hemostasia de pacientes diabéticos, caracterizadas por aumento del nivel plasmático de fibrinógeno, tendencia a la trombosis por incremento en la agregabilidad plaquetaria, activación y aumento en los factores de coagulación VIII y X y del factor inhibidor de plasminógeno, disminución de la síntesis de prostaglandina PG_{12}, que condicionan un estado permanente de trombofilia.[22] La aterosclerosis ocurre comúnmente en las arterias femoral, poplítea y tibial.[23]

La microangiopatía se caracteriza por alteración en la regulación del flujo sanguíneo, aumento del flujo microvascular y de la presión capilar, disfunción endotelial, esclerosis microvascular, hialinosis arteriolar, alteración en las respuestas vasculares, disminución de la tensión transcutánea de oxígeno y, por lo tanto, isquemia, con aparición de úlceras isquémicas debidas a defectos en la cicatrización y curación de la misma. También se ha demostrado aumento del flujo sanguíneo en reposo, secundario a la denervación simpática con pérdida de la respuesta vasoconstrictora y de regulación del flujo sanguíneo a través de vasos anastomóticos de venas y arterias, lo cual condiciona derivación de la sangre lejos de los capilares y pérdida de los reflejos de vasoconstricción postural refleja por neuropatía periférica, que causa isquemia.[24]

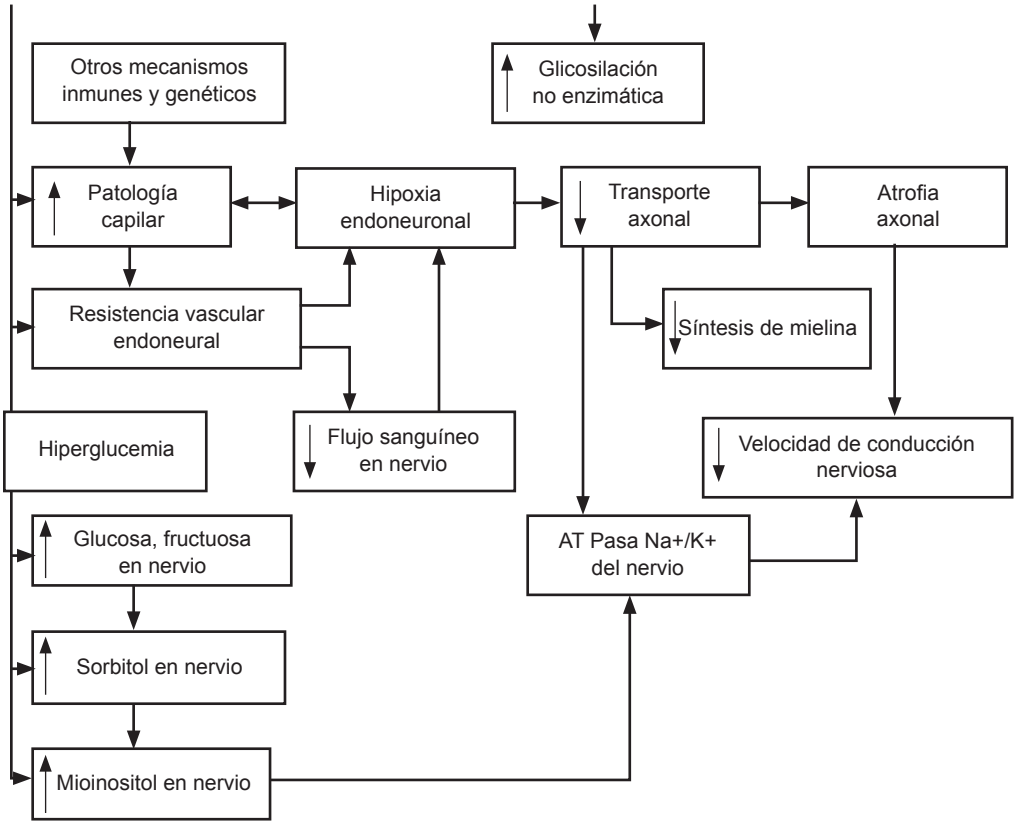


Figura 2. Resumen de la fisiopatología de la polineuropatía diabética

OSTEOARTROPATÍA DIABÉTICA

La restricción en el movimiento de las articulaciones de los pacientes diabéticos está relacionada con la glucosilación del colágeno, lo que da como resultado engrosamiento de las estructuras periarticulares, tales como tendones, ligamentos y cápsulas articulares. La pérdida de la sensibilidad de una articulación puede volverse crónica, progresiva y destructiva.[25]

En el pie, las articulaciones más afectadas son la tarsometatarsiana subastragalina y la metatarsofalángica. La glucosilación del colágeno también se relaciona con la pérdida de la elasticidad del tendón de Aquiles en los pacientes diabéticos, con disminución de la movilidad, produciendo una deformidad en equino del pie. Está demostrado que las altas presiones sobre los pies se asocian con úlceras.[26]

INFECCIÓN

Es la que se origina por debajo de la región inframaleolar. Incluye: paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, fascitis necrotizante, artritis séptica, tendinitis y osteomielitis. Sin embargo, en los pacientes diabéticos, la lesión más común es la infección de una úlcera plantar perforada. Una vez lesionada la capa principal de la piel, los tejidos subyacentes quedan expuestos a la colonización bacteriana. Esta herida puede progresar y convertirse en una infección activa y, por contigüidad, puede involucrar tejidos más profundos. Todos estos eventos pueden ocurrir rápidamente, desde horas hasta algunos días, sobre todo en una extremidad con isquemia. Varias alteraciones caracterizadas por defectos inmunitarios, especialmente las que involucran leucocitos polimorfonucleares, tal vez afecten a los pacientes diabéticos, lo que probablemente aumente el riesgo y la gravedad de las infecciones en el pie.[27]

En este tipo de infecciones la microbiota más frecuentemente involucrada son los cocos aerobios grampositivos. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* beta hemolítico (del grupo A, C y G, pero especialmente del grupo B) son los patógenos más comúnmente aislados. En las heridas crónicas crece una flora de colonización más

compleja, incluidos enterococos, varias enterobacterias, anaerobios obligados, *Pseudomonas aeruginosa* y, algunas veces, otros bacilos no fermentativos gramnegativos. La hospitalización, los procedimientos quirúrgicos y especialmente el tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro puede favorecer infecciones con patógenos resistentes al tratamiento. Las infecciones agudas, en pacientes sin tratamiento antimicrobiano previo, frecuentemente están dadas por un solo patógeno, mientras que en las infecciones crónicas pueden encontrarse más de dos agentes etiológicos. El deterioro de las defensas, en torno al tejido necrótico y el hueso, puede permitir la colonización de microorganismos de baja virulencia, como *Staphylococcus* coagulasa negativo y especies de *Corynebacterium* (difteroides), que asumen un papel patogénico (Cuadro 3).[28,29]

Cuadro 3. Patógenos asociados con varios síndromes clínicos infecciosos en el pie diabético

Síndrome infeccioso	*Patógeno*
Celulitis sin una herida de entrada en la piel (b)	Estreptococo beta hemolítico (a) y *Staphylococcus aureus*
Úlcera infectada y sin tratamiento antibiótico previo (c)	*Staphylococcus aureus* y Estreptococo beta hemolítico (a).
Úlcera infectada crónica o tratada previamente con antibiótico (c)	*Staphylococcus aureus*, Estreptococo beta hemolítico (a) y enterobacterias.
Úlcera que se maceró por humedad (c)	*Pseudomonas aeruginosa* (frecuentemente en combinación con otros organismos).
Herida sin cicatrización de larga duración con prolongación de terapia antimicrobiana de amplio espectro (c,d)	Cocos grampositivos aeróbicos (*S. aureus, Staphylococcus coagulasa* negativo, y enterococos) difteroides, enterobacterias, *Pseudomonas* sp, bacilos no fermentativos gramnegativos y posiblemente hongos.
Pie fétido: necrosis extensa o gangrena, maloliente (c)	Cocos mixtos aeróbicos grampositivos, incluyendo enterococos, enterobacterias, bacilos no fermentativos gramnegativos y anaerobios no facultativos

a) Grupos A, B, C y G.
b) Frecuentemente un solo patógeno.
c) Usualmente varios patógenos.
d) Especies comunes resistentes a antibióticos.

HISTORIA CLÍNICA

Exploración física dirigida y diagnóstico

El abordaje debe incluir interrogatorio y exploración física general, además del examen dirigido de las extremidades inferiores, el cual se basa en la valoración:

1. Dermatológica, 2. Neurológica, 3. Vascular y 4. Músculo-esquelética.

Se recomienda una revisión sistemática y ordenada con el objeto de poder especificar si se trata de un pie diabético en riesgo, neuropático, isquémico, neuroisquémico o infectado, lo que permitirá realizar un abordaje diagnóstico terapéutico oportuno y eficaz. Esta evaluación deberá hacerse en todas las consultas del paciente con diabetes.

1. Exploración dermatológica

Debe incluir la inspección de la piel de las piernas y los pies de las caras: dorsal, plantar, medial, lateral y posterior.[30]

a. Aspecto de la piel: si existe anhidrosis, hiperqueratosis, callosidades, deformidades, fisuras y grietas; maceraciones interdigitales, eccema y dermatitis; atrofia del tejido celular subcutáneo, color y tono cutáneos; ausencia de vello en el dorso del pie, y turgencia de los plexos venosos dorsales.
b. Edema: localización, bilateralidad, grado, consistencia.
c. Onicopatías: onicomicosis, onicogrifosis, onicocriptosis.
d. Trastornos en la alineación de los dedos: hallux valgus, varus, en garra o martillo.
e. Trastornos estructurales: pie cavo, plano, prono, supino; atrofia de la musculatura interósea
f. Temperatura: asimetría de la temperatura plantar percibida con el dorso de la mano.

2. Exploración neurológica

Investigar si hay disestesia, parestesia, hiperestesia, debilidad muscular, limitaciones en la movilidad articular (alteraciones propias de la afectación sensitivo-motora), así como hiperhidrosis o anhidrosis. Todas suelen constituir los síntomas iniciales que a menudo preceden en años a la afectación artropática o vascular.[31-33]

En un porcentaje elevado de los enfermos diabéticos, y desde las fases iniciales de la enfermedad, existe una afectación neurológica simétrica distal, que avanza en sentido proximal. Debido a ello, los síntomas son más tempranos en la extremidad inferior con respecto a la superior.[34]

Para la evaluación correcta del estado neurológico es necesaria la realización de las siguientes pruebas:

Evaluación de la presión fina cutánea

La utilización del test del monofilamento de Semmes-Weinstein constituye un método fiable, técnicamente sencillo y que permite una evaluación rápida.[35]

Son monofilamentos calibrados de nylon, de forma que su aplicación sobre la piel corresponde a una fuerza previamente determinada. Así, al filamento de "n 5.07", le corresponde una fuerza de 10 gramos y es suficiente para la exploración de la neuropatía sensitiva. El estudio se realiza con el paciente en decúbito supino sobre la mesa de exploración, sin que éste observe a la persona que lo realiza, y presionando con el filamento durante 1 a 1.5 segundos hasta que éste se doble ligeramente. El enfermo debe responder afirmativa o negativamente a la percepción de su contacto.[36,37]

Como mínimo deberá aplicarse en la cara plantar de cada pie, sobre las cabezas del primero, tercero y quinto metatarsianos; los dedos primero y quinto; en el talón, y entre la base del primero y segundo dedos en su cara dorsal. Deben evitarse las zonas afectadas por hiperqueratosis moderada a severa o por callosidades, ya que inducen a la falla del estudio. Su sensibilidad en la detección de enfermos con neuropatía sensitiva es de 95 a 100% y su especificidad de 80%.[38]

Evaluación de la sensibilidad vibratoria

La zona de exploración adecuada es la epífisis distal del primer metatarsiano, y se realiza con un diapasón graduado neurológico graduado rydel seiffer 64/128 Hz y biotensiometría. Al emplear aparatos de vibración eléctrica de frecuencia constante, conocida y modificable mediante un cursor, es más exacta, si bien tiene una especificidad baja en función de aspectos como el dintel de calibración, la adecuación de una presión idéntica en el punto explorado, la cooperación del enfermo y la variabilidad de respuesta en función de la edad.

Es predictiva de riesgo de ulceración, con una sensibilidad de 80%, y especificidad de 60%.[39]

Exploración de la sensibilidad superficial táctil y térmica

Sensibilidad al pasar un algodón a través de la piel de la extremidad. Discriminación táctil entre dos puntos y sensibilidad al frío y al calor.

Exploración del reflejo aquíleo

Su negatividad o asimetría son indicadores de alteración de la sensibilidad propioceptiva. No obstante, ambos signos pueden ser positivos aun en ausencia de neuropatía a partir de los sesenta años, además de que pueden aparecer reflejos anormales como Babinski. Debe realizarse la prueba de Romberg e investigar clonus no agotable. En función a ello se podrá determinar si se encuentra ante un pie con neuropatía, y en ocasiones se requerirá la realización de estudios de gabinete para complementar su diagnóstico.

Estudios electrofisiológicos para la velocidad de conducción

Los participantes de la Guía proponen la realización de electromiografía exclusivamente para el diagnóstico diferencial de la neuropatía diabética y en protocolos de investigación. No se recomienda como estudio sistemático en pacientes con sospecha de neuropatía diabética, a menos que tengan úlceras diabéticas de evolución tórpida.[40]

El patrón más prevalente en la neuropatía diabética es la disminución de la amplitud del potencial sensitivo, que es variable en función del periodo evolutivo de la diabetes mellitus. Puede haber sólo discreto enlentecimiento en las velocidades de conducción motoras, sensitivas o puede ser absolutamente normal, en caso de neuropatía sensitiva simétrica de pequeñas fibras.

3. Exploración vascular

La incidencia de arteriopatía en extremidades inferiores al momento del diagnóstico de diabetes mellitus es, en términos globales, de 8 a 10%; a los 10 años de la enfermedad hasta de 15% y alcanza 50% cuando ésta lleva 20 años.[41]

El componente isquémico, al menos a nivel troncular, no es un factor determinante en la aparición del pie diabético, pero sí lo es en la precipitación de las lesiones hacia la fase de necrosis o gangrena en 30 a 40% de los casos.

Fundamentalmente debe interrogarse al paciente acerca de los síntomas de claudicación intermitente. Ésta puede manifestarse en diversos grupos musculares en función del nivel de afectación troncular: metatarsal, gemelar, glútea o mixta. En la diabetes mellitus el sector arterial más afectado es el fémoro-poplíteo-tibial, y por tanto el grupo muscular con más frecuencia claudicante es el gemelar.[42]

En los casos en que la clínica de claudicación intermitente tenga una referencia en los grupos musculares del muslo y en la zona glútea, debe realizarse el diagnóstico diferencial con la neuropatía troncular del nervio ciático.

Se debe valorar:

- Presencia o ausencia palpatoria de los pulsos tibiales, poplíteo y femoral.
- Soplos en la arteria femoral común y la aorta abdominal.
- Temperatura y coloración en la cara dorsal y plantar de los pies, cianosis, palidez, hiperemia, etc., valorando su simetría a la palpación
- Intervalo de repleción capilar y venosa.

A pesar de la ausencia de síntomas clínicos y con positividad de pulsos, el estudio funcional hemodinámico (EFH) a través de estudios no invasores es sumamente útil en la exploración de la extremidad inferior y desde el momento mismo de establecer el diagnóstico de diabetes mellitus como estudio inicial o basal de referencia y a correlacionar, con posterioridad, con la posible aparición de síntomas isquémicos.[43]

a. Índice tobillo-brazo

La relación entre la presión arterial maleolar y la presión arterial en el brazo se conoce como índice tobillo brazo o índice de Yao. El índice tobillo brazo es un buen indicador del grado de isquemia de la extremidad. Sin embargo, entre 5 a 10% de los pacientes con diabetes tiene calcificación de la media arterial o esclerosis de Mönckeberg. Esta circunstancia da lugar a valores falsamente elevados debido a la falta de compresibilidad de los vasos en las zonas afectadas.[44]

Modo de realizar e interpretar el índice tobillo-brazo Para la determinación del índice tobillo-brazo es necesario disponer de un doppler con una frecuencia de emisión entre 5 y 10 Mhz y un manguito para la toma manual de la presión arterial. La determinación de la presión arterial se realiza en la zona de la arteria braquial en ambos brazos y pies, habitualmente a nivel de la arteria tibial posterior y de la arteria pedia dorsal.[45]

Antes de medir la presión sistólica, el paciente debe estar recostado en decúbito supino durante al menos cinco minutos. Se debe buscar con el transductor del doppler la zona que produce el sonido más audible y, a continuación, aumentar la presión del manguito al menos 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica en el brazo.

Para el cálculo del índice tobillo-brazo se utilizará la presión arterial braquial más elevada o la más próxima en el tiempo a la de la toma maleolar (Cuadro 4). De los cuatro valores del índice tobillo-brazo, el de menor cuantía es el que delimita la existencia de enfermedad arterial periférica. Un índice tobillo-brazo cercano a 1 (> 0.90) se considera normal, y un valor < 0.50 indica enfermedad arterial aguda. En el cuadro 4 se muestra la gradación de la enfermedad arterial periférica en función del índice tobillo-brazo propuesta por la Asociación Americana de Diabetes. Un índice tobillo-brazo > 1.3 o una presión sistólica maleolar > 300 mmHg sugieren la existencia de calcificaciones de Mönckeberg. Con un índice tobillo-brazo < 0.5, el paciente debe ser remitido a un especialista en cirugía vascular para su valoración.[46]

Cuadro 4. Gradación de la enfermedad arterial periférica en función del índice tobillo-brazo

Índice tobillo-brazo	*Significado*
0.90 a 0.70	Leve
0.69 a 0.40	Moderada
< 0.40	Severa

El diagnóstico de enfermedad arterial periférica mediante el índice tobillo-brazo en individuos con diabetes está indicado en todos los casos a partir de los 50 años de edad, además de los más jóvenes con otros factores de riesgo cardiovascular. Si la exploración es normal, se aconseja repetirla cada cinco años.

En este sentido, diversos estudios coinciden en señalar la existencia de una arteriopatía clínicamente no manifiesta pero objetivable, mediante estudio funcional hemodinámico, en 20% de los enfermos diabéticos en el momento del diagnóstico. En el cuadro 5 se muestran las principales técnicas empleadas en el estudio de la función hemodinámica para los pacientes diabéticos complicados con úlcera. Los más recomendados son el ultrasonido doppler y la tensión transcutánea de oxígeno.[47]

b. Índices tensionales y velocimetría

Los índices tensionales se valoran con doppler bidireccional a una frecuencia de 7.5 mHz (Cuadro 5). El índice tensional es un valor relativo que se calcula mediante la interrelación de las presiones sistólicas registradas en las arterias tibial anterior o tibial posterior a nivel maleolar, y la presión sistólica humeral. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$IT = \frac{\text{Presión sistólica en la arteria tibial anterior, posterior o femoral superficial}}{\text{Presión sistólica humeral}}$$

Cuadro 5. Exploración hemodinámica en la isquemia crónica de las extremidades

Técnica	*Estudio*
Doppler bidireccional	Índices tensionales
Velocimetría	
Prueba de esfuerzo	
Eco – doppler modo B	Morfología vascular
Curvas de velocimetría	
Pletismografía	Curvas de volumen de pulso
Test de bloqueo simpático	
Oximetría	Tensión transcutánea O_2, CO_2
Termometría	Temperatura cutánea
Prueba de bloqueo simpático	
Laser – doppler	Circulación cutánea
Capilaroscopia	Morfología y dinámica capilar

Cuadro 6. Clasificación modificada de Leriche y Fontaine

Correlación clínico-hemodinámica de la isquemia crónica

Grado	*Datos clínicos*	*Límites en el índice tensional maleolar*
I	Claudicación intermitente a distancia larga (> 500 metros en terreno plano)	1.25 a 0.90
IIa	Claudicación intermitente a distancia media (250 a 500 metros en terreno plano)	0.90 a 0.60
IIb	Claudicación intermitente a distancia corta (< 250 metros en terreno plano)	0.60 a 0.40
III	Síntomas neurológicos en situación de reposo (disestesias, parestesias, hiperalgesia)	<0.40
IV	Alteraciones del trofismo	Variable

El índice tensional puede establecerse a tres niveles: maleolar, infra y supracondíleo, aunque el valor de referencia habitualmente utilizado en clínica para el diagnóstico de isquemia es el primero.[48]

En situación basal, se consideran dentro de la normalidad los valores iguales o superiores a 1.0 y a 1.2 en los índices tensional maleolar e infracondíleo, respectivamente. Al igual que con la realización del índice tobillo-brazo, la calcificación de Monckeberg puede crear "artefactos" en los valores de los índices tensionales. Debe, por tanto, sospecharse su existencia cuando el valor del índice tensional a nivel maleolar es superior a 1.3 o bien cuando sigue percibiéndose flujo en la arteria explorada con insuflaciones del manguito superiores a 160 mmHg.

Valores inferiores a 1.0 en el índice tensional maleolar son indicativos de alteración hemodinámica troncular en el eje aorto-ilio-fémoro-poplíteo-tibial, y su progresiva caída ha podido correlacionarse satisfactoriamente con los grados clínicos de isquemia crónica de Leriche y Fontaine (NE: II-B) (Cuadro 6).[49]

Valores inferiores a 0.30 o presiones por debajo de los 50 mmHg a nivel maleolar, o de 30 mmHg a nivel digital, son indicativos de grado avanzado de isquemia, y permiten establecer criterios hemodinámicos de isquemia crítica.

Su registro se realiza mediante Doppler bidireccional con frecuencias de 7.5 o 4 mHz y a nivel de los segmentos de la arteria femoral común, poplítea, tibial anterior, posterior y peronea. Permite el estudio del índice de pulsatibilidad (IP), que es una variable dependiente de las velocidades máxima y media de la curva velocimétrica de flujo: "IP = máxima velocidad sistólica / velocidad media".

Ambas variables son, a su vez, función de la situación hemodinámica de los sectores arteriales proximal y distal al punto de exploración de la sonda Doppler. Así, el descenso o reducción del componente negativo o diastólico de la curva velocimétrica son indicativos de incremento en resistencias periféricas, circunstancia que se observa cuando este segmento se reduce, por estenosis u obliteración, al paso del flujo arterial. Igual comportamiento en el componente positivo o sistólico es indicativo de estenosis en el segmento arterial proximal al punto de exploración.[50]

El índice tensional es un buen indicador del grado clínico de la isquemia una especificidad y sensibilidad muy elevadas (entre 90 y 93%), y su valoración simultánea con los valores del índice de pulsabilidad permite realizar el diagnóstico de la segmentariedad de los sectores afectados y el nivel de compensación por circulación colateral. No obstante, tienen un considerable margen de error para no detectar estenosis inferiores a 75-80% del área arterial cuando son evaluados de forma basal. Estas lesiones sólo se comportan de forma hemodinámicamente significativa con posterioridad al ejercicio muscular.[51]

La propia conveniencia de evaluar de forma objetiva la distancia de claudicación intermitente, establece la necesidad de efectuar un test de esfuerzo o claudicometría, que permite establecerla de forma exacta.

Prueba de esfuerzo[52]

En la claudicometría, la velocidad se estandariza entre 4 y 9 km/h y el grado de pendiente de la rampa por donde camina el enfermo en 12%. Se registra como distancia de claudicación intermitente la que se recorre hasta el momento en que el paciente refiere dolor muscular que le impide seguir realizando el examen. Si éste no es manifestado, la prueba se concluye a los 10 minutos de iniciada.

El diferencial entre el índice tensional a nivel maleolar, infra y supracondíleo por un lado y del índice de pulsabilidad en la arteria femoral común y tibial anterior o posterior por el otro, registrados en situación basal y a la conclusión de la claudicometría, permiten establecer diversas valoraciones hemodinámicas:

- Una diferencial entre ambos índices de pulsabilidad inferior a 3.70 ± 2.43, cuando se presenta asociado con un índice tensional a nivel supracondíleo igual o superior a 0.65, es indicativo de afectación hemodinámicamente significativa en el sector aorto-iliaco o iliaco ipsilateral.
- El mismo diferencial en ambos índices de pulsabilidad, con un índice tensional inferior a 0.65, indica, además, la afectación hemodinámicamente significativa en el sector fémoro-poplíteo.

En circunstancias de normalidad hemodinámica, el índice tensional maleolar posesfuerzo es superior al medido en situación basal; situaciones de estenosis u obliteración en el eje arterial de la extremidad se traducirán en alteraciones hemodinámicas, que se manifestarán en valores de índice tensional posesfuerzo inferiores a los basales.

Pletismografía

El estudio de las variables que integran las curvas de volumen del pulso tiene interés en determinadas fases de isquemia en el pie diabético.

Desde el punto de vista instrumental y técnico existen varias modalidades de estudio pletismográfico: método neumático, de impedancia o anillos de mercurio. Constituyen zonas de exploración cualquier segmento de la extremidad, ya sea dedo, pierna o muslo, donde pueda evaluarse la curva del pulso. En fases iníciales de esclerosis parietal, el primer componente que se altera es la onda dícrota de la curva ascendente. Con grados progresivos de estenosis se acaban afectando ambos componentes, lo que se aprecia primero por una tendencia a la simetría de la curva y, finalmente, por un progresivo aplanamiento de la misma.

El estudio pletismográfico tiene también utilidad en la evaluación de la reserva o capacidad vasomotora de los segmentos arteriolo-capilares, dato de interés práctico en ciertas estrategias terapéuticas de la isquemia. La diabetes mellitus implica un grado variable de alteración en el sistema nervioso autónomo, hecho que conlleva el que, en función de la evolución de la enfermedad, exista un grado avanzado de denervación simpática y parasimpática en las extremidades y, por tanto, de la capacidad de reacción vasomotora.[53]

Esta situación puede evaluarse desde un punto de vista cualitativo mediante la prueba o test de hiperemia reactiva, consistente en el estudio comparativo de la curva pletismográfica basal y la obtenida con posterioridad a una isquemia de tres a cinco minutos, realizada mediante un brazalete neumático. Cuando la capacidad vasomotora está conservada, las curvas postisquemia tienen mayor amplitud con respecto al trazado basal, no modificándose cuando está alterada. Igual comportamiento cabe esperar con posterioridad al bloqueo químico positivo de los ganglios simpáticos lumbares (a este respecto, no se encontró nivel de evidencia).

Tensión transcutánea de O_2 y CO_2

Constituye un método indirecto de la valoración de la perfusión sanguínea cutánea. Para conseguir valores confiables, el propio evaluador realiza en forma previa una hiperemia en la zona de medición mediante una elevación de la temperatura cutánea a 44 °C. La tensión transcutánea de oxígeno TTCO ha podido correlacionarse con los índices tensionales doppler, y con la presencia o ausencia de pulso tibial, y se le atribuye un valor pronóstico en el pie diabético infectado.

En este sentido, cifras de tensión transcutánea de oxígeno iguales o superiores a 30 mmHg han mostrado sensibilidad de 94%, especificidad de 40%, valor predictivo positivo de 92% y valor predictivo negativo de 50% en cuanto a la resolución favorable de la lesión o a la viabilidad de una amputación transmetatarsiana. No obstante, es un método con cierta complejidad en su utilización y que precisa de una calibración metódica previa para evitar lecturas erróneas (NE: II-B).[54]

Estudio capilaroscópico

La frecuente afectación de los capilares cutáneos hace especialmente interesante este estudio (Cuadro 7), si no

Cuadro 7. Estudio capilaroscópico

Estadio	*Hallazgos*
I	Número de estructuras capilares mantenida (8 a 10 x campo) Dilatación leve del asa capilar
II	Reducción significativa (> 50%) de las estructuras capilares Dilatación importante del asa capilar
III	Indiferenciación de estructuras capilares. Aneurismas, ectasias
IV	Estadio III más hemorragias (> a 3 x campo)
V	Estadio IV más reducción mayor a 75%
VI	Ausencia de estructuras capilares

de forma sistemática, sí en determinadas situaciones en el paciente diabético. Se utilizan dos modalidades técnicas: la morfológica y la dinámica o intravital. Ambas evalúan la circulación capilorovenular en función de parámetros morfológicos y dinámicos. La dinámica permite, además, valorar la reacción del sector capilar bajo la influencia de pruebas ambientales o farmacológicas.

Existe un patrón morfológico determinado y propio, que define a la microangiopatía en la diabetes mellitus, que consiste en formas megacapilares, flujo granular y de microaneurismas, que en el asa capilar pueden adoptar una posición apical (tipo I) o marginal (tipo II).[55] Estas alteraciones sólo pudieron ser evidenciadas en menos de 40% de una serie de 69 pacientes diabéticos estudiados. En este grupo, 70% presentó una evolución de la enfermedad superior a los quince años, mientras que en el grupo en que no se objetivaron anormalidades morfológicas, 90% de los enfermos tuvo una evolución inferior a los diez años.[56,57]

Fagrell y su grupo correlacionaron la progresiva gravedad de la isquemia con seis estadios capilaroscópicos.[61]

Finalmente, en el grupo de consenso para la redacción de la Guía, se determinó que este estudio no es relevante y se practica muy poco o en ninguno de los pacientes con pie diabético en nuestro país.

Termometría

Por su simplicidad, es un estudio útil en la valoración de las zonas de isquemia que proporciona información pronóstica de la capacidad vasoactiva. En este sentido, tiene un valor predictivo positivo alto en las pruebas de bloqueo químico de los ganglios simpáticos lumbares cuando la temperatura se eleva un diferencial de tres o más grados centígrados. Algunos autores consideran esta prueba de mayor fiabilidad que la basada en el método pletismográfico de hiperemia reactiva (NE: II-B).[58]

Laser doppler

Es un método que permite valorar la perfusión arterial cutánea. No se han demostrado diferencias significativas en cuanto al comportamiento de sus valores en la isquemia en enfermos diabéticos y no diabéticos. Su mayor interés radica en que ha mostrado cierto valor predictivo de la efectividad en la cirugía del simpático y en el implante del neuroestimulador medular (NE: III-C).[59]

La complejidad en su utilización y la variabilidad excesivamente frecuente entre dos o más mediciones consecutivas son importantes inconvenientes en su utilización. Diversos estudios coinciden en el dintel de 30 mmHg para la predicción de la cicatrización de amputación (no se encontró neuroestimulador).

Evaluación angiográfica

Los diversos estudios y pruebas diagnósticas descritos, y fundamentalmente los datos derivados de la exploración basada en el método doppler y en el método pletismográfico, permiten realizar un buen diagnóstico de la situación de perfusión arterial del pie diabético. En este contexto, el estudio angiorradiológico tiene una ubicación muy precisa en el sentido de que debe indicarse únicamente y con contadas excepciones, cuando la evolución de la isquemia hace preciso plantear un procedimiento quirúrgico de revascularización.[60]

Todas las técnicas de estudio angiorradiológico están correctamente indicadas en el estudio de la isquemia de las extremidades, de acuerdo con la capacidad para realizar un estudio extenso, completo y correctamente seriado del eje ilio-femoro-poplíteo-tibial, con inclusión del arco arterial plantar.

La afectación del sector fémoro-poplíteo y de los troncos tibioperoneos tiene una prevalencia mucho mayor en el enfermo diabético que en el isquémico no diabético. Por tanto, es fundamental, desde el punto de vista de la planeación quirúrgica, evaluar correctamente el estado morfológico de los segmentos arteriales infrapoplíteos y tibio-peroneos distales. La mayor prevalencia de una determinada morfología lesional sobre otra en el enfermo diabético con respecto al no diabético, difiere según el sector. Así, mientras en el sector aortoiliaco y en los tron-

cos viscerales la prevalencia y tipología de las lesiones no difiere, en el sector fémoro-poplíteo y en el tibio-peroneo, el enfermo diabético presenta un patrón altamente prevalente con respecto al no diabético, representado por estenosis sucesivas o seriadas que le confieren un aspecto "arrosariado". Con frecuencia, el sector fémoro-poplíteo estenosado finaliza con la obliteración en el tercer segmento de la arteria poplítea, a partir de la cual sólo se observa una pobre y discontinua revascularización de los troncos tibio-peroneos. Las calcificaciones y la afectación del ostium y segmentos iniciales de la arteria femoral profunda son otros aspectos diferenciales.[61]

4. Exploración osteomioarticular

Se deben valorar los aspectos de la morfología del pie que han mostrado elevada prevalencia en la fase inicial o desencadenante de las complicaciones en el pie diabético: [62]

Descenso del arco plantar
Dedos en garra o martillo
Hiperqueratosis en puntos de presión
Deformidades osteoarticulares

En el aspecto funcional debe evaluarse la limitación de la movilidad en las articulaciones metatarso-falángica, subastragalina y tibioperoneoastragalina. En esta última, las anomalías biomecánicas identificadas durante la marcha son importantes en la generación de ulceraciones, ya que determinan presiones plantares anormalmente elevadas. La dorsiflexión debe ser mayor de diez grados para permitir una marcha normal, pero algunos autores sostienen que entre 60 y 65% de los pacientes diabéticos sin lesiones clínicamente manifiestas presentan valores inferiores.[60] Para complementar el estudio es recomendable la realización de radiografías de ambos pies en proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua y, en caso de ser necesario, TAC de miembros pélvicos.

Depués de la exploración física, el médico debe ser capaz de determinar clínicamente si se encuentra ante un pie diabético en riesgo, neuropático, isquémico, neuroisquémico ulcerado o infectado, para lo cual el abordaje diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los algoritmos correspondientes (Figuras 3-5).

La exploración debe ser integral y, posteriormente, dirigida para determinar si se trata de un pie diabético en riesgo, isquémico, neuropático, con osteoartromiopatía de Charcot, neuroisquémico, ulcerado o ulcerado e infectado. El abordaje diagnóstico debe dirigirse a complementar cada uno de dichos diagnósticos y otorgar un tratamiento adecuado, oportuno y eficaz (Figura 6).

Exploración del pie diabético infectado

Los procesos infecciosos más frecuentes en el pie diabético son: paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, úlceras infectadas, fascitis necrotizante, artritis séptica, tendonitis, osteomielitis y sepsis. La más frecuente es la úlcera infectada, cuyo diagnóstico es eminentemente clínico, ante secreción purulenta o al menos con dos de las manifestaciones cardinales de inflamación (hiperemia, calor local, edema o tumefacción y dolor o reblandecimiento de los tejidos y, ocasionalmente, manifestaciones sistémicas, excepto ostemielitis) (Evidencia B II). En esta última circunstancia el diagnóstico clínico es difícil. En ocasiones, el descontrol metabólico persistente en el paciente diabético, ante la ausencia de otros síntomas, constituye la única manifestación de una infección agregada. Además, no necesariamente todas las úlceras se encuentren infectadas. El manejo de una infección en el pie diabético implica la evaluación multidisciplinaria (médico internista, dermatólogo, angiólogo, neurólogo, ortopedista e infectólogo) con objeto de determinar el tipo, grado y gravedad de la infección como base para decidir sobre el mejor y más adecuado tratamiento (Evidencia B II)[64] y encontrar cualquier alteración neuropática, vascular, biomecánica y metabólica que haya contribuido a la aparición de la úlcera o infección (Cuadro 8).[65]

Después de la evaluación clínica se recomienda la toma de estudios radiográficos anteroposterior, lateral y oblicuas para detectar datos de osteomielitis, osteólisis, fracturas, subluxaciones o luxaciones, artropatías, calcificaciones arteriales, aumento de volumen de partes blandas, gas, cuerpos extraños, alteraciones estructurales y deformidades o artritis que condicionarán alteraciones en la biomecánica del pie con presiones anormales en los sitios de apoyo, que favorecen la aparición de úlceras. Sin embargo, la osteomielitis aguda puede no mostrar ninguna alteración radiográfica, incluso a los 14 días de su inicio, por lo que ante la sospecha clínica de la misma es recomendable realizar estudios centelográficos de imagen: gammagrama con tecnecio 99 melilenodifosfonato (Tc-99 MPD), en donde la osteomielitis, la artritis y artropatía neuropática muestran aumento de la captación del radiofármaco; un estudio negativo no descarta la osteomielitis. Para mejorar su sensibilidad es

ACTUACIÓN PODOLÓGICA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

PROTOCOLO PACIENTE DIABÉTICO — Fecha

Nombre: Apellidos: — Edad

Sexo V H Fecha detección de la enfermedad — Tipo I II

*Factores de riesgo			
> de 40 años		SI	NO
-Diabetes > de 10 años de duración		SI	NO
-Complicaciones asociadas		SI	NO
	Oculares	SI	NO
	Renales	SI	NO
	Cardiovasculares	SI	NO
	H.Y.A.	SI	NO
	S/N Periférico	SI	NO
	S/N Autónomo	SI	NO
-Tabaquismo		SI	NO
-Alcoholismo		SI	NO
-Bajo nivel socio -económico		SI	NO

*Exploración física	Izquierdo	Derecho
-Trastornos trófico -cutáneos		
-Atrofia celular subcutánea		
-Piel lustrosa / seca / escamosa		
-Fisuras talón / prominencias		
-Hiperqueratosis:		
Localización		
-Lesiones Micóticas		
Localización		
-Engrosamiento ungueal		
Localización		
-Trastornos de la pilificación		
-Trastornos de la sudoración		
-Trastornos estructurales		
-Deformidades del pie		
-Deformidades de los dedos		

Figura 3. Historia clínica y exploración física en el paciente con pie diabético.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

*Reflejo rotulario:	Normal	I	D	Disminuido	I	D	Ausente:	I	D
*Reflejo aquileo:	Normal	I	D	Disminuido	I	D	Ausente:	I	D
*Sensibilidad táctil:	Normal	I	D	Disminuido	I	D	Ausente:	I	D
*Sensibilidad térmica:	Normal	I	D	Disminuido	I	D	Ausente:	I	D
*Sensibilidad dolorosa:	Normal	I	D	Disminuido	I	D	Ausente:	I	D

*Sensibilidad v ibratoria		Izquierda	Derecha
	Graduación	Rótula	Rótula
		Maleólo Int:	Maleólo Int:
		Cabeza 1er Met	Cabeza 1er Met

*Signo de Romberg Normal Alterado

-Exploración vascular	**Izquierdo**	**Derecho**
-Coloración pierna/pie		
-Frialdad cutánea/plantar		
-Pulsos - tibial posterior		
Pedio		
Tiempo de repleción venosa (en seg)		
Oscilometria (valores)		
Índice presión maleólo/brazo		
Muslo/brazo		

	Izquierdo		**Derecho**	
*Doppler gráfico	Perf simet	Perf asim	Perf simet	Perf asim
Curva velocidad de flujo femoral				
Curva velocidad de flujo poplítea				
Curva velocidad de tibial p.				
Curva velocidad de flujo pedia.				

***Pruebas complementarias**

-Pedigrafias

-Radiografias

Observaciones

NIVEL DE RIESGO I II III

Figura 4. Historia clínica y exploración física en el paciente con pie diabético.

ACTUACIÓN PODOLÓGICA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

VISITAS CONTROL PROCESO ULCERATIVO Fecha

Nombre: Apellidos: Edad

Sexo V H Fecha detección de la enfermedad Tipo I II

CURA NÚMERO

-Evolución zona circundante	Igual	Mejora	Empeora
-Dimensiones úlcera	Igual	Disminuye	Aumenta
-Aspecto úlcera	Igual	Mejora	Empeora
-Aparición signos infección	SI	NO	¿Cuándo?
-Aparición signos reacción local	SI	NO	¿Cuándo?

*Pruebas complementarias

-Radiología SI NO

-Resultados

-Cultivo SI NO

-Resultados

*Tratamiento

-F. Tópico -Pauta

-F. Sistémico -Pauta

-Tratamiento ortopodológico

-Observaciones

Próximo control ALTA

Figura 5. Historia clínica y exploración física en el paciente con pie diabético.

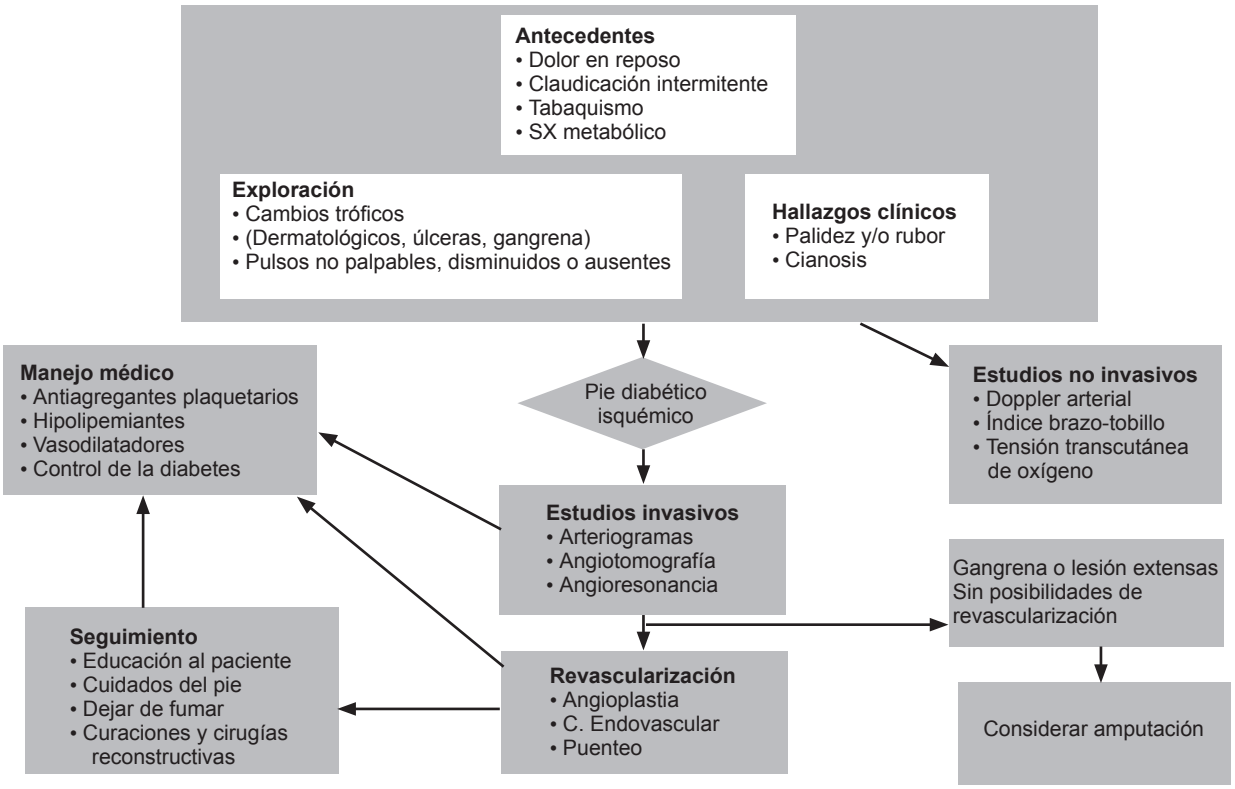


Figura 6. Abordaje diagnóstico terapéutico del pie diabético isquémico.

recomendable el estudio gammagráfico de imagen con tecnesio hexametil propileno amina (Tc-HMPAO) o con Indio-111 o citrato de galio -67-, ya que el Indio al unirse a leucocitos polimorfonucleares es más específico en infecciones agudas que el Tc -99. MDP. En infecciones crónicas, el Indio -111 combinado con Tc-99MDP es el más específico para diagnóstico de osteomielitis, ya que el Tc localiza la inflamación y el Indio el hueso infectado con una sensibilidad de 100% y especificidad de 89%; donde la ventaja del Tc MHPAO es que pueden obtenerse imágenes a las cuatro horas.

La tomografía computada y la resonancia magnética son útiles ante abscesos profundos, artritis séptica, osteomielitis y rotura de tendones. Incluso se ha usado la tomografía por emisión de positrones (TEP) para este propósito, con la desventaja de su alto costo y baja disponibilidad, pero con una sensibilidad de 96% y especificidad de 91% Figura 7).

El ultrasonido también constituye un auxiliar diagnóstico, particularmente en abscesos en tejidos blandos y osteomielitis, con una sensibilidad y especificidad superiores a los estudios radiográficos simples de las extremidades.

Se han desarrollado consensos en donde se trata de clasificar las heridas del pie diabético tomando en cuenta la profundidad y los tejidos involucrados en las úlceras, y si la úlcera pudiera estar complicada por isquemia o infección. El Consenso Internacional de Pie Diabético creó un sistema de clasificación en el cual involucra estos puntos. El resultado es la clasificación PEDIS (por sus siglas en inglés) (perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection and sensation), que incluye hasta cuatro grados de infección (Cuadro 9).[66]

Diagnóstico microbiológico

Para alcanzar un diagnóstico etiológico preciso, se necesitan muestras idóneas que no tengan posibilidad de estar contaminadas con microorganismos ajenos al proceso infeccioso, antes de iniciar la antibioticoterapia de manera empírica.[67] (Evidencia B III)

Recomendaciones:

- Tomar muestras del fondo de la úlcera donde el potencial redox es muy bajo, mediante hisopo, asa o espátula des-

Cuadro 8. Evaluación del paciente con pie diabético e infección de la úlcera

Nivel: según área de evaluación de la exploración	*Problemas relevantes y observaciones*	*Complementos*
Nivel 1		
Paciente Respuesta sistémica a la infección	Fiebre, calosfrío, diaforesis, vómito, hipotensión y taquicardia	Historia clínica y exploración física
Estado metabólico	Pérdida de volumen, azoemia, hiperglucemia, taquipnea, hiperosmolaridad, acidosis	Biometría hemática y química sanguínea
Estado psicológico/cognitivo	Delirio, demencia, depresión, daño cognitivo y estupor	Test para evaluar el estado psicológico y mental
Situación social	Seguridad inadecuada, potencialmente inconforme y falta de apoyo en el hogar	Entrevistas con familiares, amigos y profesionales de la salud
Nivel 2		
Extremidad o pie Biomecánica	Deformidades, incluidos: artropatía de Charcot, dedos en garra o de martillo y callosidades	Evaluación clínica del pie y al menos dos imágenes radiográficas
Estado vascular arterial	Isquemia, necrosis o gangrena	Pulsos del pie, presión sanguínea, PO_2 parcial transcutánea, ultrasonido doppler y angiograma
Venas	Edema, estasis o trombosis	Exploración de piel y tejidos blandos, ultrasonido doppler
Neuropatía	Pérdida de sensación protectora	Explorar con pruebas de temperatura, presión y percepción de la vibración
Nivel 3		
Úlcera Tamaño y profundidad (tejidos involucrados)	Necrosis, gangrena, cuerpos extraños y, si hay afectación de músculo, tendón, hueso o articulaciones	Inspección, desbridación y sondeo de la úlcera, (menos de dos imágenes radiográficas)
Presencia, extensión y causa de la infección	Secreción purulenta, aumento de temperatura y reblandecimiento de los tejidos, tumefacción, celulitis, bulas, crepitación, abscesos, fascitis y osteomielitis	Cultivo y tinción de Gram, ultrasonido o tomografía computada para detectar abscesos profundos y radiografías (menos de dos imágenes) o resonancia magnética para detección de osteomielitis

pués de limpieza de los tejidos con suero fisiológico.

- Obtener muestra por punción-aspiración en los procesos para-ulcerosos no abiertos previamente.
- Realizar hemocultivos cuando el paciente tiene fiebre.
- En caso de lesiones necróticas hacer exéresis para obtener el material para cultivo.

Para obtener mejores productos biológicos de las heridas para el estudio microbiológico, se sugiere:[68]

1. Limpiar y desbridar la lesión antes de tomar el cultivo.
2. En una herida abierta obtener tejido de la base desbridada por medio de curetaje o biopsia.
3. No es útil tomar material de la superficie ni de secreciones de la herida porque fácilmente crecen gérmenes contaminantes.
4. La aspiración es útil en colecciones purulentas o en áreas de celulitis.
5. Enviar rápidamente el material al laboratorio en un contenedor estéril y en medios de transporte adecuados para cultivo aeróbico y anaeróbico.

Deben tomarse estudios básicos de rutina, como: biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular y hemocultivos, además de estudios de imagen (mencionados en secciones anteriores) para determinar la profundidad de la lesión o ante la sospecha de colecciones o abscesos. En caso de daño en tejidos blandos y osteomielitis, la resonancia magnética es de mayor sensibilidad y especificidad (Evidencia A I).

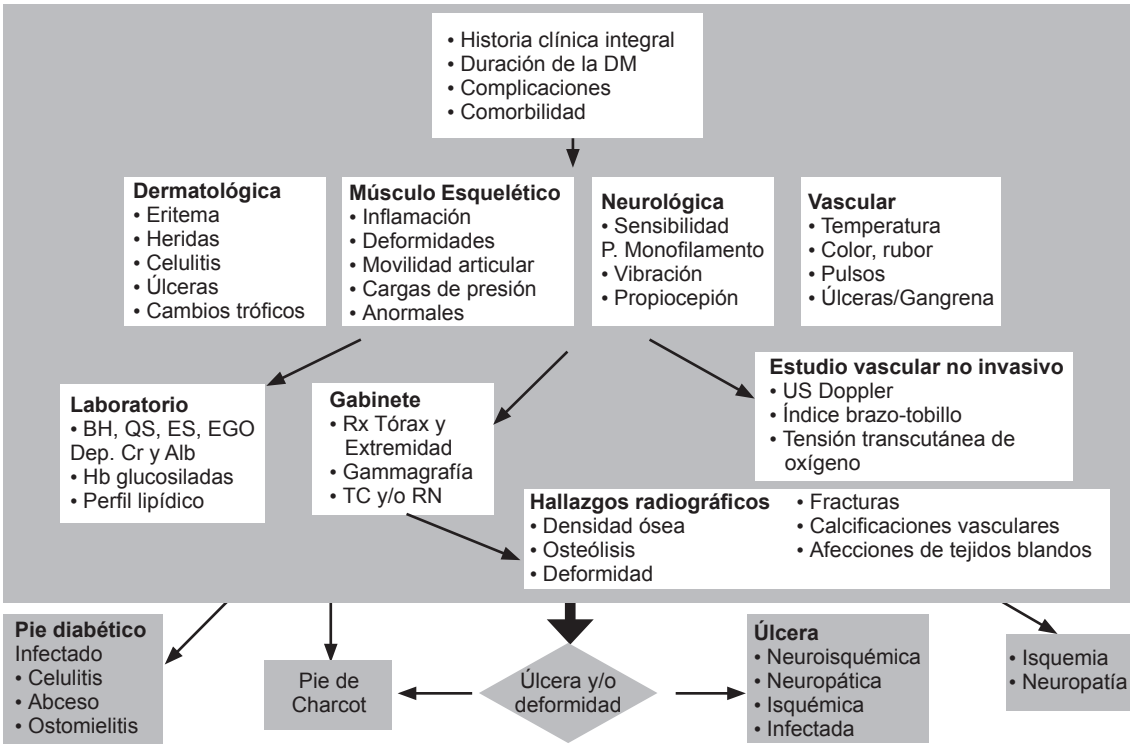


Figura 7. Algoritmo en el diagnóstico del pie diabético.

Cuadro 9. Clasificación clínica del pie diabético infectado del Consenso Internacional de Pie Diabético (PEDIS)

Manifestación clínica de infección	*Severidad de infección*	*Grado*
Úlcera sin secreción purulenta o cualquier dato de inflamación	No infectada	1
Dos o más manifestaciones de inflamación pero con celulitis-eritema menor de 2 cm alrededor de la úlcera y la infección está limitada a la piel superficial o tejido subcutáneo, sin otras complicaciones (locales o sistémicas) de la enfermedad	Leve	2
Infección con los mismos datos mencionados arriba, en un paciente sistémica o metabólicamente estable pero con una o más de las siguientes características: extensión de celulitis mayor a 2 cm, linfangitis, propagación por debajo de la aponeurosis superficial, abscesos en tejidos profundos, gangrena y con afectación de: músculo, tendón, articulación o hueso	Moderada	3
Infección en un paciente con datos de infección sistémica o inestabilidad metabólica	Severa	4

La lesión se categoriza según su gravedad, con bases clínicas, de laboratorio y gabinete, con el objetivo de determinar: grado de afección vascular, neuropática e infecciosa, para poder dar el tratamiento adecuado, oportuno y eficaz. (Evidencia A I).

CLASIFICACIÓN Y ESCALAS

Existen varias clasificaciones para evaluar úlceras de pie diabético; sin embargo, ninguna fue aceptada o aprobada por completo. Algunas clasificaciones se basan en la valo-

ración de la profundidad de la herida y si ésta se encuentra acompañada o no de infección. Hasta el momento, la clasificación más aceptada y usada en nuestro país es la de Wagner. A continuación se describe dicha clasificación y algunas otras que pueden ser de utilidad para la evaluación integral de los pacientes con pie diabético.

Las úlceras tienen una gradación de acuerdo con el esquema propuesto por Wagner:

- Grado 0: sin úlcera de alto riesgo en el pie.
- Grado 1: úlcera que envuelve todas las capas de la piel, pero sin traspasar otros tejidos.
- Grado 2: úlcera profunda, penetra hasta ligamentos y músculos pero sin llegar al hueso o provocar la formación de abscesos.
- Grado 3: úlcera profunda con celulitis o formación de absceso seguida de osteomielitis.
- Grado 4: gangrena localizada.
- Grado 5: gangrena extensa que involucra todo el pie.

La clasificación SINBAD es útil en la valoración del pronóstico de lesiones del pie diabético. Evalúa el sitio, la isquemia, grado de neuropatía, infección bacteriana y profundidad de la lesión (Cuadro 10).[29]

Cuadro 10. Sistema SINBAD de clasificación y evaluación para las úlceras de pie diabético

Categoría	*Definición*	*Puntuación SINBAD*
Sitio	Parte anterior del pie	0
	Parte media y posterior del pie	1
Isquemia	Flujo sanguíneo en los pies intacto: por lo menos un pulso palpable	0
	Evidencia clínica de flujo sanguíneo en los pies pero disminuido	1
Neuropatía	Percepción protectora intacta	0
	Percepción protectora perdida	1
Infección bacteriana	Sin infección	0
	Con infección	1
Área	Úlcera < 1cm^2	0
	Úlcera > 1cm^2	1
Profundidad	Úlcera confinada a la piel y tejido subcutáneo	0
	Úlcera que abarca músculo, tendón o más profunda	1
Posible puntuación final		6

Existe otra clasificación, la cual asocia la profundidad de la lesión tanto con la isquemia y la infección, la cual se muestra en el Cuadro 11.[30]

Varias pruebas evalúan clínicamente el estado de la neuropatía: reflejos osteotendinosos, sensibilidad a la vibración y presión, y sensibilidad térmica. Con estas evaluaciones se puede realizar una clasificación o escala cuantitativa, valorando el pronóstico de la lesión dependiente del daño neurológico. Por el examen físico se puede realizar lo siguiente:

- El reflejo del tendón de Aquiles está ausente: dos puntos para cada pie.
- El reflejo del tendón de Aquiles está presente y con reforzamiento: un punto para cada pie.
- La sensibilidad vibratoria está ausente o disminuida: un punto para cada pie.
- Sensibilidad a un pinchazo de aguja ausente o disminuida: un punto para cada pie.
- La sensación térmica está reducida: un punto para cada pie.

Al obtener los resultados de la escala de signos neurológicos, puede determinarse normalidad de 0 a 2 puntos, lesión leve de 3 a 5, moderada 6 a 8 y severa de 9 a 10.

El eritema, el calor, el reblandecimiento de tejidos, el edema y la salida de secreción purulenta en el sitio de una úlcera o cercano a ésta, son signos de infección en la ulceración del pie diabético.

Luego de una adecuada exploración del pie diabético, el paciente puede clasificarse de acuerdo con la acumulación de los factores de riesgo y la evaluación clínica. Todos estos puntos son útiles para ofrecer al paciente un plan de tratamiento y determinar si está en riesgo de ulceración o amputación. En el Cuadro 11 se muestra una clasificación útil en la estadificación de los riesgos.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe enfocarse, principalmente, a los mecanismos patogénicos desencadenantes y ser multidisciplinario (médico internista, endocrinólogo, angiólogo, psicólogo, podiatra, etc.) (Evidencia AII) (Figura 8). Se puede hablar de un esquema general en el enfoque de la terapéutica del pie diabético: primero el control del estado metabólico y después el tratamiento específico, dependiendo del grado de afectación clínica (Evidencia AII).

Como medidas generales y para el tratamiento preventivo se debe enseñar a los pacientes cómo cuidar los pies e inspeccionarlos de forma continua o al menos una vez al día. Deben tener un espejo manual en el baño para revisar la planta de los pies. De ser posible, debe dárseles a los pacientes un monofilamento para autoexploración. Todos los

Cuadro 11. Sistema de clasificación del pie diabético de la Universidad de Texas

Estadio	*Grado*			
	O	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón, o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

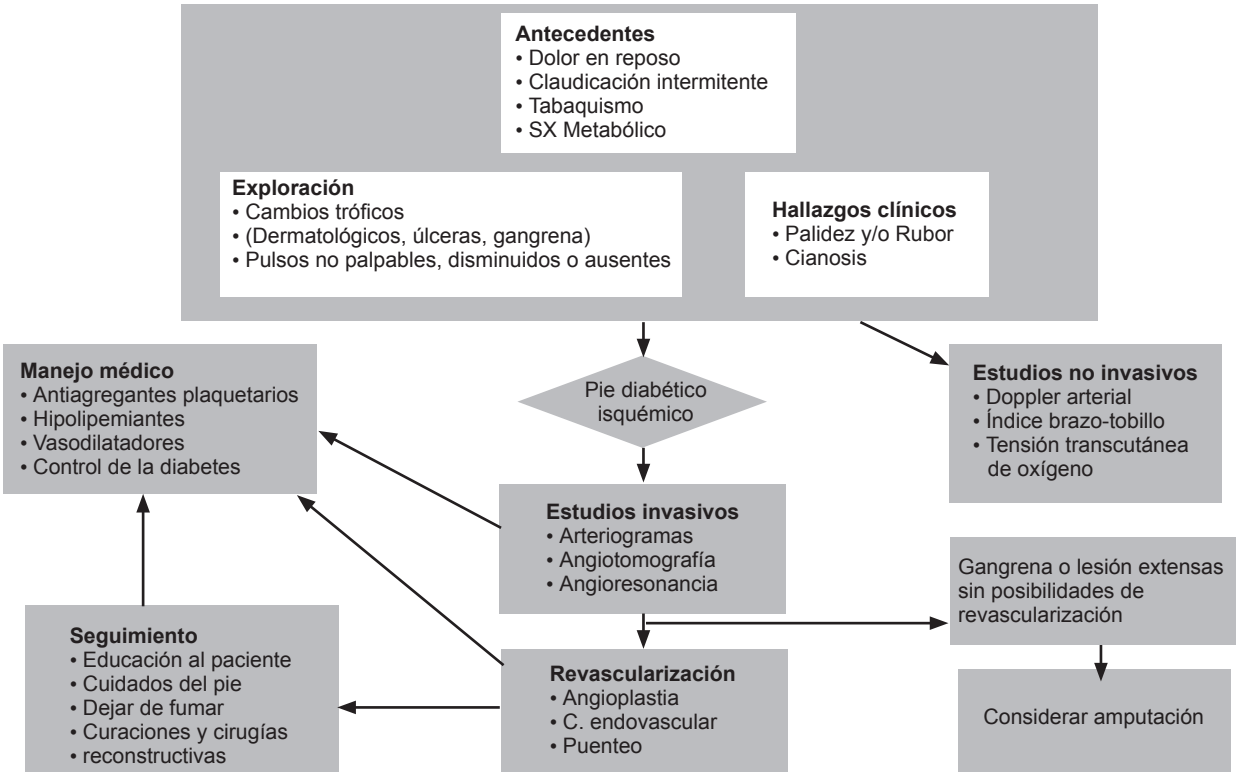


Figura 8. Abordaje diagnóstico-terapéutico del pie diabético isquémico.

pacientes diabéticos deben utilizar calcetines acolchonados. Los zapatos les deben quedar bien, con adecuado soporte y deben revisarlos diariamente ante la posibilidad de cuerpos extraños. Los pacientes deben evitar el contacto de los pies con superficies calientes y utilizar cremas humectantes (no aplicar en regiones interdigitales). Después del baño deben secarse los pies perfectamente y utilizar talco entre los dedos. Las uñas se deben cortar o limar de forma transversal, preferentemente por un quiropodista.

En relación con el control de los valores de glucosa sanguínea, se ha observado en algunos estudios prospectivos y retrospectivos que existe una fuerte asociación entre la hiperglucemia con el desarrollo y gravedad de la neuropatía diabética, la cual forma parte de los factores de riesgo para úlceras en el pie; por ejemplo, Pirart realizó un seguimiento de 4,400 pacientes diabéticos por 25 años quienes mostraron un aumento en la prevalencia para neuropatía diabética, clínicamente detectable en 12% de los pacientes al momento del diagnóstico de diabetes mellitus, hasta 50% después de 25 años. La mayor prevalencia ocurrió en los pacientes con pobre control de la glucosa.[69]

Tratamiento del dolor neuropático

El dolor neuropático es un síntoma relevante en pacientes con diabetes. Hasta 50% de los pacientes diabéticos tiene dolor en algún momento de su evolución y 15% tiene síntomas agudos.[70] El dolor es constante, molesto y difícil de controlar. Afortunadamente, existen diversos tipos de medicamentos bien estudiados y que han demostrado efectividad en el tratamiento, entre ellos los antidepresivos tricíclicos, la carbamacepina, tramadol, gabapentina, cap-saicina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), pregabalina y duloxetina.

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos se han convertido en los medicamentos de primera línea en el tratamiento de la neuropatía diabética. Diversas presentaciones y precios los han vuelto medicamentos accesibles y con eficacia comprobada.

Los antidepresivos tricíclicos, de uso frecuente en nuestro país (amitriptilina, imipramina), son algunos de los medicamentos más estudiados, y han demostrado ser efectivos en diversos ensayos clínicos controlados que involucraron específicamente a pacientes con neuropatía diabética. Cuando fueron comparados contra placebo, tanto imipramina[68] como amitriptilina demostraron ser efectivos para disminuir el dolor. Cuando los tricíclicos se han comparado entre ellos, no ha habido diferencias importantes en su efecto (NE: I-A).[72]

Algunos estudios clínicos se han enfocado a interrumpir la trasmisión del dolor con antidepresivos, mismos que inhiben el recambio de norepinefrina o serotonina. Esta acción central acentúa los efectos de los neurotransmisores activando sistemas inhibidores endógenos del dolor en el cerebro que modulan la trasmisión del dolor por la médula espinal.[73] Un problema pueden ser los efectos adversos, como: xerostomía y disautonomías. La utilización de nortriptilina en lugar de amitriptilina puede reducir estos efectos anticolinérgicos.

Tramadol

El tramadol es un analgésico que actúa a nivel central y se utiliza para tratar dolor moderado o severo, y se ha demostrado que puede aliviar el dolor en pacientes con dolor neuropático.[74]

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

Estos inhibidores son de uso común como antidepresivos pero han sido estudiados como posibilidades terapéuticas para el dolor de la neuropatía diabética. El citalopram, la paroxetina y la fluoxetina se compararon con placebo en ensayos clínicos aleatorizados y resultaron efectivos (NE: I-A).[75]

Antidepresivos duales

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina que se ha estudiado recientemente y se considera efectivo, con la ventaja de que no tiene muchos efectos adversos.

La duloxetina es un potente inhibidor selectivo con alta afinidad por los transportadores de recaptura noradrenérgica y serotoninérgica. No parece modular directamente la función dopaminérgica y carece de actividad significativa por los receptores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

La eficacia y seguridad de duloxetina en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética periférica se estudió en un ensayo multicéntrico doble-ciego en 457 pacientes con dolor debido a polineuropatía por diabetes tipos 1 y 2 durante 12 semanas de tratamiento. Los pacientes se asignaron al azar a recibir 20, 60 y 120 mg/día, repartidos en dos dosis, o placebo. Tanto con las dosis de 60 como con 120 mg/día de duloxetina se obtuvo una mejoría significativa comparado con placebo en la escala "24-h Average Pain Score", comenzando esta mejoría una semana después de iniciar el tratamiento y continuando hasta la semana 12 del mismo. Menos de 20% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos. Los autores concluyeron que duloxetina a dosis de 60 y 120 mg/día resultó segura y efectiva en el control del dolor neuropático periférico de naturaleza diabética.[76] Se recomienda como tratamiento de primera línea. (NE: I-A).[77]

Medicamentos anticonvulsivantes

Diversos medicamentos cuya principal indicación es el control de crisis epilépticas se han utilizado con éxito en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos.

La carbamacepina es uno de los medicamentos más utilizados con este fin. Múltiples estudios doble ciego y controlados con placebo han demostrado que la carbamacepina puede ser útil en el control del dolor en pacientes

con dolor neuropático.[78] Sus efectos tóxicos pueden limitar su indicación en algunos pacientes (NE: I-A).

La difenilhidantoína se ha utilizado desde hace tiempo en el tratamiento del dolor causado por neuropatías. Algunos estudios doble ciego cruzados no han demostrado eficacia en este tipo de pacientes en comparación con grupo placebo.[79] Además, sus efectos adversos disminuyen su uso en pacientes diabéticos, como es el caso de su habilidad para suprimir la secreción de insulina, misma que ha resultado en precipitación de estado hiperosmolar y cetoacidosis diabética. (NE: I-A)

La gabapentina es un anticonvulsivo muy eficaz pero de mecanismo de acción no muy claro, pero se han localizado sitios de unión con alta afinidad en el sistema nervioso central que corresponden a canales de calcio dependientes de voltaje y que contienen subunidad alfa-2-delta-1. Estos canales son presinápticos y pueden modular la liberación de neurotransmisores excitatorios que participan en la nocicepción.

Además, posee un efecto analgésico en la neuropatía dolorosa. En un estudio multicéntrico efectuado en Estados Unidos,[80] la monoterapia con gabapentina fue eficaz en el control del dolor y en la interferencia en el sueño asociada con dolor neuropático periférico. También se observaron efectos positivos en el estilo y calidad de vida. La gabapentina ha sido estudiada en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, encontrándose que es un medicamento efectivo y seguro. (NE: I-A)

La pregabalina ha demostrado alivio del dolor frente a placebo y disminución de la interrupción del sueño por dolor durante las noches. Se inicia con dosis de 75 mg al día y puede incrementarse hasta 600 mg. Obtiene mejoría rápida (desde la primera semana y se mantiene de manera evolutiva hasta la quinta semana) y sostenida. Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, mareo y náusea (NE: I-B).

Ácido tióctico

El efecto benéfico antioxidante del ácido tióctico en los síntomas y signos neuropáticos se ha demostrado consistentemente, en forma experimental y en varios ensayos clínicos controlados, sobre todo por sus efectos en el estrés oxidativo.

En un metaanálisis que incluyó los cuatro ensayos clínicos controlados más representativos de ácido tióctico en neuropatía diabética (Alpha-lipoic Acid in Diabetes Neuropathy (ALADIN I, ALADIN III), Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) y Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy (NATHAN II)) se comparó al ácido tióctico en dosis de 600 mg al día en infusión intravenosa durante tres semanas (con descansos los fines de semana) contra placebo. La población estudiada incluyó a 1,258 pacientes y se demostró que la tasa de respuesta favorable fue superior en los pacientes tratados con ácido tióctico (52.7%) en comparación con los tratados con placebo (36.9%). Los pacientes que recibieron ácido tióctico experimentaron menor dolor y sensación de ardor y parestesias, y mejoría en el reflejo aquíleo y sensibilidad al tacto (presión y punzadas).[81]

Comparación entre algunos medicamentos para control del dolor neuropático

Cuando se comparó la amitriptilina con la paroxetina, los resultados fueron similares, pero la paroxetina tuvo menor cantidad de efectos adversos. La comparación entre gabapentina y amitriptilina no resultó en diferencias significativas en su efectividad.[82] La capsaicina tópica demostró tener efectividad similar a la amitriptilina en un estudio con asignación al azar. Cuando se compararon los antidepresivos y los antiepilépticos, tres estudios con una muestra pequeña no mostraron diferencia (NE: I-A, I-B).[83]

Úlcera vascular

El tratamiento de las úlceras vasculares debe enfocarse a resolver el problema desencadenante, en este caso la revascularización es el objetivo principal.[84,85] Existen cuatro opciones técnicas de revascularización en la enfermedad isquémica de las extremidades: by-pass, endarterectomía, cirugía vascular y simpatectomía.[86,87]

Obviamente, no difieren en su aplicación con respecto a las realizadas en el enfermo isquémico no diabético, pero determinadas características morfológicas de la arterioesclerosis en el enfermo diabético, como la plurisegmentariedad lesional, la afectación prevalente de los troncos tibiales y la calcificación, introducen importantes elementos diferenciales que deben ser tomados en cuenta en la estrategia quirúrgica y en los resultados de permeabilidad, inmediata y tardía.[88-90]

Área aorto-femoral

El *by-pass* aorto-femoral es una técnica que aporta resultados satisfactorios con probado nivel de evidencia. En cuanto a tasa de permeabilidad a los cinco años, ésta se sitúa entre 85 a 90%, con morbilidad de 8% y mortalidad inferior a 5%.[91]

Al margen de lesiones hemodinámicamente significativas causadas por estenosis u obstrucciones únicas y segmentariamente cortas que pueden ser susceptibles de otras opciones de revascularización, la situación más prevalente en el enfermo diabético es la que se presenta por estenosis difusas, extensas y que afectan a ambos ejes iliacos, sobre las que existe un consenso absoluto en cuanto a que la técnica de revascularización debe ser el puente aorto-bifemoral, mediante prótesis bifurcadas de Dacron, Velour o PTFE.

Tanto en el puente aorto-bifemoral como en el extraanatómico deben asegurarse flujos superiores a los 240 mL/min, ya que con flujos inferiores la posibilidad de su oclusión precoz por trombosis en un injerto con un diámetro igual o superior a 8 milímetros es elevado.

La endarterectomía fue una técnica muy utilizada hasta el decenio de 1980, pero actualmente tiene escasas indicaciones. En este cambio de actitud han ponderado de forma fundamental los resultados y, en menor medida, la simplicidad de la técnica del *by-pass* y de la cirugía endovascular, que son factores adicionales en el enfermo diabético, la polisegmentariedad lesional y la calcificación. Algunos grupos mantienen su indicación en enfermos de edad inferior a los sesenta años y para lesiones que afectan de forma puntual a la bifurcación iliaca o segmentos cortos de un eje iliaco.[92]

La cirugía endovascular, realizada mediante angioplastia con balón de dilatación y asociada o no al uso de stent, tiene las mismas connotaciones estratégicas que en la arterioesclerosis obliterante en el enfermo no diabético.

En estenosis concéntricas u obstrucciones inferiores a los 4 cm de longitud y preferentemente de la arteria ilíaca común, los resultados de la angioplastia ilíaca presentan una permeabilidad inicial de 75 a 100%, que decrece en lesiones más extensas, excéntricas y calcificadas; la tasa de permeabilidad a corto y medio plazo es semejante en enfermos diabéticos y en no diabéticos.[93]

Área fémoro-poplíteo-tibial

En los enfermos diabéticos, las lesiones en el sector fémoro-poplíteo-tibial son las determinantes, en 75% de los casos, de las manifestaciones clínicas de isquemia, y únicamente en 25% de éstas las lesiones en el sector aorto-ilíaco, únicas o asociadas a las del sector fémoro-poplíteo-tibial, son determinantes de las mismas. En los enfermos no diabéticos, en 75% de los casos el sector dominante es el aorto-ilíaco.[94] Un aspecto diferencial entre ambos es que las lesiones en el enfermo no diabético se localizan en la arteria femoral superficial y en el primer segmento de la arteria poplítea (canal de Hunter) y es poco frecuente que se extienda a la totalidad de esta última, mientras que en el enfermo diabético la lesión se extiende también a la arteria poplítea y los vasos distales.

La técnica revascularizadora de elección en este sector es el *by-pass*, interpuesto entre la arteria femoral común y el primer o tercer segmento de la arteria poplítea (supragenicular o infragenicular) o los troncos tibio-peroneos. Existen dos aspectos básicos para que dicha técnica tenga viabilidad: que exista un sector distal permeable con suficiente flujo de salida (*out-flow*) y que se disponga de un segmento de vena morfológicamente correcta y con un calibre adecuado para utilizar como injerto cuando la anastomosis distal se realiza en el tercer segmento de la arteria poplítea o en los troncos distales tibioperoneos.

Las características lesionales de la arterioesclerosis en el enfermo diabético hacen especialmente conflictivo el primer aspecto, y con mayor frecuencia se impone realizar anastomosis distales a troncos tibio-peroneos a nivel maleolar como única opción para asegurar un buen flujo de salida. El material idóneo es, sin lugar a dudas, la vena safena interna, que además debe tener determinadas características para su utilización, como diámetro no inferior a tres milímetros, longitud adecuada y ausencia de dilataciones y esclerosis parietales.

La incuestionable ventaja de su utilización en este sector frente al material protésico implica que en los casos en que la vena safena interna no es adecuada, deben agotarse otras posibilidades alternativas, como la utilización de la vena safena interna contralateral, la vena safena externa, segmentos venosos superficiales de la extremidad superior e, incluso, en caso extremo, la vena femoral superficial o profunda.

Si no existe ninguna posibilidad de utilizar una vena, la alternativa es el material protésico (Dacron, Velour, PTFE) que implica, respecto a la vena, mayor potencial de reacción de hiperplasia intimal en las anastomosis. A pesar de ello, los resultados de permeabilidad inmediata y a los tres años no difieren con respecto a cuando se utiliza vena, siempre y cuando la anastomosis distal se realice en el primer segmento de la arteria poplítea, como acreditan diversos estudios.[95] En este sector, la tromboendarteriectomía es una técnica con resultados muy inferiores con

respecto al *by-pass*. En el enfermo diabético, en razón a la plurisegmentariedad de las lesiones y las calcificaciones, es una técnica cuestionable. (NE: II-B)

Constituyen una excepción las lesiones ostiales únicas o que se extienden hasta la segunda rama perforante en la arteria femoral profunda, en enfermos en situación clínica de isquemia crítica y en los que la revascularización fémoro-poplítea es inviable.

La cirugía endovascular en este sector tiene indicaciones más restringidas con respecto al aortoilíaco, y las peculiaridades de lesiones extensas y a menudo calcificadas hacen que esta técnica sea, a criterio de muchos autores, más cuestionable en el enfermo diabético. No obstante, existe cierta disparidad de criterios en las publicaciones, como lo indica la diversidad en los resultados de la permeabilidad inmediata y a los cinco años, con porcentajes que oscilan entre 47 y 70% (NE: II-C).[96]

Los resultados de la cirugía endovascular en los enfermos diabéticos con lesiones únicas de la arteria femoral superficial y datos clínicos de claudicación intermitente, son comparables con los obtenidos en enfermos claudicantes no diabéticos.

La angioplastia del sector fémoro-poplíteo en situación de isquemia crítica, y en enfermos con un riesgo quirúrgico elevado o con escasas posibilidades de revascularización, puede incrementar la presión de perfusión que, aun no solucionando el problema isquémico de forma definitiva, permite, coyunturalmente, la cicatrización de las heridas y el tratamiento de la infección.[97]

Simpatectomía

La indicación de la simpatectomía lumbar en la isquemia crítica se basa en su capacidad para conseguir el incremento de flujo sanguíneo total de la extremidad, en función de la abolición de la vasoconstricción basal de las arteriolas y de los esfínteres precapilares, con el resultado de una vasodilatación pasiva que se logra a expensas, básicamente, del territorio cutáneo.

Se han observado incrementos de flujo que oscilan entre 10 y 20% en función de determinadas variables, entre las que destacan el grado de afectación neuropática y el de la enfermedad obstructiva arterial con los que curse la extremidad previamente a la intervención.[98]

En enfermos en los que la situación clínica de isquemia corresponde a obstrucciones multisegmentarias, la simpatectomía puede no ser efectiva, ya que el sistema arteriolar se encuentra en situación de vasodilatación máxima ya en situación basal (NE: II-B).

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN (Figuras 9-11)

Las infecciones del pie diabético son: paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, fascitis necrotizante, artritis séptica, tendonitis, úlceras infectadas y osteomielitis; la más frecuentes y responsables de mayor número de hospitalizaciones en el paciente diabético son las úlceras infectadas (Cuadro 12). Algunas veces podría hospitalizarse a pacientes con úlceras con una infección leve o moderada, con pobre red de apoyo familiar o social con el propósito de conseguir apego al tratamiento con antibióticos, estabilización metabólica o hemodinámica o evaluación clínica completa.

En estos pacientes es indispensable estabilizar el estado metabólico. Esto implica la normalización del equilibrio hidroelectrolítico, control de la hiperglucemia, hiperosmolaridad, acidosis y la azoemia; además de tratar otras enfermedades exacerbantes y comorbilidades,[99] (Evidencia AII) para lo cual habitualmente se requiere un equipo multidisciplinario.

Cuadro 12. Patógenos asociados con síndromes infecciosos

Síndromes Infecciosos	*Patógenos*
Celulitis sin fisuras o úlceras	Estreptococo B hemolítico y *Staphylococcus aureus*
Úlcera infectada sin tratamiento antibiótico previo	*Staphylococcus aureus* y Estreptococo B hemolítico
Úlcera profunda, macerada	*Pseudomonas aeruginosa* en combinación con otros patógenos
Úlcera crónica, persistente con múltiples esquemas previos de antibióticos de amplio espectro	Cocos grampositivos (*S. aureus*, coagulasa negativos, estafilococos y enterococos, difterioides, enterobacterias, *Pseudomonas*, gramnegativos y hongos.
Pie fétido con necrosis extensa o gangrena	Cocos grampositivos incluyendo enterococos, enterobacterias, cocos gramnegativos y anaerobios.

En caso de infección, el antibiótico debe iniciarse en forma empírica en función del tipo de infección y los gérmenes más frecuentemente involucrados. Las úlceras clínicamente no infectadas no deben cultivarse ni recibir tratamiento antibiótico profiláctico.

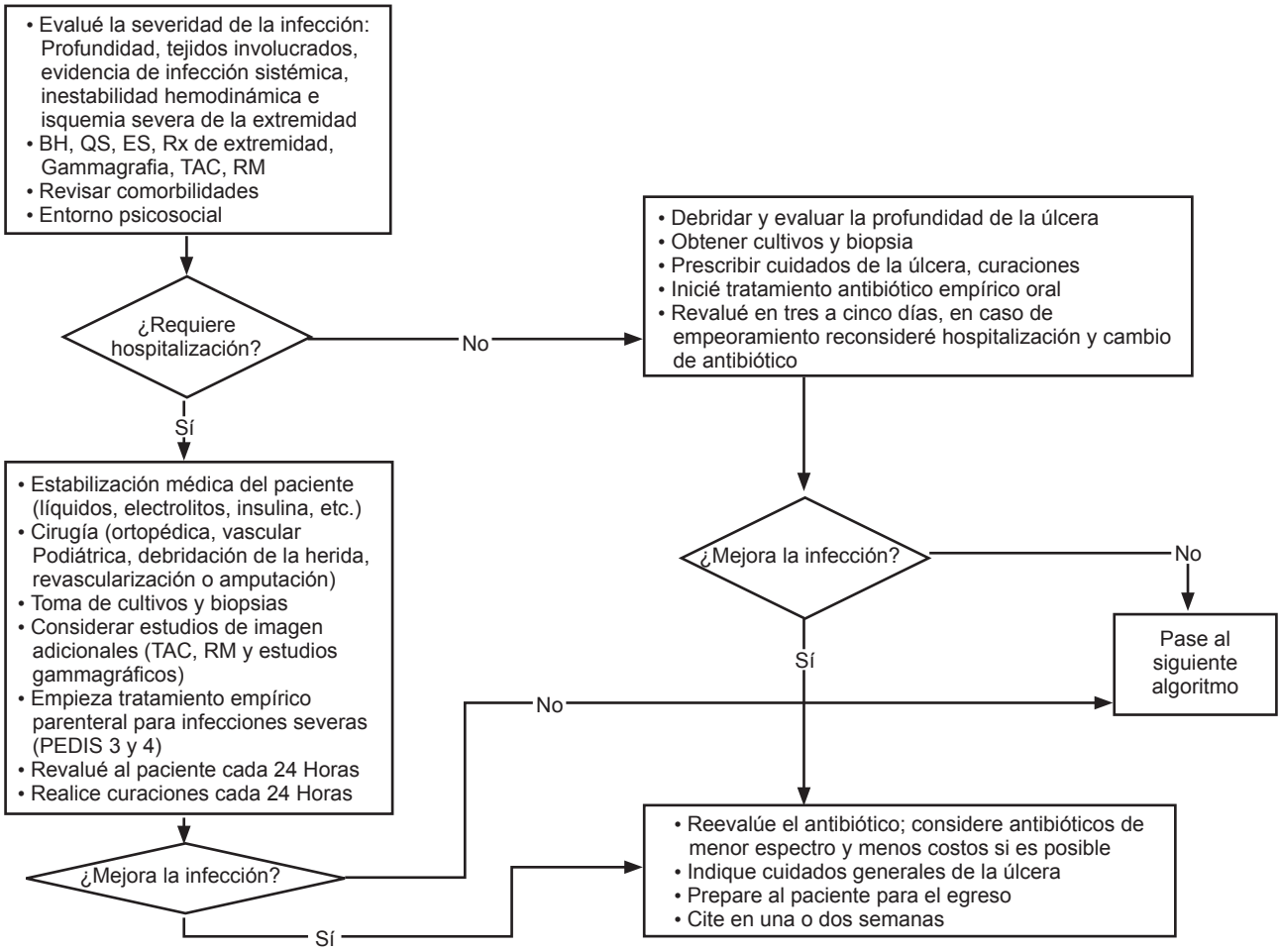


Figura 9. Abordaje diagnóstico-terapéutico del pie diabético infectado.

Tratamiento del pie diabético ulcerado e infectado

El tratamiento inicial en heridas infectadas debe ser empírico y basarse en la gravedad y características de la infección, las condiciones del paciente, sus factores predisponentes (Evidencia A II) y, posteriormente, ajustarse de acuerdo con los resultados de cultivo recientes tomados a través de aspirado, biopsia o curetaje y evolución clínica. En heridas aparentemente no infectadas no es necesario el tratamiento profiláctico con antibiótico, por riesgo a la resistencia antimicrobiana y los efectos adversos en el paciente. La utilidad de los antibióticos en pacientes no infectados tiene nivel de Evidencia D III, además de elevar los costos del tratamiento.[100]

Se sugiere clasificar de acuerdo con las diferentes escalas la gravedad de la lesión para facilitar el tratamiento y conseguir resultados predictivos. En relación con las clasificaciones mencionadas, la de Wagner se divide en seis grados dependientes de la profundidad y extensión de la lesión; sin embargo, no permite especificar la gravedad de la infección, co-existencia de isquemia y otras comorbilidades. La de la Universidad de San Antonio Texas permite clasificar a la lesión de acuerdo con su profundidad, isquemia e infección, escala que ha sido validada y aceptada permitiendo establecer un valor predictivo para la posibilidad de curación, indicación de revascularización y amputación. Otro sistema híbrido y muy aceptado es el denominado PEDIS. Éste evalúa: perfusión, extensión/tamaño del tejido involucrado; infección y sensibilidad.[101] La lesión o úlcera crónica es la úlcera que ha mostrado incapacidad para la curación anatómica o funcional a través del tiempo condicionando inflamación crónica e

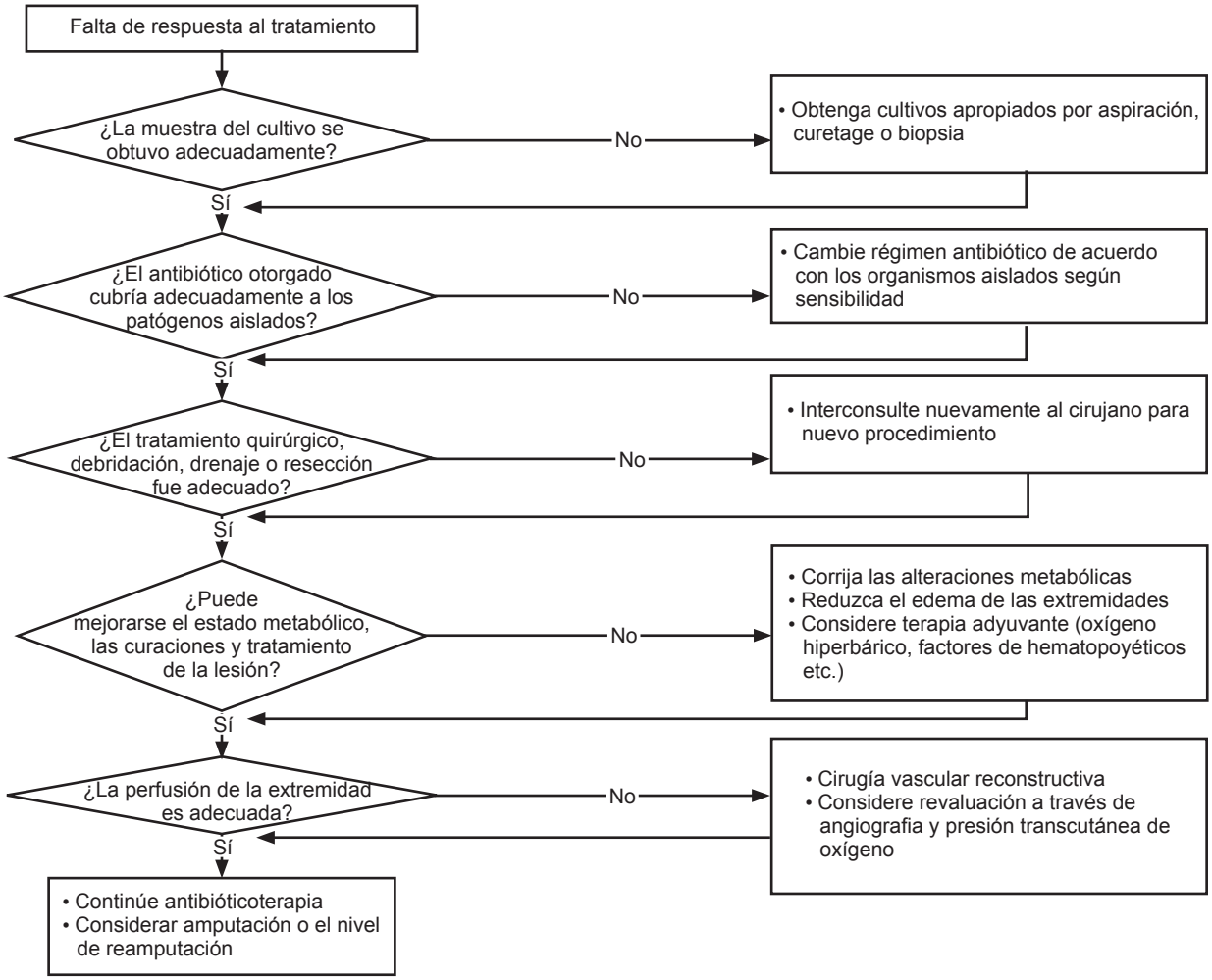


Figura 10. Abordaje diagnóstico-terapéutico del pie diabético infectado

incapacidad para la reepitelización con infecciones repetidas o persistentes.

La desbridación del tejido necrótico constituye un elemento decisivo en el tratamiento, ya que la úlcera no sanará a menos que se elimine el tejido necrótico o la infección y, en caso de tener componente isquémico si no se mejora la perfusión. La desbridación no sólo tiene como objeto eliminar el tejido necrótico, sino también eliminar la infección. Existen cinco diferentes alternativas de desbridación: quirúrgica, enzimática, autolítica, mecánica y biológica; sólo la desbridación quirúrgica ha mostrado ser eficaz en múltiples estudios (Evidencia A I). La desbridación puede realizarse con bisturí, curetaje, tijeras curvas e hisopos y debe ser lo suficientemente profunda y extensa como para remover todo el tejido necrótico e infectado con el propósito de transformar la úlcera crónica en una aguda con mayores expectativas de curación. Cuando existen abscesos profundos, osteomielitis extensas, artritis sépticas y gangrena debe considerarse desde el inicio la posibilidad de amputación, las desbridaciones deben ser tan frecuentes como sean necesarias cuidando no remover durante las mismas el tejido de granulación. La hidrocirugía también ha sido utilizada para remover el tejido infectado y necrótico.

En caso de infección debe administrarse tratamiento de acuerdo con la gravedad y tipo de la misma. En las infecciones leves con datos de inflamación, celulitis o eritema extendido alrededor de la úlcera, pero infección limitada a la piel o tejido superficial subcutáneo que no amenaza la extremidad (PEDIS 1 y 2) y sin tratamiento

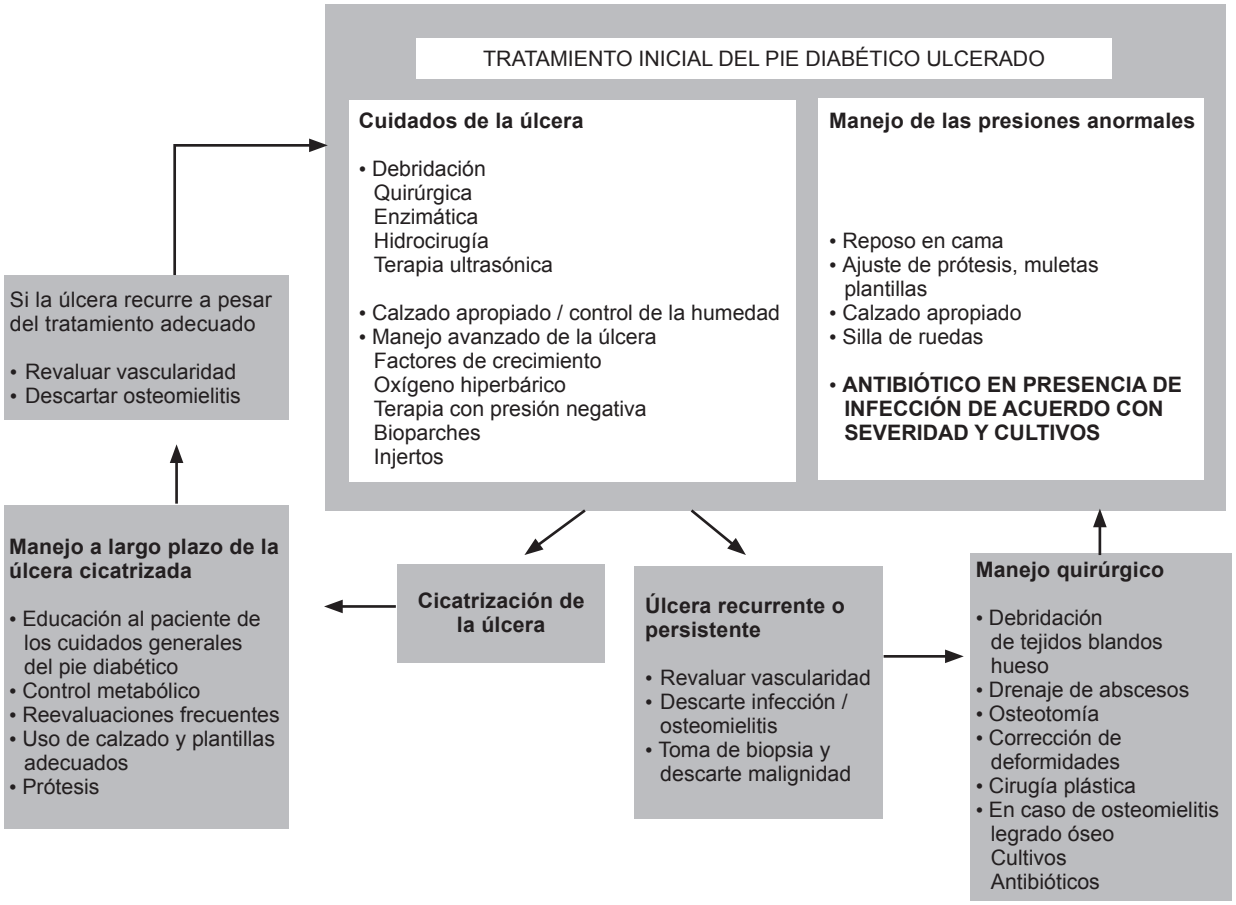


Figura 11. Tratamiento inicial del pie diabético infectado

previo con antibióticos, se recomienda utilizar un antibiótico con moderado espectro en contra de cocos aerobios grampositivos, como cefalexina, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, dicloxacilina, trimetroprim-sulfametoxazol y ofloxacina combinada o no con clindamicina. (Evidencia A II)

En las infecciones moderadas, PEDIS 3 y 4, donde el paciente se encuentra clínicamente estable y tiene celulitis, abscesos, gangrena y la infección afecta otros tejidos, como: músculos, tendones, articulaciones o huesos y donde hay gran riesgo para la extremidad y las infecciones son polimicrobianas se recomiendan antimicrobianos de amplio espectro o combinaciones como: ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, levofloxacina, amoxicilina-ácido clavulánico, trimetroprim-sulfametoxazol, ofloxacina, ciprofloxacina, combinados o no con clindamicina, linezolid con o sin aztreonam, ertapenem, cefuroxima con o sin metronidazol, ticarcilna-clavulanato, piperacilina-tazobactam y daptomycina con o sin aztreonam, para pacientes posiblemente infectadas con *S. aureus* meticilino resistente.[102] (Evidencia A II)

En las infecciones agudas donde el paciente tiene un estado tóxico sistémico o inestabilidad metabólica y la infección puede poner en peligro la vida, se recomiendan combinaciones de antibióticos, como: levofloxacina o ciprofloxacina con clindamicina, piperacilina-tazobactam, imipenem-cilastatina y vancomicina combinada con ceftazidima con o sin metronidazol.[103] (Evidencia B III)

Es necesario adecuar el tratamiento antimicrobiano a la respuesta del paciente, la evolución de la infección y las evidencias clínicas y microbiológicas de la infección de acuerdo con las biopsias y cultivos tomados durante la desbridación o aspiración de abscesos. Si la evolución

no es la esperada, será necesario modificar el esquema de antibiótico o retirar los que se hayan indicado de acuerdo con cada caso en particular. La terapia definitiva siempre dependerá del reporte de los cultivos tomados por biopsia y la respuesta clínica. (Evidencia CIII)

Las infecciones graves y algunas moderadas, requieren tratamiento con antibióticos intravenosos y hospitalización, por lo menos inicialmente (Evidencia C III). Mientras que las infecciones leves y algunas moderadas e incluso osteomielitis, pueden ser tratadas con antibióticos orales de alta biodisponibilidad (Evidencia AII). Las terapias tópicas son útiles en infecciones superficiales y leves (Evidencia B I).

La duración de la terapia recomendada en infecciones leves es de 1 a 2 semanas, mientras que en las moderadas y graves frecuentemente se requieren hasta de 2 a 4 semanas, dependiendo de las estructuras involucradas, la respuesta a las desbridaciones y la vascularidad (Evidencia A II). En casos de osteomielitis el tratamiento antibiótico requerido será de 4 a 6 semanas previo legrado óseo del tejido infectado, toma de biopsias y cultivos, con manejo antibiótico en función a dichos resultados (Evidencia B II).

MODALIDADES DE TERAPIA COADYUVANTE

La desbridación permite tener un lecho adecuado para iniciar la cicatrización; sin embargo, se eliminan las barreras naturales que protegen a la extremidad, por lo que actualmente existen terapias a base de factor de crecimiento o factor recombinante de crecimiento plaquetario, el cual estimula la quimiotaxis y mitosis de los neutrófilos, fibroblastos, monocitos y otros componentes, contribuyendo a la curación de la lesión en 43% de los casos en comparación con placebo en gel en 35%. Otros factores de crecimiento son: el factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento de fibroblastos y queratocitos, parches de plasma autólogos, etc., cuyos resultados aún son controvertidos. (Evidencia B II)

Los parches de tejidos creados a través de bioingeniería han sido de gran utilidad en la cicatrización de úlceras venosas del pie diabético. Estos parches tienen componentes indispensables para favorecer el sustrato y acelerar la curación, cicatrización y angiogénesis. Los parches vaselinados han mostrado utilidad porque promueven la curación de las úlceras, la desventaja es que son de alto costo. (Evidencia C I).

Tratamiento ortopédico-quirúrgico

Como parte del tratamiento ortopédico, las medidas iniciales deben basarse en evitar completamente el apoyo sobre la extremidad afectada. Esto se logra principalmente con el apoyo de muletas y el reposo en cama.

Dependiendo de la gravedad de la lesión, en ocasiones será necesaria la implantación de otros instrumentos ortopédicos reductores de carga, como silla de ruedas, yeso de contacto total, bota de yeso, férula de marcha removible con tacón en mecedora, ortesis de contacto total diseñada para el paciente, ortesis para apoyo en el tendón patelar, zapatos modificados, zapatos quirúrgicos moldeados con plastazote, caminadora o bastón.[104]

La cirugía del pie diabético, en ausencia de isquemia grave de la extremidad, resuelve de forma satisfactoria las úlceras y las deformidades asociadas. Esto depende de tres variables fundamentales: presencia o ausencia de neuropatía, herida abierta o cerrada o presencia o ausencia de infección aguda. Para el tratamiento quirúrgico del pie diabético existen cuatro tipos de intervenciones:[105]

1. Electiva: tratamiento de deformidad dolorosa con neuropatía.
2. Profiláctica: reducir el riesgo de ulceración en pacientes con neuropatía sin herida abierta.
3. Curativa: para ayudar en la cicatrización de una herida abierta.
4. Emergente: para limitar la progresión de una infección aguda.

La cirugía ortopédica en el pie diabético tiene como objetivo obtener un pie plantígrado, estable y sin prominencias óseas. De acuerdo con el tipo de afección que desencadenan las úlceras de pie diabético, por ejemplo artropatía de Charcot, el tratamiento se enfocará a disminuir los daños provocados por la causa.

Para la artropatía de Charcot en etapa aguda, la inmovilización y la reducción de la carga son el manejo prioritario, el cual se basa en no apoyar la extremidad lesionada, ayudado por medio de muletas o aparatos de descarga, como yeso de descarga, bota neumática, yeso de contacto total por 1 a 2 semanas y, al disminuir el edema, se pueden aplicar aparatos de descarga parcial de 4 a 6 meses. Como parte de este tratamiento también se incluyen los bisfosfonatos, la estimulación eléctrica y el ultrasonido de bajo pulso e intensidad.[106]

En los últimos años se ha observado que los fijadores externos circulares son una alternativa eficaz en el tra-

tamiento del pie diabético con deformidades óseas. Los fijadores pueden corregir las deformidades complejas del pie y tobillo (con un aparato dinámico) incluso una deformidad aguda, en forma gradual. Además, la fijación externa brinda la oportunidad de operar sobre tejido cicatrizal y contracturado, preservando la articulación y la función articular, mantener la longitud o alargar la extremidad y permitir la carga de peso durante el tratamiento.[107]

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

El término medicina alternativa designa de forma amplia los métodos y prácticas usados en lugar o como complemento, de los tratamientos médicos convencionales para curar o paliar enfermedades. El alcance preciso de la medicina alternativa es objeto de debate y depende, en buena medida, de lo que se entienda por "medicina convencional".[108]

Se evaluaron las diferentes alternativas al tratamiento convencional o inicial para los pacientes con pie diabético. Aquí se presentan diversos enfoques con sus ventajas y desventajas, destacando principalmente si tienen fundamento científico.[109]

Alternativas que favorecen la cicatrización

La tecnología moderna nos ha llevado en años recientes a una explosión de nuevos apósitos, productos tópicos, tecnologías diversas y piel sintética cultivada o equivalentes de la misma.[110]

Apósitos hidrocoloides

El concepto de cicatrización húmeda de las heridas es ampliamente aceptado en úlceras del pie diabético. Algunas ventajas de este enfoque incluyen: evitan la deshidratación y muerte celular, aceleran la angiogénesis y facilitan la interacción de factores de crecimiento con las células blanco. La Asociación Americana de Diabetes recomienda: gasas impregnadas de suero fisiológico. Se recomienda evitar que la gasa o apósito inicialmente húmedo se seque y se adhiera a la úlcera debido a que puede dañar el tejido de granulación e interrumpir la cicatrización. Los estudios tienen deficiencias metodológicas, muestras insuficientes y diferencias en las variables medidas. Ante la ausencia de evidencias para su aplicación en el pie diabético se recomienda cautela, ya que se ha observado que dan una falsa confianza y se dejan días sin cambiar, ocasionando una mala evolución por necrosis e infección. Deben cambiarse diariamente con cada curación, lo que incrementa los costos.[111] (NE: II-1)

Duo DERM CGF

Se adhiere adecuadamente al lecho de la úlcera, controla el exudado y origina menos dolor a su remoción que las gasas convencionales. Los apósitos hidrocoloides y los hidrogeles pueden mantener un ambiente húmedo mientras producen desbridación por autólisis tisular. Los agentes de desbridación enzimática pueden ser útiles si existe necrosis tisular. Los alginatos y gasas absorbentes drenan bien y mantienen un ambiento húmedo en la herida. Otros apósitos impregnados con colágena, cinc u otros factores pueden estimular la cicatrización. Algunos apósitos están cubiertos de una barrera antimicrobiana. Los apósitos compuestos son más que promotores de la cicatrización. Los apósitos con una capa de contacto impiden lesionar el tejido de granulación. Quienes lo manufacturan consideran que añadirles una espuma esponjosa les proporciona una cobertura y absorbencia adicional.[112] (NE: IC)

Satín hemostático S-100

Es un material constituido de fibras vegetales de alta pureza que se degrada en carbohidrato puro, 100% absorbible por el organismo con propiedades anticoagulantes y como promotor de la cicatrización.[113] (NE: IIIC) Se mencionan tres mecanismos de acción: [114]

Físico: activación por contacto con la sangre o líquido tisular, modificando su estructura, aumenta la concentración y viscosidad sanguínea, disminuye la velocidad de flujo, expansión de capilares y bloqueo de vasos sangrantes.

Químico: activan los factores III y VII. Al contacto con las plaquetas incrementa su agregación y forma un coloide de alta viscosidad que, en consecuencia, activa el factor VII y la vía extrínseca de la coagulación.

Promotor de la cicatrización: el proceso inflamatorio incrementa la síntesis y secreción de colágeno, por lo que la restitución anatómica de la lesión se acelera al aumentar los fibroblastos y vasos de neoformación (tejido de granulación), y disminuye notablemente el tiempo de cicatrización.

Desbridación enzimática (colagenasa, hialuronidasa, larvoterapia)

Se ha demostrado que el ácido hialurónico se encuentra en grandes cantidades en las heridas de los niños o en

quienes sus heridas sanan con una cicatrización mínima. Estudios piloto con una muestra pequeña con apósitos con ácido hialurónico arrojaron resultados prometedores; sin embargo, deberán realizarse estudios subsecuentes con una muestra mayor. No se encontraron ensayos clínicos controlados que justifiquen el uso de la colagenasa o hialuronidasa.[115]

La larvoterapia consiste en el desbridamiento por la larva de la mosca *Lucila sericata*. Se aduce que la larva secreta antibiótico con el MRSA. Diversos estudios con deficiencias metodológicas inicialmente mostraron la posible utilidad de esta terapéutica. Sin embargo, el análisis del estudio VENUS II aún cuando mostró mayor rapidez de desbridamiento con larvas, los pacientes tuvieron más dolor e igual tiempo de cicatrización que con hidrogel. Otro estudio de costo efectividad mostró que es similar al uso de hidrogel.[116] (NE: ID)

Factor de crecimiento plaquetario recombinante

El gel de beclapermin está constituido por factores recombinantes de crecimiento plaquetario humanos. Se ha aprobado su uso en EUA en úlceras neurotróficas que rebasan los tejidos subcutáneos y que tienen una buena irrigación sanguínea. En México se conoce con el nombre comercial de Regranex. Los ensayos clínicos demuestran superioridad sobre el placebo pero el cierre total de úlceras es bajo, comparado con otros medicamentos tópicos. Deberá realizarse una comparación directa bajo las mismas circunstancias para validar estos resultados. Sin embargo, la metodología seguida por los diferentes autores es muy similar en las variables de comparación, semanas de medición y otros aspectos del diseño. El CT-102 son factores de crecimiento obtenidos del plasma y antecedente del becaplermin, obtienen resultados de hasta 90% de curación de las úlceras, por lo que parece muy bajo el porcentaje del becaplermin que no alcanza 60%. En un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, la cicatrización total de las úlceras alcanzó 95%. Sin embargo, este estudio tuvo limitantes metodológicas ya que no se comparó en forma ciega contra placebo o tratamiento convencional, situación que impide incluirlo en el cuadro comparativo donde el control es importante. La reunión de Consenso de la ADA de abril de 1999, consideró modesto el beneficio de este fármaco, situación observada en otros estudios.[117] (NE: IC)

Factor estimulante recombinante de colonias de granulocitos (FECGR)

Este tratamiento para el pie diabético tiene publicaciones que avalan su utilidad clínica. En un ensayo clínico controlado, aunque con una muestra pequeña (n=40), se comparó el FECGR a dosis subcutánea de dos veces por día durante 21 días, que comparado con el tratamiento convencional no mostró superioridad en la cicatrización total de las úlceras a las nueve semanas. Sin embargo, en el grupo tratado con FECGR, la incidencia de amputaciones alcanzó 15 contra 45% del tratamiento convencional en la evaluación subsecuente a las nueve semanas. Este estudio preliminar sugiere la eficacia del fármaco como coadyuvante en la reducción de las infecciones y amputaciones después de la novena semana de tratamiento.[118]

Estudios posteriores no mostraron resultados concluyentes o significantes para curación de úlceras, reducción del volumen de la úlcera, mejoría de la infección o reducción de amputaciones, lo cual además se comprobó en la revisión de la evidencia realizada por el IWGDF (Grupo Internacional de Trabajo sobre Pie Diabético, por sus siglas en inglés (International Work Group of Diabetic Foot) (NE: IC).[119]

Equivalentes de piel para el pie diabético

Este producto cicatrizante consiste en un cultivo de fibroblastos dérmicos de neonatos cultivados *in vitro* sobre una malla bioabsorbible de poliglactina. Los fibroblastos se someten a pruebas rigurosas para descartar agentes infecciosos antes de ser cultivados. Los fibroblastos que proliferan en la malla secretan colágena dérmica, fibronectina, glucosaminas, factores de crecimiento y otras proteínas que interactúan para producir una matriz dérmica. Esto resulta en un tejido dérmico metabólicamente activo, con características histológicas similares a la dermis papilar del recién nacido. Los resultados preliminares fueron buenos (NE: I-B).[120,121]

Estos nuevos productos de la bioingeniería muestran resultados satisfactorios para acelerar la cicatrización de las úlceras. Aunque la comparación de sus resultados con otros estudios exhibe un efecto superior, es importante señalar que esta ventaja sobre el placebo se obtuvo por bajísima eficacia de este último en la cicatrización (7.7%); más aún si se destaca que el lavado mecánico con agua y antiséptico obtiene en 70% de los pacientes una cicatriza-

ción de 100% a las 12 semanas. Este producto aún no se comercializa a gran escala y su costo permanece elevado, lo que hace muy poco factible su uso generalizado.[122]

Apligraf

Es una capa externa de queratinocitos que cubren una capa inferior de fibroblastos sobre un gel de colágeno. Consiste en dos capas primarias: una dermis y una epidermis. La capa epidérmica bien diferenciada incluye un estrato córneo protector formado por queratinocitos vivos. La capa dérmica compuesta de fibroblastos humanos vivos dispersos en una matriz de colágeno bovina. Los queratinocitos y fibroblastos son cultivados en la piel de recién nacidos. Los resultados de un ensayo clínico controlado revelan mejor porcentaje de cicatrización (75 *vs* 41% en 12 semanas) y en menos tiempo (38.5 *vs* 91 días), comparados con el tratamiento convencional. Existen dos estudios multicéntricos (el resto son revisiones) que muestran uno de ellos una eficacia similar (56 *vs* 38% a 12 semanas) y una cicatrización total a 65 *vs* 90 días (NE: IB).[123]

El segundo, que es un estudio multicéntrico internacional, demostró mayor eficacia sobre la terapia convencional a las 12 semanas de tratamiento. Se determinó la cicatrización total promedio a los 84 días, pero en el grupo control no se logró esta medición ya que menos de 50% cicatrizaron a las 12 semanas. A este corte final, 51.5% (17/33) del grupo Apligraf alcanzaron cierre total contra 26.3% (10/38) del grupo control ($p = .049$; prueba exacta de Fisher). Se ha aprobado su uso en el pie diabético por la FDA (NE: IIIE).[124]

Tissupor

En la transición de infección a granulación se ha iniciado recientemente el uso del cojinete Tissupor. Provoca un estímulo mecánico importante por su configuración y trama que permite una estructura ordenada para la granulación, lo que acelera la misma. La estructura en tres dimensiones de la superficie con aperturas de poros entre 10 µm y 3 mm que promueve el crecimiento interno de células y capilares y la formación de tejido granulado, promueve la angiogénesis mediante la estimulación mecánica del lecho de la herida. Su capacidad de absorción varía de acuerdo con las dimensiones y espesor, y permite ajustarse a la misma rellenándola y causando un efecto directo sobre el volumen de la herida y no sólo en el área. La capacidad de absorción varía de 5 a 22 mL, según el tamaño y grosor. Se pueden impregnar de solución salina, Ringer o solución superoxidante (SSpHN). Los parches se cambian cada 3 y 4 días pero con el uso de SSpHN pueden durar hasta una semana por su capacidad esterilizante. Este producto tiene la aprobación de la Comunidad Europea y de la FDA como dispositivo médico (NE: IIIA).[125]

Ketanserina

Acelera la cicatrización eliminando el efecto nocivo de la serotonina con la ketanserina que acelera la cicatrización en úlceras neuropáticas.

La ketanserina es un compuesto sintético que se conoció al inicio como un potente agente hipotensor y que más tarde se utilizó para el tratamiento de úlceras en pacientes diabéticos y no diabéticos administrado por vía parenteral. Es un antagonista de los receptores serotoninérgicos-2 que inhibe la agregación plaquetaria, bloquea la vasoconstricción y devuelve su forma al eritrocito, con mejoría de la perfusión tisular. La ketanserina a 2% en forma tópica obtiene los mejores resultados en úlceras Wagner 1, 2 y 3 y acelera su cicatrización. La cicatrización de las heridas es un complejo proceso donde diversos factores moleculares juegan un papel importante. En estos niveles de interacción, la serotonina parece asociarse negativamente con la cicatrización, incrementa la permeabilidad vascular e inhibe la migración celular.[126]

Está disponible para aplicación tópica en un ungüento preparado con un gel antiséptico a base de una molécula hidrofílica de polietilenglicol. La aplicación tópica de ketanserina en las úlceras del pie posterior a desbridaciones y lavados quirúrgicos puede ofrecer ventajas para reducir el riesgo de reacciones adversas sistémicas y evitar los problemas inherentes a la vía endovenosa (NE: IB).[127]

Terapia con oxígeno tópico

Es el suministro de oxígeno hiperbárico a una presión cercana a la normal. Cuando se aplica directamente a la superficie de la herida se denomina terapia tópica con oxígeno (TOT). Quienes promueven este tipo de terapia consideran que a tensiones de oxígeno menores de 30 mmHg la cicatrización se detiene "adormilándose", sin reconocer la necesidad de cicatrizar. La fosforilación oxidativa de la mitocondria requiere una tensión mínima de oxígeno de 0.5 a 3 mmHg. Se ignora cuál es el porcentaje de tejido cicatrizante o masa crítica que cae debajo de estas cifras para que una herida no cicatrice.[128]

Cuando se aplica oxígeno al 100% directamente a una herida crónica, abierta, húmeda, a una presión apenas por arriba de una atmósfera, éste se diluye en el líquido de la herida y de ahí es absorbido por el tejido isquémico de la superficie. No se ha determinado qué tan profundo o cuántas capas celulares puede penetrar el oxígeno; sin embargo, las células que logran absorberlo inician de inmediato su actividad metabólica en respuesta al incremento de la tensión de oxígeno.[129]

Al retirar la fuente de oxígeno, su presión tisular cae de manera importante ya que la insuficiencia vascular impide la manutención de estos niveles. La hipoxia relativa tisular dispara mediadores bioquímicos para compensar la necesidad de más oxígeno. El organismo responde incrementando las citocinas que neoforman vasos sanguíneos, ya que ésta es la única forma de proveer un suministro adicional de oxígeno. Éste es el inicio de la cicatrización. La aplicación a 1,004 a 1,013 atmósferas de TOT estimula la angiogénesis y la curación de heridas gangrenadas y necróticas. La reducción puede alcanzar un promedio de 0.829 cm^2/día, incrementando la frecuencia de curación en forma única o combinada con láser.[130]

La terapia con oxígeno tópico se basa en este conocimiento planteando un esquema de alta oxigenación seguido de una hipoxia relativa. Esto se realiza en un protocolo de una y una hora y media al día por cuatro días consecutivos, retirándola por tres días. Este ciclo se repite por varias semanas hasta obtener una masa crítica de tejido oxigenado. Los tres días de descanso son necesarios para evitar el posible daño celular por exceso de oxígeno que llevaría a la formación de derivados activos citotóxicos (radicales libres). Otro beneficio importante de la TOT es su acción bactericida sobre bacterias aerobias, principalmente contra *Staphylococcus aureus* y *E. coli*.

El oxígeno tópico proporciona oxigenación directa a la herida y se aumenta el oxígeno transcutáneo, a pesar de una pobre irrigación. Además, esta terapéutica es tópica y relativamente a baja presión, por lo que no hay una absorción sistémica de oxígeno y, por lo tanto, no hay riesgo de toxicidad pulmonar o al sistema nervioso central (NE: II-C) .[131]

Oxígeno tópico con instrumentos podálicos

El uso de oxígeno en la cicatrización se fundamenta en la hipoxia como el mayor estímulo para la angiogénesis y en que la hipoxemia es un impedimento para la cicatrización. La cicatrización es un proceso que consume y demanda grandes cantidades de energía. El oxígeno es indispensable para generar energía a nivel mitocondrial en la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Los oxidantes sirven como mensajeros celulares para promover la cicatrización. La aplicación tópica de oxígeno directamente en la herida tiene ventajas en costo, facilidad de aplicación, efectos colaterales y contraindicaciones sistémicas contrarias al uso de la cámara hiperbárica. Los estudios publicados presentan resultados que sugieren el efecto coadyuvante de la bota con oxígeno tópico en acelerar la cicatrización de las heridas.[132]

Se han diseñado dispositivos para lograr lo anterior, como la bota denominada O2Boot® (GWR Medical). Su uso tiene todas las limitantes ocasionadas por la alta flamabilidad del oxígeno. En un ensayo clínico controlado se observó que la terapia con oxígeno tópico no acelera la cicatrización en un lapso de dos semanas.[133]

Los efectos benéficos potenciales del oxígeno hiperbárico son controversiales. La terapia con OH aumenta la tensión de oxígeno y la capacidad destructiva de los leucocitos e inhibe la formación de toxinas por los anaerobios. Algunos estudios proponen el uso de oxígeno tópico y no sistémico, este último incrementa el riesgo de daño al sistema nervioso central y tiene toxicidad pulmonar. Esta novedosa modalidad terapéutica aún es controversial, pero con fundamentos fisiopatológicos que no pueden ignorarse. Las muestras de los estudios comparativos aquí analizados son insuficientes, por lo que mientras estudios multicéntricos o metanálisis se desarrollan, la responsabilidad de su adopción como modalidad terapéutica recae en cada profesional de la medicina.[134] (NE: IIC)

Antisépticos

En los últimos tiempos se ha dejado a un lado en la curación de las heridas el uso de agentes químicos desinfectantes, como el Isodine®, el gluteraldehído y el jabón quirúrgico, por su toxicidad al tejido de granulación y el adyacente a la úlcera. Desde el año 2003 se introdujo una nueva tecnología que demostró la reducción de la fetidez, celulitis y mejoría del tejido perilesional y mayor porcentaje de pacientes que avanzaron de la infección al tejido de granulación.[135]

Una solución de agua superoxidada de pH neutro contiene “especies oxidantes” generadas por medio de la electrólisis de cloruro de sodio y agua. Contiene especies reactivas de oxígeno y radicales libres similares a los

producidos por los polimorfonucleares con propiedades de destrucción bacteriana (NE: IB).[136]

Sistema de presión subatmosférica para cierre de heridas asistido por vacío. (VAC, del inglés Vaccum Assisted Closure)

Consiste en una esponja colocada en la herida en la que se inserta un tubo que, sellada con plástico adhesivo transparente, la conecta a un colector insertado en el aparato de presión subatmosférica que es trasmitida directamente a la herida.[137] Esta succión negativa aspira el líquido intersticial que causa edema, disminuye la carga bacteriana, incrementa el flujo sanguíneo y estimula el tejido de granulación.

El sistema VAC (KCI™) se usa como inicio del programa de activación de la cicatrización por siete días. Se suspende al término de esta semana y se cambia a las curaciones con control de la humedad. El uso del VAC puede continuarse por más tiempo si las condiciones de la herida lo requieren y de acuerdo con los recursos económicos del paciente. En diversos estudios el sistema VAC ha demostrado reducir costos y mejores resultados en aumentar el volumen y reducir el área de la úlcera acelerando la cicatrización. El VAC es útil para el manejo de dehiscencias del muñón acelerando su cierre y controlando el exudado. Sin embargo, recientes informes señalan que aún falta contundencia en el nivel de evidencia (NE: IB).[138]

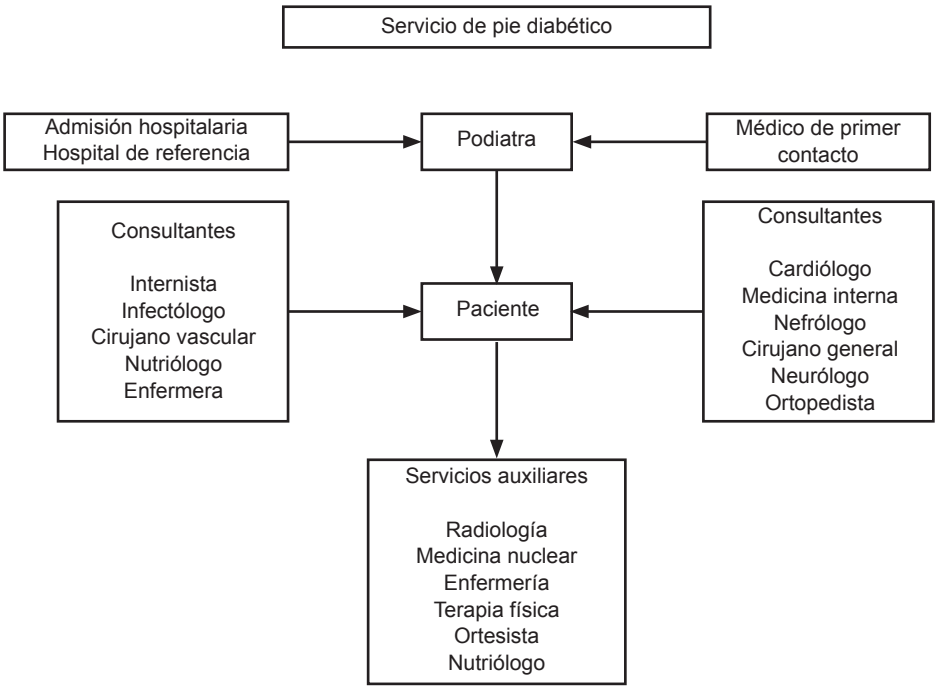
Control de la humedad de la herida, alginatos, hidrofibras y apósitos inhibidores de las proteasas

No hay suficiente evidencia para su uso rutinario; sin embargo, diversos estudios informan de su eficacia en el control de la humedad de la herida y en la cicatrización de las heridas. Los beneficios clínicos sobre las heridas son evidentes en el control del trasudado y maceración de la herida.[139]

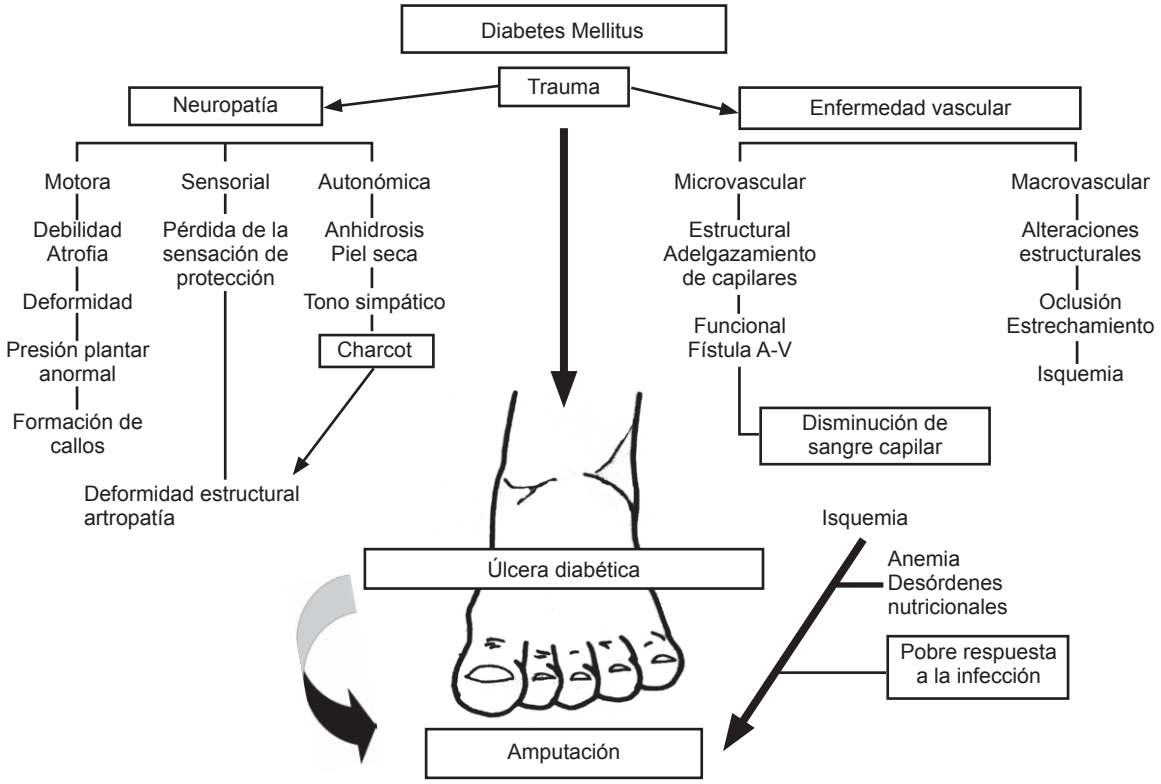
Bioingeniería genética

Los ácidos nucleicos se usan en la terapia génica en tres diferentes formas para el tratamiento de las heridas crónicas.[140]

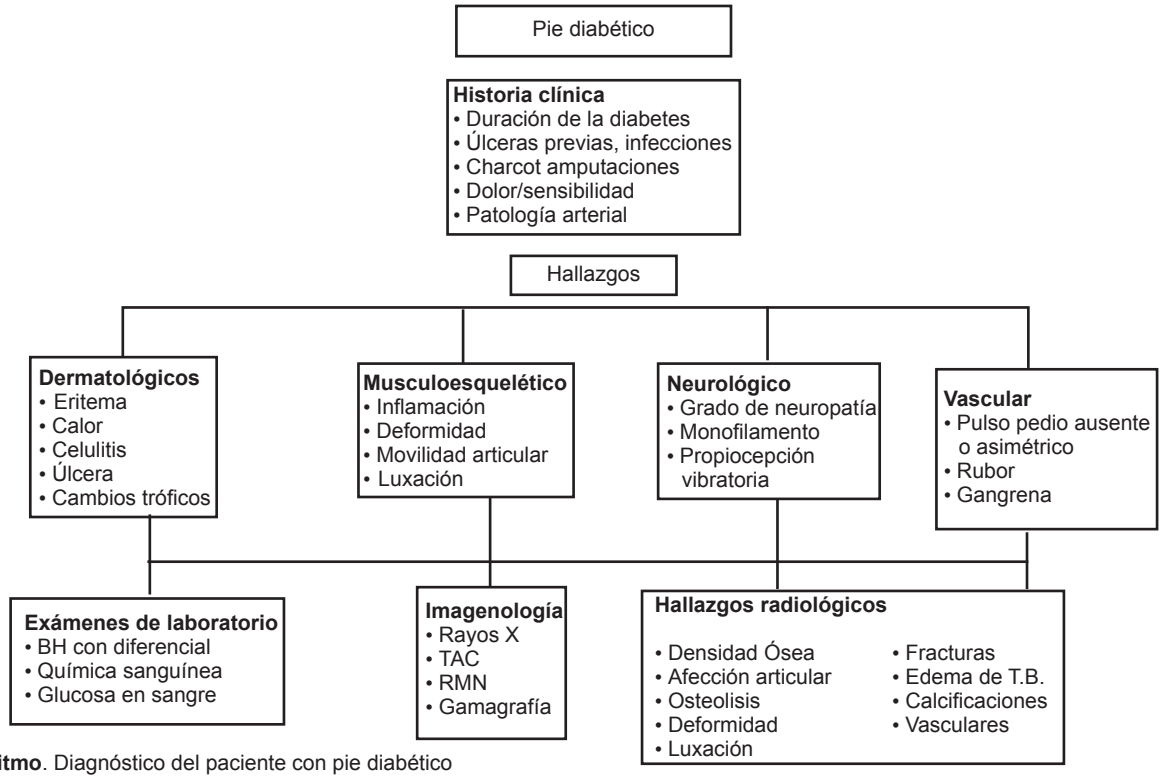
1. Técnica de terapia génica para síntesis de factores de crecimiento recombinantes.
2. Transferencia *ex vivo* de cultivo de células (fibroblastos y queratinocitos) con ADN de factores de crecimiento y el subsecuente trasplante de estas células sobre la herida crónica y,
3. Transferencia *in vivo* de ADN de factores de crecimiento, p. ej., genes, liposomas, vectores virales. En



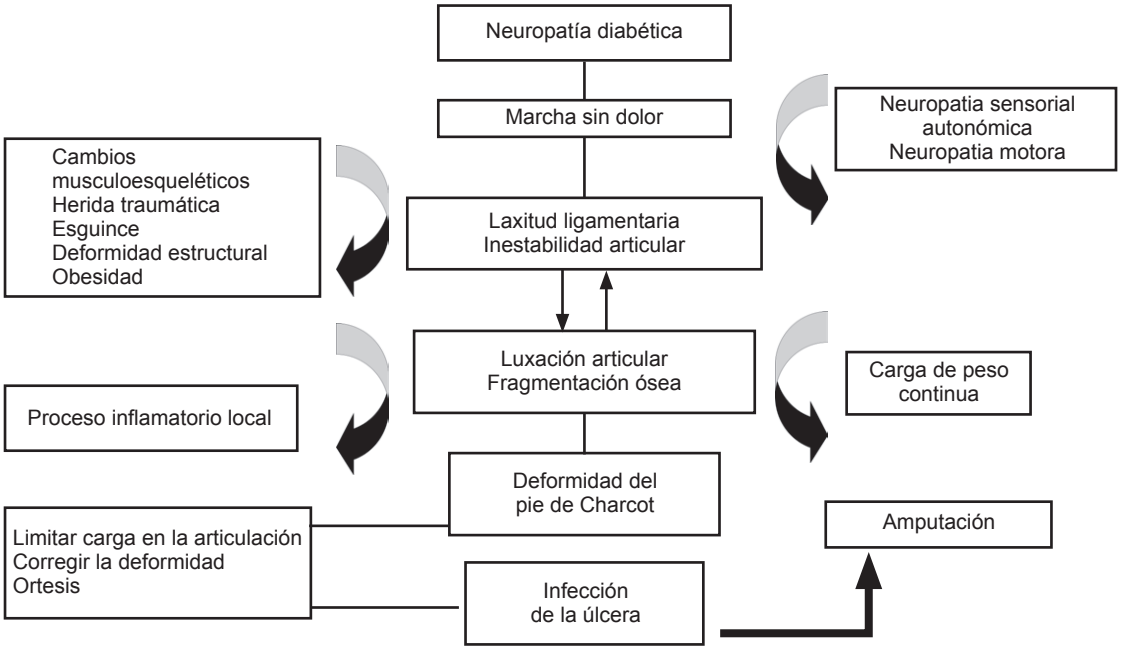
Algoritmo. Manejo integral del pie diabético



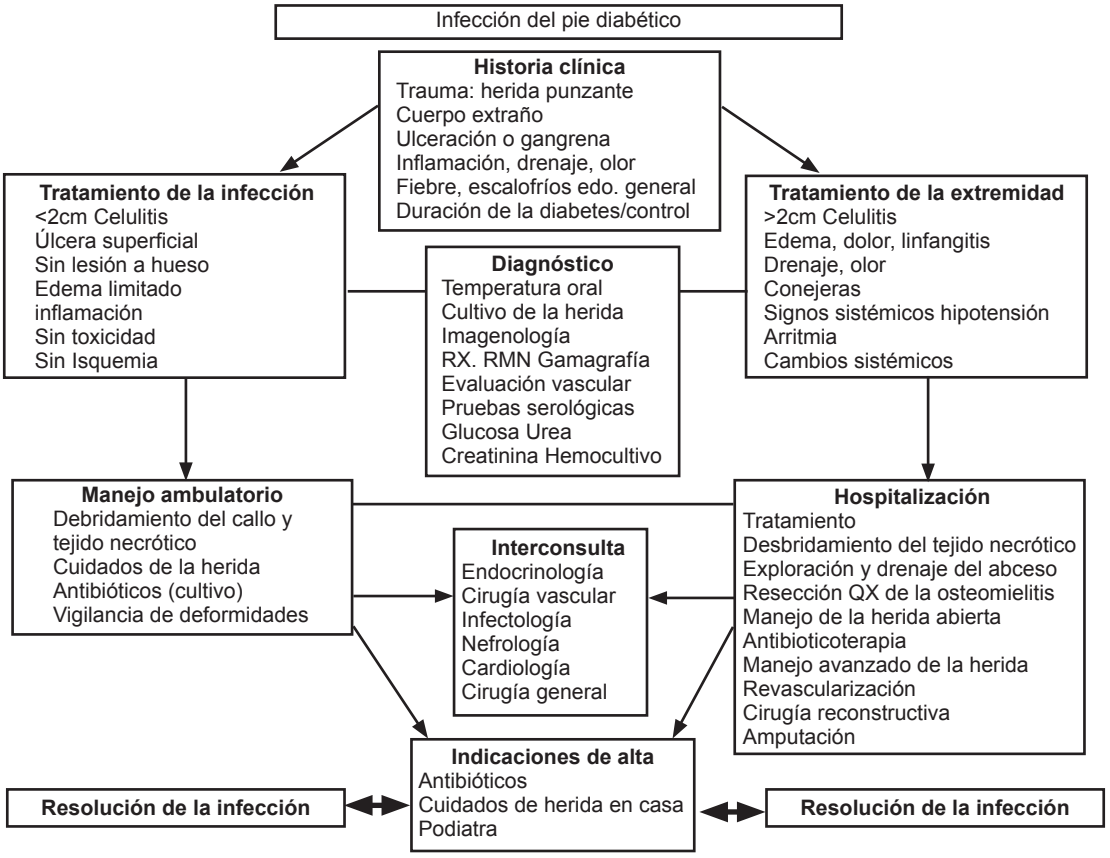
Algoritmo. Mecanismo del desarrollo en la formación úlceras de pie diabético.



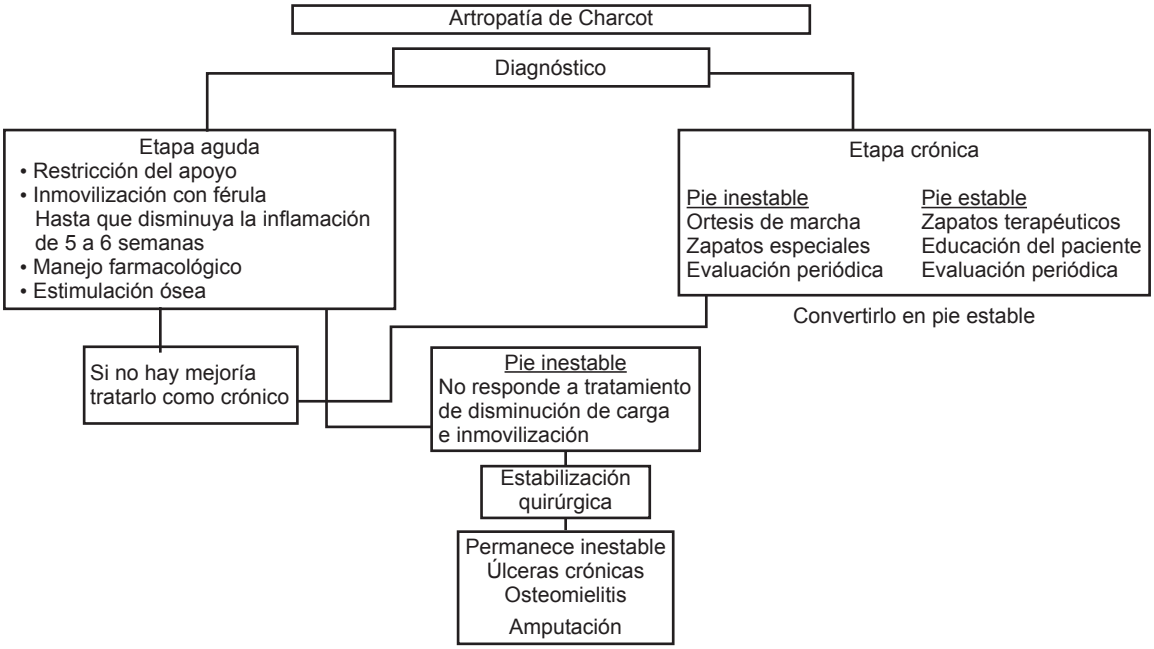
Algoritmo. Diagnóstico del paciente con pie diabético



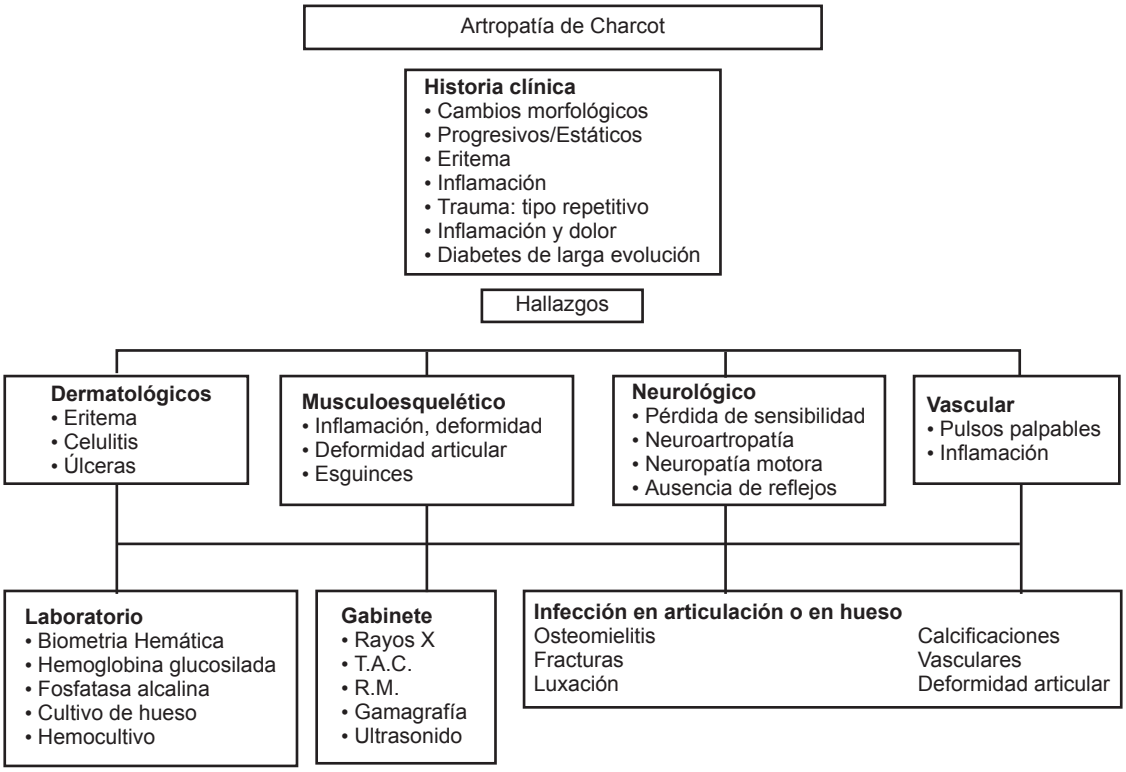
Algoritmo. Neuropatía diabética



Algoritmo. Infección de úlcera en el pie diabético



Algoritmo. Artropatía de Charcot



Algoritmo. Artropatía de Charcot

pie diabético sólo hay estudios clínicos en la aplicación de factor de crecimiento PDGF-BB humano recombinante que incrementa la cicatrización de 10 a 15% en 20 semanas de tratamiento.

El Regranex es ejemplo de la transferencia *in vivo* de ADN de factores de crecimiento, mientras que en la piel sintética cultivada (Epifast, apligraft, dermagraft) representa a la transferencia *ex vivo* de cultivo de células.[141]

PBK. Generador de pulsos de voltaje generados por un software

La estimulación eléctrica ha mostrado experimentalmente su eficacia para reducir el dolor, descontracturar músculos, aumentar la movilidad articular, la cicatrización y detener la gangrena en pacientes con enfermedad arterial obstructiva. El PBK aumenta la producción de óxido nítrico y factor de crecimiento del endotelio vascular en pacientes con úlceras distróficas por obstrucción vascular. Es un coadyuvante en la cicatrización y el control de dolor neuropático (NE: II-B).[142]

CONCLUSIONES

Ninguno de los nuevos y avanzados productos mencionados sustituye un buen cuidado de las heridas y sólo son coadyuvantes. La clave del cuidado de las heridas en la úlcera de pie diabético requiere desbridación agresiva, control de la infección, descargas del área bajo presión, restaurar la circulación al área cuando sea necesaria. Las heridas deben estar libres de todo tejido necrótico e infectado. Las desbridaciones deben realizarse hasta que exista un buen tejido de granulación, esto no sólo limpia y desbrida sino que transforma una herida crónica en una aguda cuyo comportamiento es diferente, con mejor resolución. Las recomendaciones de acuerdo con el nivel de evidencia son una referencia para que el clínico pueda tomar la mejor decisión. El bajo nivel de evidencia no significa que la terapia coadyuvante no sirva (NE: IIB).[143]

REFERENCIAS

1. Shojaie A, Esmaelzadeh M, Larijani B, Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. Int J Clin Pract, 2007; 61(11): 1931-1938.
2. Alcala D, et. al. Desarrollo de una vía clínica para el pie diabético. Rev Calidad Asistencial, 2003; 18(4): 235-243.
3. Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16 (Suppl. 1): s2–5.
4. Jirkovska A. Care of patients with the diabetic foot syndrome based on an international consensus. Cas Lek Cesk 2001; 40: 230-233.
5. Jeffcoate WJ, Macfarlane RM, Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. Diabet Med 1993; 10: 676-679.
6. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia 2008.
7. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J et al. Optimal organization of health care in diabetic foot disease: introduction to the Eurodiale study. Int J Low Extrem Wounds 2007; 6:11-17.
8. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24 Suppl 1:S181-S187.
9. Real J, González R. Valoración clínica del riesgo de lesión en el pie diabético. Av Diabetol 2006; 22: 32-38.
10. Boyko E, Ahroni J, Stensel V, Forsberg R, Davignon D, Smith D, A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. Diabetes Care, 1999; 22(7): 1036-1042.
11. Pliskin MA, Todd WF, Edelson GW. Presentations of diabetic feet. Arch Fam Med 1994; 3: 273–9.
12. Gilbey SG. Neuropathy and foot problems in diabetes. Clin Med. 2004; 4: 318-323.
13. Widmer L. Course of occlusive peripheral artery disease in early detected patients. Basel study 11 years follow up. Munich Strano 1986; 3: 13-15.
14. Lipsky B, et. al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infection. Guide lines for diabetic foot infections. CID 2004; 39: 885-910.
15. Thomas M, Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease?. Nature Clinical Practice Nephrology, 2007; 3(1): 20-30.
16. Calle-Pascual AL, Duran A, Benedi A, et al. Reduction in foot ulcer incident. Relation to compliance of with a prophylactic foot care program. Diabetes Care 2001; 24: 405-407.
17. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressure in diabetic foot ulceration. Diabetes Care 1998; 21: 1714–9.
18. Wieman TJ. Principles of management: the diabetic foot. Am J Surg 2005; 190: 295–29.
19. Rowering CK. Diabetic foot ulcers, pathophysiology assessment and therapy. Can Fam Physician 2001; 47: 1007–16.
20. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: current concepts. J Foot Ankle Surg 1998; 37: 440–6.
21. Khanolkar R, Bain S, Stephens J. The diabetic foot. QJM 2008; 101 (9): 685-695.
22. Pataky Z, Herrmann F, Regat D, Vuagnat H. The at-risk foot concerns not only patients with diabetes mellitus. Gerontology 2008; 54: 349-353.
23. Genuth S, Albeti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160.
24. Kravitz SR, Mc Guire J, Shanahan SD. Physical assessment of the diabetic foot. ADV Skin Wound Care 2003; 16: 68–77.

25. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. Diabet Med 2000;17:814-815.
26. Crisp AJ, Heathcote JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. J R Coll Physicians Lond 1984;18:132-4.
27. Sumpio BE. Foot ulcers. N Engl J Med 2000; 343:787-93.
28. Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF, Williams DR, Sonlsen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993;36:150-4.
29. Paul I, Zulfiqarali G, Lutale J, et. al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outecome of foot ulcer management on three continents. Diabetes Care 2008; 31:964-7.
30. Coppini DV, Young PJ, Weng C, Macload AF, Snoksen PH. Outcome on diabetic foot complications in relation to clinical examination and quantitative sensory testing: a case–control study. Diabet Med 1998;15:265-771.
31. Frykberg R, et. al. Diabetic foot desorders: A clinical practice guideline. The journalof foot and ankle surgery, 2006;45(5): S3-S66.
32. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care 1998; 21:855-859.
33. Singh N, Armstrong D, Lipsky B, Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA, 2005; 293(2):217-228.
34. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et. al. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. Diabetes Care 2003; 26: 1435-1438.
35. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. Arch Intern Med 1998; 158: 1357-64.
36. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. Diabetes Care 1999; 22: 294-9.
37. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The importance of peripheral pulses, peripheral oedema, and local pain for the outcome of diabetic foot ulcers. Diabet Med 1990; 7: 590-4.
38. O'Meara S, Nelson E, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C, Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. Diabet Med, 2006; 23: 341-347.
39. Adler A, Boyko E, Ahroni J, Smith D. Lower-extremity amputation in diabetes: the independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy and foot ulcers. Diabetes Care 1999; 22: 1029-1035.
40. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. Ostomy/Wound Manage 1999; 45: 23-40.
41. National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Primary Care. Type 2 Diabetes. Prevention and Management of Foot Problems, Clinical guideline 10. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004:104.
42. Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, Karchmer A. Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 34: 1906-12.
43. Kish MA. Guide to development of practice guidelines in diabetes. Clin Infect Dis 2001; 32: 851-4.
44. Senín Fernandez ME, Martínez Pérez M. Exploración vascular no invasiva del paciente isquémico. En: Martínez Pérez M. Patologíaisquémica. Actualizacion diagnóstica y terapéutica. Barcelona:Edika Med; 2003. p. 1-11.
45. Young MJ, Adams JE, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic pateints and matched non-diabetic control subjects. Diabetologia 1993; 36: 615-621.
46. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Consensus statement. Diabetes Care 2003; 26: 3333-3341.
47. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. J Clin Epidemiol 1997; 50: 659-668.
48. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts: vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: implication for foot care. N Engl J Med 1984; 311: 1615-9.
49. LoGerfo FW, Gibbons GW. Ischemia in the diabetic foot: modern concepts and management. Clinical Diabetes 1989: 72-5.
50. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, et. al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. Diabetes Care 1989; 12: 373-8.
51. Emanuele MA, Buchanan BJ, Abraira C. Elevated leg systolic pressures and arterial calcification on diabetic occlusive vascular disease. Diabetes Care 1981; 4: 289-92.
52. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3333-41.
53. Foster A, Edmonds ME. Simple staging system: a tool for diagnosis and management. The Diabetic Foot 2000; 3: 56-62.
54. Khammash MR, Obeidat KA. Prevalence of ischemia in diabetic foot infection. World J Surg 2003; 27: 797-9.
55. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, et. al. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors of outcome of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1999; 22: 147-51.
56. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et. al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16 (Suppl 1): S84-92.
57. Pham HT,Armstrong DG, Harvey C, et. al. Screening techniques to identify the at risk patients for developing diabetic foot ulcers in a prospective multicenter trial. Diabetes Care 200; 23: 606-611.
58. Latorre J, Surcel P, Barreiro J. exploraciones funcionales no invasivas de la circulación venosa de las extremidades inferiores. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular 2004; 10 (5): 294-312.
59. Abularrage CJ, Sidawy AN, White PW, et. al. Abnormalities of microcirculation in diabetes. In Diabetic Foot: Lower Extremity Arterial Disease and Limb Salvage, edited by AN. Sidawy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; pp 145-154.
60. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. Am Fam Phys 1998; 57:1325-1340.
61. Lee HM, Wang Y, Sostman HD, et. al. Distal lower extremity arteries: evaluation with two-dimensional MR digital subtraction angiography. Radiology 1998; 207: 505-512.

62. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. Wound Repair Regen 2001; 9: 178-186.
63. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Diabetic Medicine 1990; 23 (13): 513-521.
64. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, et. al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. Diabetes Care 1998; 21: 625-630.
65. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. Diabetes Care 1996; 19: 638-641.
66. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2004; (Suppl 1):S68-S77.
67. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004; 27(6): 1458-86.
68. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pain. 1990;42(2):135-44.
69. Pirart J, Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Metab, 1977, 3:245-256.
70. Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, Grodum E, Skjold T, Brosen K, et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. Eur J Clin Pharmacol. 1992;43(3):251-5.
71. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology. 1987;37(4):589-96.
72. Turkington RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. JAMA. 1980;243(11):1147-50.
73. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. Clin Pharmacol Ther. 1992;52(5):547-52.
74. Haraty Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology, 1998, 50:1842-1846.
75. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med. 1992;326(19):1250-6.
76. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain, 2005;116(1-2):109-118.
77. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2003;60(8):1284-9.
78. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Neurology, 1997, 48:1212-1218.
79. Max M, Lynch S, Muir J. Effects of desipramine, amitryptyline and fluoxetine on pain diabetic neuropathy. N Engl J Med,1992, 326:1250-1256.
80. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. JAMA,1998, 280:1831-1836.
81. Zielgler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004;21:114-121.
82. Dallocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(4):280-5.
83. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med. 1999; 159(16):1931-7.
84. Arora S, Pomposelli F, LoGerfo FW, VevesA. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization. J Vasc Surg 2005; 35:501-505.
85. Edelman SV, Kosofsky EM, Paul RA, Kozak GP. Neuroosteoarthropathy (Charcot's joint) in diabetes mellitus following revascularization surgery. Three case reports and a review of the literature. Arch Intern Med 1987; 147: 1504-1508.
86. Pomposelli FB, Jr., Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, Miller A, LoGerfo FW. Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. J Vasc Surg 1995; 21:375-384.
87. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW.A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. J Vasc Surg 2003; 37:307-315.
88. Van Gils CC, Wheeler LA, Mellstrom M, Brinton EA, Mason S, Wheeler CG. Amputation prevention by vascular surgery and podiatry collaboration in high-risk diabetic and nondiabetic patients. The Operation Desert Foot experience. Diabetes Care 1999; 22: 678-683.
89. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med 1999; 233: 485-491.
90. Giacalone VF, Krych SM, Harkless LB. The university of Texas Health Science Center at san Antonio: experience with foot surgery in diabetics. J Foot Ankle Surg 1994; 33: 590–7.
91. Jacobs, M.; Beches, R.; Jorning, P. Microvascular haemodynamics before and after vascular surgery in severe limb ischaemia. Eur. J. Vasc. Surg. 1990; 4: 525-29.
92. Lumley, J.S. Vascular management of the diabetic foot a British view. Ann. Acad. Med. Sigapor. 1993; 22: 912-16.
93. Vega, M.; Ley, J. Aldama, A. et. al. Bases hemodinámicas para la cuantificación automatizada del grado de obstrucción en arterias periféricas de pacientes diabéticos. Angiología. 1993; 1:16-20.
94. Meggit, F. Surgical management of diabetic foot. Br. J. Hosp. Med. 1976; 16: 227-33.
95. Tannenbaugn, A.; Pomposelli, I. B.; Marcaccio, E. J.; et. al. Safety of vein by-pass grafting to the dorsal pedal artery in diabetic patients with foot infections. J. Vasc. Surg. 1992; 15: 982-990.
96. European Working Group on Critical Leg Ischaemia. Second european consensus document on chronic critical leg ischaemia. Eur. J. Vasc. Surg. 1992; 6(Suppl A): 1-32.
97. Faglia, L. Dellapaola, G. Clerici, J. Clerissi, L. Graziani, M. Fusaro, L. Gabrielli, S. Losa, A. Peripheral angioplasty as the

first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. Eur. J. Vasc. Surg. 2005; 29: 620-27.
98. Cavallini M, Caterino S, Murante G, Gianotti R. Efficacy of the popliteal to distal by pass in salvage of the ischaemic diabetic foot. Ann Ital Chir 1995; 66(4): 473-8.
99. Hodges D, -Kurnar N, Redford JB. Management of the diabetic foot. AFP. 1986;33:189.
100. Martínez de Jesús FR, Paxtian DE, Pérez MA y col. Cultivo y antimicrobianos en pacientes con sepsis del pie diabético Ciruj Gen 1995; 17:287-291.
101. Hunt A Foot infections in diabetic are rarely due to a single microorganism. Diab Med 1992;9: 749-752.
102. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. Ann Surg 1991;214:543-549.
103. McLigeyo T, Oumah S, Otieno SL. Diabetic ulcers: a clinical and bacteriological study. West Afr J Med 1990;9.135-138
104. Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward a rational definition. Diabet Med 2003; 20: 329-331.
105. Frykberg R, Giurini J, Habershaw G, Rosenblum B, Chrzan J. Prophylactic surgery in the diabetic foot. In: Medical and Surgical Management of the Diabetic Foot, edited by SJ Kominsky, Mosby, St. Louis, 1993. pp.399-439.
106. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound.Clin Plast Surg. Diabet Med 1998; 25:341-356.
107. Robinson A, Pasapula C, Brodsky J. Surgical aspects of the diabetic foot. J Bone Joint Surg 2009; 91 (B): 1-7.
108. Goldstein K, Parker M, England JD et al Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. Diabetes 1982; 31(suppl3): 70-78.
109. Schneider SH, Tendler M, Apelian A et al. Effects of ketanserin, a 5-HT2-receptor antagonist, on the blood flow response to temperature changes in the diabetic foot. J Clin Pharmacol 1985;25:413.
110. Bottaro D, Shepro D, Peterson S. Serotonin, histamine and norepinephrine mediation of endothelial and vascular smooth muscle cel1 movement. Am J Physiol1985;248:252.
111. Heng MC, Harker J, Csanthy G, Marshall C, Brazier J, Sumampong S, Paterno Gomez E. Angiogénesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxigen. Ostomy Wound Manage 2000;46:18-28.
112. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon K S et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1996;19:350-354.
113. Weisz G, Ramon Y, Melamed y Treatment of the diabetic foot by hyperbaric oxygen. Harefuah 1993;124:678.
114. Martinez de Jesús FR, Morales GM, Castañeda M y col. Randomized single-blind trial of topical ketanserin for healing acceleration of diabetic foot ulcers. Arch Med Res 1997;28:95-99.
115. Steed DL, Ricotta JJ, Prendergast JJ et al. Promotion and acceleration of diabetic ulcer healing by arginine-glycine-aspartic acid (RGD) peptide matrix. RGD Study Group. Diabetes Care 1995;18:39-46.
116. Chang K W, Alsagoff S, Ong KT, Sim PH. Pressure ulcers-randomized controlled trials comparing hydrocolloid and saline gauze dressings. Med J Malayse 19998:53:428-431. Armstrong DG, Mossel J, Short B et al. Maggot debridement therapy: a primer. J Am Podiatr Med Assoc 2002; 92:398-401
117. Armstrong DG, Salas P, Short B et al. Maggot therapy in “lower-extremity hospice” wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. J Am Podiatr Med Assoc 2005; 95:254-257.
118. Guzmán-Gardearzabal E, Leyva BohorquezG, Salas-Colin S, Paz-Jane Alvarado-Ruiz R, García Salazar R. Treatment of chronic ulcers in the lower extremities with topical becaplermin gel 0.1%: a multicenter open label study. Adv Ther 2000;17:184-189).
119. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. Diabetes Care 1999;22:1354.
120. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo controlled double-blind study. Diabetes Care 1998;21:822-827.
121. Embil JM,PappK,Sibbald G,Tousignant J, Smiell JM,Wong B, Lau. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-lab clinical evaluation efficacy. Wound Repair Regen 2000;8:162-168.
122. De Lalla F, Pellizer G, strazzbosco M, Martini Z, Du Jardin G, Lora Fabris P, Benedetti P. Erle G. Randomized Prospective controlled Trial of recombinant granulocyte colony-stimulating fasctor as adjunctive therapy for limb-threatening Diabetic Foot infection. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1094-1098.
123. Morgan JR, Yarmush ML. Bioengineered skin substitutes. Science & Med 1991;Jul-Aug:6-15.
124. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML; The apligraf Diab Ulcer study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care 2001;24:290-295.
125. Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Int J Low Extrem Wounds 2009; 8:11-18.
126. Rosendorff C, Murray GD. Ketanserin versus metoprolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension. J Hypertension 1986;4:109
127. Janssen PA, Janssen H, Cauwenbergh G et al Use of topical ketanserin in the treatment of skin ulcers: a double-blind study. J Am Acad Dermatol1989;21:85.
128. Apelqvist J, Castenfors J, LarssonJ et al. Ketanserin in the treatment of diabetic foot ulcers with severe peripheral vascular disease. Int Angiol1990;9: 120.
129. Bounameaux H, Devos P, Verhaeghe R. Acute effect of ketanserin on the leg perfusion assess- ed by doppler pressure measurements and (102) TC scintigraphy in patients with intermittent claudication. J Cardiovasc Pharmacol1985;7:1083.
130. De Clerk F, Rene man RS Cartooning and micro vascular permeability. Progr Appl Microcirc 1986; 10:32.
131. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Buller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. Arch Inern Med 1999 159:337-345.
132. Eneroth M, Persson BM. Risk factors for failed healing in amputation for vascular disease. A prospective, consecutive study of 177cases. Act Orthop Scand 1993;64:369-372.
133. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifil1yne. Drug and Aging 1995;7:480-503.

134. Heng MC, Harker J, Bardakjian VB, Ayvazian H. Enhanced healing and cost-effectiveness of low-pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds: a feasibility syudy of technology transfer. Ostomy Wound Manage 2000; 46:52-62.
135. Landau Z. Topical hyperbaric oxigen and low energy laser for the treatment of diabetic foot ulcers. Arch Orth Trauma Surg 1998;117:156-158.
136. Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hiperbaric oxigen for tratment of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1998;2:111-115.
137. Heng MC, Kloss SG. Endotelial cell toxicity in leg ulcers treated with topical hyperbaric oxygen. Am J Dermatopathol 1986 8:403-410.
138. Bakker JD. Hyperbaric oxigen therapy and the diabetic foot. Diabetes metab Res Rev 2000, 16:1S55-58.
139. Heng MC. Topical hyperbaric therapy for problems skin wounds. J Dermatolol Surg Oncol 1993;19:784-793.
140. Boykin JV. The nitric oxide connection: hyperbaric oxygen therapy, becaplermin, and diabetic ulcer management. Adv Skin Wound Care 2000;13:169:174.
141. Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA et al. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. Am J Surg 2008; 195:782-788.
142. Blume PA, Walters J, Payne W et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. Diabetes Care 2008; 31:631-636.
143. Akbari A, Moodi H, Ghiasi F et al. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: Randomized controlled trial. J Rehabil Res Dev 2007; 44:631-636.