



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**PIE DIABÉTICO: PERFIL CLÍNICO Y RESULTADOS ASISTENCIALES UN
AÑO POST-COVID19**

**DIABETIC FOOT DISEASE: CLINICAL PROFILE AND ASSISTANCE
RESULTS A YEAR POST-COVID19**

Autor/a: RODRIGO YAGÜE MONTESO

Director/es: FERNANDO PAZOS TORAL

Santander, JUNIO 2022

RESUMEN

La enfermedad por pie diabético (PD) es una de las complicaciones más graves que se resultan de la evolución de la Diabetes Mellitus (DM). Es la principal causa de hospitalización en estos pacientes (15%) y, además, su aparición se ve favorecida por la confluencia de complicaciones también frecuentes en la diabetes, como son la enfermedad arterial periférica (EAP) y la neuropatía diabética periférica (NDP)

En consecuencia, se ve favorecido el desarrollo de úlceras y la instauración de la enfermedad por pie diabético, que obligará a amputación de los miembros en el 15-20% de los ingresados, además de implicar un riesgo relativo de mortalidad 2,5 veces mayor (RR=2,5) respecto a los pacientes que no la tienen.

Tiene este trabajo por objetivo el estudio del perfil clínico y la evolución tras la asistencia prestada durante el ingreso en el servicio de endocrino de una cohorte de 45 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), teniendo en cuenta el contexto de la postpandemia por SARS-CoV2 (2020).

Palabras Clave: Pie diabético, arteriopatía periférica, diabetes mellitus, neuropatía periférica, glucemia.

ABSTRACT

Diabetic foot disease is one of the most severe complications resulting from the evolution of Diabetes Mellitus (DM). It is the main hospitalary admission issue on these patients (15%), and therefore it's development is favoured by the confluence of other frequent complications of Diabetes, as peripheral arterial disease or peripheral diabetic neuropathy.

Consequently, the ulcer appearance is favoured and therefore the instauration of diabetic foot disease, which forces limb amputation on 15-20% of the admitted patients, in addition to implicating a mortality relative risk 2,5 times higher compared to patients who do not have it.

This work has as objective the study of clinical profile and post-endocrinology service admission evolution of a cohort of 45 patients of the Valdecilla University Hospital (HUMV) in Santander, also regarding the context of post SARS-CoV2 pandemic of 2020.

Key Words: Diabetic foot disease, peripheral arterial disease, Diabetes Mellitus, peripheral neuropathy, glycaemia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. <i>Neuropatía diabética periférica.....</i>	5
1.1.1 Diagnóstico.....	6
1.1.2 Tratamiento.....	7
1.2 <i>Enfermedad arterial periférica.....</i>	10
1.2.1 Diagnóstico.....	11
1.2.2 Úlcera isquémica.....	13
1.2.3 Tratamiento.....	14
1.3 <i>Infección por pie diabético.....</i>	19
1.3.1 Diagnóstico.....	20
1.3.2 Sistemas de clasificación de las úlceras.....	22
1.3.3 Tratamiento.....	29
1.4 <i>Supuestos clínicos en la úlcera diabética.....</i>	34
1.5 <i>Prevención de las úlceras.....</i>	35
2. OBJETIVOS.....	36
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
4. RESULTADOS.....	38
5. DISCUSIÓN.....	42
6. CONCLUSIONES.....	44
7. AGRADECIMIENTOS.....	45
8. BIBLIOGRAFÍA.....	46

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- DM: Diabetes Mellitus
- EAP/EPD: Enfermedad arterial periférica / Enfermedad por pie diabético
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FG: Filtrado glomerular estimado
- FRCV: Factor de riesgo cardiovascular
- GLP1/GLP1-RA: Antagonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1
- HbA1c: Hemoglobina glicada
- HTA: Hipertensión arterial
- HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- HDL-c: Colesterol en lipoproteínas de alta densidad
- I-SGLT2: Inhibidores del cotransportador tipo 2 de sodio-glucosa
- IAM: Infarto agudo al miocardio
- ITB: Índice tobillo-brazo
- LDL-c: Colesterol en lipoproteínas de baja densidad
- MMII: Miembros inferiores
- NAC: Neuropatía autonómica cardíaca
- NDP: Neuropatía diabética periférica
- PCR: Proteína C reactiva
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
- SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
- TAG: Triglicéridos/Triacilgliceroles
- VAC: Cierre asistido por vacío
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente consta una prevalencia global de unos 200 millones de pacientes afectados por DM en el mundo, y es un dato epidemiológico que tiende al alza hasta alcanzar incluso 370 millones de personas en 2030(1). Además, la DM es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en sus diferentes formas(2), siendo esta actualmente la principal causa de mortalidad en adultos diagnosticados previamente de DM(3), y entidad fisiopatológicamente determinante en el desarrollo de EAP, que deriva entre otros procesos a la arterioesclerosis en las extremidades inferiores que, junto a los eventos cardiacos se constituye como una de las causas más importantes de discapacidad a largo plazo en estos pacientes, sabiendo que más del 50% de los pacientes atendidos por complicaciones de PD tienen historia de EAP(4).

Los estudios epidemiológicos sostienen que el riesgo en la población general de desarrollar una úlcera en los MMII es de 2,5% al año, o entre el 19 y el 34% a lo largo de la vida (5) y que las úlceras diabéticas afectan anualmente a unos 26 millones de pacientes en el mundo como una entidad grave que puede requerir amputación si no recibe tratamiento inmediato(6). No puede desestimarse que las úlceras diabéticas son responsables anualmente de más de 100.000 intervenciones de amputación, y en el 60% de estos pacientes la úlcera estaba localizada en el pie(7). El 25% de los ingresos hospitalarios en pacientes con DM se deben a complicaciones de tipo infeccioso o isquémico de estas lesiones(8).

Definitivamente, el acercamiento a la patología del pie diabético (PD) no debe hacerse sin comprender su amplio impacto a nivel sanitario y social, puesto que según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las complicaciones por DM en los miembros inferiores se posicionan entre las 10 entidades clínicas que causan un mayor impacto sociosanitario en términos de años de vida ajustados por discapacidad (DALY), además de relacionarse con mayores tasas de depresión(9); cuadro que a su vez se ha relacionado con un mayor riesgo y peor evolución de úlceras en el PD (10).

El manejo de la úlcera diabética es prolongado en el tiempo, y supone estancias hospitalarias prolongadas con alto riesgo de reingreso al alta, y en el contexto intrahospitalario se registra un riesgo relativo de mortalidad 2,5 veces mayor que en los pacientes diabéticos ingresados que no tienen úlceras(11)

La prevención es importante sobre la patología, porque frecuentemente, el fenómeno etiológico es un traumatismo menor que provoca una lesión cutánea que recordemos, puede requerir la amputación en el 20% de los pacientes que hayan desarrollado úlcera(12). Sobre la evolución de la lesión cutánea a úlcera interviene la triada de neuropatía diabética, enfermedad oclusiva arterial e infección (generalmente por causa de lo anterior)(13) que en conjunto sientan el mecanismo fisiopatológico de la úlcera diabética, que explicaremos a continuación.

La neuropatía diabética periférica (NDP) implica disfunciones en la inervación de fibra fina y gruesa de la musculatura esquelética, que desarrolla una atrofia muscular intrínseca progresiva, lo que resulta en alteraciones anatómico-funcionales de la misma que se traducen principalmente en dedos en martillo y desarrollo de zonas de presión excesiva en las almohadillas grasas plantares y en las cabezas metatarsianas. Por otra parte, la polineuropatía afecta a las fibras 1A y 1B mielinizadas, por lo que disminuyen la sensibilidad distal y la propiocepción, predisponiendo a las lesiones cutáneas por traumatismos repetitivos(14). La disfunción anatomofuncional y neurosensible favorecen la ulceración e infección de la lesión cutánea, que por otra parte también se ve promovida por la falta de protección cutánea (hidratación, calcetines) y el uso de un calzado inadecuado

En definitiva, la naturaleza de esta enfermedad nos ilustra acerca de la importancia del examen físico regular de los pies en pacientes con DM con vistas a la identificación precoz de quienes corren mayor riesgo de desarrollar una úlcera por PD(15). Además, junto con la valoración sistemática de signos de sospecha de polineuropatía diabética o NDP y la evaluación de la hemodinámica de los MMII es una medida preventiva efectiva contra la morbilidad secundaria a una o el conjunto de tales complicaciones(16).

1.1 NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA

La neuropatía diabética periférica (NDP) es una polineuropatía periférica de tipo simétrico que compromete en diversos grados las funciones motoras, sensoriales y autonómicas. En algunos pacientes, el cuadro debuta con daños en las fibras mielínicas con patrón dependiente de la longitud o en "guante-calzetín", fenómeno que se explica por la degeneración Walleriana(17). Los primeros signos son las parestesias en guante-calzetín y la pérdida del reflejo Aquileo(18). Posteriormente, evoluciona la atrofia neuropática de la musculatura del pie (músculos lumbricales e interóseos), que provoca deformidades "en garra" y "en martillo" de los dedos por el nuevo predominio relativo de la función de los tendones extensores, y depresión de las cabezas metatarsianas por alteración de la musculatura lumbrical e interósea. Secundariamente a la deformidad en el pie, el tobillo adquiere una deformidad "en caballo"(19).

La afectación sensorial incluye daños en las fibras mielínicas tipo 1A, lo que altera los componentes de propiocepción, sensación de presión y vibración (apalestesia), y la marcha (por degeneración de las eferencias de la vía cordonal posterior lemnisco-medial), y daños en las fibras sensoriales tipo C, que atenúan las eferencias de estímulos dolorosos, motivos por los que el paciente con NDP puede sufrir microtraumatismos en los MMII, flictenas o incluso fractura de un hueso de los del conjunto del pie sin sentir dolor o molestias(20). Una de las formas traumatológicas más graves de NDP es la neuroatropatía de Charcot que cursa con colapso del arco plantar, pérdida de la estabilidad del pie, proceso inflamatorio agudo, y luxación o subluxación de los huesos del tarso, que puede apreciarse cuando el pie está arqueado en "fondo de balancín".(21).

La neuropatía autonómica, por su parte, cursa con alteración de la termorregulación microvascular y anhidrosis, que hacen a la piel más propensa a la sequedad y la fisuración, mecanismo fisiopatológico que disminuye su

eficacia como barrera biológica contra los microorganismos y favorece la infección dérmica o celulitis(22)(23).

1.1.1 Diagnóstico

El criterio mayoritario actualmente existente contempla la evaluación clínica anual en pacientes con historia de DM tipo 1 de al menos 5 años y en todos los pacientes con DM tipo 2, por medio de historia clínica y maniobras sencillas.

Los síntomas a tener en cuenta en la entrevista varían según la clase de fibras afectadas, y según la evolución temporal de la neuropatía. Los síntomas iniciales son subsidiarios de los daños de fibras finas amielínicas (C y D), entre ellos se incluyen dolor, disestesia (sensación de ardor), o parestesias (hormigueos). La afectación de las fibras gruesas se puede sospechar por síntomas como el entumecimiento o la pérdida de sensación de protección, y es indicativa de una polineuropatía sensoriomotora distal establecida, factor de riesgo para la úlcera por PD(24).

Durante la consulta, se pueden emplear los siguientes exámenes de evaluación de las fibras finas y gruesas(25):

- a) Función de fibra fina: Valoración de la sensación de pinchazo y temperatura.
- b) Función de fibra gruesa: Vibraciones y monofilamento de 10 g.
- c) Sensación de protección: Monofilamento de 10 g.

Estos exámenes, además de evaluar la presencia de una disfunción, pueden valorar el riesgo futuro de complicaciones, y hacen que no sea frecuente la necesidad de derivar a un neurólogo o a pruebas electrofisiológicas, actitud cuya indicación es un cuadro de características atípicas o un diagnóstico que no se puede afirmar con certeza(9531915)(26).

En los pacientes con DM y clínica compatible con neuropatía, deben excluirse en el diagnóstico diferencial las neuropatías no dependientes de la DM, como las originadas por toxinas (p. ej., el alcohol), las medicamentosas (p. ej., fármacos quimioterápicos), la deficiencia de vitamina B12, el hipotiroidismo, la enfermedad renal, las neoplasias (p. ej., el mieloma múltiple, el carcinoma de pulmón), las infecciosas (p. ej., el VIH o el *C.jejuni*), las neuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas o crónicas, las neuropatías hereditarias o las vasculitis(27).

La anamnesis debe ser cuidadosa, y tenerse en cuenta las principales características clínicas: Paciente con desconocimiento de la hipoglucemia, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia y estreñimiento o diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurógena, y dishidrosis con aumento o disminución de la sudoración.

De entre las manifestaciones presentadas, la alteración de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial se agrupan en la entidad conocida como neuropatía autónoma cardíaca (NAC), que en los pacientes con DM se asocia a una mayor mortalidad independientemente de otros FRCV. En sus fases iniciales, puede cursar asintomática y ser sospechada únicamente por el hallazgo de disminución

de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda. En sus fases más avanzadas, la NAC puede asociar taquicardia en reposo (>100 lpm) e hipotensión ortostática (que en este contexto se define por una caída de la presión sistólica o diastólica de más de 20 mmHg o 10 mmHg respectivamente, al momento de ponerse de pie y cuando no haya un aumento reflejo normal de frecuencia cardiaca)(28). El manejo es habitualmente sintomático(29).

La afectación gastrointestinal se extiende a cualquier parte del tubo digestivo, por tanto pudiendo aparecer manifestaciones entre las que se incluyen dismotilidad esofágica, gastroparesia, estreñimiento, diarrea o incontinencia fecal(30). Entre los cuadros clínicos que se producen, está la gastroparesia, que debe sospecharse en sujetos con pobre control glucémico y con síntomas gastrointestinales que no puedan ser justificados por causas obstructivas de la salida del contenido gástrico, o la presencia de úlcera péptica; estando indicados para ello la gastroscopia o el tránsito baritado. El gold-standard (patrón de oro) para el diagnóstico de la gastroparesia es la gammagrafía de vaciado gástrico por secuencias de 15 minutos tras 4 horas de la ingesta, si bien la prueba de aliento con ácido octanoico ¹³C se posiciona ya como una alternativa viable(31).

Otros cuadros clínicos que se contemplan en la neuropatía diabética se deben al predominio de la afectación autonómica, y entre las posibilidades se encuentran diversos trastornos genitourinarios, disfunción sexual y disfunción vesical. En varones es típica la aparición de disfunción eréctil y/o eyaculación retrógrada, mientras que en las mujeres es más frecuente el cuadro que cursa con disminución del deseo sexual y dispareunia (dolor al coito)(32). El cuadro urinario más frecuente asocia incontinencia urinaria y disfunción vesical (poliuria nocturna, poliaquiuria, urgencia miccional, debilitamiento del chorro urinario...); en diabéticos con recurrencia de esa clínica o de ITU, pielonefritis o vejiga palpable debe realizarse evaluación periódica de la función de la vejiga con flujometría(33).

1.1.2 Tratamiento

Utilidad general del control glucémico

Se ha demostrado que, si el control glucémico habitual para el paciente con DM se inicia en fases tempranas del curso de la enfermedad, se retrasa o previene eficazmente el desarrollo de NDP y de NAC(34). Esta fuerza de asociación es mayor en pacientes con DM de tipo 1 que en pacientes con DM de tipo 2, en quienes algunos estudios solo han llegado a demostrar una modesta ralentización de la evolución de la clínica, sin revertir los daños neuronales(35). Las estrategias específicas de reducción de la glucosa pueden tener diversos efectos. En un análisis post hoc, los participantes del ensayo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes* (BARI 2D), particularmente los hombres, tratados con fármacos sensibilizadores a la insulina, tuvieron una menor incidencia de polineuropatía distal en el transcurso de 4 años que los tratados con insulina/sulfonilureas(36).

Dolor neuropático

El dolor neuropático puede llegar a ser grave y comprometer la calidad de vida, limitar la movilidad, y predisponer a la depresión y al aislamiento social. Actualmente no existe evidencia sólida acerca del papel terapéutico del control de la glucemia o las modificaciones en el estilo de vida en el dolor neuropático por NDP o en la prediabetes, por lo que únicamente se consideran medidas farmacológicas(37).

La pregabalina y la duloxetina cuentan con la autorización de comercialización de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, mientras que el tapentadol la tiene por parte de la FDA, pero la evidencia acerca de su uso es más débil(38).

Los ensayos con estos fármacos incluyen estimaciones epidemiológicas basadas en la calidad de vida, que no se ajusta a parámetros numéricos estrictamente objetivos, y además son escasos, por lo que la valoración del tratamiento debe individualizarse según la clínica y comorbilidades de cada paciente, así como en base a la evidencia de tratamientos previos, de manera ensayo-error. Dada la variedad de opciones farmacológicas, se recomienda una estrategia adaptada, escalonada, y en cuyo tratamiento se preste atención a la mejoría relativa de los síntomas, a la adherencia del paciente, y a los efectos secundarios de la misma teniendo en cuenta la condición sanitaria previa, consiguiendo disminuir el dolor, y mejorar la calidad de vida(39).

La pregabalina es un ligando de la subunidad $\alpha 2-\delta$ del canal de calcio, y es el fármaco más ampliamente estudiado en el tratamiento de la NDP. La mayoría de estudios disponibles informaron de efectos favorables en los pacientes, quienes referían una mejoría del 30 al 50% del dolor(40). Sin embargo, la proporción de resultados negativos existe, y aumenta particularmente en pacientes con NDP refractaria avanzada(41). Además, los pacientes de edad avanzada están más expuestos a los efectos adversos del fármaco, si bien esto puede corregirse en parte con dosis iniciales menores y un escalamiento más gradual.

La gabapentina, que guarda similaridad química con el anterior, ha demostrado su eficacia en el control del dolor en la NDP y puede ser más económico, aunque actualmente no se encuentre aprobado por la FDA para esa indicación(42).

La duloxetina es un fármaco antidepresivo dual, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Para el dolor por NDP, dosis de 60 y 120 mg/día mostraron eficacia en ensayos aleatorios multicéntricos, si bien se notificaron altas tasas de abandono. Los resultados positivos se basan en mejoras de calidad de vida en relación con los síntomas de la neuropatía(43). En ensayos a largo plazo se han notificado algunos aumentos de HbA1c en pacientes con DM respecto al grupo placebo, también de pacientes con DM(44). Las personas mayores están más expuestas a los efectos adversos, al igual que a los de otros fármacos, pero es un riesgo modificable con adaptación de las dosis iniciales y el escalamiento de la terapia.

El tapentadol es un anagésico opioide de acción central que ejerce efectos agonistas en los receptores opiones μ , y como inhibidor de recaptación de noradrenalina. La presentación de acción prolongada fue aprobada por la FDA

para el dolor neuropático en el contexto de DM en base a la evidencia obtenida de ensayos clínicos multicéntricos en los que participantes titulados a una dosis óptima del fármaco eran asignados aleatoriamente a un grupo que continuaría con la dosis, o al grupo placebo(45). Sin embargo, estos habían utilizado un diseño enriquecido para los pacientes que previamente habían respondido al tapentadol, siendo sus resultados no generalizables. Recientemente tuvieron lugar una nueva revisión sistemática y metaanálisis llevados a cabo por el Grupo de Especial Interés en el Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el estudio del dolor, que encontraron que argumentos a favor de la eficacia del tapentadol no cuentan con evidencia fuerte, por lo que dado el alto riesgo de adicción y los problemas de seguridad planteados por el fármaco, en comparación con el débil efecto mitigador del dolor que ofrecía, se optó por no recomendar el tapentadol de liberación prolongada para uso general como tratamiento de primera o segunda línea(46).

El uso de cualquier opioide de forma crónica implica riesgos de adicción, y debe evitarse su uso entre las primeras opciones terapéuticas(47).

Los antidepresivos tricíclicos, la venlafaxina, la carbamazepina y la capsaicina tópica no están actualmente aprobados para esta indicación, pero pueden ser eficaces y considerarse como alternativas terapéuticas para el dolor neuropático(48).

Hipotensión ortostática

Actualmente sigue considerándose un reto el tratamiento etiológico de la hipotensión ortostática. El objetivo del tratamiento se limita a mitigar la sintomatología en ortostatismo, no existiendo todavía sólidas posibilidades de estabilizar la tensión arterial(49). En la mayor parte de los pacientes se inicia el abordaje con medidas generales, tales como controlar la ingesta de sal, abstenerse del consumo de fármacos con potencial hipotensor o de sustancias como el alcohol, o utilizar prendas compresivas en las extremidades y en la pelvis y el abdomen. Además, están indicadas las recomendaciones y el fomento del ejercicio físico y la actividad diaria para evitar el debilitamiento osteomuscular y la pérdida de acondicionamiento físico, causa demostrada de empeoramiento de la intolerancia al ortostatismo. A diario, el paciente deberá realizar una correcta reposición hidroelectrolítica(50). Garantizada la adherencia a las medidas generales, podría recurrirse a medicamentos si estas no fueran suficientes, especialmente si en decúbito supino la presión arterial alcanzase cifras altas, ante lo que se opta tratamiento nocturno de acción corta con modificadores de los barorreceptores (como la guanfacina o la clonidina), con antagonistas del calcio de vida media corta (como el israpidino) o con betabloqueantes de acción corta (como atenolol o metoprolol-tartrato)(51). El enalapril sería otra alternativa disponible para los pacientes que no tolerasen los efectos secundarios de los anteriores fármacos de elección que mencionábamos, además de las dos moléculas recientemente aprobadas por la FDA para esta indicación; la midrodrina y la droxidopa(52).

Gastroparesia

El manejo de la gastroparesia por NPD puede llegar a ser muy complejo, si bien existe evidencia científica a favor de proponer dietas pobres en fibra y grasas que se repartan en consumos más pequeños y frecuentes, y en los que las calorías líquidas y los alimentos con tamaño de partícula pequeño tomen mayor protagonismo, puesto que se han relacionado con cierta mejoría en la clínica(53). Otra medida que reviste gran importancia es el ajuste o la retirada, si es posible, de fármacos con capacidad de producir efectos adversos frecuentes sobre la motilidad gastrointestinal; tal es el caso de los opioides, los antidepresivos, los agonistas de GLP-1, el pramlintide y posiblemente los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4(53bis).

En las formas graves de la enfermedad, las medidas generales pueden no ser suficiente, y está indicado recurrir a las posibilidades farmacológicas, de entre las cuales solo la metoclopramida está actualmente aprobada por la FDA(54). Sin embargo, el nivel de evidencia que apoya su uso es débil, y es un medicamento con posibilidad demostrada de causar efectos adversos graves, tales como el extrapiramidalismo, reacciones distónicas agudas, parkinsonismos inducidos, acatisia o discinesia tardía, por lo que las guías de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento desaconsejan su utilización más allá de las 12 semanas(55). Óptimamente se reserva su uso en las formas graves que no han respondido a otras terapias. Fuera de los EEUU también se contempla el tratamiento con domperidona(56) o con eritromicina; esta última solo es eficaz a corto plazo mientras que a largo plazo ve disminuida su eficacia y se han notificado casos de taquifilaxia(57)(58).

Otra intervención recientemente aprobada por la FDA es la gastroestimulación eléctrica, que la proporciona un dispositivo implantado mediante cirugía, aunque su eficacia es variable y también su indicación queda restringida a pacientes graves en quienes el resto de posibilidades terapéuticas han fracasado(59).

Disfunción sexual

Puede emplearse psicoterapia, y en los varones debe tratarse el hipogonadismo si estuviese presente(60), además de que el paciente pueda utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p.ej., sildenafil), prostaglandinas tópicas (p.ej., alprostadilo), dispositivos de vacío, o prótesis del pene(61). En línea con el tratamiento de la mayoría de complicaciones mencionadas de la NDP, estas medidas no logran revertir la patología, pero sí mejorar la calidad de vida sexual del paciente(62).

1.2 ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Se conoce como enfermedad arterial periférica secundaria a Diabetes Mellitus el conjunto de remodelaciones patológicas que ocurren en los vasos y corpúsculos sanguíneos como consecuencia de la hiperglucemia mantenida y las disfunciones crónicas del metabolismo de la glucosa. Estos conducen a una lesión endotelial permanente, aumento de la viscosidad y reactividad de las

plaquetas, y en muchos casos, desarrollo de aterosclerosis subsidiario de la hiperlipidemia(63).

La diferencia principal de la arteriopatía diabética respecto a otras patologías estructurales arteriales reside en la distribución anatómica de los daños, que principalmente se localizan en arterias de los miembros inferiores(64). A su vez, los daños preferentemente ocurren en el territorio infrapoplíteo (arterias tibiales posteriores y anteriores), y menos frecuentemente en el segmento femoropoplíteo (Arteria Femoral superficial, Arteria Poplítea). Mientras tanto, la afectación del segmento aortoiliaco es rara(65).

La existencia de enfermedad oclusiva arterial puede comprometer la perfusión del pie hasta mantenerla en niveles insuficientes para la integridad celular y metabólica de sus estructuras, estado que favorece que se desarrolle una úlcera isquémica, o incluso una gangrena(66). Por otra parte, si la enfermedad oclusiva se limita a la arteria peronea o a la arteria dorsal del pie, se sabe que estas estructuras son menos sensibles a la aterosclerosis, y que el procedimiento quirúrgico de revascularización la extremidad por medio de un injerto venoso poplíteo o un injerto de una arteria más proximal, ha demostrado mayores tasas de éxito, conduciendo así a menores tasas de incidencia de aparición de úlcera isquémica, gangrena o amputación del pie (a nivel digital o transmetatarsiano)(67).

1.2.1 Diagnóstico

A nivel semiológico, el síntoma mayoritario referido por los pacientes es el dolor crónico en los MMII, que es producto de la isquemia. Este dolor puede localizarse en la pantorrilla, el muslo o la nalga, verse acentuado con la actividad física, y aliviado por el reposo. También se mencionan frecuentemente dolores de características atípicas en cualquier localización de la pierna, o dolor de características isquémicas presente incluso en reposo, que suele localizarse en el dorso del pie y que se agrava con la elevación del miembro inferior o la flexión de la articulación tarsometatarsiana. Otras presentaciones menos frecuentes de dolor son producto de agudizaciones transitorias de la isquemia ya establecida en el miembro, y consisten en episodios cortos de dolor difuso e intenso que pueden abarcar cualquier extensión posible en el miembro inferior, a las que se conoce como isquemia difusa aguda, que además de deberse a la EAP, también puede ser consecuencia de ateroembolia, trombosis de un stent o pontaje implantado previamente u oclusión trombótica de una arteria previamente estenótica(68).

Como ya comentábamos, la isquemia provoca dolor y compromiso metabólico de las estructuras osteomusculares, que puede traducirse en pérdidas transitorias de la actividad fisiológica de los mismos. Esto ocurre en el caso de las claudicaciones(69), alteraciones temporales de la actividad muscular que cursan con dolor y disminución de la capacidad de movimiento de la estructura. Las relaciones anatómicas más frecuentes de estas claudicaciones son las siguientes, y suelen asociarse a la estructura vascular que esté afectada por la EAP(70):

a) Claudicación de nalgas y cadera: Se corresponde con daños en el territorio vascular aortoiliaco, y a la marcha, el paciente refiere claudicación de nalgas, musculatura de la cintura pelviana e incluso muslos. Suelen referir dolor de tipo moderado o moderadamente intenso, y debilidad de la cadera y/o el muslo al caminar durante el episodio. A la exploración, los pulsos inguinales unilateral o bilateral estarían disminuidos. Otra presentación frecuente de la EAP aortoiliaca en los varones es la disfunción sexual en distinto grado. Es característica de la afectación la triada o síndrome de Leriche, que cursa con claudicación, pulsos femorales o inguinales ausentes o disminuidos y disfunción eréctil(71).

b) Claudicación en el muslo: Se relaciona anatómicamente con la oclusión aterosclerótica de la arteria femoral común, que en algunos pacientes puede llegar a inducir claudicación en el muslo, la pantorrilla o ambos. A la exploración física, en pacientes con daño aislado en ese territorio, se aprecian pulsos femorales y poplíteos normales, mientras que la atenuación se apreciaría en arterias distales a la región.

c) Claudicación en la pantorrilla: Es la forma de claudicación más común. A la anamnesis, se describe como un dolor que aumenta de intensidad progresivamente al ejercicio para volver a disminuir en reposo. Si es posible acotar su localización, el dolor en los sus dos tercios superiores sugiere afectación de la Arteria Femoral superficial, por el contrario, el dolor que predomina en el tercio inferior sugiere afectación de la Arteria Poplítea.

d) Claudicación del pie: Se suele relacionar con vaso oclusión de las arterias tibiales y peroneas. Esta presentación no suele darse de manera aislada en la arteriopatía diabética.

Sin embargo, entre los pacientes diagnosticados con EAP, las referencias a síntomas atípicos son más comunes que las referencias a cuadros clásicos de claudicación, lo que se debe a la alta incidencia de comorbilidades que presentan, la frecuencia de la falta de actividad física, y las alteraciones en la percepción del dolor frecuentes en la previamente mencionada NDP(72). Con dolores descritos en la NDP guardan similitud ciertas manifestaciones producto del compromiso crónico en los MMII, como son palpitations, ardores y dolores punzantes en la extremidad, a las que se cataloga de dolor neuropático de origen isquémico. Tras estos primeros síntomas positivos de la isquemia mantenida, toman protagonismo los síntomas negativos, que son parálisis o hipocinesia de diverso grado en la extremidad y que se acompaña de lividez, parestesias, frialdad distal y atenuación o abolición de los pulsos arteriales a la palpación(73). En la anamnesis, suelen referir alivio de los dolores al suspender los pies sobre el borde de la cama o (paradójicamente en contra del mecanismo de claudicación), al caminar por un corto periodo de tiempo por la casa, hecho que se explica por el beneficio del efecto gravitatorio sobre la demanda de perfusión por las estructuras de los MMII.

Durante la evolución de la isquemia crónica, la piel se adelgaza y pierde los apéndices dérmicos, quedando seca, brillante y sin pelo, si bien la pérdida de pelo progresiva en MMII no puede estimarse como un factor predictivo con potencia estadística de la aparición de EAP, según un estudio al respecto (74).

Además, las uñas a la inspección pueden mostrarse quebradizas, hipertróficas, y con estriaciones en el lecho ungueal.

Conocido el grave riesgo que entrañan sus complicaciones derivadas, en los pacientes en quienes se sospeche EAP debe llevarse a cabo rutinariamente una palpación sistemática de los pulsos periféricos, entre los que deben incluirse los correspondientes a las arterias braquial, radial, femoral, poplítea, tibial anterior y tibial posterior, de entre las cuales, la evaluación del estado de la arteria poplítea suele complementarse con ECO-Doppler debido a la dificultad de palparla(75). Además, otro estudio de muy buen coste-efectividad que es diagnóstico de EAP, es el Índice Tobillo-Brazo (ITB), que consiste en calcular el cociente entre la tensión arterial sistólica en el tobillo y la tensión arterial sistólica braquial, ambas tomadas mediante una sonda Doppler. Un resultado de $<0,90$ en el coeficiente ITB tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EAP en pacientes asintomáticos o con síntomas de leves a moderados, siempre que se complemente con la arteriografía, que en este tipo de pacientes es la prueba complementaria estándar(76). Sin embargo, en pacientes que presenten clínica clásica de claudicación acompañada de dolor atípico en los MMII, la prueba ITB puede arrojar un resultado normal si es realizada en reposo (comprendido entre 0,91 y 1,30), ante lo que es de indicación aplicar la misma técnica en su modalidad de esfuerzo, idóneamente pidiendo al paciente que realice ejercicio en un tapiz rodante(77). Si esta última aporta resultados anormales, particularmente si ha sido realizada sobre tapiz rodante, estos disponen de evidencia como diagnóstico de EAP, como cuantificador objetivo de la limitación funcional por la claudicación en cada paciente y como herramienta de apoyo para estimar la respuesta al futuro tratamiento.

Una de las principales limitaciones que puede tener la prueba del índice de tobillo brazo es la presencia de calcificaciones arteriales, que no son infrecuentes en pacientes con DM o DM asociada a otras comorbilidades como la IRC(78). Este fenómeno impide la compresión mecánica especialmente en las arterias tibiales y peronea, lo que excede las posibilidades de inflado del manguito. Además, si bien la calcificación arterial no asocia obligatoriamente el diagnóstico de EAP, la comorbilidad entre ambas entidades es frecuente, y en estos pacientes la patología puede no ser detectada por el ITB, en cuyo caso son exámenes alternativos la medición del índice dedo-brazo(79), porque la calcificación patológica es infrecuente en la vascularización digital, o el estudio de la morfología de la onda obtenida en el Doppler para permitir la detección a pesar de la obtención de un resultado falso negativo en el coeficiente tobillo-brazo(80). Como entidad aislada o con comorbilidades, la calcificación patológica es objetivable con radiografía simple, y sus resultados pueden compararse con la hipotética localización de la EAP en MMII si el paciente refiriese clínica(81).

1.2.2 Úlcera isquémica

La úlcera isquémica es el resultado de una lesión cutánea producida por un traumatismo menor que, condicionada por la isquemia, carece de flujo sanguíneo suficiente para una cicatrización normal, y tiene los mecanismos fisiológicos de cicatrización alterados por los cambios hemodinámicos y celulares secundarios

a la enfermedad arterial⁸²). Las que aparecen en los pies, se localizan predominantemente en los extremos distales de los dedos, aunque se pueden formar también en lugares que soporten mayor presión mecánica como el maléolo lateral y las cabezas metatarsianas.

A la inspección, son lesiones con aspecto normalmente seco, perforadas, y con poco o nulo sangrado. Presentan además un alto riesgo de infección y osteomielitis.

Existen otras presentaciones de la úlcera isquémica, posibles de diagnosticar en pacientes diabéticos por sus frecuentes comorbilidades, como las úlceras por presión en las zonas de decúbito y MMII, resultado del encamamiento y que no responden a la terapéutica habitual. También el síndrome del dedo azul del pie, se produce por una oclusión embólica de las arterias digitales con material ateroembólico desprendido de un vaso cercano, y sobre esta lesión puede desarrollarse una úlcera que no cicatriza o incluso áreas focales de gangrena si existiese una EAP grave previa⁽⁸³⁾.

La gangrena viene definida por la necrosis de los tejidos y estructuras a las que afecta, y se puede clasificarse como seca o húmeda. A la inspección visual, la primera presenta induración, textura dura y sequedad, y se localiza preferentemente en áreas distales de pies y manos, además de que a su alrededor es claramente delimitable el tejido viable. Este subtipo es común en pacientes con EAP. Mientras tanto, en la segunda se aprecian lesiones húmedas con hinchazón generalizada del miembro y flictenas, cuadro que constituye una emergencia por el elevado riesgo de sepsis y síndrome compartimental entre otras cuantiosas complicaciones inmediatas⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾.

1.2.3 Tratamiento

La terapéutica en los pacientes diabéticos que asocian EAP se lleva a cabo de forma similar que en los pacientes con EAP atribuible a otras etiologías; y tiene por objetivos el alivio de la sintomatología y la disminución del riesgo de progresión de una hipotética enfermedad cardiovascular de base y sus subsiguientes complicaciones⁽⁸⁶⁾.

Del mismo modo que en pacientes con riesgo o enfermedad cardiovascular ya instaurada, siguen demostrándose eficaces mucho tiempo después las estrategias de modificación de los FCRV mediante medidas higiénico-dietéticas instruidas por el personal sanitario e implementadas por el paciente⁽⁸⁷⁾. Entre las mismas se incluyen el abandono del hábito tabáquico, el control de la tensión arterial mediante la dieta, el control de los hábitos alimentarios, el ejercicio físico, y particularmente para los pacientes diabéticos, la autovigilancia y las prácticas de cuidado del pie y de los MMII. Acerca del hábito tabáquico, es muy numerosa la evidencia científica aportada por estudios epidemiológicos acerca de la reducción de eventos cardiovasculares y de amputaciones o pérdidas de las extremidades de las que se beneficia el paciente que abandone el tabaco. El tabaco es un carcinógeno de tipo 1 según la OMS y la IARC, y un factor de riesgo con muy elevada confianza estadística para el desarrollo de la EAP⁽⁸⁸⁾. Un

estudio con 124 pacientes fumadores en los que se sospechaba EAP, los asignó aleatoriamente a un grupo placebo o a un grupo en el que recibían asesoramiento específico para el abandono del tabaquismo, de cuyos resultados se extrajo que los que asistieron a la terapia tenían más posibilidades de abstinencia total a los seis meses de tratamiento que los pacientes en el grupo placebo (21,3% frente a 6,8%)(89). El plan de abandono tabáquico debe incluir el consejo en consulta, el uso de medidas farmacológicas si fuese necesario (p. ej., citisina, bupropion, terapia sustitutiva de la nicotina), o la derivación a un programa especializado en dicho objetivo. En octubre de 2021 fue retirada cautelarmente la vareniclina del mercado para estudio de su contenido en nitrosaminas, supuestamente con potencial carcinógeno.

Ante la falta de suficiente adherencia terapéutica, o si por si solas no fuesen suficientes, las medidas generales pueden acompañarse de una amplia variedad de tratamientos farmacológicos, sobre los que constan multitudinarios estudios y evidencias proporcionadas por los mismos. En los pacientes que ya presenten clínica de una EAP diagnosticada, es el momento de iniciar tratamiento antiagregante; también es así en los pacientes con: DM de edad ≥ 50 años, o FRCV, o menores de 50 años pero que ya sufran enfermedad cardiovascular instaurada(90). De entre las opciones de tratamiento antiagregante, la indicación de terapia dual de forma rutinaria está desaconsejada para pacientes diabéticos con EAP que no presenten otras entidades acompañantes tales como el antecedente de STENT, teniendo en consideración el aumento del riesgo relativo de hemorragia al compararlo con el débil o nulo beneficio demostrado estadísticamente(91). La monoterapia con ácido acetilsalicílico (AAS o aspirina) ha sido evaluada en dos grandes ensayos aleatorios de referencia en pacientes diagnosticados de DM y EAP; uno de ellos seleccionó a pacientes asintomáticos y en el otro al menos el 80% de los pacientes de la muestra tenían EAP ya sintomática. Del primer estudio se extrajo que el AAS no reportó un beneficio significativo en diabéticos con EAP asintomática, mientras que el segundo estudio, CLIPS (“Critical Leg Ischemia Prevention Study”) aportó como conclusión que el tratamiento con 100 mg diarios de AAS supuso beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares para los pacientes del grupo experimental respecto de los del grupo placebo, aunque se trata de una afirmación obtenida de un tamaño muestral demasiado pequeño como para aportar datos con significación estadística(92).

Otros fármacos antiplaquetarios disponibles son el clopidogrel, el ticagrelor, el triflusal o vorapaxar. En el ensayo “Clopidogrel versus aspirine in patients at risk of ischemic events” (CAPRIE), el tratamiento con 75 mg diarios de clopidogrel tuvo un beneficio modesto, pero estadísticamente significativo sobre el AAS (325 mg diarios) en la reducción del riesgo combinado de ictus isquémico, IAM, o muerte por evento vascular en los pacientes con antecedentes de ictus, IAM o EAP sintomática, siendo estos últimos los que más influyeron en el resultado de superioridad del clopidogrel sobre la aspirina(93). Entre los 19.185 pacientes sometidos a estudio, 3.866 (un 20,15% del tamaño de la muestra) tenían diagnóstico de DM. Los análisis estratificados por subgrupos según patología y tratamientos que se extrajeron del CAPRIE, revelaron que los pacientes con DM, y entre ellos particularmente los que se encontraban en tratamiento con insulino terapia, se beneficiaban de la superioridad de clopidogrel en la tasa de riesgo combinado de los eventos mencionados, y también de un menor riesgo

relativo de complicación isquémica o hemorrágica en comparación con la aspirina.

Otro ensayo importante para la terapia antiagregante es el PEGASUS-TIMI 54, que evalúa los resultados del tratamiento con dosis de 60 o 90 mg diarios de ticagrelor o placebo en pacientes que tienen en común el tratamiento previo de mantenimiento con dosis bajas de AAS. Entre los pacientes con EAP y antecedentes de IAM (1.142 pacientes, un 5% de la muestra), el ticagrelor redujo significativamente la tasa absoluta de eventos cardiovasculares graves (RAR= 0,041). En quienes se administraron 90 mg de ticagrelor, se observó reducción significativa del riesgo de revascularización periférica (HR= 0,63; con IC al 95%= 0,43-0,93). Sin embargo, con esta dosis aumentaba el riesgo de hemorragias graves en un 0,12% (RR= 1,012) respecto a los pacientes tratados con placebo. El análisis de reducción absoluta de riesgo también permitió comparar a los pacientes diabéticos con los no diabéticos, porque los primeros tienen de por sí mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves, y esta reducción fue mayor en los pacientes con DM (RAR= 0,019, 0,015 y 0,010 para los pacientes con DM medicados, la muestra general de todos los pacientes con DM y los pacientes sin DM respectivamente)(94).

El vorapaxar es un medicamento de aparición reciente que ejerce antagonismo en los receptores dependientes de la proteasa, enzima segregada por las plaquetas, el endotelio vascular y el músculo liso, y cuyos ligandos son los principales receptores de trombina en los trombocitos humanos(95). La molécula ha sido evaluada por el estudio TRA2ºP-TIMI50 para la prevención de eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares en pacientes seleccionados por su antecedente de IAM o accidente cerebrovascular; entre los cuales, para el extracto de pacientes que tenían EAP sintomática, vorapaxar redujo la tasa de debuts con primeros eventos isquémicos en los MMII, particularmente en quienes se habían sometido a una revascularización previa. Se extrajeron pruebas, aunque con menor potencia estadística, de que los pacientes diabéticos con al menos un evento cardiovascular previo obtenían con mayor posibilidad beneficios de la farmacocinética antagonista de los receptores de la proteasa que ejerce el fármaco, respecto a los pacientes que tenían EAP pero no DM. Teniendo en cuenta que el riesgo de isquemia en los MMII en los diabéticos es unas cuatro veces mayor que en los no diabéticos (RR= 4), se cuenta con el vorapaxar como opción terapéutica por haber demostrado la reducción del riesgo de primer evento isquémico y por su efecto antagonista en los receptores de la proteasa, que para los pacientes diabéticos con EAP puede ser una opción terapéutica útil(96).

Con relación a la posibilidad del uso de anticoagulantes, actualmente no existe evidencia científica que apoye la superioridad de la terapia anticoagulante respecto a la terapia con antiagregantes plaquetarios en pacientes con DM y EAP. En el conjunto general de pacientes diagnosticados con EAP se carece de suficientes estudios sobre la anticoagulación, pero se ha demostrado que la anticoagulación sistemática con acenocumarol (sintrom) o warfarina no reduce los eventos cardiovasculares ni la mortalidad derivada de estos, mientras que sí se asocia con significación estadística a un aumento de los casos de hemorragias potencialmente mortales.

El rivaroxabán, uno de los fármacos conocidos como nuevos anticoagulantes directos (NACO), ha demostrado cierto beneficio en dosis bajas y en biterapia con la aspirina en la población general diagnosticada con EAP; también en aquellos diabéticos de este grupo, pero a expensas de un mayor riesgo de hemorragia. La principal evaluación disponible sobre estos medicamentos es un ensayo internacional multicéntrico de carácter aleatorio en el que se asignó a más de 27.000 pacientes con enfermedad coronaria estable o EAP a tres grupos: El primer grupo recibía una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg/12 horas) asociada a aspirina (100 mg diarios), el segundo grupo recibía rivaroxabán (5 mg/12 horas) asociado a placebo y el tercer grupo recibía aspirina (100 mg diarios) asociada a placebo. Tras un seguimiento durante una media de 23 meses de duración, la asociación de rivaroxabán con aspirina demostró con significancia estadística reducir la mortalidad por evento cardiovascular y por accidente isquémico cerebrovascular en relación con el grupo tratado con AAS en monoterapia (HR= 0,72; con IC al 95%= 0,57-0,90), además de las complicaciones importantes en los MMII (RR= 1,01 frente a RR= 1,02; HR= 0,54 con IC al 95%= 0,35-0,82). Estos beneficios fueron similares y también estadísticamente significativos en pacientes diabéticos con EAP (HR= 0,69; con IC al 95%= 0,50-0,94)(97).

Otro de los mecanismos fisiopatológicos intervinientes en el desarrollo es la hiperlipemia, sobre la que podemos intervenir con el arsenal de fármacos hipolipemiantes disponibles actualmente en la clínica. Se recomienda actualmente iniciar tratamiento con monoterapia a dosis moderadas de una estatina de alta potencia, e independientemente del LDL-c previo, a todos aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica ya instaurada(98). Uno de los estudios realizados en este campo; el Estudio para la protección del corazón en pacientes con EAP, realizado con 6800 pacientes, aportó tras un ensayo en dos grupos al azar que el tratamiento con simvastatina (40 mg diarios) en comparación con el placebo reducía hasta en un 22% el riesgo relativo de desarrollar un primer evento cardiovascular grave (RR= 0,78 respecto al grupo placebo). La reducción absoluta de riesgos fue de 63/1000 en pacientes con EAP y de 50/1000 en pacientes sin EAP(99). A pesar de la evidencia disponible sobre el uso de estatinas en el conjunto general de pacientes con riesgo cardiovascular y de las recomendaciones de tratamiento con estatinas de alta potencia en pacientes con enfermedad aterosclerótica aparente por parte de las directrices actuales, todavía faltan pruebas que apoyen la utilización de estatinas de alta intensidad de manera específica en pacientes diagnosticados con EAP. Un estudio observacional de cohortes por la Veteran Health Administration (EEUU) sostiene que el inicio de tratamiento con estatinas de alta potencia al momento del diagnóstico de la EAP se relacionaría con una reducción significativa en las pérdidas de extremidades, y también de la mortalidad en comparación con los grupos de pacientes que fueron tratados con estatinas de media o baja intensidad, o con los pacientes del grupo placebo. En el grupo experimental de pacientes con EAP no se apreció diferencia respecto al beneficio entre quienes tenían comorbilidad con diabetes mellitus y quienes no la tenían(100). También debemos resaltar la existencia de pruebas sólidas de la reducción del riesgo cardiovascular gracias al tratamiento con estatinas de intensidad variable, de lo que se beneficiarían los pacientes con DM con o sin enfermedad cardiovascular asociada. Este conjunto de resultados invita a sugerir el inicio de tratamiento para los pacientes con EAP y DM con la máxima dosis

tolerable de una estatina de alta intensidad (p. ej., rosuvastatina de 20 a 40 mg diarios, o atorvastatina de 40 a 80 mg diarios)(101).

Por último, reseñar el potencial que se infiere de los estudios realizados con evolocumab, medicamento inhibidor de la PCSK-9, cuya acción hipolipemiante podría ser muy beneficiosa para los pacientes con EAP. FOURIER fue un ensayo aleatorio con evolocumab frente a placebo en un tamaño muestral de 27.564 pacientes con aterosclerosis previa que seguían tratamiento con estatinas, y que en el grupo experimental obtuvo datos significativos de reducción de índices compuestos de riesgo cardiovascular en comparación con el grupo placebo durante 2 años y 3 meses. Una evaluación específica en los 3.642 pacientes de la muestra que tenían EAP (y de los mismos, 1.505 sin IAM o ACV previo) demostró reducciones en el índice primario compuesto (muerte por evento cardiovascular, IAM, ictus, ingreso por angina estable o necesidad de procedimientos de reperfusión coronaria) de los pacientes en terapia con evolocumab (HR= 0,79; con IC al 95%= 0,66-0,94). Otros hallazgos relevantes del estudio son la reducción del riesgo de complicaciones graves en las extremidades en todos los sujetos de la muestra (HR= 0,58; IC al 95%= 0,38-0,88), afirmación extrapolable a los pacientes tuviesen o no EAP conocida. El tratamiento, al añadirse a la terapia diaria habitual con estatinas, reducen aún más los eventos graves en MMII en pacientes con EAP sintomática, y de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares; siendo todos estos beneficios directamente relacionables con la consecución de niveles bajos de LDL-c(102).

Otros trabajos plantean la posibilidad de establecer tratamiento hipolipemiante sin estatinas, asignando al azar a pacientes con DM tipo 2, EAP y antecedentes de amputación o neuropatía, a tratamiento con estatinas frente a tratamiento con placebo, de cuyos resultados se extrae una reducción significativa del riesgo de amputación en un 36% a los cinco años desde el estudio, efecto que probablemente tiene lugar sobre elementos fisiopatológicos no relacionados con el LDL-c(103).

Se desconoce si el control agresivo de los niveles de glucosa en sangre disminuiría la probabilidad en pacientes con EAP y DM de sufrir un evento cardiovascular grave, pero el manejo de la glucemia se ha demostrado eficaz para reducir múltiples complicaciones de la enfermedad. La recomendación actual sobre el control de glucemia en sangre establece niveles de HbA1c < 7,0% como objetivo clínico de mantenimiento en las analíticas, si bien es razonable sentar objetivos menos estrictos para pacientes en quienes el manejo sea más complicado (como en pacientes de edad avanzada, pacientes pluripatológicos, o pacientes con circunstancias socioeconómicas adversas)(104)(105).

Estudios en patología cardiovascular han evaluado moléculas hipoglucemiantes, entre las que se encuentran los conocidos como I-SGLT2 y GLP1-RA, que han demostrado reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad, resultado con aún mayor significancia estadística al aplicarlo en la muestra de pacientes con DM y enfermedad cardiovascular. En el caso de los I-SGLT2, los resultados en salud cardiovascular y en la seguridad de los fármacos han resultado de particular interés clínico. En el programa CANVAS ("CANagliflozin cardioVascular Assesment Study") se aportaron nuevas visiones sobre la gravedad de las amputaciones (RR= 1,97, con IC al 95%= 1,41-2,75) y las

fracturas (RR= 1,26, con IC al 95%= 1,04-1,52). En los pacientes evaluados, las amputaciones eran principalmente a nivel inframaleolar, y aún más frecuentes en quienes contaban con antecedentes de EAP o de amputación previa. El 58,1% de los pacientes a estudio recibieron tratamiento con canagliflozina, mientras que el 26,4% y el 15,5% restantes fueron tratados respectivamente con empagliflozina y dapagliflozina. Si bien este estudio carecía de potencia estadística para realizar un ensayo de superioridad con fármacos y no podía evaluar si el riesgo de amputación infrapoplítea era el mismo en todos los pacientes tratados con moléculas I-SGLT2, otros ensayos cardiovasculares con I-SGLT2 realizados hasta la fecha no obtuvieron un mayor riesgo de amputación(106). Concretamente, de los resultados del estudio CREDENCE (“Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinican Evaluation”) que también evaluaba la canagliflozina frente al placebo, no se extrajo un mayor riesgo de amputación en un tamaño muestral de 4.401 pacientes con DM e IRC con proteinuria objetivada situándose el FG estimado entre los 30 y los 90 ml/min/1,73m². Un 25% aproximadamente de los pacientes en CREDENCE acudieron al estudio con un diagnóstico de EAP previo(107).

La hipertensión arterial es otro de los agentes etiológicos importantes y factor de riesgo en la EAP. Si bien se ha sostenido que el tratamiento antihipertensivo comprometa la perfusión arterial de las extremidades, varios estudios han demostrado significativamente que los fármacos antihipertensivos no cuentan con fuerza de asociación con el empeoramiento de la claudicación ni el estado funcional general de estos pacientes. El ensayo ONTARGET (“Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint”) comparó el telmisartán, el ramipril y el tratamiento combinado de los anteriores en pacientes con enfermedad cardiovascular o de riesgo para la misma, en estos se incluían los pacientes con EAP y/o DM. La eficacia de telmisartán fue similar en los 3.468 pacientes con EAP y en los pacientes con y sin DM(108).

1.3 INFECCIÓN POR PIE DIABÉTICO

La entidad de infección por PD abarca diversas severidades, desde la celulitis no complicada hasta la fascitis necrotizante, cuadro que constituye una urgencia médica y que pone en peligro la viabilidad de la extremidad, incluso la vida del sujeto si este no recibiese atención a tiempo. Los periodos de tiempo en que se da una hiperglucemia mantenida en sangre alteran la fisiología leucocitaria y el desarrollo de las reacciones enzimáticas conocidas como cascada del complemento, además de favorecer el crecimiento y proliferación de bacterias atípicas en los tejidos y en el torrente sanguíneo. Se produce así un estado de disfunción inmunológica que favorece la aparición de una infección invasiva a nivel local de los tejidos cutáneos y las partes blandas que recubren.

Sobre los tejidos dañados por los microtraumatismos, la neuropatía y la hipoperfusión que ocurren como evolución fisiopatológica frecuente en la DM, puede producirse con facilidad y rapidez una penetración del inóculo bacteriano a través de las capas de la piel hasta las estructuras osteomusculares y las fascias, donde producen una infección local en cuyo progreso puede ponerse en peligro la extremidad, e incluso si evoluciona a sepsis tras haberse diseminado

por los vasos sanguíneos desde la región infectada, poner en grave riesgo la vida del paciente.

Como mencionábamos anteriormente, el paciente diabético es un paciente “desfavorecido inmunológicamente”, y las infecciones que se producen suelen ser polimicrobianas, por bacterias atípicas y en muchos casos, por cepas bacterianas resistentes a uno o múltiples antibióticos, entre las cuales destaca el *S.aureus* resistente a meticilina (SARM), aislado hasta en el 30 al 40% de los pacientes que desarrollan la infección. Las bacterias atípicas como *P.aeruginosa* o SARM son cepas multirresistentes a cuya infección son más propensos los pacientes diabéticos, particularmente si han necesitado tratamiento antibiótico reiteradamente, y por la peor evolución terapéutica que condicionan, suponen un mayor riesgo de amputación de la extremidad(109).

1.3.1 Diagnóstico de la infección por pie diabético

Tal y como mencionábamos en secciones anteriores, las infecciones del PD pueden ser el resultado de la evolución de úlceras neuropáticas, isquémicas, microtraumatismos, el deterioro de la piel característico de la disautonomía, o varias de estas causas asociadas. Al momento de la asistencia, la infección localizada puede presentar diversos grados de invasión de las estructuras, desde una afectación superficial de la dermis y epidermis, a una infección del espesor completo de la piel y extendida a las articulaciones, huesos, músculos, e incluso a la circulación sistémica. Por su naturaleza infecciosa, acompañan los síntomas propios de la inflamación, dolor, calor, rubefacción, tumefacción y presencia de pus, si bien pueden no evidenciarse todos ellos en todos los casos, especialmente si previamente existía un cuadro isquémico grave, en el que no veremos una lesión con tumoración, edema o rubefacción. Lo atípico en ocasiones de este cuadro, puede provocar un error diagnóstico de la infección o que esta pase inadvertida para el paciente si no aprecia el dolor o la lesión y que esta invada estructuras más profundas antes de que se pueda prestar una asistencia médica a tiempo(110).

Otros posibles hallazgos atípicos en la infección de PD incluyen la presencia de drenaje no purulento, tejido de granulación friable y socavación de los bordes de la herida. En las úlceras en que ya ha comenzado a desarrollarse necrosis, pueden apreciarse bullas cutáneas, acúmulo de gas en las partes blandas (puede apreciarse crepitación de la estructura a la palpación), decoloración de la epidermis o mal olor. Por tanto, son hallazgos que al asociarse a la necrosis de la lesión pueden hacer sospechar una infección grave del miembro. También es un hallazgo de alarma la presencia de síntomas sistémicos como la fiebre, el malestar general, o signos como la hipotensión y la taquicardia, que se relacionan con una mayor gravedad de la infección.

La osteomielitis es uno de los posibles procesos infecciosos que pueden establecerse sobre el PD y puede cursar sin evidencia clínica de infección local de los tejidos blandos en el momento del examen físico. Datos clínicos de sospecha para esta patología son que la superficie de la úlcera exceda los 2 cm² y una profundidad de los daños suficientes como para visualizar o palpar el

hueso. El “dedo en salchicha”, dedo eritematoso y con un edema sin fovea que deforma su contorno orienta también a esta posibilidad(111). Analíticamente no se considera muy específica ni sensible, pero clínicamente se ha establecido útil el punto de corte de la VSG en ≥ 70 ml/hora para estimar la posibilidad de osteomielitis. La radiología simple aporta hallazgos característicos como erosión cortical, reacción perióstica, lucencia mixta y esclerosis en el hueso afectado, además de datos de inflamación de los tejidos blandos, pero estos pueden ser sutiles, dependientes de intérprete e inespecíficos en las primeras fases del proceso. La RMN objetiva destrucción cortical, edema de la médula ósea e inflamación o necrosis de los tejidos blandos(112)(113).

La evaluación clínica en un paciente en que sospechamos infección por PD obliga a considerar tres elementos clave; la extensión y gravedad de la enfermedad, los posibles factores predisponentes, y la posible etiología microbiana.

En la anamnesis, se preguntará al paciente por detalles relacionados con el posible traumatismo reciente; la duración de las(s) lesión(es) actual(es), la clínica sistémica asociada, y los antecedentes de tratamiento previo, si los hubiese. Deben identificarse los factores mecánicos y las condiciones de calzado y marcha del paciente que puedan predisponer a la ulceración de las lesiones, además de evaluar el control de glucemia hasta esa fecha. No deben pasarse por alto las evidencias que orienten a diseminación sistémica de la infección.

A la exploración física, debe recogerse la localización de las lesiones, la extensión del área infectada, y si el hueso o las estructuras osteomusculares profundas son visibles o palpables, hallazgo frecuente en casos de osteomielitis, pero no necesariamente en todos los casos. Una anamnesis/exploración neurológica se orientará a estimar el grado de pérdida sensorial, y se acompañará de una evaluación del estado vascular de los MMII y de la consideración de la gravedad de la enfermedad si la hubiese.

Los exámenes de laboratorio deben incluir un hemograma completo, glucemia en sangre, ionograma y función renal (mediante creatinina y FG estimado). Los marcadores inflamatorios como la VSG y la PCR, pueden ser de utilidad para estimar la gravedad del proceso inflamatorio y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Algunos estudios recientes han sugerido que la procalcitonina, un nuevo parámetro analítico de inflamación, puede ser útil si se dispone de instrumental en el centro que permita analizarla, si bien debe seguirse investigando para determinar con certeza la aplicabilidad clínica de estos resultados.

Además de lo anterior, una placa de rayos X permitirá estudiar la presencia de deformidades óseas, cuerpos extraños, y edema o contenido gaseoso en las partes blandas y estructuras musculares. Si fuese necesario, el estudio radiológico se complementará con una técnica de resonancia magnética (RMN), por ser una técnica de mayor resolución de imagen y especialmente útil para la estimación de la gravedad de los daños ocurridos en las partes blandas.

Durante el examen clínico, siempre deberán tomarse muestras de los tejidos profundos o biopsias óseas tanto para cultivos aerobios como anaerobios

cuando se sospeche osteomielitis o afectación de las partes blandas por la infección.

Si se plantea la intervención quirúrgica como tratamiento, debe procederse con un examen neurológico y del estado vascular de la extremidad, con vistas a delimitar anatómicamente el área sobre la que se intervendrá.

Existen factores de riesgo para la úlcera y para que el paciente deba someterse a una amputación por causa de ella. La identificación precoz y la actuación clínica ante los mismos se han demostrado eficaces para reducir la morbimortalidad asociada a las úlceras en los MMII. Entre estos factores, los más determinantes para la evolución clínica son: los antecedentes de úlceras, la presencia de NDP al momento del diagnóstico, la deformidad anatómica del pie, y tener EAP de base. Como hemos mencionado acerca del tratamiento de esta última, el uso de i-SGLT2 en pacientes diabéticos comórbidos con EAP se ha estimado como factor de riesgo para la amputación, según los resultados extraídos en el ensayo masivo aleatorizado con canagliflozina. En consecuencia, evitaremos el uso de i-SGLT2 en pacientes con EAP y riesgo aumentado de ulceraciones del PD(114).

1.3.2 Sistemas de clasificación de las úlceras en el pie diabético

Disponemos de varios sistemas para la clasificación de las úlceras, que resultan de atender a diversos criterios clínicos, y también de sistemas de clasificación en distintos niveles según el riesgo estimable en cada paciente diabético de que este desarrolle una úlcera diabética. Los resultados de cada paciente para los mismos pueden ayudar al equipo sanitario que lo atiende a diseñar estrategias de prevención y seguimiento. Una de las sistemáticas más mayoritarias es la establecida por el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético, que estratifica el riesgo de la forma que se representa en la (*Figura 1*).

Riesgo	Criterios	Actitud clínica
Riesgo bajo	Sensibilidad conservada, pulsos pedios palpables	Inspección anual
Riesgo aumentado	Neuropatía diabética instaurada, abolición o atenuación de pulsos pedios, y al menos otro factor de riesgo	Consultas cada 3-6 meses
Riesgo muy alto	Neuropatía diabética instaurada acompañada de ausencia de pulsos pedios, deformidad anatómica y al menos un factor de riesgo entre piel con cambios o antecedentes de úlcera diabética	Consultas cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, valorar derivación a equipo hospitalario especializado

Fig. 1: *Sistemática de estimación de riesgo de úlcera diabética y recomendaciones de seguimiento según el Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético(115).*

Por otra parte, son varios los sistemas que clasifican la úlcera diabética de acuerdo con criterios clínicos de la lesión y del paciente, a los cuales nos referimos a continuación.

Sistema de la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas

La Facultad de Medicina de la Universidad de Texas (Texas, San Antonio, EE. UU.), estableció la primera estadificación sistemática de las úlceras diabéticas, y que atendía a la profundidad de la úlcera, la gravedad de la infección, y la

gravedad estimada de la EAP y/o isquemia del miembro inferior, de la manera representada en la (Figura 2).

ESTADIO	GRADO			
	I	II	III	IV
A	Lesiones pre o post-ulcerosas actualmente cicatrizadas y epitelizadas	Úlcera que traspasa el espesor total de la piel sin afectar a las estructuras osteomusculares	Afectación tendinosa, muscular o capsular sin exposición ósea	Hueso palpable
B	Úlcera infectada			
C	Úlcera isquemizada			
D	Úlcera infectada e isquemizada			

Fig. 2: Sistema de clasificación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas(116).

Sistema “Wifl” (Wound, Ischaemia, and foot Infection)

Se trata de una sistemática que permite una evaluación más cuantitativa de la EAP y su papel en el desarrollo de la patología en las extremidades inferiores, motivo por el que ha sido propuesta hasta la actual fecha por la Sociedad Internacional de Cirugía Cardiovascular. Las puntuaciones se asignan del 0 al 3 en orden creciente, donde 0 es “ausente” y 3 es “grave”, para los mismos criterios establecidos por la Facultad de Medicina de Texas. De la valoración se extrae el “grado de amenaza” para la extremidad, para los que el mismo trabajo propone criterios detallados de estadificación del riesgo vascular. El método ha sido validado al menos cuatro ocasiones por ensayos distintos y se considera prometedor para estimar la morbilidad en las extremidades “amenazadas” o de riesgo. Valorar por separado la puntuación obtenida para cada categoría también permite conocer la contribución relativa de cada factor o mecanismo fisiopatológico al cuadro actual o al riesgo futuro. Para optimizar el sistema, debería separarse a los pacientes no diabéticos de los diabéticos, y con respecto a estos últimos, diferenciarlos según tengan o no neuropatía diabética instaurada(117).

Clasificación de Wagner

Asigna puntuaciones según las características clínicas al examen visual de la úlcera diabética de la forma representada en la (Figura 3), pero no estima el riesgo vascular, neuropático ni infeccioso que coexiste con la lesión, por lo que generalizadamente ha ido decayendo su uso.

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Pie de riesgo sin lesión actual	Callos gruesos, cabezas metatarsianas prominentes, dedos en garra, deformidad anatómica
1	Erosión o úlcera superficial	Destrucción de los planos cutáneos
2	Úlcera profunda	Infectada; traspasa piel, grasa, tejido celular subcutáneo y ligamentos, pero no huesos y músculos
3	Úlcera profunda acompañada de absceso	Daño a las estructuras osteomusculares, extensa, profunda, secreciones con mal olor
4	Gangrena localizada	Daño óseo, necrosis de parte del pie
5	Gangrena extensa	Necrosis que afecta a la mayoría del pie, efectos sistémicos

Fig. 3: Sistema Wagner de clasificación de la úlcera diabética(118).

Clasificación del IWGDF (International Working Group on Diabetic Foot)

Dos estudios de cohorte prospectivos han validado en totalidad o en parte la clasificación del pie diabético infectado de la IWGDF/IDSA, y un estudio de cohortes prospectivo y cuatro estudios retrospectivos han validado la clasificación IWGDF/IDSA como parte de un sistema de clasificación más amplio(119). Estos y otros estudios en todo el mundo han proporcionado alguna evidencia acerca de que el incremento de la gravedad de la infección está asociado con elevación de los niveles de los marcadores inflamatorios, una mayor probabilidad de que el paciente sea hospitalizado para recibir tratamiento, una mayor duración de la hospitalización, una mayor probabilidad y un nivel más alto de amputación de la extremidad inferior, y tasas más altas de reingreso. La sepsis ha sido raramente reportada (quizá en parte porque no se reconoce) en pacientes con una IPD, incluso en presencia de signos y síntomas locales extensos de infección. Por lo tanto, se considera si se debiese reemplazar utilizando los hallazgos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) por otra clasificación para la gravedad de la infección, por ejemplo, el score nacional de alerta temprana (NEWS) o la evaluación rápida secuencial de fallo orgánico (qSOFA). Sin embargo, estos se desarrollaron para la identificación o predicción del pronóstico en pacientes con sepsis y no hay datos que respalden el cambio para utilizar la clasificación SIRS u otras clasificaciones para las IPD. Dos clasificaciones de uso común para las úlceras de pie diabético, WIfI (úlceras, isquemia, pie infectado) y SINBAD (site/localización, ischemia/isquemia, neuropathy/neuropatía, bacterial Infection/infección bacteriana y depth/profundidad), las cuales utilizan la clasificación IWGDF/IDSA para el componente de infección, han sido validadas con los datos de los pacientes. La clasificación IWGDF/IDSA tiene varias ventajas, incluyendo tener la mayoría de los estudios para la validación de su uso en diferentes poblaciones. Es relativamente fácil de usar para el profesional, ya que solo requiere un único examen clínico, una analítica y pruebas de imagen estándar, ayuda a tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas directas sobre la infección, no produce daños evidentes y ha sido ampliamente aceptada por la comunidad académica y por los profesionales. Además, otros sistemas de clasificación disponibles no fueron específicamente desarrollados o validados para las IPD50 . En la guía actual, se ha realizado una aclaración en el Sistema de clasificación de la infección (*Figura 4*). Se define la infección basada en la presencia evidente de: 1) inflamación de cualquier parte del pie, no solo una úlcera o herida; o, 2) hallazgos de la respuesta inflamatoria sistémica. También se ha realizado un cambio en el esquema de clasificación. Debido a las importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas que presenta la osteomielitis, ahora se divide indicando la presencia de infección ósea con "(O)" después del número de grado (3 o 4) (ver *Figura 4*). Aunque poco frecuente, la infección ósea puede encontrarse en ausencia de hallazgos inflamatorios locales. En este caso, el pie debe clasificarse como infectado (grado 3 / moderado si no hay hallazgos de SIRS o 4 / grave si los hay), con una (O). Como la presencia de osteomielitis significa que el pie está infectado, no puede ser de grado 1 / no infectado, y debido a que la infección es subcutánea, no puede ser de grado 2 / leve. Como la clasificación de grado 3 (moderada) es el grupo más grande y heterogéneo, consideramos dividirla en subgrupos de extensión lateral (≥ 2 cm desde el margen de la úlcera), o simplemente extensión en profundidad (más profunda

que el tejido subcutáneo). IWGDF descarta esta idea ya que aumentaría la complejidad del esquema de diagnóstico, especialmente tras agregar la (O) para la osteomielitis.

Clasificación clínica de la infección, con definiciones		IWGDF
No infectada		
Sin signos o síntomas de infección locales o sistémicos.	I (No infectado)	
Infectada		
<p><u>Criterios:</u> Al menos dos o más entre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón o induración local • Eritema >0,5 cm alrededor de la úlcera • Sensibilidad o dolor local • Calor local • Descarga purulenta <p>Y habiendo descartado cualquier otra causa(s) de proceso inflamatorio en la piel (por ejemplo, traumatismo, gota, artropatía de Charcot, fractura, trombosis o estasis venoso)</p>		
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas involucrando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solo la piel o el tejido celular subcutáneo • Cualquier eritema no > 2 cm² alrededor de la úlcera 	2 (Infección leve)	
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas que asocia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritema > 2 cm² alrededor de la úlcera y/o • Tejidos más profundos que la piel y el tejido subcutáneo (por tanto ligamentos, estructuras osteomusculares, tendones, articulaciones...) 	3 (Infección moderada)	
<p>Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (entre las que se incluye el SRIS) presentando al menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38 C° o <36 C° • Frecuencia cardíaca > 90 lpm • Frecuencia respiratoria > 20 rpm o pCO₂ < 30 mmHg en la gasometría • Recuento leucocitario >12x10³, <4x10³ o >10% de formas inmaduras (en banda) 	4 (Infección grave)	
Infección de hueso (osteomielitis)	Añadir "O"	

Fig. 4: Clasificación de la úlcera por pie diabético según el IWGDF(120).

Sistema PEDIS

Es otro de los métodos obtenidos del trabajo del Grupo Internacional de Trabajo en el Pie Diabético en que se reflejan perfusión, extensión, profundidad de la lesión, gravedad de la infección y estado de la sensibilidad periférica (PEDIS). Permanece como un método empleado en trabajos de investigación(121).

1.3.3 Tratamiento de la infección por pie diabético

1.3.3.1 Tratamiento antibiótico

Por su condición infecciosa, la antibioterapia es una de las primeras líneas de tratamiento, y se basa en determinantes como: La extensión tisular de la infección, los patógenos esperados (antibioterapia empírica) y la presencia de EAP (Véase Figura 1). Ante la evidencia de que la infección haya penetrado en las fascias musculares profundas, con o sin pulsos pedios presentes, se recomienda el ingreso hospitalario con terapia antibiótica endovenosa. Al instaurar la primera pauta empírica se debe suponer que los pacientes presentan úlceras crónicas, antecedentes reiterados de tratamiento antibiótico, infección recurrente y que al menos el SARM es uno de los gérmenes presentes en la infección mientras se esperan los resultados de los cultivos microbiológicos.

Extensión histológica de la lesión	Microorganismos	Tratamiento antibiótico empírico
Úlcera superficial cutánea, sin infección	Colonización por flora cutánea	Sin antibioterapia
Úlcera superficial con menos de 2cm ² de inflamación, pulsos pedios presentes	<i>S.aureus</i> (suponer SARM) <i>Streptococcus spp.</i> (predomina <i>S.pyogenes</i>)	1.Cotrimoxazol+Linezolid V.O 2.Minociclina+Linezolid V.O 3.Amoxicilina/ac.clavulánico + Linezolid V.O
Úlcera con más de 2cm ² de inflamación, pulsos pedios presentes	Lo anterior + bacterias coliformes	1.Cotrimoxazol + amoxicilina/ac.clavulánico + Linezolid o clindamicina o quinolona.
Evidencia de afectación sistémica, o úlcera/gangrena que alcanza fascias musculares profundas y sin pulsos pedios presentes	Lo anterior + bacterias anaerobias	1.Vancomicina o daptomicina + tazocel + imipenem/cilastatina o meropenem 2.SAMS: ampicilina/sulbactam + cefepime o linezolid o vancomicina + ciprofloxacino o levofloxacino + aztreonam 3.Anaerobios o gangrena gaseosa: Añadir Penicilina G o clindamicina I.V a lo anterior

Fig 5: Sistemática del tratamiento antibiótico empírico en la infección por PD(122).

La existencia de una infección profunda, evaluable mediante signos como el eritema en los tejidos blandos o la hinchazón generalizada del miembro con gangrena subyacente son indicación de cirugía exploratoria en el quirófano para el drenaje del absceso, el desbridamiento de los tejidos necróticos, o la resección o amputación de la zona afectada para establecer un drenaje abierto de las estructuras profundas infectadas. La herida quirúrgica debe dejarse abierta, y si persistiesen signos de infección invasiva, drenarse periódicamente en el quirófano. Deben tomarse muestras de las zonas profundas con vistas al tratamiento antibiótico dirigido(123).

En el caso de los pacientes que presentan signos de infección de partes blandas pero en los que la respuesta a los antibióticos no aporta una mejoría clara en un plazo de 24 a 36 horas, está indicado solicitar una prueba adicional de imagen, normalmente la RMN para excluir la infección profunda de las estructuras osteomusculares y/u osteomielitis(124). Si la infección es avanzada se necesita un desbridamiento quirúrgico rápido de la lesión, además de la amputación de la falange y el metatarso correspondientes, para drenar adecuadamente el absceso y desbridar los tejidos necróticos. Si se confirma el carácter localmente diseminado a varias regiones del pie, puede ser necesaria la amputación inframaleolar; esto ocurre en pacientes que normalmente presentan shock séptico subsidiario de monitorización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, reposición rápida hidroelectrolítica, insulino terapia para el control de la hiperglucemia, y antibioterapia de amplio espectro que incluya la cobertura de gérmenes anaerobios(125).

1.3.3.2 Cuidados locales de las úlceras

El tratamiento de desbridamiento de los tejidos necróticos es muy importante para la curación de la úlcera, si bien el seguimiento médico periódico y los cuidados preventivos correctos pueden ser más determinantes para este proceso que la técnica empleada en el desbridamiento (cortante, enzimático, autolítico, mecánico o biológico).

En el desbridamiento cortante (126) es el más empleado de los métodos citados, y en él se emplean un bisturí o unas tijeras para eliminar el tejido necrosado. El desbridamiento enzimático consiste en aplicar tópicamente en la lesión soluciones a base de enzimas proteolíticas (tales como la colagenasa), y puede ser una técnica de elección en ciertos tipos de pacientes (p. ej., paciente con enfermedad vascular periférica grave, extensa, y sin adecuado control clínico previo). Mientras tanto, el desbridamiento autolítico puede resultar adecuado para pacientes con úlceras muy dolorosas, sobre las que se aplica un apósito semioclusivo u oclusivo mientras que las enzimas que normalmente están presentes en los tejidos procesen el tejido necrótico de la lesión(127).

Otra alternativa, pero cuyo empleo todavía se limita a algunas clínicas especializadas en pacientes de alto riesgo ulceroso, es la terapia larvaria; que se aplica como complemento del desbridamiento quirúrgico y ha parecido demostrar beneficios tras varios días de terapia(128).

Posteriormente al desbridamiento, deben mantenerse las úlceras limpias y con un adecuado nivel de humidificación; tampoco con exceso de esta. Los apósitos que se colocarán se seleccionan atendiendo a criterios clínicos de la úlcera, como son la extensión del exudado inflamatorio, el grado de desecación de la lesión y los tejidos circundantes, y la extensión del tejido necrótico. Algunos apósitos proporcionan protección únicamente, mientras que otros además mantienen estable el nivel de hidratación en la herida, humidificándola, pero a la vez evitando el exceso de acúmulo de líquido. Los apósitos salinos, que pueden ser húmedos o secos, se indican con frecuencia, pero a expensas del riesgo de que dañen también parte de los tejidos viables circundantes a la úlcera, fenómeno por el que la lesión evolucionaría a una herida seca. Otros fungibles van impregnados con medicamentos antimicrobianos, para prevenir la infección y mejorar el proceso de cicatrización de la úlcera(129).

Los resultados de los diferentes apósitos en los pacientes con úlcera diabética vienen condicionados por una correcta elección en base a las características del paciente y de la lesión, en tanto que por sí solos no han demostrado diferencias entre ellos al compararlos(130).

1.3.3.3 Técnicas de presión negativa

Es una terapéutica indicada en heridas abiertas extensas resultantes tras el desbridamiento en úlceras que hayan sufrido necrosis o infección, o tras una operación de amputación parcial del pie en cuya herida quirúrgica no quede tejido residual necrótico y se haya descartado la osteomielitis. Se llama también VAC, y se fundamenta en el sometimiento de la superficie de la lesión a una presión inferior a la atmosférica y controlada con un método informatizado, que favorece la cicatrización al aumentar el flujo vascular a los tejidos, disminuir la extensión del edema, desfavorecer las condiciones de crecimiento de las colonias microbianas, y ayudar a la formación del tejido de granulación. La evaluación de esta técnica por medio de una revisión sistemática en cinco estudios ya ha estimado la evidencia sobre las mejoras postquirúrgicas que aporta en la cicatrización en PD, y sobre su impacto en la disminución de los periodos de hospitalización, de las tasas de complicaciones, y de los costes sanitarios. Según los resultados estadísticos, el VAC aumenta significativamente las probabilidades de curación completa de la úlcera diabética en comparación con los apósitos (RR= 1,40, con IC al 95%= 1,14-1,72). Además, tres de los trabajos de la misma revisión sistemática, disminuía el riesgo de amputación (RR= 0,33, con IC al 95%= 0,15-0,70)(131). Respecto a las recurrencias de las úlceras, los trabajos no aportaron ningún dato evidente.

1.3.3.4 Cirugía de injerto o sustitución del tejido cutáneo

Tanto los injertos de piel humana como los sustitutos del tejido cutáneo fabricados mediante técnicas de ingeniería biomédica (p. ej., Dermagraft®, Apligraf®, TheraSkin®, GraftSkin®, Hyalograft 3D® o Kaloderm®) han sido evaluados para individuos diabéticos con úlceras plantares crónicas ni infectadas ni isquémicas. Los datos de diecisiete de estos ensayos fueron recogidos en una revisión sistemática de cuyos resultados se extraía que mejoraba

significativamente el porcentaje de pacientes en los que la lesión cicatrizaba completamente, en comparación con limitarse a prestar una atención estándar (RR= 1,55, con IC al 95%= 1,30-1,85). Además, dos de los trabajos revelaban que no existían diferencias significativas para la recurrencia de las lesiones, y cuatro de los ensayos que comparaban directamente los productos, no se demostró superioridad de ninguno de los dispositivos o injertos de piel frente a los otros. Este tratamiento también mostró en otros dos estudios disminuir con significancia estadística el riesgo de amputación, aún con una tasa de reducción de riesgos pequeña (RR= 0,43, con IC al 95%= 0,23-0,82; RAR=0,06, con IC al 95%= 0,01 a 0,10)(132)(133).

1.3.3.5 Factores biológicos de crecimiento

Se utilizan para favorecer la proliferación celular de los tejidos y la angiogénesis, para mejorar la cicatrización de las lesiones. El trabajo más reciente es un metaanálisis consistente en 12 ensayos en los que el tratamiento con factores biológicos en comparación con el placebo aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con curación completa de la herida (53% en experimento, 35% en grupo placebo). Los resultados se sistematizaron basándose en la fórmula de estimación de la cicatrización basada en el estado plaquetario en el hemograma, y en el hallazgo analítico del factor recombinante humano de crecimiento derivado de plaquetas. Respecto a las cifras de amputación no se observaron diferencias significativas estadísticamente, si bien esta conclusión solo se extrae de dos ensayos(134)(135).

1.3.3.6 Oxígeno hiperbárico

Se han reportado mejorías significativas en la cicatrización (OR= 9,99, con IC al 95%=3,97-25,1) y en el riesgo de amputación (OR= 0,24, con IC al 95%=0,14-0,43) por sendos ensayos de casos y controles. Otro ensayo que puede apoyar estos resultados, es uno de los más amplios llevados a cabo sobre esta terapia. Se incluyó a 70 pacientes con úlceras diabéticas graves, entre quienes la tasa de amputación fue del 9% en el grupo de casos, sometidos a oxigenoterapia, y 33% en el grupo control. Otro trabajo refiere un aumento significativo en las cifras de heridas que se curaron totalmente, también en el grupo sometido a oxígeno hiperbárico (52% frente al 29%). Sin embargo, se llevó a cabo una cohorte longitudinal posterior con 6259 pacientes con úlcera diabética en quienes no se pudo objetivar un mejor proceso de curación de las heridas, y cuyas cifras de amputación fueron similares a las del grupo control(136)(137)(138).

1.3.3.7 Oxigenoterapia vía tópica

Podría asociarse con mejoría del proceso de cicatrización, y consiste en la aplicación local de oxígeno gaseoso, que parece mejorar la epitelización al intervenir sobre la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sobre la síntesis del colágeno; que en conjunto mejoran la disposición histológica de la matriz extracelular y alteran la constitución del microbioma(139). La técnica ha sido evaluada por varios ensayos aleatorios, controlados y a doble ciego, entre los cuales se encuentra un estudio multinacional en 220 personas. El consenso respalda esta terapia por obtenerse una tasa de recuperación 4,5 veces mayor para la oxigenoterapia tópica frente al placebo(140).

1.3.3.8 Terapia con ondas de choque

Se aplican pulsos electromagnéticos de alta energía mediante una sonda manejada por el profesional, que en la herida aumentan la perfusión local, la angiogénesis, y estimulan la expresión de los factores de crecimiento propios de la cicatrización(141). Algunos ensayos observacionales y otros pequeños ensayos aleatorizados extraen la sugerencia de que esta medida puede mejorar la cicatrización en las úlceras por PD(142)(143).

1.3.3.9 Otras posibilidades terapéuticas

Entre las alternativas terapéuticas que pueden ser adyuvantes del tratamiento estándar de la diabetes, y de las complicaciones ulcerosas por pie diabético, encontramos: La fototerapia de baja intensidad, que incluye láseres de baja potencia o diodos luminosos con los que intervenir sobre la fisiología celular y las vías bioquímicas de la epitelización(144). Se realizó una revisión sistemática que señaló cuatro ensayos aleatorizados con 131 pacientes para comparar la fototerapia de baja intensidad con la fototerapia no terapéutica o un tratamiento simulado (en el grupo placebo)(145). Cada uno de estos trabajos mencionaba resultados beneficiosos con mínimos efectos adversos, si bien son ensayos pequeños y con cuantiosas limitaciones(146). Para otras intervenciones, como son la estimulación eléctrica, los ultrasonidos, la terapia normotérmica, la magnetoterapia y la terapia con láser, no se hallaron resultados estadísticamente significativos a favor de un beneficio terapéutico(147).

1.4.SUPUESTOS CLÍNICOS EN LA INFECCIÓN DE LA ÚLCERA DIABÉTICA

Ulceración neuropática

Como hemos indicado en las anteriores secciones del trabajo, la úlcera por PD puede ser resultado fisiopatológico de neuropatía diabética, arteriopatía periférica o ambas en conjunto. Al examen físico, puede estimarse que la etiología predominante es neuropática si la palpación de los pulsos pedios y del miembro inferior es normal, lo que condiciona un tratamiento que incluye el desbridamiento del tejido no viable y el callo, inicio de cobertura antibiótica si se observan signos inflamatorios, y descarga de la presión sobre la piel y estructuras blandas. Las medidas son especificables según cada zona, utilizándose técnicas de descarga adaptadas para evitar focos de alta presión al caminar, entre las que se incluyen plantillas ortopédicas individualmente diseñadas, uso de férula aircast, bota Bledsoe, o escayola total. En el caso de úlceras en la superficie plantar, la alta presión en las cabezas metatarsianas suele ser el desencadenante traumático, por lo que puede existir la necesidad de reseca completamente la articulación metatarsofalángica para eliminar el remanente de hueso que sobresale y que impediría el proceso de cicatrización de la piel. La terapia de descarga puede extender su duración a por lo menos, tres meses, e incluso más tiempo en los pacientes incumplidores. Si la cicatrización no progresa; y esto puede evaluarse seriadamente con el tamaño y profundidad de la úlcera, deberá volverse a valorar la intervención quirúrgica con vistas a lograr que la base del pie pueda soportar el peso.

Amputación

Si no se produce una curación rápida, la ulceración dorsal de la piel sobre un dedo en martillo, o la aparición de osteomielitis en una falange, puede requerir la amputación. La amputación digito-metatarsiana para la úlcera de etiología neuropática tiene el objetivo de extender la distribución de presión contra la superficie plantar a un área mayor, y en el postoperatorio se complementa con zapatos ortoprotésicos bajo prescripción para prevenir las recurrencias. Este procedimiento puede ser necesario en un nivel más proximal (transmetatarsiano, transtatarsiano) en casos en los que existe una infección localmente avanzada o tras los fenómenos de revascularización en pacientes con gangrena isquémica del antepié. En tales casos, está indicada la tenolisis Aquilea para evitar una deformación en equino, además de usar ortesis, zapatos acolchados, tobilleras y/o prótesis bivalvas en la deambulación.

Una presión sistólica en el tobillo de >100 mmHg o de >50 mmHg en los dedos es un hallazgo con un valor predictivo positivo de un 80% para la curación de las amputaciones del mediopié, pero esta razón disminuye si se trata de pacientes diabéticos con enfermedad renal en estadio terminal.

Las medidas agresivas tienen como objetivo la recuperación de la integridad del pie y están justificadas en los pacientes con diabetes, dado que es posible la recuperación de la deambulación en un 90% de ellos, y la recuperación de la extremidad en el 60-70% a los cinco años en pacientes sometidos a una amputación transmetatarsiana (Lisfranc) o del mediopié (Chopart).

En los pacientes con un colapso total de la integridad anatómica, o una artropatía de Charcot en estado avanzado (es decir, que incluye a los huesos del tarso) acompañada de una úlcera que no cicatriza, debe indicarse una amputación infrapoplítea. Sin embargo, en pacientes con daños leves o moderados contra la integridad anatómica, puede contemplarse la cirugía reconstructiva del arco plantar, de la articulación maleolar o del mediopié.

Ulceración isquémica o gangrena

Se considera por norma general, que todo paciente con lesiones en el pie y medidas seriadas de tensión inferiores a 100 mmHg en el tobillo o a 55 mmHg en los dedos, deben ser sometidos a pruebas de imagen arterial para descartar una posible vasooclusión que sea subsidiaria de un procedimiento endovascular o quirúrgico. La mayoría de estos pacientes son candidatos a un procedimiento endovascular con técnicas avanzadas, incluyéndose la recanalización sobre la oclusión crónica, la angioplastia de las arterias tibiales infrageniculadas, o un injerto tipo bypass en las arterias tibiales principales o en la arteria pedia; técnica para la que se necesita un conducto venoso autógeno. Solo disponemos de estas técnicas en centros hospitalarios de tercer nivel(148).

En los candidatos se espera más del 90% de recuperaciones de la extremidad tras un procedimiento arterial y una amputación menor del pie con fracaso ocasionado por la trombosis del injerto o del lugar de angioplastia, por la infección recurrente, o por la isquemia persistente en el antepié. En ausencia de enfermedad renal en estadio terminal, los resultados obtenidos en el procedimiento arterial son similares para pacientes diabéticos y no diabéticos(149).

1.5.PREVENCIÓN DE LAS ÚLCERAS

La prevención de las úlceras es un reto que requiere de un enfoque multidisciplinar de manera imprescindible, por medio de evaluaciones periódicas cuya frecuencia dependerá del riesgo, por medio de la labor de los médicos de medicina familiar y comunitaria, los podólogos, los endocrinólogos y los especialistas en cirugía vascular o cardiología para la evaluación del estado vascular del miembro.

Al paciente diabético con NDP se le debe instruir y mantener su atención sobre la importancia de autorrealizarse rutinariamente la inspección visual de la piel y autocuidados de sus EEII, además de las medidas habituales educativas e higiénico-dietéticas contempladas para la DM. Son medidas muy coste-efectivas que se han dispuesto como la piedra angular de la prevención en estos pacientes. En esta inspección, debe valorar toda la superficie de los pies, descartando posibles lesiones como ampollas, eritemas o hinchazón, especialmente fijándose en zonas poco visibles como entre los dedos.

Si el diabético asocia NDP, deformidad anatómica del pie, ausencia o atenuación de los pulsos pedios o tomas de tensión arterial digital de <40 mmHg, antecedentes de ulceración, está en riesgo aumentado de sufrir un evento por PD, por lo que se beneficiaría del programa multidisciplinar de la unidad del pie diabético.

Entre las actividades preventivas destacan el seguimiento del abandono del hábito tabáquico, evitar posibles causantes de microtraumatismos en los pies (caminar descalzo, uso de almohadillas térmicas, uso de bolsas de agua caliente, baños excesivamente calientes...), cortarse las uñas de forma recta evitando cortar los lados o cutículas, y limarlas posteriormente para evitar que se claven en la piel, o secarse correctamente entre los dedos de los pies. El tratamiento por un podólogo no debe demorarse si aparecen uñas encarnadas o callos.

También son especialmente importantes las recomendaciones acerca de prendas y calzado. Se debe poner calcetines de algodón y cambiárselos todos los días. El calzado debe ser cómodo, con puntera ancha, y no estar apretado, con cambios periódicos para evitar la aparición de ampollas con la sudoración. Las plantillas amortiguan el golpeo a la marcha y reducen la presión sobre las plantas y los metatarsos.

Si bien debería ser una actividad rutinaria, a veces se desestima, pero está altamente recomendado que el paciente solicite a su médico de cabecera la ayuda en el control de su diabetes y con la inspección de los pies periódicamente, particularmente si ha empeorado o notado cambios. En una revisión sistemática sobre las actividades preventivas y las úlceras en el pie, se extraían pocos datos que evaluaran las medidas para la prevención de una primera úlcera en el pie(150). En cuanto a la prevención de las úlceras recurrentes, se obtuvieron beneficios del calzado personalizado y de las mediciones diarias de la temperatura cutánea en el pie. El calzado personalizado, concretamente, reducía la incidencia de úlcera recurrente de un 58 a un 28% al año de seguimiento(151).

Las nuevas tecnologías también han cobrado protagonismo en el cuidado de los pies, algunas de ellas son sensores de presión, medidores de temperatura, y telemetría para los pacientes de alto riesgo; todas ellas pueden ayudar a la detección precoz y la prevención. La termometría consiste en medir una o dos veces diarias la temperatura cutánea, ante cuyo resultado positivo (elevación diferencial en un pie sobre otro), se informa a los pacientes y se les indica reducir la actividad física hasta que se normalice. Actualmente no hay evidencia sobre si el beneficio de la técnica se debe principalmente a la propia técnica o a la mayor atención al estado de los pies por parte de profesionales y el paciente. Por lo tanto, se necesitan más estudios para recomendar esta medida en la reducción de riesgos de úlceras en los pies(152)(153)(154).

2.OBJETIVOS

Mediante este trabajo, pretendemos aportar una visión sobre el grave problema de salud pública que constituyen la diabetes mellitus y la enfermedad por pie

diabético, y valorar las características clínicas y biométricas de una serie de pacientes, entre las cuales se pueden extraer posibles asociaciones con el riesgo para el desarrollo de úlceras en los pies y su mala evolución.

En estos pacientes, se observa la evolución clínica, el tratamiento y la evolución analítico-bioquímica durante su ingreso en el servicio de Endocrinología en el año 2021, y ante los resultados, se valoran la gravedad del cuadro y el resultado de la asistencia, teniendo en cuenta la circunstancia de que haya pasado un año tras el comienzo de la pandemia por SARS-CoV2, y posibles medidas preventivas ante la prevalencia de esta complicación de la diabetes mellitus.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo hemos estudiado a una cohorte de 45 pacientes que ingresaron a lo largo del año 2021 en el Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV) en colaboración con los servicios de Ortopedia y Traumatología, y Cirugía Cardiovascular. Se evaluaron sus constantes, datos bioquímicos y tratamiento desde su ingreso hasta su alta, por tanto, llevando a cabo un estudio prospectivo en una cohorte. Además, el estudio de los informes y datos analíticos se vio complementado con la presencia en las consultas con endocrinología posteriores al ingreso.

Todos los pacientes prestaron su consentimiento para recabar información acerca de sus procesos y asistencia clínica.

Los datos relativos a las constantes vitales, resultados analíticos y procedimientos médico-quirúrgicos han sido recabados, previa autorización, mediante el visor electrónico de historia clínica del Servicio Cántabro de Salud, donde se organizan por episodios todos los documentos relativos a asistencia, informes médicos, pruebas complementarias y determinaciones analíticas de las personas incluidas en el trabajo. Se recabaron datos biométricos, tiempo de antecedentes de enfermedad diabética, tensión arterial, y sistemáticamente datos analíticos del hemograma y la bioquímica que los pacientes presentaban al momento de su ingreso, y al momento de su alta. La organización y análisis de los mismos ha sido llevada a cabo con técnicas de estadística descriptiva y análisis de correlación disponibles en el paquete estadístico incluido en el programa Excel (Microsoft). De tales datos se han obtenido gráficas y determinaciones estadísticas que ayudan a comprender la evolución clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

El texto de este trabajo ha sido desarrollado en la plataforma Word (Microsoft), conteniendo una introducción teórica que versa sobre la Diabetes Mellitus, los eventos fisiopatológicos que intervienen en la patogenia de la enfermedad por pie diabético, así como los métodos diagnósticos y el tratamiento de cada una de estas entidades. Posteriormente, se aporta un resumen sobre el material que ha sido la base del trabajo y los métodos empleados en su análisis y valoración, así como una discusión de los resultados obtenidos y una conclusión sobre los mismos.

4.RESULTADOS

Grupo de estudio, pacientes que ingresaron en el Hospital Valdecilla de Santander, durante el año 2021.

Características clínicas

Se estudió a un grupo de 44 pacientes que ingresaron por pie diabético y/o úlcera para tratamiento hospitalario dado la gravedad del cuadro y su alto riesgo de complicaciones en MMII. Los detalles se reflejan en la tabla siguiente.

N	44 pacientes
Género	15 mujeres 29 Hombres
Índice de masa corporal (kg/m²)	29,4 ± 5,1
Tipo de diabetes	39 Diabetes mellitus tipo 2 5 Diabetes mellitus tipo 1
Edad Media	71 años
Hipertensión arterial	50%
Años de evolución de Diabetes	15 ± 10
Estancia Hospitalaria	27,7 días ± 17
Mortalidad	Bruta: 4 fallecimientos durante el ingreso hospitalario. Tasa de mortalidad durante el ingreso: 10%

Fig.6: *Características clínicas de los pacientes a estudio.*

Perfil bioquímico y hormonal del grupo de estudio

Se aportan los datos medios del perfil endocrino-metabólico basal al momento del ingreso y al momento del alta de los pacientes del estudio.

PARAMETRO	AL INGRESO	AL ALTA
Glucosa (mg/dl)	169.95±95.6	124.83±44.5
Creatinina (mg/dl)	1.24±0.8	1.43±0.97
Colesterol total (mg/dl)	120.5±35.21	131±36.6
Triglicéridos (mg/dl)	128.4±57.23	149.6±73.35
HbA1c (%)	7.67±2.11	6.73±1.06
GPT	19±11.14	30.48±28.75
Aclaramiento renal (ml/min/1.73m ²)	63.04±23.16	62±27.75
HDL-colesterol	31.83±8.97	37.42±12.38
Albúmina (g/dl)	6.81±19.72	3.70±0.5
Proteína C reactiva (g/dl)	6.85±7	4.72±8.29
Leucocitos (ud x 10 ³)	9.97±4.1	8.67±4.75
Hemoglobina (g/dl)	11.71±2.12	11.38±2
Hierro (mg/dl)	61.42±34.25	66.42±26

Fig 7: Perfil endocrino-metabólico basal al momento del ingreso y al momento del alta de los pacientes a estudio.

Formas de presentación de la clínica de la enfermedad por pie diabético

Se llevó a cabo un recuento de las formas de expresión clínica de la enfermedad por pie diabético, tal y como refleja la Figura 8, y del que se extrajo que la celulitis era la entidad más frecuente en los pacientes ingresados por pie diabético (40 de ellos la tenían). También es frecuente la presencia de vasculopatía instaurada (objetivada por arteriografía) y de osteomielitis (objetivada por RMN). Respecto a la localización de las úlceras, la más frecuente era en el antepié.

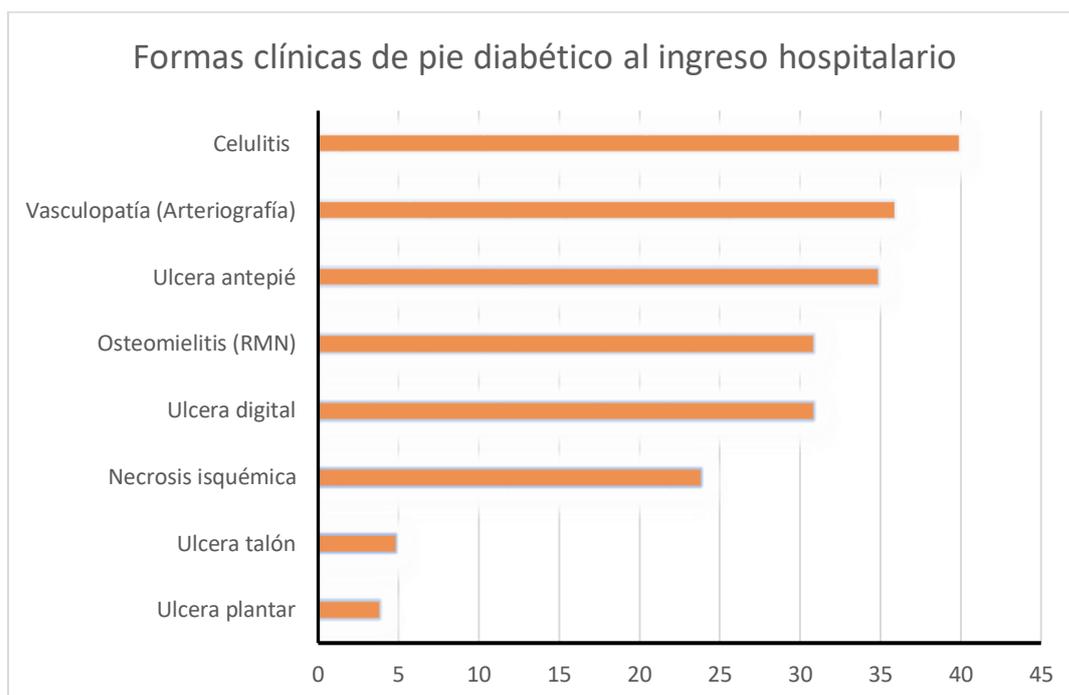


Fig. 8: Frecuencia de las formas clínicas de enfermedad por pie diabético presentadas por los pacientes al ingreso.

Comparativa de frecuencia entre los tratamientos aplicados durante el ingreso

Aportamos datos de frecuencia absoluta de los tratamientos que fueron necesarios durante la estancia hospitalaria. Se extrae que el más frecuente fue la amputación parcial o total del pie, a la que sometieron 23 pacientes. 21 de los pacientes pudieron beneficiarse del manejo conservador. Medidas empleadas con menor frecuencia fueron la terapia de vacío o presión negativa, procedimientos de revascularización del miembro inferior o angioplastia, o el injerto cutáneo. La comparativa de frecuencia de estos tratamientos queda reflejada en la Figura 9.

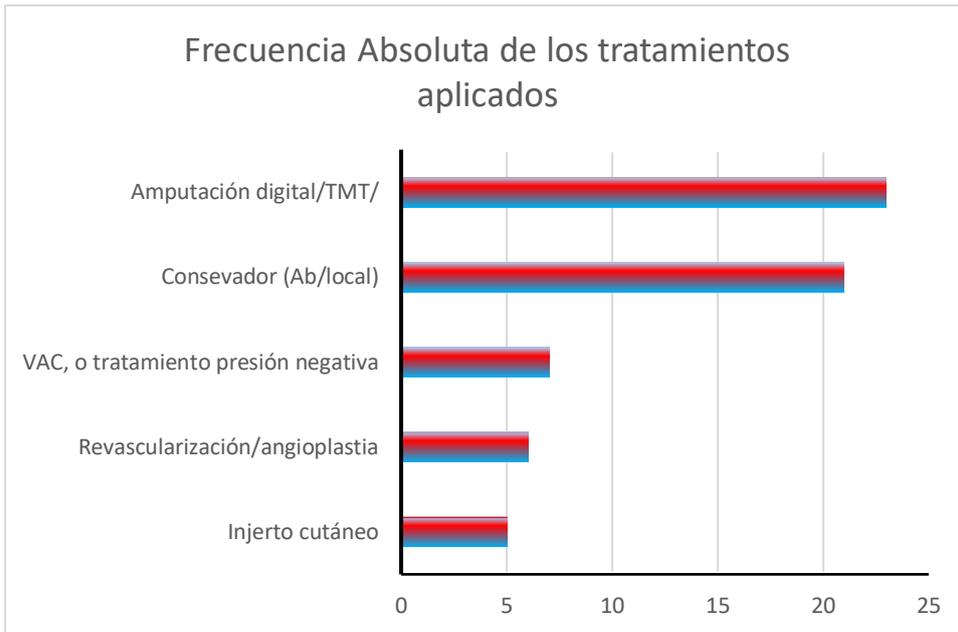


Fig.9: Comparativa de la frecuencia absoluta de los tratamientos o procedimientos empleados en los pacientes durante el ingreso.

Hallazgos microbiológicos más frecuentes en los cultivos de herida de pie diabético

El estudio de los cultivos microbiológicos de las heridas demuestra un predominio de gérmenes habituales como son el Estafilococo y la Pseudomonas. Este perfil microbiológico obliga a antibioterapia endovenosa y a la utilización de antibióticos de amplio espectro. La distribución relativa de los gérmenes encontrados se muestra en la Figura 10.

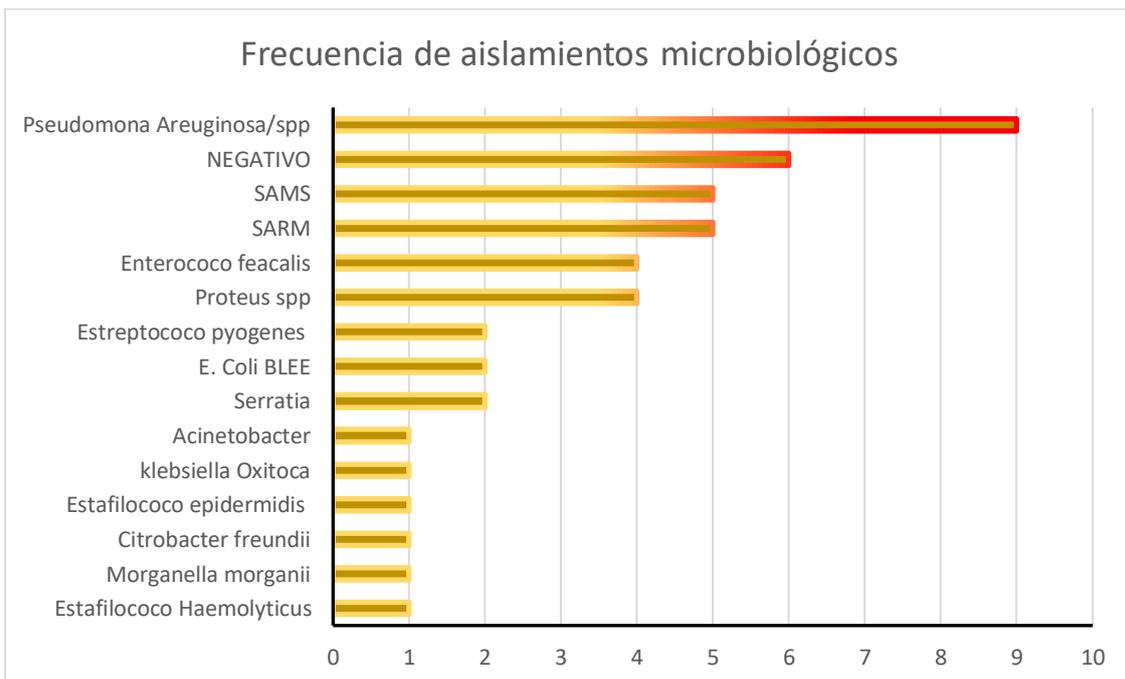


Fig. 10: *Frecuencia de los aislamientos microbiológicos en las heridas.*

Frecuencia de la terapia antimicrobiana empleada

Reflejamos en la Figura 11 el recuento de la frecuencia con que se usó cada agente antimicrobiano. El que fue necesario en más ocasiones es el Tazocel (Piperacilina-Tazobactam).

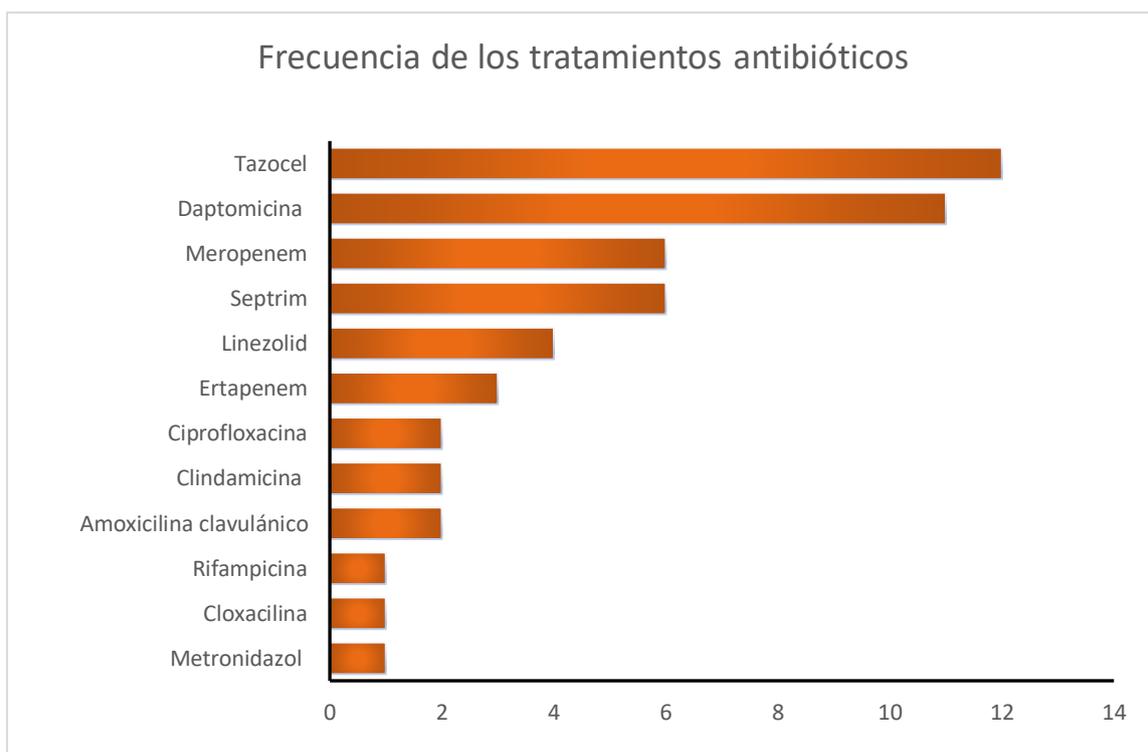


Fig. 11: *Frecuencia de tratamiento con agentes antimicrobianos.*

5.DISCUSIÓN

El análisis de las características biométricas de los pacientes estudiados en la cohorte refleja que la edad media es de 71 años, que el número de varones ingresados por complicaciones de pie diabético fue mayor que el de mujeres (29 frente a 15) y que el IMC medio era de $29,4 \pm 5,1$. Estos datos concuerdan con los estudios epidemiológicos, de manera que el paciente que ingresa por complicaciones del pie diabético es preferentemente hombre, anciano, y con obesidad.

Vemos que la mayoría de los pacientes afectados tienen DM tipo 2, frente a cinco pacientes que tenían DM tipo 1, y que el tiempo medio de evolución de la diabetes era de 15 ± 10 años, lo que apoya la idea de que las complicaciones por pie diabético se relacionan con la evolución crónica y desfavorable del cuadro diabético, que a su vez es más frecuente en los pacientes con DM tipo 2.

La estancia media en el hospital fue de $27,7 \pm 17$ días, lo que apoya la idea de que las complicaciones por pie diabético son un cuadro grave que supone largas estancias hospitalarias.

Se extrajo que el 50% de los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial o que esta se les había detectado durante el ingreso, lo que apoya la importancia de la vasculopatía como entidad fisiopatológica en la vasculopatía de los miembros inferiores y en el desarrollo de isquemia, úlceras y lesiones asociadas a este proceso.

En el periodo del ingreso, se registraron cuatro fallecimientos, lo que supone una tasa de mortalidad durante la estancia del 10%. Este hallazgo es de enorme importancia para comprender el riesgo de fallecimiento asociado al ingreso por complicaciones por pie diabético, tal y como reflejan múltiples trabajos (155).

La comparativa de los perfiles endocrino-metabólicos analíticos al ingreso y al alta refleja que durante el ingreso disminuyen las cifras de glucemia y HbA1c, lo que hace inferir que las medidas hospitalarias para el control de la glucemia en los pacientes diabéticos tienen éxito. Se registró una disminución notable de la cifra media de albúmina en sangre, que puede ser indicadora de empeoramiento del estado nutricional asociado al largo periodo de estancia hospitalaria. El empeoramiento del estado nutricional debe tenerse en cuenta por su impacto en el pronóstico y evolución de las patologías. Otro hallazgo de interés es la disminución de la cifra media de proteína C reactiva al alta, lo que indica que se logró disminuir el componente inflamatorio mediante los tratamientos realizados durante el ingreso. Si bien es algo más discreta, pero también apoya esta idea, la disminución de la leucocitosis.

El análisis de la frecuencia de formas clínicas de complicación por pie diabético refleja la alta prevalencia de celulitis, e incluso osteomielitis entre los pacientes, lo que estaría justificado por el grave daño a la integridad de la barrera cutánea y la insensibilidad a los traumatismos que ocurren de manera secundaria a la neuropatía diabética y a los cambios que sufre la piel. La localización más frecuente de la úlcera era en el antepié, seguido de los dedos, que son zonas expuestas a los microtraumatismos y a la sudoración.

La evaluación de los tipos de tratamiento al que fueron sometidos los pacientes objetiva la amputación total o parcial del miembro inferior como la más frecuente de las intervenciones que se realizaron, lo que indica lo avanzado de las lesiones que presentaban los pacientes, e invita a valorar la prevención como herramienta fundamental para evitar el desarrollo de complicaciones del pie diabético, o que las mismas se detecten en un estadio más temprano y al momento del ingreso o asistencia puedan beneficiarse de tratamientos más conservadores.

El estudio de los cultivos microbiológicos demuestra la mayor frecuencia del hallazgo de gérmenes del género *Pseudomonas spp.* y *Stafilococcus aureus*, tanto sensible a meticilina como resistente a meticilina. *Pseudomonas spp.* es un género con alta prevalencia de resistencias, y oportunista en la colonización de la piel y partes blandas en diabéticos. *Stafilococcus aureus* es el siguiente

germen más frecuente, y nos interesa por el carácter agudo, virulento e inflamatorio de las infecciones que causa. El 50% de las cepas halladas de *S.aureus* eran resistentes a meticilina, lo que se relaciona con una peor respuesta al tratamiento antimicrobiano y, en consecuencia, un pronóstico más desfavorable de la infección. Varios de los cultivos fueron negativos, lo que haría sospechar que, en esas lesiones, el mecanismo fundamental era vasculópata.

En el gráfico de frecuencia de tratamientos antibióticos apreciamos que los tres primeros por frecuencia son antibióticos de amplio espectro y de administración endovenosa, lo que indica la gravedad y difícil manejo terapéutico de las infecciones de las úlceras por pie diabético.

6.CONCLUSIONES

El paciente con complicaciones por pie diabético suele ser mayor, preferentemente hombre, y tener antecedentes de sobrepeso moderado, obesidad e hipertensión arterial.

La complicación por pie diabético es una entidad que se detecta en estadios avanzados, y en la mayoría de los pacientes requiere un periodo de hospitalización largo, con tratamiento antibiótico endovenoso y de amplio espectro, y medidas terapéuticas agresivas como la amputación total o parcial del pie.

La mortalidad durante el ingreso por una complicación del pie diabético es de extrema relevancia; en nuestro estudio fue del 10% en los pacientes ingresados.

La enfermedad por pie diabético implica un elevado riesgo hospitalario y de discapacidad. Consideramos que la prevención y el control de la diabetes, y de las lesiones en estadios tempranos en miembros inferiores deben ser minuciosas para evitar ingresos hospitalarios, diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados, y la elevada morbilidad y mortalidad que coexisten con estos procesos.

7.AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander por haber sido tan importante en mi formación durante la licenciatura en medicina.

Al Servicio de Endocrinología, y especialmente al doctor Fernando Pazos Toral, tutor de este Trabajo de Fin de Grado, por haber sido imprescindible su apoyo con la realización del trabajo, por la resolución de dudas y problemas cuando fue necesario, y por su paciencia, trato personal y conocimientos.

A los pacientes que han prestado desinteresadamente su consentimiento y con el cual han hecho posible la realización de este trabajo. Les doy las gracias y les envío mis mejores deseos, así como la mejor evolución posible en su proceso.

A los amigos que me ha dado este periodo en la Facultad de Medicina, motivo de celebraciones, e incondicionales en las circunstancias adversas.

A mis padres, Victoriano y Antonia: Sin los valores que me han enseñado, y en estos últimos años su incondicionalidad con mi decisión de estudiar medicina, no hubiera sido posible ni tan siquiera llegar a pensar en ese proyecto de vida.

A mi sobrino Darío: Elige bien el camino que andarás en toda esta vida a la que acabas de incorporarte.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 01;38(1):e1-e8.
2. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 05;34(5):575-84.
3. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 04 18;17(1):57.
4. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 08;40(8):1808-17.
5. Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma.* 2021 Jun;17:88-93.
6. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 08;40(8):1808-17.
7. Carro GV, Saurral R, Witman EL, Braver JD, David R, Alterini PA, et al. [Diabetic foot attack. Pathophysiological description, clinical presentation, treatment and outcomes]. *Medicina (B Aires).* 2020;80(5):523-30.
8. Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma.* 2021 Jun;17:88-93.
9. Polikandrioti M, Vasilopoulos G, Koutelekos I, Panoutsopoulos G, Gerogianni G, Alikari V, et al. Depression in diabetic foot ulcer: Associated factors and the impact of perceived social support and anxiety on depression. *Int Wound J.* 2020 Aug;17(4):900-9.
10. Wang Y, Shao T, Wang J, Huang X, Deng X, Cao Y, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110991.
11. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Apr;23(2 Suppl):26-37.
12. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239236.
13. Lepántalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, et al. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Dec;42 Suppl 2:S60-74.
14. Parasoglou P, Rao S, Slade JM. Declining Skeletal Muscle Function in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Ther.* 2017 Jun;39(6):1085-103.
15. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020 02 1;101(3):159-66.
16. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020 02 1;101(3):159-66.
17. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Aug;14(8):473.

18. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521-34.
19. Seaman TJ, Ball TA. Pes Cavus. 2022 Apr 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
20. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):42.
21. Marmolejo VS, Arnold JF, Ponticello M, Anderson CA. Charcot Foot: Clinical Clues, Diagnostic Strategies, and Treatment Principles. *Am Fam Physician*. 2018 05 1;97(9):594-9.
22. Falcone M, Meier JJ, Marini MG, Caccialanza R, Aguado JM, Del Prato S, et al. Diabetes and acute bacterial skin and skin structure infections. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr;174:108732.
23. Namgoong S, Yang JP, Han SK, Lee YN, Dhong ES. Influence of Peripheral Neuropathy and Microangiopathy on Skin Hydration in the Feet of Patients With Diabetes Mellitus. *Wounds*. 2019 Jul;31(7):173-8.
24. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257.
25. Burgess J, Frank B, Marshall A, Khalil RS, Ponirakis G, Petropoulos IN, et al. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 24;11(2):165.
26. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician*. 1998 Mar 15;57(6):1325-32, 1337-8.
27. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020 12 15;102(12):732-9.
28. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):251-6.
29. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018 Jan 15;9(1):1-24.
30. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019 Jul;51(3):263-71.
31. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev*. 2019 10 1;40(5):1318-52.
32. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Jun;25(2):379-400.

33. Liao L. Evaluation and Management of Neurogenic Bladder: What Is New in China. *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 10;16(8):18580-600.
34. Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshes AL. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2021 01 19;131(2):142243.
35. Meher M, Panda JK. Impact of glycemic control over cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Dec;19(2):1339-44.
36. Genuth SM, Vlachos H, Brooks MM, Bantle JP, Chaitman BR, Green J, et al. BARI 2D: A Reanalysis Focusing on Cardiovascular Events. *Mayo Clin Proc.* 2019 11;94(11):2249-62.
37. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol.* 2018 Feb;265(2):231-8.
38. Freo U, Romualdi P, Kress HG. Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical studies. *J Pain Res.* 2019;12:1537-51.
39. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014 Nov-Dec;19(6):328-35.
40. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2019 01 21;9(1):e023600.
41. Horga de la Parte JF, Horga A. [Pregabalin: new therapeutic contributions of calcium channel alpha2delta protein ligands on epilepsy and neuropathic pain]. *Rev Neurol.* 2006 Feb 16-28;42(4):223-37.
42. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 06 9;6:CD007938.
43. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol.* 2008 Aug 1;8:29.
44. Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):833-44.
45. Deeks ED. Tapentadol Prolonged Release: A Review in Pain Management. *Drugs.* 2018 Nov;78(17):1805-16.
46. Roulet L, Rollason V, Desmeules J, Piguet V. Tapentadol Versus Tramadol: A Narrative and Comparative Review of Their Pharmacological, Efficacy and Safety Profiles in Adult Patients. *Drugs.* 2021 Jul;81(11):1257-72.

47. Böckerman P, Haapanen M, Hakulinen C, Vainiomäki J. Prescription opioid use and employment: A nationwide Finnish register study. *Drug Alcohol Depend.* 2021 10 1;227:108967.
48. Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Rev Neurol (Paris).* 2021 Sep;177(7):834-7.
49. Ringer M, Lappin SL. Orthostatic Hypotension. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
50. Snapper H, Cheshire WP. Oral and intravenous hydration in the treatment of orthostatic hypotension and postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci.* 10.1016/j.autneu.2022.
51. Eisenhofer G, Goldstein DS. Norepinephrine reuptake blockade to treat neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2021 06;31(3):351-3.
52. Amjad F, Polenchar B, Favit A. Droxidopa Persistence in Neurogenic Orthostatic Hypotension May Be Affected by Titration Approach. *Int J Gen Med.* 2021;14:4485-90.
53. Zheng T, Camilleri M. Management of Gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2021 Nov;17(11):515-25. **53 bis.** Egboh SC, Abere S. Gastroparesis: A Multidisciplinary Approach to Management. *Cureus.* 2022 Jan;14(1):e21295.
54. Isola S, Hussain A, Dua A, Singh K, Adams N. Metoclopramide. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
55. Isola S, Hussain A, Dua A, Singh K, Adams N. Metoclopramide. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
56. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jan;108(1):18-37; quiz 38.
57. Cruz RJ, Poloyac K, Roberts M, Stein W, Humar A. Safe Use of Erythromycin For Refractory Gastroparesis After Small Bowel Transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2022 02;20(2):224-7.
58. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother.* 2013 Mar;47(3):411-5.
59. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020 May 21;26(19):2333-48.
60. Russo V, Chen R, Armamento-Villareal R. Hypogonadism, Type-2 Diabetes Mellitus, and Bone Health: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:607240.

61. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 02 4;2:16003.
62. Tamás V, Kempler P. Sexual dysfunction in diabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:223-32.
63. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circ J*. 2017 Feb 24;81(3):281-9.
64. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 10 23;17(1):138.
65. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2017 Feb;9(2):133-40.
66. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):149-66.
67. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 03;36 Suppl 1:e3279.
68. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 03 15;99(6):362-9.
69. Hawkes CH, Roberts GM. Neurogenic and vascular claudication. *J Neurol Sci*. 1978 Oct;38(3):337-45.
70. Bourron O. [Lower limb arterial disease in patients with diabetes]. *Rev Prat*. 2019 Jun;69(6):620-5.
71. Matsuura H, Honda H. Leriche syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2021 Sep 1;88(9):482-3.
72. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1527-39.
73. Olson KW, Treat-Jacobson D. Symptoms of peripheral arterial disease: a critical review. *J Vasc Nurs*. 2004 Sep;22(3):72-7.
74. McDivitt JD, Braun M, Kassop D. Cardiovascular Disease: Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *FP Essent*. 2019 Apr;479:11-5.
75. Ferretto L, Piazza M, Bonvini S, Battocchio P, Grego F, Ricotta JJ. ViPS (Viabahn Padova Sutureless) technique: preliminary results in the treatment of peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2012 Jan;26(1):34-9.

76. Casey S, Lanting S, Oldmeadow C, Chuter V. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2019;12:39.
77. Narula A, Benenstein RJ, Duan D, Zagha D, Li L, Choy-Shan A, et al. Ankle-Brachial Index Testing at the Time of Stress Testing in Patients Without Known Atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2016 Jan;39(1):24-9.
78. Hoek AG, Zwakenberg SR, Elders PJM, de Jong PA, Spiering W, Bartstra JW, et al. An elevated ankle-brachial index is not a valid proxy for peripheral medial arterial calcification. *Atherosclerosis.* 2021 04;323:13-9.
79. Beasley RE. Digital ankle brachial index- a valuable tool for Office evaluation of PAD. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019 03;20(3):266.
80. Babaei MR, Malek M, Rostami FT, Emami Z, Madani NH, Khamseh ME. Non-invasive vascular assessment in people with type 2 diabetes: Diagnostic performance of Plethysmographic-and-Doppler derived ankle brachial index, toe brachial index, and pulse volume wave analysis for detection of peripheral arterial disease. *Prim Care Diabetes.* 2020 06;14(3):282-9.
81. Chowdhury MM, Makris GC, Tarkin JM, Joshi FR, Hayes PD, Rudd JHF, et al. Lower limb arterial calcification (LLAC) scores in patients with symptomatic peripheral arterial disease are associated with increased cardiac mortality and morbidity. *PLoS One.* 2017;12(9):e0182952.
82. Kirsner RS, Vivas AC. Lower-extremity ulcers: diagnosis and management. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):379-90.
83. Dhaliwal K, Brewster CT, Pakeerathan S. Acute blue finger syndrome: a rare benign cause of acute digit discolouration. *BMJ Case Rep.* 2019 Jan 28;12(1):e223365.
84. Warkentin TE. Ischemic Limb Gangrene with Pulses. *N Engl J Med.* 2015 Aug 13;373(7):642-55.
85. Shah T, Shubrook JH. Dry Digital Gangrene. *J Am Osteopath Assoc.* 2018 Nov 1;118(11):765.
86. Espinola-Klein C. Peripheral artery disease: Introduction and conservative treatment. *Med Monatsschr Pharm.* 2017 Mar;40(3):100-1.
87. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018 03 1;39(9):763-816.

88. Burki TK. WHO releases latest report on the global tobacco epidemic. *Lancet Oncol.* 2021 09;22(9):1217.
89. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):2105-12.
90. Gottsäter A. Antithrombotic Treatment in Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:773214.
91. Biller J, Love BB. Diabetes and stroke. *Med Clin North Am.* 1993 Jan;77(1):95-110.
92. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med.* 2007 Mar;261(3):276-84.
93. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med.* 1998;3(3):257-60.
94. Bergmark BA, Bhatt DL, Steg PG, Budaj A, Storey RF, Gurmu Y, et al. Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Coronary Stenting in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021 09 7;10(17):e020446.
95. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Vorapaxar. 2017 Apr 11.
96. Chaudhary R, Mohananey A, Sharma SP, Singh S, Singh A, Kondur A. Improving Outcomes in Cardiovascular Diseases: A Review on Vorapaxar. *Cardiol Rev.* 10.1097
97. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 10 5;377(14):1319-30.
98. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148.
99. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007 Apr;45(4):645-654; discussion 653-4.
100. Savill P. Early diagnosis of peripheral arterial disease can save limbs. *Practitioner.* 2012 Oct;256(1755):19-21, 2-3.
101. Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Ann Pharmacother.* 2020 05;54(5):405-13.

- 102.** Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-71.
- 103.** Korolenko TA, Bgatova NP, Ovsyukova MV, Shintyapina A, Vetvicka V. Hypolipidemic Effects of β -Glucans, Mannans, and Fucoidans: Mechanism of Action and Their Prospects for Clinical Application. *Molecules*. 2020 Apr 16;25(8):E1819.
- 104.** Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2020 05;43(5):1146-56.
- 105.** Rodríguez-Gutiérrez R, Millan-Alanis JM, Barrera FJ, McCoy RG. Value of Patient-Centered Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2021 12 13;21(12):63.
- 106.** Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 09;6(9):691-704.
- 107.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 08 17;377(7):644-57.
- 108.** Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59.
- 109.** Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *Journal of wound care* 2018;27(7):434-41.
- 110.** Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *Journal of wound care* 2018;27(7):434-41.
- 111.** Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2000;17(1):74-7.
- 112.** Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet (London, England)* 2004;364(9431):369-79.
- 113.** Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes & metabolism* 2008;34(2):87-95.

- 114.** Garnica-Cuéllar JC, Lavallo-González FJ, Magaña-Serrano JA, Almeda-Valdés P, Cetina-Canto JA, Chávez-Iñíguez JS, Garza-García CA, González-Chávez A, González-Gálvez G G, Medina-Chávez JH, Pimentel-Morales G, Sánchez-Pedraza V. [Consensus on the use of iSGLT2 in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus]. *Gaceta medica de Mexico* 2022;158(Monografic 1):1-14.
- 115.** Shahbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF). *Pakistan journal of medical sciences* 2013;29(3):730-4.
- 116.** 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(5):855-9.
- 117.** Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *Journal of vascular surgery* 2014;59(1):220-34.e1-2.
- 118.** Smith RG. Validation of Wagner's classification: a literature review. *Ostomy/wound management* 2003;49(1):54-62.
- 119.** Bakker K, Schaper NC. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2012;28 Suppl 1:116-8.
- 120.** Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/metabolism research and reviews* 2020;36 Suppl 1:e3273.
- 121.** Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PloS one* 2015;10(4):e0124739.
- 122.** Barwell ND, Devers MC, Kennon B, Hopkinson HE, McDougall C, Young MJ, Robertson HMA, Stang D, Dancer SJ, Seaton A, Leese GP. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *International journal of clinical practice* 2017;71(10).
- 123.** Frykberg RG, Attinger C, Smeets L, Koller A, Bal A, Kavarthapu V. Surgical strategies for prevention of amputation of the diabetic foot. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* 2021;17:99-105.
- 124.** Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious*

diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54(12):e132-73.

125. Blume P, Wu S. Updating the Diabetic Foot Treatment Algorithm: Recommendations on Treatment Using Advanced Medicine and Therapies. *Wounds : a compendium of clinical research and practice* 2018;30(2):29-35.
126. Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Advances in wound care* 10.1089/wound.2021.0016.
127. Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Advances in wound care* 10.1089/wound.2021.0016
128. Raposio E, Bortolini S, Maistrello L, Grasso DA. Larval Therapy for Chronic Cutaneous Ulcers: Historical Review and Future Perspectives. *Wounds : a compendium of clinical research and practice* 2017;29(12):367-73.
129. Hampton S. Caring for the diabetic patient with a foot ulcer. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)* 2006;15(15):S22-7.
130. Broussard KC, Powers JG. Wound dressings: selecting the most appropriate type. *American journal of clinical dermatology* 2013;14(6):449-59.
131. Wynn M, Freeman S. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review. *Journal of tissue viability* 2019;28(3):152-60.
132. Yammine K, Assi C. A Meta-Analysis of the Outcomes of Split-Thickness Skin Graft on Diabetic Leg and Foot Ulcers. *The international journal of lower extremity wounds* 2019;18(1):23-30.
133. Zarei F, Negahdari B, Eatemadi A. Diabetic ulcer regeneration: stem cells, biomaterials, growth factors. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology* 2018;46(1):26-32.
134. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2015;23(5):638-43.
135. Tecilazich F, Dinh TL, Veves A. Emerging drugs for the treatment of diabetic ulcers. *Expert opinion on emerging drugs* 2013;18(2):207-17.
136. Wenhui L, Changgeng F, Lei X, Baozhong Y, Guobin L, Weijing F. Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers: An overview of systematic reviews. *Diabetes research and clinical practice* 2021;176:108862.

137. Chen CY, Wu RW, Hsu MC, Hsieh CJ, Chou MC. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society* 2017;44(6):536-45.
138. Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J, French M. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy/wound management* 2017;63(4):12-28.
139. Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2021;57(9):917.
140. Yu J, Lu S, McLaren AM, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2016;24(6):1066-72.
141. Cooper B, Bachoo P. Extracorporeal shock wave therapy for the healing and management of venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;6:CD011842.
142. Qureshi AA, Ross KM, Ogawa R, Orgill DP. Shock wave therapy in wound healing. *Plastic and reconstructive surgery* 2011;128(6):721e-727e.
143. Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK, Al-Askar AB. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes research and clinical practice* 2014;106(3):548-54.
144. Houreld NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: a review on phototherapy. *TheScientificWorldJournal* 2014;2014:398412.
145. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 2000;48(5):312-26.
146. Mert T. Pulsed magnetic field treatment as antineuropathic pain therapy. *Reviews in the neurosciences* 2017;28(7):751-8.
147. Stein C, Eibel B, Sbruzzi G, Lago PD, Plentz RD. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of physical therapy* 2013;17(2):93-104.
148. Mohapatra A, Henry JC, Avgerinos ED, Boitet A, Chaer RA, Makaroun MS, Leers SA, Hager ES. Bypass versus endovascular intervention for healing ischemic foot wounds secondary to tibial arterial disease. *Journal of vascular surgery* 2018;68(1):168-75.

- 149.** Georgakarakos E, Papanas N, Papadaki E, Georgiadis GS, Maltezos E, Lazarides MK. Endovascular treatment of critical ischemia in the diabetic foot: new thresholds, new anatomies. *Angiology* 2013;64(8):583-91.
- 150.** van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, Bus SA. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2016;32 Suppl 1:84-98.
- 151.** Ahmed S, Barwick A, Butterworth P, Nancarrow S. Footwear and insole design features that reduce neuropathic plantar forefoot ulcer risk in people with diabetes: a systematic literature review. *Journal of foot and ankle research* 2020;13(1):30.
- 152.** Zolet CMLS, Ulbricht L, Romaneli EFR, Neves EB. Thermal Asymmetries and Mean Foot Temperature. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference 2019;2019:2821-4.
- 153.** Rutkove SB, Chapman KM, Acosta JA, Larrabee JE. Foot temperature in diabetic polyneuropathy: innocent bystander or unrecognized accomplice. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005;22(3):231-8.
- 154.** Veneman T, Schaper NC, Bus SA. The Concurrent Validity, Test-Retest Reliability and Usability of a New Foot Temperature Monitoring System for Persons with Diabetes at High Risk of Foot Ulceration. *Sensors (Basel, Switzerland)* 2021;21(11):3645.
- 155.** Dietrich I, Braga G, de Melo F, da Costa Silva A. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. *Current Atherosclerosis Reports.* 2017;19(11).