



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

LECCIÓN INAUGURAL
Curso Académico 2010/2011

El Síndrome del “Pie Diabético”: El Modelo de la Clínica Podológica de la Universidad Complutense de Madrid

Juan Vicente Beneit Montesinos

Catedrático de la Escuela Universitaria
de Enfermería. Fisioterapia y Podología

Madrid, 2010

**El Síndrome
del “Pie Diabético”:
El Modelo de la
Clínica Podológica
de la Universidad
Complutense de Madrid**

Juan Vicente Beneit Montesinos

Catedrático de la Escuela Universitaria
de Enfermería, Fisioterapia y Podología

Unidad del Pie Diabético y Grupo Interdisciplinar de Estudio de Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid (911744)

Miembros Vinculados UCM

Director: José Luis Lázaro Martínez

Miembros: Máximo A. González Jurado
María del Carmen García Carrión
Esther A. García Morales
Gabriel Rivera San Martín

Miembros no vinculados UCM

Francisco Javier Aragón Sánchez

Becarios de Investigación

Almudena Cecilia Matilla
Yolanda García Álvarez
Pedro Chana Valero
José Luis García Klepzig

Consultores Externos

Rafael San Martín Espinel
Instituto Biomecánico de Madrid

David G. Armstrong
Profesor de Cirugía
Director del Southern Arizona Limb Salvage Alliance (SALSA) Universidad de Arizona. USA

Giacomo Clerici
Jefe Unidad Pie Diabético. Hospital Multimédica de Milán. Italia

Fermín Rafael Martínez de Jesús
Centro de Prevención y Salvamento del Pie Diabético San Elian Veracruz. México

Corrección, diseño, reedición y maquetación
Departamento de Estudios e Imagen Corporativa. UCM

Saluda del Profesor Beneit

Magnífico y Excelentísimo Sr. Rector, dignísimas autoridades, señores claustrales, distinguidos profesores, queridos alumnos, señoras y señores.

Es para mi un honor dirigirme en una ocasión tan solemne a un claustro universitario, representando por primera vez a un centro joven, la Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología, pronto Facultad, en un momento crucial de su devenir ya que en el presente está en condiciones de aportar a nuestra Universidad prestigio, alumnos, liderazgo en las profesiones de influencia e importantes ingresos económicos, toda vez que por sus alianzas con el Consejo General de Enfermería, a cuyo presidente saludo, se ha convertido en la referencia de los profesionales de Enfermería del siglo XXI.

En lo personal significa mucho para mí, posiblemente haya asistido a las últimas treinta lecciones inaugurales y nunca pensé que algún día me correspondería a mi el honor de abrir un nuevo curso justo en el año en que dejo responsabilidades académicas, tras veinticuatro años de desempeño entre colegas de otros centros, con los que he compartido trabajo e ilusión por nuestra Universidad y de los que he sentido muy próximas su solidaridad y amistad y gracias a los cuales me he enriquecido culturalmente y he podido conocer los grandes recursos científicos y humanos que poseemos.

La edad a la que me ha correspondido este honor me permite estar todavía acompañado de maestros y al mismo tiempo por discípulos formados a mi lado, maestros de la Facultad de Medicina de su Departamento de Farmacología que supieron encaminarme con cariño a la docencia e iniciaron mi investigación y discípulos que hoy ocupan la dirección de nuestro centro y de otros centros y departamentos. Todo ello me permite cumplir el aforismo “buen profesor es quien sabe ser discípulo de sus discípulos y maestro de sus maestros”.

Aceptada la tarea de escribir y pronunciar esta lección, el primer paso es buscar un tema, combinando el rigor con las aportaciones de nuestro grupo de investigación. Mi perfil me llevaba hacia un trabajo de farmacología clínica o de adicciones, líneas sobre las que he trabajado los últimos años, pero la posibilidad de contar con una clínica, referente a nivel internacional en el tratamiento del pie diabético, tratándose de investigaciones prácticas, aplicables a un número

importante de ciudadanos que padecen diabetes, me hizo inclinarme por el tema que hoy les voy a exponer con el fin de que desde nuestra Universidad podamos aportar a la salud de nuestros ciudadanos unos protocolos y un tratamiento que puedan ser beneficiosos, evitando amputaciones y ahorrando en gasto económico.

Índice

I. Introducción	7
II. Etiopatogenia de la Diabetes Mellitus.....	8
• Bases Genéticas.....	8
• Marcadores Inmunológicos.....	8
• Factores Ambientales.....	9
• Alteraciones Metabólicas	9
III. Tratamiento de la Diabetes Mellitus.....	10
• Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus	11
• Cirugía Metabólica de la Diabetes Mellitus	12
IV. Prevalencia de la Diabetes Mellitus.....	12
V. El Síndrome del Pie Diabético.....	14
VI. Etiopatogenia del Pie Diabético.....	15
• Neuropatía Diabética	15
• Enfermedad Vascular Periférica	16
• Infección	17
• Tipo de Lesiones	18
VII. La Investigación y Desarrollo en la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.....	18
VIII. Biomecánica del Pie Diabético	19
IX. Infección en el Pie Diabético	23
• Diagnóstico de la Infección Ósea.....	23
• Clasificación Histopatológica de la Osteomielitis.....	25
• Tratamiento Quirúrgico de la Osteomielitis.....	27
X. Tratamiento Local de la Úlcera de Pie Diabético.....	28
XI. Microcirculación en Pie Diabético.....	31
XII. Prevención de la Reulceración.....	33
XIII. Estrategias para el Establecimiento de un “Marco Académico Interdisciplinar” y un “Marco de Investigación y Desarrollo”, ambos del Pie Diabético.....	38
XIV. Bibliografía.....	41

I. Introducción

La Diabetes Mellitus se define como el conjunto de síndromes metabólicos caracterizados por la hiperglucemia mantenida, debida a un déficit absoluto o relativo en la secreción de insulina, junto con diferentes grados de resistencia periférica a la acción de la misma (1).

La Diabetes Mellitus es una enfermedad conocida desde tiempos de la cultura egipcia, y así se demuestra con la descripción de un padecimiento que describe los síntomas de la misma en el Papiro de Ebers y que data del siglo XV a. C. El nombre de diabetes viene del griego, correr a través, en descripción a la poliuria que provoca la enfermedad y en alegoría al aumento del filtrado renal que se produce en este padecimiento. Tomas Willis en 1679 le adjudicó el adjetivo de mellitus (sabor a miel) en referencia al sabor dulce de la orina.



Figura 1. Banting y Best descubridores de la insulina, junto a su perra Marjorie.

El descubrimiento más importante en el campo terapéutico fue el que consiguieron Banting y Best en 1921. Estos jóvenes canadienses consiguieron aislar la insulina y comprobar su efecto hipoglucemiante en su perra Marjorie, a la cual habían convertido en diabética obstruyendo los conductos pancreáticos.

Este descubrimiento revolucionó el tratamiento y el pronóstico de los pacientes diabéticos, los cuales podían alargar su esperanza de vida y disminuir las com-

plicaciones agudas de la diabetes. Sin embargo, esto dio paso a la aparición de complicaciones crónicas, que se asocian a los años de padecimiento de la enfermedad y generalmente junto a un mal control metabólico.

II. Etiopatogenia de la Diabetes Mellitus

Los principales mecanismos implicados en la etiopatogenia de la Diabetes Mellitus son: la predisposición genética, los fenómenos inmunológicos, los factores ambientales y las alteraciones metabólicas. La importancia y el peso específico de cada uno de estos factores dependerá según se trate de la diabetes tipo 1 o tipo 2.

Bases Genéticas

La DM1 es el resultado de una reacción autoinmunitaria mediada por los linfocitos T y determinada por factores genéticos y/o ambientales, que produce una destrucción selectiva de las células beta del páncreas. Se han implicado un amplio número de genes, estableciéndose un equilibrio entre alelos predisponentes y protectores (2). La influencia tanto de unos como otros en el desarrollo de la DM1, depende de factores como la raza, grado de identidad HLA y distribución geográfica de los alelos, entre otros.

La susceptibilidad genética es bien reconocida en el desarrollo de la DM2, de modo que la prevalencia en individuos con antecedentes familiares en primer grado es mayor de la esperada. Aunque se han implicado muchos genes, pocos han sido hasta el momento claramente asociados a un aumento del riesgo. Lo más probable es que sea la mutación de varios genes la que esté implicada en el desarrollo de la DM2 (3).

Marcadores Inmunológicos

La reacción autoinmunitaria de la DM1 se acompaña de una respuesta humoral con la producción de autoanticuerpos. En el momento actual, los anticuerpos más utilizados en la clínica son los dirigidos frente a la insulina (IAA), descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y tirosina fosfatasa 2 (IA2). Desde el punto de vista predictivo, la presencia de los tres tipos en un mismo individuo prácticamente asegura el desarrollo de la enfermedad (4). Sin embargo, cuando sólo se detecta uno de ellos, su valor predictivo no supera el 60%. Los anticuerpos IA2, cuando se detectan, suelen asociarse a una rápida evolución de la diabetes.

Factores Ambientales

Obesidad: El exceso de peso, expresado en función del Índice de Masa Corporal (IMC), se ha relacionado de forma consistente con la DM2. Más concretamente, la distribución abdominal de la grasa corporal aumenta la resistencia insulínica y se muestra como un potente factor de riesgo independientemente del IMC (5).

Ejercicio físico: La actividad se relaciona inversamente con el riesgo de diabetes. El ejercicio físico se acompaña de una mejora de la sensibilidad a la insulina y una disminución de los niveles sanguíneos de la hormona.

Factores dietéticos: Múltiples componentes de la dieta han sido relacionados con el desarrollo de diabetes y, sin embargo, los resultados no han sido suficientemente consistentes en muchos casos. En general, la ingesta de grasas poli-insaturadas, ácidos grasos omega-3, alimentos de bajo índice glucémico, fibras y vegetales parecen ser beneficiosos (6).

Inflamación: La asociación entre diversos componentes del síndrome metabólico y niveles elevados de la proteína C-reactiva refleja una nueva vía de investigación que sugiere cómo los fenómenos inflamatorios podrían estar implicados como nexo de unión entre la diabetes y la aterosclerosis (7).

Tabaco: Los fumadores tienen un riesgo entre 1,2 y 2,6 veces superior de desarrollar diabetes en comparación con los no fumadores, y este riesgo es independiente de la actividad física y la obesidad (8).

Alteraciones Metabólicas

En la DM1 las consecuencias metabólicas dependen directamente del déficit absoluto de insulina, con el consiguiente desarrollo de las complicaciones agudas y crónicas, mientras que en la DM2 sobre la base de una predisposición genética, los factores ambientales intervienen en mayor o menor medida sobre la resistencia insulínica y la disfunción de la célula beta dando lugar al desarrollo de prediabetes y diabetes establecida. El deterioro de la función de las células beta del páncreas precede en el tiempo al desarrollo de la diabetes clínicamente manifiesta. Sólo cuando se ha reducido a un 50% la masa de células beta, aparecen las primeras alteraciones analíticas. En fases iniciales, el hallazgo analítico más precoz es una elevación anormal de la glucemia postprandial, con una glucemia en ayunas “normal” o ligeramente alterada, debido a la incapacidad del páncreas para responder

adecuadamente a la sobrecarga de hidratos de carbono procedentes de la ingesta, de manera que, a medida que aumenta la destrucción de las células beta se eleva también la glucemia en ayunas. Por lo que es de vital importancia intentar detectar la diabetes en su fase más precoz, cuando todavía se puede preservar la reserva pancreática, usando para ello la sospecha clínica basada en los antecedentes familiares y la historia clínica del paciente, así como las determinaciones capilares de la glucemia postprandial en los sujetos susceptibles (9).

Por otro lado, la resistencia insulínica o déficit de la acción de la insulina en los órganos diana, como son el tejido adiposo, el músculo y el hígado, provoca un aumento de la glucemia al no poder actuar la insulina circulante y secundariamente se estimula el páncreas para producir más insulina. Esto conduce inicialmente a una situación de niveles de insulina elevados (hiperinsulinemia) con glucemias en límites próximos a la normalidad. Con el tiempo esta capacidad compensadora se agota y el resultado es un hiperinsulinismo con hiperglucemia, estado característico de la resistencia insulínica (10). Además, la resistencia insulínica va a estar íntimamente relacionada con el tejido adiposo, y especialmente con el depósito de grasa en el abdomen, de manera que el aumento de depósito de grasa en las células grasas (adipocitos), así como la secreción de moléculas como adiponectina, leptina y resistina son los mecanismos que relacionan la obesidad central con la resistencia insulínica (11).

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. Por lo que se refiere a las complicaciones crónicas de la enfermedad, está claro que el buen control glucémico permite reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) (12), mientras que el buen control de la glucemia “per se” no parece ser tan determinante para prevenir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica) (13).

III. Tratamiento de la Diabetes Mellitus

La dieta y el ejercicio serán parte fundamental del tratamiento de la diabetes. Las recomendaciones dietéticas deberán adaptarse a cada individuo para conseguir los objetivos generales del tratamiento. En este sentido hay que considerar que la obesidad es muy frecuente en los diabéticos tipo 2 y, por tanto, uno de los principales objetivos será la reducción ponderal (14).

Cuando no se logra un control metabólico aceptable, ya sea porque el paciente no se adapta al cambio de estilo de vida, o bien porque, a pesar de cumplir la dieta y realizar ejercicio de forma regular, no se alcanzan los objetivos terapéuticos, debe iniciarse el tratamiento farmacológico.

Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus

El tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus se fundamenta, en una primera fase, en la administración de fármacos vía oral que engloban a compuestos de diferentes familias entre las que se encuentran las sulfonilureas, la repaglinida y la nateglinida, las biguanidas, las tiazolidinadonas y los inhibidores de las alfa-glucosidasas (15-18).

Ante el fracaso primario o secundario existe la opción de la terapia combinada, ya sea con otros fármacos orales o con insulina, cuyo fundamento es aprovechar el efecto sinérgico o complementario que presentan en sus mecanismos de acción (19).

La administración de insulina constituye el tratamiento fundamental de la Diabetes Mellitus tipo 1 (20). Aunque hace más de 75 años que se dispone de insulina, en las últimas dos décadas se han realizado cambios importantes debido al uso generalizado de los reflectómetros para monitorizar la glucemia capilar por los propios pacientes. El autocontrol de la glucemia, que incluye la automodificación de las dosis de insulina en función de unos algoritmos elaborados por el endocrinólogo, permite una mayor flexibilidad en los hábitos de los pacientes y, sin duda, mejora su calidad de vida (21).

En la actualidad, en nuestro país las únicas insulinas que se utilizan son las insulinas humanas biosintéticas, que se obtienen mediante técnicas de recombinación genética a partir de cultivos de bacterias (*Escherichia coli*) o levaduras. La insulina se administra por vía subcutánea mediante jeringuillas, “plumas” con cartuchos recargables, “plumas” desechables o bombas de infusión. Sin embargo, en situación de descompensación metabólica grave, se administrará por vía intramuscular o intravenosa (22).

En los últimos años han empezado a utilizarse los análogos insulínicos de acción rápida (insulina lispro), que se obtienen al cambiar un aminoácido en la secuencia de la insulina (23). Estos análogos tienen idéntica potencia hipoglucémica que la insulina regular, pero al absorberse de forma más rápida

presentan un pico insulinémico más precoz (1 h), más elevado y de menor duración (4 h) que el observado con la insulina regular, por lo que pueden administrarse inmediatamente antes de la ingesta. Debido a su corta duración producen menos hipoglucemias tardías pero, por el mismo motivo, en muchas ocasiones será necesario añadir una dosis adicional de insulina de acción intermedia. También existen en el mercado insulinas premezcladas con porcentajes fijos de insulina de acción rápida e intermedia, que son especialmente útiles y cómodas para los pacientes diabéticos tipo 2 pero, en general, no se adaptan a las necesidades cambiantes de insulina de los pacientes con diabetes tipo 1 (23).

Cirugía Metabólica de la Diabetes Mellitus

A mediados del siglo XX se comienza a publicar la relación entre la mejora de la diabetes y la cirugía gástrica resectiva (24), pero la introducción del concepto de cirugía bariátrica o de la obesidad para tratar la Diabetes Mellitus se introduce con fuerza con el trabajo publicado por Walter Pories en 1995 titulado “¿Quién lo hubiera sospechado?: una cirugía demuestra ser el tratamiento más efectivo para la diabetes mellitus” (24).

El profesor Antonio Torres cita en su editorial en la revista Cirugía Española: “algunos cirujanos, con atrevimiento, empiezan a pensar en la posibilidad de sustituir la jeringa por el bisturí” (25).

En una revisión publicada por Buchwald en el año 2004 se demuestra que en 22.000 pacientes operados mediante técnicas de cirugía metabólica, se encuentra un 76% de resolución global de la diabetes, y un 85% alcanzan una mejoría clínica después de la cirugía (26). Según este metanálisis publicado en JAMA se puede considerar que la cirugía constituye un buen tratamiento para la diabetes en el seno de la obesidad mórbida.

IV. Prevalencia de la Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus constituye en nuestros días un grave problema de salud pública, tanto por su elevada prevalencia como por sus consecuencias.

La prevalencia de la Diabetes Mellitus en el mundo para todos los grupos de edades alcanzó la tasa del 2,8% en el año 2000 y se prevéé llegar al 4,4% en el año

2030, lo que supone en números absolutos pasar de 171 millones de personas con diabetes a 366 millones, de aquí a 20 años (21).

Europa es la región del mundo con mayor prevalencia, un 3% más que el Norte de América, cifrándose un total de 25 millones de diabéticos repartidos en los 52 países que la conforman (27).

En España la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 varía entre el 4,8 y el 18,7%, según los grupos de edades, y entre el 0,08 y el 0,2% en el caso de la diabetes tipo 1. Se estima que en España la prevalencia total de diabetes (conocida e ignorada) está en torno al 10%, lo que supone alrededor de 4.500.000 de personas diabéticas (28).

Los avances terapéuticos y de los cuidados, junto con la mejor asistencia sanitaria han incrementado la calidad de la vida y la supervivencia del paciente diabético, y por tanto el riesgo y la prevalencia de complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad (figura 2) (29).

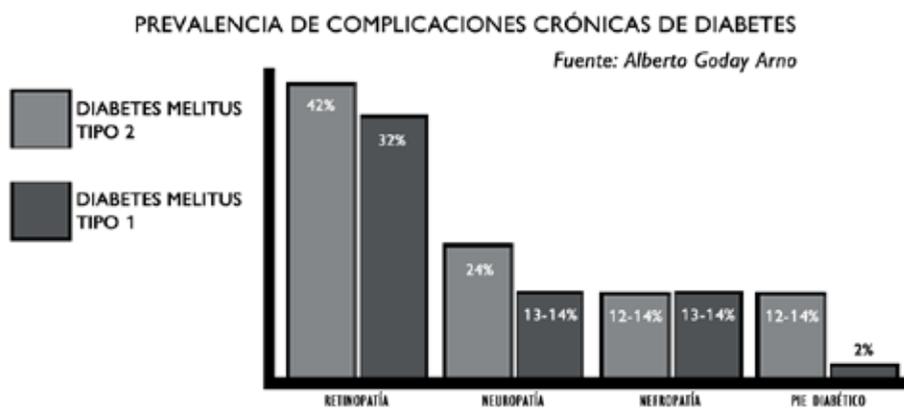


Figura 2. Prevalencia de complicaciones crónicas en Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 (29).

La diabetes es la primera causa de ceguera en nuestro país, y se suman a esta complicación la neuropatía, la nefropatía y el pie diabético.

En España el coste total de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones representan entre el 6,3% y el 7,4% del gasto global del Sistema Sanitario Público, con una media anual entre 1.290 y 1.476 euros por diabético al año. En comparación a la media de los pacientes no diabéticos que es 865 euros al año, supone un gasto superior del 30% en términos económicos (27).

V. El Síndrome del Pie Diabético

El síndrome del pie diabético es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y diferentes grados de enfermedad vascular periférica, resultados de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglicemia mantenida (21).

Los problemas en el pie representan la causa más común de complicaciones y hospitalizaciones en la población diabética. Se estima que aproximadamente el 15% de los pacientes con DM desarrollarán una úlcera en el pie o pierna durante el transcurso de la enfermedad (30). La complicación última es la amputación que en el 85% de los casos está precedida por una úlcera, representando entre el 40% y el 60% de las amputaciones no traumáticas a nivel hospitalario (31).

Además, el riesgo de ulceración y amputación es mucho mayor en pacientes diabéticos comparado con pacientes no diabéticos: el riesgo de un individuo diabético de desarrollar una úlcera en el pie es mayor del 25% y se estima que cada 30 segundos se realiza una amputación de miembros inferiores en algún lugar del mundo como consecuencia de la diabetes (32).

La supervivencia a los 3 años después de haber sufrido una amputación mayor es sólo del 50% y a los 5 años del 40%, si bien hay cifras más decepcionantes en la literatura como un 80%, 59% y 27% a 1, 3 y 5 años de seguimiento respectivamente (33).

La mortalidad asociada al síndrome del pie diabético es similar a la del cáncer de mama, de próstata o de colon (34).

Los costes de este proceso son desconocidos en nuestro entorno. En los Estados Unidos de América se estimaba que cada episodio, tras dos años desde su inicio, cuesta unos 5.500 dólares de media por paciente y año, pudiendo llegar esta cifra a 28.000 dólares (35).

Recientemente se ha publicado en Europa el estudio Eurodiale (36) en el que se reflejan los gastos asociados al pie diabético. Según esta investigación los costes directos al padecimiento de una úlcera de pie diabético que llega a curarse es de 7.147 euros, pasando a un coste directo de 18.790 euros si la úlcera no se cura en 12 meses. El coste de cada amputación en un hospital del entorno europeo

llega a suponer 24.540 euros. Estos datos nos indican el alto impacto económico que supone el pie diabético en nuestro entorno.

VI. Etiopatogenia del Pie Diabético

El desarrollo del pie diabético comprende una triada etiológica multifactorial neuropática, vascular e infecciosa (inmunopatía), que por intervención de un traumatismo externo o interno, desarrollan una lesión en el pie. La principal causa de úlcera es la polineuropatía diabética, debido al riesgo que supone la pérdida de sensibilidad, frente al más mínimo traumatismo. Además existen otros factores etiológicos que aumentan el riesgo de padecer úlcera en el pie, como son deformidades estructurales, limitación de la movilidad articular y enfermedad vascular periférica (37).

Neuropatía Diabética

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente de la Diabetes Mellitus, afectando al 50% de los pacientes con más de 15 años de evolución de la enfermedad. No obstante, estos porcentajes pueden ser aún mayores dependiendo de los métodos diagnósticos que se utilicen en su detección, elevándose a valores de entre el 80% y el 90% en pacientes diagnosticados con instrumentos de evaluación de la velocidad de conducción nerviosa, en laboratorios de electrofisiología (38).

Un estudio realizado en España en 1998 reveló que aproximadamente el 25% de los diabéticos españoles sufren neuropatía, de los cuales el 90% era diabéticos tipo 2 (39). La prevalencia de la enfermedad aumentaba con la edad y el tiempo de padecimiento de la diabetes. Asimismo los pacientes diabéticos con neuropatía tenían un riesgo tres veces superior de padecer úlceras en los pies que aquellos diabéticos que no lo eran.

La neuropatía diabética es la causa principal del pie diabético (40). La presencia de neuropatía está presente en el 85% de los pacientes que sufren úlceras en los pies, provocando frecuentemente otras complicaciones relacionadas con la misma, como la presencia de deformidades, las alteraciones biomecánicas o el pie de Charcot (41).

La polineuropatía periférica simétrica y distal es la forma más común de neuropatía diabética, representando aproximadamente el 75% de todas las afectaciones.

Esta manifestación afecta fundamentalmente al componente sensitivo y, en menor medida, al motor y al autonómico (42).

Enfermedad Vascular Periférica

La enfermedad vascular periférica se estima que está presente en el 8 y el 13% de los diabéticos, aumentando su prevalencia a medida que aumentan los años de padecimiento de la enfermedad, presentándose en alguna manifestación clínica o subclínica en todos los diabéticos de más de 25 años de evolución (43). El proceso etiopatogénico de la enfermedad vascular periférica en el diabético está relacionado con la presencia de diferentes factores de riesgo como la hipertensión arterial, el tabaquismo y la hiperlipemia que, sumados a la hiperglucemia, facilitarían el proceso aterogénico en el endotelio vascular, dando lugar a la arteriosclerosis. La afectación macroangiopática del diabético no tiene ninguna diferencia estructural a la del no diabético, sin embargo en el paciente diabético es más precoz, más evolutiva y más extensa (44).

La presencia de enfermedad vascular periférica en el paciente diabético agrava el proceso ulceroso y lo precipita a veces a la amputación, ante la imposibilidad de un tratamiento que revierta la isquemia del miembro inferior. De hecho, si el paciente no es susceptible de cirugía de revascularización distal, el pronóstico es siempre pobre. De esta manera, se calcula que, mientras en el no diabético solamente un 9% de los pacientes con lesiones arteriales oclusivas de miembros inferiores llegarán a desarrollar úlceras o gangrena distal, en la población de diabéticos esta cifra puede ascender hasta un 40% (45).

Respecto de la localización anatómica de la oclusión, existirá una preponderancia de la afectación infrainguinal. El patrón característico de la afectación arterial del paciente diabético será el de una afectación extensa de arterias tibiales, con femoral superficial y poplítea generalmente conservadas, con permeabilidad de arterias pedias y peronea distal y con arcadas plantares conservadas. La arteria femoral profunda, fundamentalmente en su porción proximal, también será localización habitual de la afectación. Esta peculiar distribución anatomopatológica de la oclusión arterial permite, sin embargo, encontrar con relativa frecuencia un vaso receptor a nivel tibial o pedio, que facilita la cirugía de revascularización (46).

Tradicionalmente la enfermedad vascular en el paciente diabético se ha descrito en una doble vertiente: macro y microangiopatía. Es importante recalcar que no existe una microangiopatía oclusiva distal en el paciente diabético que limite las posibilidades o resultados de la revascularización de estas extremidades. Este con-

cepto erróneo parte del clásico estudio necrópsico de Goldenberg en 1959 (47) y aunque posteriores estudios anatomopatológicos y funcionales demostraron la inexactitud de dicho concepto, la creencia de la existencia de una microangiopatía oclusiva se ha mantenido vigente durante muchas décadas, siendo la responsable de muchas amputaciones no indicadas. Es importante aclarar que la microangiopatía diabética consiste en una afectación funcional y no estructural, que cursa con un engrasamiento de la membrana basal, lo que afectará en cierta medida a los procesos celulares, con aumento de la permeabilidad capilar, provocando trastornos en la respuesta inflamatoria y en los procesos de inmunidad inespecífica (48).

Infección

La presencia de infección constituye un factor agravante de estas lesiones, pero no suele ser la causa de la lesión, salvo en las lesiones producidas por un traumatismo punzante (49).

No todas las úlceras de los pies del diabético se infectan, pero cuando la infección aparece peligran tanto el miembro como, a veces, la vida del paciente. Todas las heridas abiertas se encuentran colonizadas superficialmente, frecuentemente incluso por microorganismos patógenos como “S. Aureus”, por lo que puede ser difícil hacer un diagnóstico microbiológico (50).

Se considera que la herida crónica está infectada cuando se observa isquemia local, color anormal, olor fétido, tejido de granulación friable y/o presencia de un fuerte dolor no justificado (51).

Se acepta como criterio clínico de infección la secreción purulenta o, al menos, dos signos o síntomas de inflamación (calor, rubor, tumor, dolor e induración). Asimismo, la presencia de tejido friable, la cavitación bajo la superficie de la herida y el olor fétido, sugieren presencia de infección. Los síntomas generales de infección normalmente están ausentes, pero, si aparecen, sugieren la presencia de infección grave (52).

Las infecciones en el pie diabético afectan a tejidos blandos y óseos provocando infecciones necrosantes y osteomielitis (53).

La osteomielitis es la complicación séptica más frecuente en el síndrome del pie diabético. Se estima que entre el 50% y el 60% de las infecciones de las úlceras de pie diabético cursan con infección ósea, y de éstas del 10% al 30% requieren amputación (54).

La causa desencadenante de amputación en el pie diabético es la infección, más que la isquemia, provocando el 90% de las mismas, especialmente por un diagnóstico y tratamiento tardíos (55).

Tipo de Lesiones

Las lesiones de pie diabético pueden ser neuropáticas (55%), isquémicas (10%) o neuroisquémicas (35%) dependiendo del factor etiológico implicado en su desarrollo (56).

Las características de las úlceras de pie diabético aparecen en la siguiente tabla:

	Neuropática	Neuroisquémica	Isquémica
Sensibilidad	Afectada	Afectada	Intacta
Localización	Áreas de presión (Interdigital, talón)	Periférica (cantos pie dedos, antepié)	Periférica (Pulpejo)
Piel peri lesión	Hiperqueratosis	Sana o frágil a plano	Frágil a plano / Cianosis
Lecho	Tej. Granulación / Esfacelo	Esfacelo / Pálido	Pálido / Necrótico
Coloración	Normal / Hiperemi	Palidez / Cianosis	Palidez / Cianosis
Temperatura	Normal	Normal o disminuida	Disminuida
Raspado	Sangra	No sangra o muy leve	No sangra / muy leve
Dolor	No	No	Sí
Pulsos	Conservados	Ausentes	Ausentes

Tabla 1. Tipos de lesiones en el síndrome del pie diabético. (57)

VII. La Investigación y Desarrollo en la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid

Ha quedado demostrado que el pie diabético constituye un importante problema sanitario, social y económico. Pero el principal problema, en nuestra opinión, estriba en la pobre atención sanitaria que suscita todavía en nuestros días la úlcera del pie diabético y la pérdida de la extremidad del paciente diabético.

Tradicionalmente el pie diabético se ha asociado a amputación, un problema de salud casi irreversible y avocado al desahucio. Aún recuerdo mis días de estudiante donde el profesor Schüller hablaba del Mal Perforante Plantar, refiriéndose a la úlcera del pie diabético, y la propia denominación anunciaba el fin de estos pacientes.

La pregunta es ¿a qué se debe esta concepción tan negativa del pie diabético?. ¿Por qué el pie diabético significa aún en nuestros días un camino casi irremediable a la amputación?.

Las respuestas son claras a nuestro entender. Una concepción errónea de la patología basada en paradigmas no demostrados pero, paradójicamente, universalmente aceptados.

Desde que en el año 1997 se creó en la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid la Unidad de Pie Diabético, se han producido importantes aportes en el campo investigador y asistencial, que han cambiado el planteamiento terapéutico y pronóstico de estos pacientes, ayudando a la reducción de las amputaciones del miembro inferior en nuestro entorno. A continuación detallamos nuestras mayores aportaciones en diferentes campos.

VIII. Biomecánica del Pie Diabético

Se ha descrito que la diabetes afecta a la biomecánica del pie del paciente en diferentes facetas. Por una parte, la glicosilación no enzimática del colágeno tipo 1 provocaría una limitación de la movilidad articular en el pie, sobre todo en las articulaciones tibioperoneo-astragalina (ATPA) y primera articulación metatarsofalángica. (1ªAMTF), y, por otra parte, la neuropatía motora provocaría la aparición de deformidades a consecuencia de la alteración del equilibrio mecánico entre la musculatura extrínseca e intrínseca del pie (58).

La asociación entre Limitación de la Movilidad Articular (LMA) y deformidades provocaría en el pie diabético un incremento de presiones plantares, dando lugar a patrones de sobrecarga que desarrollarían en una primera fase hiperqueratosis plantares y secundariamente una úlcera neuropática (59).

La identificación del pie de riesgo en una persona con diabetes es el elemento central de cualquier plan preventivo. Sin embargo, las alteraciones biomecánicas del pie, las deformidades ortopédicas, la presencia de callosidades o el aumento de presiones

plantares parecen traducir un estado ya avanzado de la neuropatía, más que un factor previo a tener en cuenta antes del diagnóstico de la misma. Esta circunstancia hace que se clasifique a los pacientes diabéticos sin neuropatía o enfermedad vascular periférica como pertenecientes a un grupo de bajo riesgo para desarrollar lesiones, sin tener en cuenta el estado biomecánico y estructural del pie (60).

Nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con patología en el pie nos induce a pensar que la mayoría de los pacientes diabéticos sufren deformidades antes del diagnóstico de la enfermedad y, por lo tanto, antes del desarrollo de la polineuropatía.

El pie diabético afecta principalmente a diabéticos tipo 2 con una edad media de unos 65 años, por lo que es difícil pensar que un paciente pueda debutar con la enfermedad teniendo un pie completamente sano y sin deformidades, y que estas van a aparecer de forma secundaria a la neuropatía.

Una investigación realizada en nuestro centro sobre 281 (61) pacientes diabéticos con y sin neuropatía demostró que la limitación de la movilidad articular, la presencia de deformidades y los patrones de sobrecarga eran similares en todos los pacientes independientemente de la presencia de neuropatía (Tablas 2, 3 y 4).

Movilidad Explorada	Valor normal	Diabéticos Sin Neuropatía (N= 157)	Diabéticos Con Neuropatías (N= 124)	Valor de p
FDATPA	90°	83 ± 5,2°	82,8 ± 9,3°	0,826
Inversión ASA	20°	24,2 ± 6,4°	17,6 ± 7,5°	0,000 (*)
Eversión ASA	10°	4,2 ± 3,5°	4,1 ± 3,8°	0,799
FD 1ªMTF carga	25°-30°	15,6 ± 10,1°	13,3 ± 13,6°	0,116
FD 1ªMTF descarga	65°	57,2 ± 19,5°	50,3 ± 22,5°	0,008 (*)
PRCA (**)	2-3°	1,8 ± 3,1°	2,3 ± 4,2°	0,272
PNCA (**)	0-(-3°)	-0,7 ± 2,5°	-1 ± 3,2°	0,317

Tabla 2. Rangos de movilidad de las articulaciones explorados en ambos grupos de estudio. El p valor se ha calculado para la comparación de medias entre los grupos de estudio. El valor normal de la movilidad articular se incluye en la tabla como referencia. (*) significación estadística p<0,05. (Lázaro Martínez, J. L. Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía. Tesis doctoral) (61).

Deformidad	Diabéticos Sin Neuropatía (N= 157)	Diabéticos Con Neuropatía (N= 124)	Odds Ratio	Valor de p
HAV	82 (52,2%)	38 (30,6%)	0,404	0,001(*)
Dedo en Garra	76 (48,4%)	74 (59,7%)	1,577	0,06
Dedo en Martillo	25 (15,9%)	9 (7,3%)	0,413	0,027(*)
Juanete de Sastre	6 (3,8%)	9 (7,3%)	1,970	0,203
Dedo Infraductus	34 (21,7%)	27 (21,8%)	1,007	0,981

Tabla 3. Tipo de deformidad en los grupos de estudio. El Odds Ratio se ha calculado mediante el análisis univariante. (*) significación estadística $p < 0,05$. (Lázaro Martínez, J. L. Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía. Tesis doctoral) (61).

Localización de la Hiperqueratosis	Diabéticos no Neuropáticos (N= 157)	Diabéticos Con Neuropatía (N= 124)	Odds Ratio	Valor de p
Primer metatarsiano	59 (37,6%)	42 (33,9%)	0,851	0,520
Metatarsianos centrales	72 (46,5%)	55 (44,4%)	0,917	0,720
Quinto metatarsiano	62 (39,5%)	38 (30,6%)	0,677	0,124
Dorso de los dedos medios	11 (7%)	9 (7,3%)	1,039	0,935
Dorso del quinto dedo	24 (26,8%)	19 (15,3%)	0,495	0,021(*)
Zona plantar ITFCA Hallux	40 (25,5%)	18 (14,5%)	0,497	0,310
Pulpejo de los dedos	9 (5,7%)	11 (8,9%)	1,601	0,310
Otras localizaciones	6 (3,8%)	7 (5,6%)	0,506	0,470

Tabla 4. Localización de las hiperqueratosis en los pies de los pacientes con y sin neuropatía. El Odds Ratio se ha calculado mediante el análisis univariante. (*) significación estadística $p < 0,05$. (Lázaro Martínez, J. L. Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía. Tesis doctoral) (61).

Además, en este estudio demostramos que los pacientes diabéticos sin neuropatía padecían incluso mayor proporción de hiperqueratosis que los pacientes neuropáticos (ver gráfico 1).

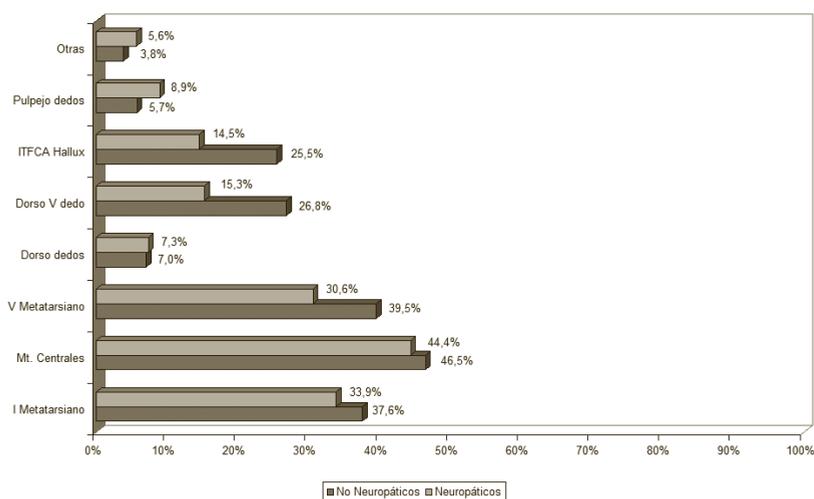


Gráfico 1. Representación comparativa de la distribución del patrón de hiperqueratosis entre los pacientes sin y con neuropatía. (Lázaro Martínez, J. L. Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía. Tesis doctoral) (61).

A nuestro modo de ver, el paciente diabético no parte de su enfermedad con un pie sano, o al menos no en la mayoría de los casos, luego la situación de diagnóstico de la enfermedad tendría que ir asociada con la exploración biomecánica del pie y por lo tanto con la identificación de la forma más precoz posible de factores de riesgo de ulceración como lo son la limitación de la movilidad articular, la presencia de deformidades, el padecimiento de hiperqueratosis y, por lo tanto, la presencia de zonas de riesgo de lesionarse.

Al igual que en el momento del diagnóstico del diabético existen modelos de prevención para la detección precoz de la retinopatía, la nefropatía o la enfermedad vascular periférica, debieran existir modelos de prevención temprana relacionados con el estado biomecánico del pie del paciente diabético.

La principal aportación de nuestro estudio es la necesidad de estandarizar la prevención podológica en el momento del diagnóstico de la diabetes, sin esperar a la aparición de complicaciones tardías como la neuropatía.

Fracasado el modelo de prevención primaria, la mayoría de los pacientes desarrollan lesiones por una deficiente educación sanitaria y abandono de hábitos saludables. De hecho el pie diabético se produce fundamentalmente en clases sociales desfavorecidas o con pocos recursos, en personas que viven solas o en situación de dependencia y en ancianos.

Probablemente esta situación justifique en cierta medida un conformismo asistencial e investigador. Comentábamos anteriormente la importancia de un correcto conocimiento fisiopatológico para enfocar una correcta terapéutica. Pero, en ocasiones el pie diabético sólo recibe la amputación como única solución.

Los profesionales sanitarios se enfrentan a lesiones de larga evolución, de respuesta tórpida al tratamiento y con aparición cíclica de complicaciones que requieren el ingreso hospitalario del paciente.

IX. Infección en el Pie Diabético

La principal complicación del cuadro agudo es sin duda la infección, y en muchas ocasiones los cuadros sépticos se agravan por un retraso diagnóstico y terapéutico. Nuestro grupo ha aportado dos líneas importantes en la transformación de conceptos dentro de este marco: el diagnóstico precoz de la infección ósea y la cirugía conservadora de la osteomielitis.

Diagnóstico de la Infección Ósea

Uno de los principales desafíos que ofrece el tratamiento de la osteomielitis en el pie diabético es la dificultad de su diagnóstico, sobre todo cuando se trata de osteomielitis crónica. Cuando la infección ósea se asocia a un proceso séptico de partes blandas que se manifiesta con un cuadro agudo de supuración, inflamación, eritema y mal olor, el diagnóstico de la infección es más sencillo, aunque sea más complejo su tratamiento y más incierto su pronóstico. Sin embargo, cuando la infección ósea se presenta en pacientes con úlceras neuropáticas de larga evolución que no presentan a priori ningún síntoma, el diagnóstico es más complejo y por lo tanto se retrasa la actuación terapéutica (54).

El diagnóstico precoz de la osteomielitis sigue siendo un problema y un reto difícil. Existe mucha controversia hoy día con la determinación de pruebas para el diagnóstico de la infección ósea en el pie diabético. Todos los autores coinciden con el estudio histopatológico como el gold estándar, pero no es utilizado de forma general o rutinaria por los clínicos, porque la mayoría de ellos consideran la obtención del tejido óseo a través del desbridamiento quirúrgico agresivo, y que por lo tanto comporta unos riesgos para el paciente, además de necesitar personal clínico cualificado para realizar la cirugía (62).

El diagnóstico de la osteomielitis crónica debe ser fundamentalmente clínico, en función de la presencia de signos y síntomas locales y sistémicos del paciente con úlceras diabéticas. Las pruebas de laboratorio (incluyendo la microbiología) tienen una utilidad limitada (63).

Los estudios de diagnóstico por imagen pueden ser útiles para definir mejor las colecciones purulentas profundas en tejidos blandos y suelen ser necesarios para detectar signos patológicos en el hueso (64-65). Sin embargo, la radiología convencional como describen en su estudio Lavery y Cols, en 2007, tiene muy baja sensibilidad y especificidad y no aporta datos para detectar precozmente la

infección ósea en las dos primeras semanas (66). Por otro lado, las anomalías óseas detectadas pueden ser causa de la neuroartropatía que frecuentemente ocurre en el diabético (67).

Además, la mayoría de los autores afirman que son más exactos los estudios con radioisótopos, PET (Tomografía por Emisión de Positrones) o RMN (Resonancia Magnética Nuclear), pero son muy caros, tardan demasiado tiempo para poder realizar un diagnóstico precoz y no están disponibles de forma general en todas las clínicas (68-70).

El diagnóstico de la osteomielitis tiene que ser rápido porque una infección en un paciente diabético puede progresar en horas y, si no se diagnostica a tiempo, puede llegar a amputaciones leves o muy severas (53).

Una prueba de exploración clínica que debe ser realizada de forma rutinaria por los profesionales que asisten este tipo de pacientes, para determinar la relación entre la detección del hueso palpable a través de la úlcera infectada y la presencia o ausencia de osteomielitis subyacente es el Test del "Probing to Bone". Fue descrito por primera vez por Grayson et al. en 1995 (71). Consiste en introducir en el interior de la úlcera un instrumento metálico, estéril y de punta roma. Si al sondear suavemente la úlcera se detecta una estructura dura, a menudo arenosa en el fondo ulceroso, sin la presencia evidente de tejido blando fino que inter venga, se puede determinar que el hueso es palpable y, por lo tanto, la prueba se interpreta como positiva. Una prueba negativa se considera cuando el hueso no se palpa a través del sondaje de la úlcera.

Recientemente comunicamos en un congreso en Los Angeles (USA) los resultados de una investigación realizada que fue objeto de una tesis doctoral leída en nuestro centro. En dicho estudio se establece que el test de la palpación transulcerosa sumada a la realización de radiografías y recogida de signos clínicos de infección, aportan una alta fiabilidad diagnóstica, elevando sustancialmente la especificidad de la prueba y el valor predictivo negativo (72).

La novedad de este estudio radica en la ventaja que ofrece poder diagnosticar a un paciente de una infección ósea sin necesidad de recurrir a pruebas diagnósticas caras y con una larga lista de espera.

En este estudio comparamos los resultados de las pruebas diagnósticas a evaluar con el diagnóstico del estudio anatomopatológico del hueso afectado.

Estudios	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	PLR	NLR
Grayson et al, 1995	66%	85%	89%	56%	4,40	0,15
Shone et al, 2006	38%	91%	53%	85%	4,22	0,68
Lavery et al, 2007	87%	87%	62%	92%	6,59	0,14
Unidad Pie Diabético UCM	98%	78%	95%	91%	4,45	0,02

Tabla 5. Validación de la prueba probe-to-bone en el diagnóstico de la osteomielitis de pie diabético. (VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, PLR, positive likelihood ratio, NLR: negative likelihood ratio). (Morales Lozano, R. Validación de la prueba del probing to bone frente a otras técnicas de diagnóstico clínico de la osteomielitis crónica en el pie diabético. Tesis doctoral (73)) Aceptado en publicación en Diabetes Care (74).

Nuestra aportación en el marco del diagnóstico anatomopatológico ha sido muy interesante, puesto que hemos propuesto una clasificación histopatológica de la osteomielitis en base a los grupos celulares presentes y en relación al tiempo de padecimiento de las lesiones (75).

Clasificación Histopatológica de la Osteomielitis

Cuando enviábamos las muestras óseas a analizar al patólogo nos dimos cuenta que se carecía de un marco de referencia en el diagnóstico de este tipo de infecciones. Por tal motivo realizamos un estudio sobre 143 pacientes intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la UCM, por sospecha clínica de osteomielitis y de los cuales se obtuvieron muestras durante la intervención quirúrgica para estudio histopatológico.

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, se clasificó la osteomielitis en 4 tipos histopatológicos bien definidos, en base a los grupos celulares presentes y los cambios histopatológicos asociados al proceso evolutivo de la patología (Ver figura 2):

Tipo 1 u Osteomielitis Aguda (n=32 / 30,2%): Caracterizada por la presencia a nivel medular de un infiltrado multifocal constituido por linfocitos, células plasmáticas, polimorfonuclear neutrófilo, así como histiocitos en un 11,3% de los casos, con un claro predominio del infiltrado polimorfonuclear neutrófilo, donde existe variable proporción de focos de necrosis ósea con signos de remodelación ósea y formación de osteoide. Además, se asocia periostitis e inflamación del tejido

celular subcutáneo con presencia de infiltrado tipo linfoplasmocitario, observándose en algunos casos fibrosis variable a nivel medular.

Tipo 2 u Osteomielitis Crónica (n=48 / 45,3%): Caracterizada por la presencia a nivel medular de un infiltrado inflamatorio constituido, casi exclusivamente, por linfocitos y células plasmáticas, con un claro predominio de infiltrado mononuclear. Se observan escasa o nula necrosis ósea, con presencia de variables focos de remodelación ósea y formación de osteoide asociada a fibrosis medular variable. En tejidos blandos periósticos se asocia fibrosis variable que se extiende a tejido celular subcutáneo.

Tipo 3 u Osteomielitis Crónica Agudizada (n=11,7 / 10,4%): Caracterizada por presentar a nivel medular de un infiltrado multifocal constituido por linfocitos, células plasmáticas y focos de polimorfonuclear neutrófilo, con un infiltrado inflamatorio de predominio de tipo polimorfonuclear. Se observa necrosis ósea con leve remodelación ósea y formación de osteoide, además de fibrosis medular. A nivel de los tejidos blandos periósticos se observa periostitis con escasa inflamación a nivel del tejido celular subcutáneo.

Tipo 4 o Fase de Fibrosis (n=157 / 14,2%): Caracterizado por la presencia a nivel medular de un escaso infiltrado inflamatorio tipo linfocitario (que en algunos casos va acompañado por escasas células plasmáticas). No existe necrosis, ni remodelación ósea ni formación de osteoides y sí fibrosis medular. En tejidos blandos periósticos se observan signos de fibrosis e infiltrado inflamatorio linfocitario, que se extiende a tejido celular subcutáneo. En estadios avanzados no se observa ningún grupo celular presente, siendo estos sustituidos por una gran fibrosis medular con variable fibrosis a nivel de periostio y tejido celular subcutáneo.

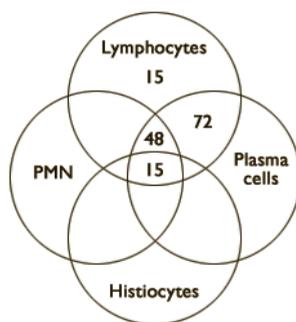


Figura 2. Diagrama de Venn, que muestra la proporción de los grupos celulares presentes de acuerdo a los 4 tipos de osteomielitis propuestos. (Cecilia Matilla, A. Clasificación histopatológica de la osteomielitis en base a los grupos celulares presentes. Tesis doctoral) (75).

Tratamiento Quirúrgico de la Osteomielitis

Una vez que el diagnóstico de la osteomielitis está claro, surge el dilema terapéutico. En los últimos años asistimos a un debate en torno a las ventajas del tratamiento médico frente al abordaje quirúrgico (76). Nuestra opinión es que el mejor tratamiento de la infección ósea es el desbridamiento quirúrgico de la porción de hueso afectado, independientemente del tratamiento antibiótico que se instaure (77).

Por tal motivo, desde hace años y como protocolo de actuación, ante una osteomielitis el paciente es programado a una cirugía en las primeras 48-72 h.

La eficacia del tratamiento quirúrgico precoz ha sido demostrada por numerosos autores y en nuestro centro actualmente manejamos este tipo de pacientes con tiempos medios de cicatrización en torno a las 8 semanas (63-78).

Nuestro concepto de abordaje quirúrgico de la osteomielitis crónica se basa en la planificación de técnicas quirúrgicas conservadoras cuyo principal objetivo es preservar al máximo la estructura anatómica afectada, evitando la amputación y conservando al máximo la funcionalidad del pie.

En un estudio que publicamos en la revista de la Sociedad Europea de Diabetes (63), Diabetología, demostramos que los pacientes que se intervienen de forma precoz de una osteomielitis cicatrizan de una forma más rápida y con un menor porcentaje de amputaciones asociadas a la infección que presentan. El poder realizar estas cirugías en el marco de la cirugía pediátrica nos ha permitido conservar estructura y función del pie, donde anteriormente sólo se planteaba una amputación mayor como única solución a este tipo de infecciones.

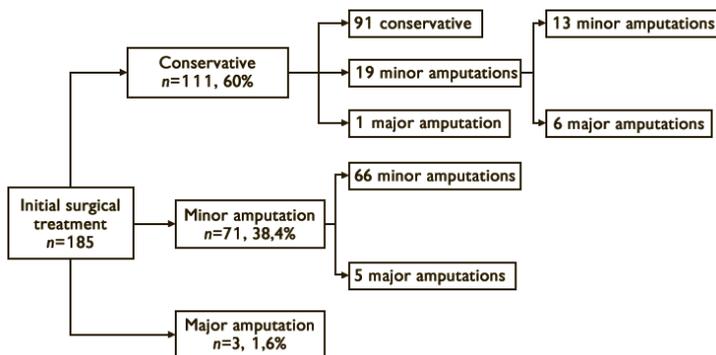


Figura 3. Flujo de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tras diagnóstico de osteomielitis. Se puede observar cómo la cirugía conservadora consigue evitar la amputación en el 82% de los casos. (Fuente: Diabetología. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement) (63).

Superados el proceso diagnóstico y quirúrgico, nos enfrentamos a otro handicap en el pie diabético que es el abordaje local de la úlcera.

X. Tratamiento Local de la Úlcera de Pie Diabético

El concepto de preparación del lecho de la herida se dio a conocer como fruto del consenso de una reunión de expertos, celebrada en junio de 2002, y que fomentó la publicación de un artículo en el año 2004 por los principales líderes de opinión en el mundo de la curación de heridas (79).

La preparación del lecho de la herida se basa en intentar transformar una herida crónica en una herida aguda para, de esta forma, reactivar los procesos fisiológicos de regeneración y conseguir la cicatrización. Es un concepto general que se plantea en el marco genérico del cuidado de las úlceras crónicas, pero que también ha tenido aplicación en el campo de las úlceras de pie diabético.

El principio de la preparación del lecho de la herida se manifestó con la definición del algoritmo TIME, que en inglés refleja los siguientes aspectos:

- T - Tissue Non-Viable or Deficient
- I - Infection or Inflammation
- M - Moisture Imbalance
- E - Epidermal Margin-non advancing or undermined

Se trata en definitiva de controlar el tejido no viable, la infección o la inflamación crónica, el control del balance exudativo y de promover el crecimiento de los bordes perilesionales que se encuentran estancados.

Todo parte de asumir que cualquier herida crónica se encuentra estancada, en su proceso natural de cicatrización, en un proceso inflamatorio cíclico que retrasa o impide la cicatrización. En definitiva, el objetivo es conseguir romper ese ciclo de torpidez e iniciar un proceso agudo que garantice la formación de nuevo tejido.

Las lesiones de pie diabético tienen sus particularidades, lo que obliga a matizar el algoritmo TIME.

Antes de plantearnos la indicación de cualquier tratamiento local de la úlcera de pie diabético, es básico asegurarnos de tres principios fundamentales, que de base son la clave en la cicatrización de este tipo de lesiones:

- Descartar isquemia
- Descartar infección
- Descartar la úlcera

Nuestro Grupo de Investigación ha aportado importantes avances en el campo del tratamiento local de la úlcera de pie diabético que se fundamentan en el control de las enzimas proteolíticas (metaloproteasas) y estimulación de factor de crecimiento, la aplicación de microimpulsos voltaicos y la utilización de la presión negativa como medida de cierre asistido de las úlceras.

En el año 2007 publicamos en la revista Cirugía Española (80) los resultados de un ensayo clínico para comparar la eficacia de un apósito de colágeno y celulosa oxidada regenerada (C+COR) en el tratamiento de úlceras neuropáticas de pie diabético.

El elevado nivel de metaloproteinasas en úlceras de pie diabético, provoca efectos deletéreos en la formación de nuevo tejido y degradan el tejido de granulación neoformado. A esto se le suma la destrucción de los factores de crecimiento y citoquinas, incrementando los efectos nocivos en el entorno ulceroso.

Se ha identificado que la metaloproteinasa derivada de los neutrófilos (MMP-8) es la que tiene un mayor protagonismo en la inhibición del colágeno neoformado y la reducción de la acción de los factores de crecimiento. El elevado nivel de esta y otros tipos de metaloproteinasas y el consecuente efecto colagenolítico, dan lugar a una reducción en los tejidos del factor inhibidor de metaloproteinasas 1 (TIMP-1), iniciando un círculo vicioso que cronifica la úlcera (81).

El apósito de CRO+C actúa principalmente uniéndose e inactivando las MMPs, lo que favorece la protección de los factores de crecimiento endógeno, que se liberan en el lecho de la herida de forma gradual, una vez que se han reducido los niveles de proteasas. De forma añadida la CRO+C modula la función quimiotáctica y la proliferación celular de fibroblastos (82).

Se compararon dos grupos de pacientes, uno de ellos recibiendo tratamiento convencional y el otro apósitos de C+COR durante 6 semanas, observando que el tiempo medio de cicatrización fue de $23,3 + 9,9$ en el grupo de pacientes que recibió terapia con apósitos de C+COR y de $40,6 + 1,15$ para los pacientes que recibieron tratamiento estándar ($p < 0.01$) (ver gráfico 2).

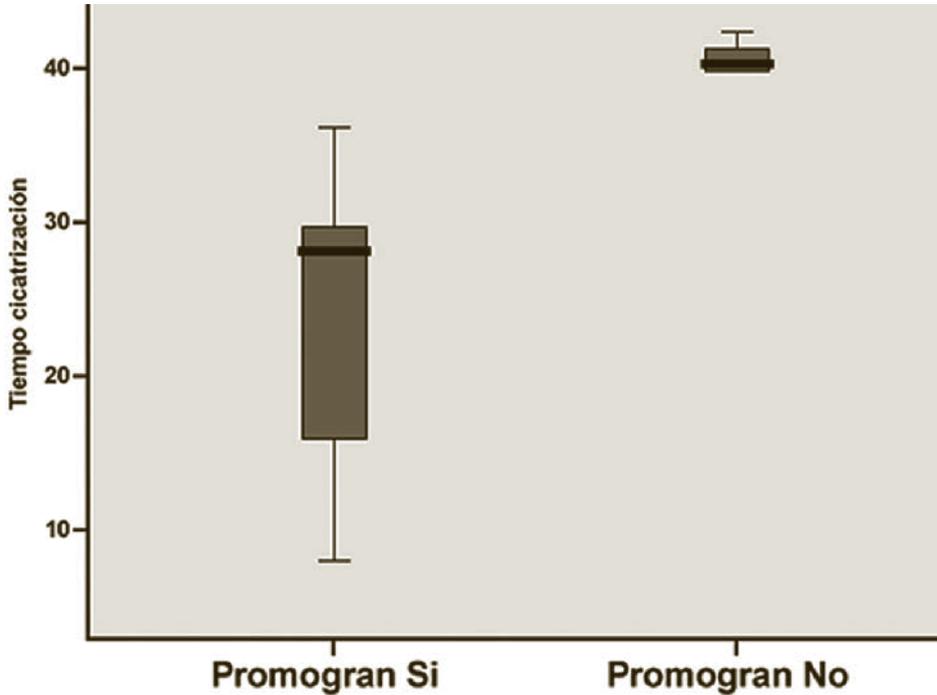


Gráfico 2. Gráfico de cajas que demuestra la mejor evolución y en proporción y en tiempo de cicatrización de los pacientes que recibieron el tratamiento con un apósito de C+COR. (Lázaro Martínez, J. L. et al. Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Cir Esp.) (80).

Durante la realización del estudio observamos una respuesta regenerativa excelente en los pacientes que habían recibido un desbridamiento quirúrgico previo. Se trataba de pacientes con úlceras de larga evolución, que por su localización se habían complicado con osteomielitis del hueso adyacente. Dichos pacientes fueron sometidos al desbridamiento quirúrgico del hueso afecto, sumado a terapia antibiótica guiada por cultivo y antibiograma. Tras la cirugía los pacientes fueron tratados con apósito biocida durante dos semanas, momento en el que se incluían en el estudio. Los pacientes que llegaron a este punto recibieron trata-

miento con este apósitro modulador de metaloproteasas, demostrando resultados espectaculares, cubriendo superficies óseas y rellenando cavidades articulares en apenas una semana.

Precisamente la cobertura de las cavidades ulcerosas ha sido una preocupación que hemos intentado resolver en los últimos años. Hemos sido pioneros en la utilización de la terapia de cierre asistido por presión negativa, aplicada a las úlceras de pie diabético y hemos introducido en España la primera terapia de electroestimulación que ha demostrado incrementar el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y los niveles de óxido nítrico (NO).

XI. Microcirculación en Pie Diabético

El cambio estructural más importante en la microcirculación diabética es el engrasamiento de la membrana basal capilar (83), que altera la permeabilidad vascular, alterando los mecanismos de transporte de nutrientes y la función leucocitaria, lo que produce alteraciones en el trofismo cutáneo y en la respuesta inmunitaria inespecífica. Estos trastornos están más acentuados en los miembros inferiores, donde la presión hidrostática es mayor, y se relaciona de forma directamente proporcional con un mal control metabólico de la diabetes.

Otra causa de la alteración microangiopática que afecta a la disminución del flujo sanguíneo es la presencia de polineuropatía periférica, en especial la afectación autonómica, la cual produce alteraciones vasomotoras que repercuten en una mala distribución del flujo, lo que podría producir una isquemia funcional. La interacción entre neuropatía y microcirculación es compleja y se ha demostrado en diferentes estudios que la alteración de la microcirculación está presente en pacientes con una neuropatía clínicamente leve, e incluso en pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes (84).

Por otro lado la vasodilatación dependiente del endotelio, mediante sustancias sintetizadas por sí mismo como óxido nítrico, prostaciclina y prostaglandinas como la dependiente de la fibra muscular lisa vascular están también alteradas en pacientes diabéticos, relacionado con la neuropatía subyacente, agravando la microcirculación local en el pie (85).

Hasta el momento existían pocos estudios en el campo diagnóstico y terapéutico de la microcirculación en el pie diabético, pero se conoce que un pie con dis-

trofia cutánea, pérdida de elasticidad y descamación de la piel, tiene más riesgo de desarrollar lesiones. La aplicación de productos basados en ácidos grasos hiperoxigenados ha demostrado su utilidad clínica en la prevención de úlceras de otras etiologías, en especial las úlceras por presión (86).

Los ácidos grasos esenciales (AGE) (87) presentan una gran absorción por vía cutánea e incrementan la cohesión entre los corneocitos, previniendo de esta forma la pérdida transcutánea de agua y la descamación de la piel. Son precursores de los mediadores metabólicos del óxido nítrico (NO), del ácido araquidónico y de las prostaglandinas (PGE), favoreciendo la vasodilatación de los capilares como respuesta hiperémica ante agresiones externas y/o lesiones locales.

Los ácidos grasos hiperoxigenados (AGHO) son productos compuestos por AGE que han sido sometidos a un proceso de hiperoxigenación presentando así propiedades como el aumento de la microcirculación sanguínea, el impulso de la renovación celular epidérmica, reparando el trofismo cutáneo y mejorando el estado de hidratación de la piel (87).

En este sentido nos planteamos hacer un estudio para demostrar el incremento de los valores de oxigenación transcutánea en el pie de pacientes con pie diabético, después de la aplicación local de un producto que contenía AGHO.

Tras 90 días de aplicación se observó un incremento de los valores de oxigenación a nivel local en los pacientes neuroisquémicos (TcPO₂ 20-30 mmHg) a los 30 días de tratamiento con la emulsión de AGHO, manteniéndose hasta la finalización del estudio (día 90). El resto de los pacientes neuropáticos (TcPO₂ ≥ 30 mmHg) mantuvieron sus niveles de oxigenación con respecto al nivel basal (día 0), registrándose un leve incremento de los mismos, pero sin diferencias estadísticas significativas (Tabla 6).

Valor TcPO ₂	Pacientes Neuropáticos	P valor	Pacientes Neuroisquémicos	P valor
TcPO ₂ Día 0	46,3 +/- 8,5 mmHg	-	24,8 +/- 3,6 mmHg	-
TcPO ₂ Día 7	44,1 +/- 11,6 mmHg	0,231	36,6 +/- 19 mmHg	0,165
TcPO ₂ Día 30	44,5 +/- 10,6 mmHg	0,430	43,2 +/- 10 mmHg	0,000**
TcPO ₂ Día 60	45,4 +/- 10,9 mmHg	0,784	44,7 +/- 12,9 mmHg	0,003**
TcPO ₂ Día 90	46,7 +/- 10,5 mmHg	0,814	42,2 +/- 15,7 mmHg	0,037**

Tabla 6. Evolución de los valores de TcPO₂ en el grupo de pacientes neuropáticos y neuroisquémicos tras la aplicación del tratamiento a la semana, y al primer, segundo y tercer mes. ** Significación estadística (p<0,05). "T" de

student para muestras relacionadas. (Lázaro Martínez, J. L. Increased transcutaneous oxygen tension in the skin dorsum over the foot in patients with diabetic foot disease in response to the topical use of an emulsión of hyperoxygenated fatty acids. Int Journal Lower Extremity Wounds) (88).

XII. Prevención de la Reulceración

Sin embargo, la prevención de la ulceración y sobre todo de la reulceración sigue siendo un importante problema por resolver (89).

La Asociación Americana de Diabetes ha descrito una tasa de reulceración del 50% a los 2 años (90). Estudios posteriores han aportado tasas un tanto inferiores en seguimientos de similar duración, como el publicado por Moulik (91) (44% a 5 años) o Round (92) (40,3% en 31 meses). Un estudio reciente (93) con un seguimiento a 6,5 años nos describe una tasa de reulceración de 40,6%.

En general, la literatura nos indica que las tasas de reulceración oscilan entre el 30%-50%, dependiendo fundamentalmente de la duración del seguimiento.

Aquellos que han sufrido previamente una úlcera o una amputación son los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una nueva lesión, ya que acumulan los factores de riesgo y las alteraciones morfo-funcionales que causaron las anteriores lesiones. Aunque parece claro que la atención multidisciplinar y especializada de la biomecánica del pie es la clave en la reducción de nuevas úlceras (94), el tratamiento ortopédico individualizado y el seguimiento estrecho de estos pacientes está poco implementado (56).

Las deformidades ortopédicas de los pies de los pacientes diabéticos incrementan el riesgo de sufrir úlceras. La mayoría de las lesiones se asocian a zonas de roce a consecuencia de la presencia de una prominencia ósea (95). El uso de calzado inadecuado o de tratamientos ortopédicos estandarizados precipita la recidiva, debido en ocasiones a la ausencia de podólogos o pediatras en los equipos de atención multidisciplinar de pie diabético, o por el pobre seguimiento en el diseño y la fabricación de los tratamientos ortopédicos.

Cuando los pacientes han sufrido amputaciones extensas del pie o desarrollan un pie de Charcot el riesgo de ulceración es aún mayor y en ocasiones la antesala de una amputación mayor (96).

Recientemente hemos realizado en nuestro centro un estudio longitudinal prospectivo en el que se realizó un seguimiento clínico de los pacientes que acudieron a la Unidad de Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid, durante un periodo de cinco años desde la fecha de inclusión (97).

Se incluyeron en el estudio y de forma secuencial un total de 494 pacientes que acudieron por primera vez a nuestra Unidad durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2002, independientemente del motivo de consulta por el que acudieron a la clínica y con el único requisito de estar diagnosticados de Diabetes Mellitus.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les practicó un protocolo diagnóstico y terapéutico en relación a la patomecánica del pie, tal y en base a la exploración de la marcha del paciente, la exploración de la movilidad articular y el análisis de las presiones plantares.

Los pacientes recibieron la atención que su patología del pie precisara: atención primaria, ortopedia y cirugía.

La tasa acumulada de aparición de nueva úlcera a los cinco años fue del 11,3% y la de abandono del 10,8%. La tasa acumulada de reulceración a los cinco años fue del 12,1% y la de abandono del 7,6%. Nuestros resultados muestran unas tasas de ulceración y reulceración inferiores a las de gran parte de las publicadas hasta el momento durante un seguimiento cercano a los cinco años.

TOTAL N=494			
NO ULCERADOS 362		ULCERADOS 132	
Rev. 1 año (n=362)		Rev. 1 año (n=132)	
Ulcerados 10 (2,8%)	Abandono 1 (0,3%)	Reulcerados 4 (3%)	Abandono 0
Rev. 2 año (n=361)		Rev. 2 año (n= 132)	
Ulcerados 9 (2,5%)	Abandono 7 (1,9%)	Reulcerados 4 (3%)	Abandono 3 (2,3%)
Rev. 3 año (n=355)		Rev. 3 año (n=129)	
Ulcerados 18 (5,1%)	Abandono 17 (4,8%)	Reulcerados 9 (7%)	Abandono 1 (0,8%)
Rev. 4 año (n=337)		Rev. 4 año (n= 128)	
Ulcerados 10 (3%)	Abandono 12 (3,6%)	Reulcerados 1 (0,8%)	Abandono 5 (3,9%)
Rev. 5 año (n=337)		Rev. 5 año (n=121)	
Ulcerados 11 (3,4)	Abandono 2 (0,6%)	Reulcerados 1 (0,8%)	Abandono 1 (0,8%)
TOTAL			
Ulcerados 41 (11,3%)	Abandono 39 (10,8%)	Reulcerados 16 (12,1%)	Abandono 10 (7,6%)
EXITUS			
7 (1,9%)		3 (2,3%)	

Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio donde se observan los eventos de ulceración y abandono en los 5 años de seguimientos en ambos grupos de estudio. (González Jurado, M. L. Resultados clínicos del modelo de prevención de la reulceración en el pie diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la UCM. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral) (97).

La principal fortaleza de nuestros resultados es basarlos en un modelo de atención integral del pie que empieza y termina en la figura del podólogo/podiatra como guardameta, tal y como definió Frykberg en 1997 (94). Pensamos que la ventaja de contar con un profesional especializado en el pie y con formación específica en pie diabético es clave en los procesos de diagnóstico y tratamiento precoz y derivación temprana a otros especialistas específicos como el cirujano vascular o el médico endocrino/internista. En Europa el principal problema es la heterogeneidad de la podología desde el punto de vista curricular y académico y en el campo de desarrollo de competencias específicas como la cirugía del pie. Este problema está suficientemente resuelto en EE.UU. por la estandarización en la formación y competencias de los médicos podiatras.

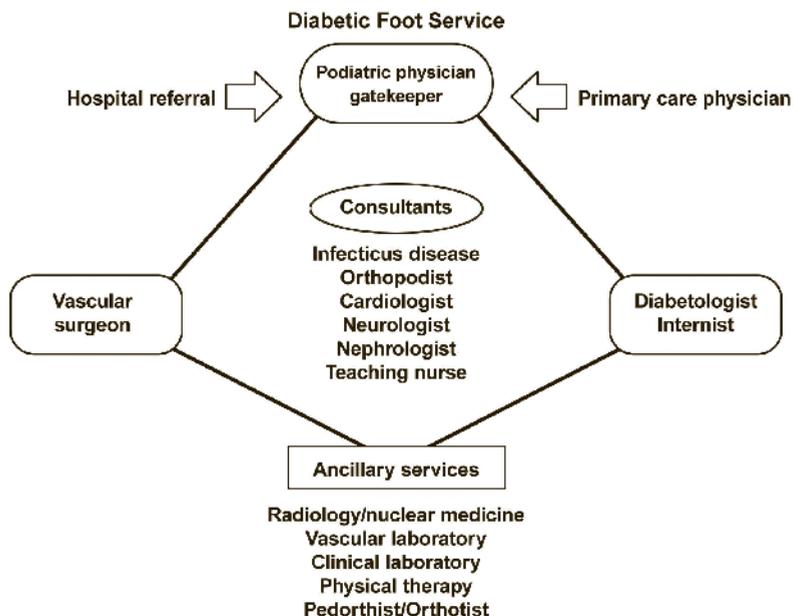


Figura 5. Modelo de Unidad de Pie Diabético basado en la figura del Podólogo/Podiatra como coordinador y derivador principal, en el marco de la atención ínter y multidisciplinar. (Tomado de Frykberg. Team Approach Toward Lower Extremity Amputation Prevention In Diabetes. JAPMA) (94).

Con el devenir de los años la Clínica Universitaria de Podología ha adquirido una importante experiencia, trabajando con criterios de metodología científica, profundizando en el campo de la ínter y multidisciplinariedad en el abordaje del pie del diabético, obteniendo resultados excelentes, tanto en el campo clínico como en el académico e investigador, siendo fuente de enseñanza a nivel nacional e internacional mediante publicaciones científicas, así como la elaboración y defensa de un número importante de tesis doctorales.



Figura 6. Modelo de Unidad de Pie Diabético en base a la Unidad de la Clínica Podológica de la Universidad Complutense de Madrid. (González Jurado, M. L. Resultados clínicos del modelo de prevención de la reulceración en el pie diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la UCM. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral) (97).

Los objetivos institucionales que nos planteamos fueron: la educación, prevención, tratamiento y reinserción de los pacientes que padecen Diabetes Mellitus, orientados a minimizar en lo posible los efectos de esta enfermedad en la salud de sus pies.

La Unidad del Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología tiene elaborado un excelente PROTOCOLO de obligado cumplimiento para la formación en los niveles de Grado y Posgrado, así como para la asistencia clínica.

Dicho protocolo está realizado y consensuado por el equipo interdisciplinar, revisado por expertos, reevaluado cada seis meses y reflejado en la historia clínica.

Respecto de la función docente, la Unidad del Pie Diabético recibe a los alumnos de Grado en Podología, impartiendo formación clínico-asistencial de 100 horas. Dentro del Programa Oficial de Posgrado, los alumnos han sido seleccionados como P.I.R., (Podólogo Interno Residente), con una duración de dos a tres años de formación. En los dos primeros años, el residente ha dedicado seis meses y ochocientas ochenta y dos horas en su formación en la Unidad del Pie Diabético (882 horas).

Para un mayor grado de especialización, algunos residentes realizan un tercer año exclusivo sobre pie diabético en la Unidad, con una estancia clínica de mil seiscientos dieciocho horas adicionales (1.618 horas).

Con estos datos queremos significar la extraordinaria importancia que las autoridades académicas de nuestro Centro confieren a la formación en el pie diabético.

Fruto de ello, en nuestra opinión, son los excelentes resultados que se están produciendo en la patología de los pies de la población diabética, que cada día incrementan su presencia y su confianza en nuestra Unidad.

Las cifras generales de la Unidad del Pie Diabético de la UCM son:

- Consultas/Intervenciones:
 - Consultas año 2009: 8.484 consultas.
- Úlceras diabéticas tratadas:
 - 298 úlceras tratadas en el último año.
- Tiempo de cicatrización:
 - El tiempo medio varía entre 8 y 14 semanas dependiendo de la etiología. La media en total sería de 12 semanas.
- Función investigadora:
 - 12 artículos indexados en revistas de impacto en los últimos 4 años (superior a 6).
 - Más de 60 publicaciones en otras revistas del área.
 - 8 tesis doctorales leídas en los últimos 2 años.
 - Más de 200 comunicaciones a congresos y jornadas nacionales e internacionales.
 - Promoción y realización de 3 congresos nacionales de pie diabético.

Sin embargo, nos parece muy importante que este fruto no se quede sólo en un avance en el marco asistencial e investigador en torno a la Unidad de Pie Dia-

bético de la Clínica Universitaria de Podología de la UCM, sino que se puedan establecer estrategias que permitan la exportación de nuestro modelo y por lo tanto de nuestros resultados en beneficio de los pacientes con pie diabético, del sistema sanitario y de la comunidad en general.

XIII. Estrategias para el Establecimiento de un “Marco Académico Interdisciplinar” y un “Marco de Investigación y Desarrollo”, ambos del Pie Diabético

Bajo nuestro punto de vista existen una serie de factores sin resolver que ofrecen unos datos preocupantes sobre los resultados en los cuidados de los pies de los pacientes diabéticos.

Dichos factores podríamos resumirlos, entre otros:

1. Insuficiente determinación en los programas de formación de Grado y Posgrado de los distintos titulados en ciencias de la salud de competencias específicas en el ámbito de la atención al pie diabético.
2. Insuficiente formación específica, por tanto, en el ámbito del pie diabético de los distintos profesionales que intervienen en el proceso.
3. Ausencia de integración en los diferentes niveles asistenciales de los distintos titulados y especialistas.
5. Inexistencia de equipos y unidades de pie diabético.
6. Escasa bibliografía que aporte resultados satisfactorios y cohesionados respecto de prevención, tratamiento, reinserción y costes.

Ante estas reflexiones procede ofrecer alternativas. No es menos cierto que, permanentemente y por parte de los distintos agentes implicados, se habla de la necesidad de establecer estrategias conjuntas para el abordaje de este importantísimo proceso asistencial, pero se necesita, desde ya, tomar decisiones y generar un cambio de paradigma desde el consenso y, por supuesto, con la participación de los principales actores, es decir, los pacientes diabéticos.

Proponemos por tanto las siguiente estrategias:

Estrategia 1^a

La Universidad Complutense de Madrid, a través de la Unidad de Pie Diabético de su Clínica Universitaria de Podología, debe convertirse en promotor y referente de este nuevo paradigma.

Para ello debería aprobarse e impartirse un “PLAN AVANZADO DE FORMACIÓN INTERDISCIPLINAR EN PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN DEL PIE DIABÉTICO”.

Dicho Plan consistiría en dos bloques formativos:

- a. Programa Oficial de Posgrado conducente a las enseñanzas de:
 - Máster Universitario de 2^o ciclo.
 - Doctorado. 3^o ciclo.

- b. Programa de formación continuada.

Los diferentes programas del PLAN irían dirigidos, sin ser excluyentes, fundamentalmente a los titulados universitarios que intervienen en el equipo interdisciplinar “de acción inmediata”, es decir: podólogos, enfermeros de familia, médicos de familia, endocrinos y cirujanos vasculares.

Dichos programas y atendiendo a las posibilidades que presentan las nuevas tecnologías al servicio de la educación, podrían ser parcialmente impartidos en todo el Estado español. Las enseñanzas clínicas, en la Clínica Universitaria de Podología y otros centros asistenciales acreditados por el programa.

Estrategia 2^a

Al objeto de fomentar la investigación y resultados más favorables en la atención del pie diabético, proponemos la creación de la “**Sociedad Española de Cuidados del Pie Diabético**”

Existen en la actualidad diferentes grupos de investigadores y sociedades científicas de médicos, enfermeros, podólogos, etc., que realizan importantes aportaciones a este proceso. Sin embargo, no conocemos la existencia en el Estado español de una organización con fines investigadores que, desde una perspectiva interdisciplinar aborde específica y exclusivamente la patología del pie de los pacientes diabéticos.

No nos cabe duda de que esta segunda estrategia que proponemos va íntimamente unida a la primera. Es decir, generamos una masa crítica interprofesional en torno al estudio crítico y continuado del pie diabético, que posteriormente genera investigación y desarrollo desde el área clínica y que se sustenta en una sociedad de alto rigor científico, que establece dicho acerbo científico basado en la evidencia, que agrupa y reúne periódicamente a sus miembros en simposium, seminarios, congresos, etc. y que publica sus conclusiones y trabajos en una revista bilingüe en castellano/inglés, con el objetivo de estar indexada y con alto nivel de impacto científico.

Desde nuestra larga y vasta experiencia dirigente y organizativa, creemos sinceramente que estas dos propuestas son de alto valor estratégico y pueden realizar en los próximos años una muy alta contribución a nivel nacional, europeo e internacional, para lo que con gusto ofrecemos nuestra leal colaboración, sin olvidar nunca la participación y aquiescencia en este proyecto de los principales actores, es decir los pacientes diabéticos a través de su organización, la Federación de Diabéticos Españoles (F.E.D.E.).

XIV. Bibliografía

1. Maldonado, A.; Bloise, D.; Ceci, M.; et al.: "Diabetes Mellitus: lessons from patient education". *Patient Educ. Couns.* Septiembre, 1995, 26 (1-3), pp. 57-66.
2. Kupila, A.; Muona, P.; Simell, T.; et al.: "Feasibility of genetic and immunological prediction of type I diabetes in a population-based birth cohort". *Diabetologia.* March, 2001, 44 (3), pp. 290-297.
3. Ristow, M.; Muller-Wieland, D.; Pfeiffer, A.; et al.: "Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation". *N. Engl. J. Med.* October, 1, 1998, 339 (14), pp. 953-959.
4. Schatz, D.; Krischer, J.; Horne, G.; et al.: "Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives". *J. Clin. Invest.* June, 1994, 93 (6), pp. 2.403-2.047.
5. Hayashi, T.; Boyko, E. J.; Leonetti, D. L.; et al.: "Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans". *Diabetes Care.* March, 2003, 26 (3), pp. 650-655.
6. Wolever, T. M.; Hamad S.; Gittelsohn, J.; et al.: "Low dietary fiber and high protein intakes associated with newly diagnosed diabetes in a remote aboriginal community". *Am. J. Clin. Nutr.* December, 1997, 66 (6), pp. 1.470-1.474.
7. Barzilay, J. I.; Abraham, L.; Heckbert, S. R.; et al.: "The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study". *Diabetes.* October, 2001, 50 (10), pp. 2.384-2.389.
8. Patja, K.; Jousilahti, P.; Hu, G.; et al.: "Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women". *J. Intern. Med.* October, 2005, 258 (4), pp. 356-362.
9. Nathan, D. M.; Buse J. B.; Davidson M. B.; et al.: "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes". *Diabetes Care.* August, 2006, 29 (8), pp. 1.963-1.972.
10. Arita, Y.; Kihara, S.; Ouchi, N.; et al.: "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* April 2, 1999, 257 (1), pp. 79-83.
11. Yki-Jarvinen, H.: "Insulin resistance in type 2 diabetes". Pickup, J. C.; Williams, G., eds. *Textbook of diabetes.* Oxford: Blackwell, 2003. pp. 22-31.
12. Al-Wakeel, J. S.; Hammad, D.; Al, Suwaidal; et al.: "Microvascular and macrovascular complications in diabetic nephropathy patients referred to nephrology clinic". *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* January, 2009, 20 (1), pp. 77-85.
13. Khuwaja, A. K.; Rafique, G.; White, F.; et al.: "Macrovascular complications and their associated factors among persons with type 2 diabetes in Karachi, Pakistan a multi-center study". *J. Pak. Med. Assoc.* February, 2004, 54 (2), pp. 60-66.
14. Shafir, E.; Maleckí, M.; Schernthaner, G.; et al.: "Treatment of type 2 Diabetes Mellitus. Introduction". *Diabetes Res. Clin. Pract.* December, 15, 2008, 82 (Suppl. 2), pp. 381-382.

15. Skamagas, M.; Breen, T. L.; LeRoith, D.: "Update on Diabetes Mellitus: prevention, treatment, and association with oral diseases". *Oral Dis.* March, 2008, 14 (2), pp. 105-114.
16. Salpeter, S. R.; Buckley, N. S.; Kahn, J. A.; et al.: "Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for Diabetes Mellitus". *Am. J. Med.* February, 2008, 121 (2), pp. 149-157 e2.
17. Charbonnel, B.: "Glitazones in the treatment of Diabetes Mellitus: clinical outcomes in large scale clinical trials". *Fundam. Clin. Pharmacol.* November, 2007, 21 (Suppl. 2), pp. 19-20.
18. Olsovsky, J. "[Oral treatment of type 2 Diabetes Mellitus]". *Vnitr. Lek.* July-August, 2007, 53 (7-8), pp. 853-854, 856-858.
19. Alexanderson-Rosas, E.; Jesús Martínez, A. de; Ochoa-López, J. M.; et al.: "[Effects of the combined treatment with Metformin/Glimepiride on endothelial function of patients with type 2 Diabetes Mellitus. A positron emission tomography (PET) evaluation study]". *Arch. Cardiol. Mex.* October-December, 2009, 79 (4), pp. 249-256.
20. Jacobsen, I. B.; Henriksen, J. E.; Hother-Nielsen, O.; et al.: "Evidence-based insulin treatment in type 1 Diabetes Mellitus". *Diabetes Res. Clin. Pract.* October, 2009, 86 (1), pp. 1-10.
21. Setacci, C.; de Donato, G.; Setacci, F.; et al.: "Diabetic patients: epidemiology and global impact". *J. Cardiovasc. Surg.* June, 2009, 50 (3), pp. 263-273.
22. Salsali, A.; Nathan, M.: "A review of types 1 and 2 Diabetes Mellitus and their treatment with insulin". *Am. J. Ther.* July-August, 2006, 13 (4), pp. 349-361.
23. Lisbona Gil, A.; Conthe Gutiérrez, P. "[Role of new insulins on the treatment of Diabetes Mellitus]". *Med. Clin.* April, 4, 2009, 132 (12), pp. 463-464.
24. Forgacs, S.; Halmos, T. "[Improvement of glucose tolerance in diabetics following gastrectomy]". *Z Gastroenterol.* May, 1973, 11 (4), pp. 293-296.
25. Sánchez-Pernaute, A.; Torres García, A. J. "[Metabolic surgery]". *Cir. Esp.* July, 2008, 84 (1), pp. 1-2.
26. Buchwald, H.; Avidor, Y.; Braunwald, E.; et al.: "Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis". *JAMA.* October, 13, 2004, 292 (14), pp. 1.724-1.737.
27. Williams, R.; Van Gaal, L.; Lucioni, C.: "Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes". *Diabetologia.* July, 2002, 45 (7), pp. S13-17.
28. Ruiz-Ramos, M.; Escolar-Pujolar, A.; Mayoral-Sánchez, E.; et al.: "[Diabetes Mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities]". *Gac. Sanit.* March, 2006, 20 (Suppl. 1), pp. 15-24.
29. Goday, A.: "[Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]". *Rev. Esp. Cardiol.* Jun., 2002, 55 (6), pp. 657-670.
30. Bild, D. E.; Selby, J. V.; Sincock, P.; et al.: "Lower-extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention". *Diabetes Care.* January, 1989, 12 (1), pp. 24-31.
31. Pecoraro, R. E.; Reiber, G. E.; Burgess, E. M.: "Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention". *Diabetes Care.* May, 1990, 13 (5), pp. 513-521.
32. Bakker, K.; van Houtum, W. H.; Riley, P. C.: "2005: The International Diabetes Federation focuses on the diabetic foot". *Curr. Diab. Rep.* December, 2005, 5 (6), pp. 436-440.

33. Apelqvist, J.; Larsson, J.; Agardh, C. D.: "Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers". *J. Intern. Med.* June, 1993, 233 (6), pp. 485-491.
34. Armstrong, D. G.; Wrobel, J.; Robbins, J. M.: "Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer?". *Int. Wound J.* December, 2007, 4 (4), pp. 286-287.
35. Stockl, K.; Vanderplas, A.; Tafesse, E.; et al.: "Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes". *Diabetes Care.* September, 2004, 27 (9), pp. 2.129-2.134.
36. Prompers, L.; Huijberts, M.; Schaper, N.; et al.: "Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study". *Diabetologia.* October, 2008, 51 (10), pp. 1.826-1.834.
37. Schaper, N. C.; Nabuurs-Franssen, M.H.: "The diabetic foot: pathogenesis and clinical evaluation". *Semin. Vasc. Med.* May, 2002, 2 (2), pp. 221-228.
38. Colé, B. E.: "Diabetic peripheral neuropathic pain: recognition and management". *Pain Med.* September, 2007, 8 (Suppl. 2), pp. 327-332.
39. Cabezas-Cerrato, J.: "The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS)". *Diabetologia.* November, 1998, 41 (11), pp. 1.263-1.269.
40. Singh, N.; Armstrong, D. G.; Lipsky, B. A.: "Preventing foot ulcers in patients with diabetes". *JAMA.* January, 12, 2005, 293 (2), pp. 217-228.
41. Cavanagh, P. R.; Ulbrecht, J. S.; Caputo, G. M.: "New developments in the biomechanics of the diabetic foot". *Diabetes Metab. Res. Rev.* September-October, 2000, 16 (Suppl. 1), pp. S6-S10.
42. Aring, A. M.; Jones, D. E.; Falko, J. M.: "Evaluation and prevention of diabetic neuropathy". *Am. Fam. Physician.* June, 1, 2005, 71 (11), pp. 2.123-2.128.
43. "Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)". *Int. Angiol.* March, 2000, 19 (1 Suppl. 1), pp. I-XXIV, 1-304.
44. Obrosova, I. G.: "Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications". *Antioxid Redox Signal.* November-December, 2005, 7 (11-12), pp. 1.543-1.552.
45. Kannel, W. B.: "Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories". *J. Cardiovasc. Risk.* December, 1994, 1 (4), pp. 333-339.
46. Faglia, E.; Clerici, G.; Caminiti, M.; et al.: "The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes". *J. Foot Ankle Surg.* July-August, 2006, 45 (4), pp. 220-226.
47. Goldemberg, S. J. R.: "Non atheromatous peripheral vascular diseases of the lower extremity in Diabetes Mellitus". *Diabetes.* 1959, (8), pp. 261-273.
48. Strandness, D. E., Jr.; Priest, R. E.; Gibbons, G. E.: "Combined clinical and pathologic study of diabetic and nondiabetic peripheral arterial disease". *Diabetes.* July-August, 1964, 13, pp. 366-372.
49. Senneville, E. "[Infection and diabetic foot]". *Rev. Med. Interne.* September, 2008, 29 (Suppl. 2), pp. 3.243-3.248.
50. Gardner, S. E.; Frantz, R. A.: "Wound bioburden and infection-related complications in diabetic

foot ulcers". *Biol. Res. Nurs.* July, 2008, 10 (1), pp. 44-53.

51. Bjarnsholt, T.; Kirketerp-Moller, K.; Jensen, P. O.; et al.: "Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis". *Wound Repair Regen.* January-February, 2008, 16 (1), pp. 2-10.
52. Schaper, N. C.: "Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies". *Diabetes Metab. Res. Rev.* May.-June, 2004, 20 (Suppl. 1), pp. 590-595.
53. Aragón-Sánchez, J.; Quintana-Marrero, Y.; Lázaro-Martínez, J. L.; et al.: "Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality". *Int. J. Low Extrem Wounds.* September, 2009, 8 (3), pp. 141-146.
54. Aragón-Sánchez, J.: "Treatment of diabetic foot osteomyelitis: A surgical critique". *Int. J. Low Extrem. Wounds.* March, 2010, 9 (1), pp. 37-59.
55. Prompers, L.; Schaper, N.; Apelqvist, J.; et al.: "Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study". *Diabetologia.* May, 2008, 51 (5), pp. 747-755.
56. Prompers, L.; Huijberts, M.; Apelqvist, J.; et al.: "Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the EURODIALE Study, a prospective cohort study". *Diabet. Med.* June, 2008, 25 (6), pp. 700-707.
57. Jeffcoate, W. J.; Macfarlane, R. M.; Fletcher, E. M.: "The description and classification of diabetic foot lesions". *Diabet. Med.* August-September, 1993, 10 (7), pp. 676-679.
58. Fernando, D. J.; Masson, E. A.; Veves, A.; et al.: "Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration". *Diabetes Care.* January, 1991, 14 (1), pp. 8-11.
59. Bus, S. A.: "Foot structure and footwear prescription in Diabetes Mellitus". *Diabetes Metab. Res. Rev.* May-June, 2008, 24 (Suppl. 1), pp. 890-895.
60. Apelqvist, J.; Bakker, K.; van Houtum, W. H.; et al.: "The development of global consensus guidelines on the management of the diabetic foot". *Diabetes Metab. Res. Rev.* May-June, 2008, 24 (Suppl. 1), pp. 3.116-3.118.
61. Lázaro Martínez, J. L.: *Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía.* Madrid, Universidad Complutense de Madrid, 2008.
62. Berendt, A. R.; Peters E. J.; Bakker, K.; et al.: "Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment". *Diabetes Metab. Res. Rev.* May-June, 2008, 24 (Suppl. 1), pp. 5.145-5.161.
63. Aragón-Sánchez, F. J.; Cabrera Galván, J. J.; Quintana-Marrero, Y.; et al.: "Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement". *Diabetologia.* November, 2008, 51 (11), pp. 1.962-1.970.
64. Capriotti, G.; Chianelli, M.; Signore, A.: "Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis". *Nucl. Med. Commun.* October, 2006, 27 (10), pp. 757-764.
65. Beltrán, J.; Campanini, D. S.; Knight, C.; et al.: "The diabetic foot: magnetic resonance imaging evaluation". *Skeletal Radiol.* 1990, 19 (1), pp. 37-41.
66. Lavery, L. A.; Armstrong, D. G.; Peters, E. J.; et al.: "Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relie?" *Diabetes Care.* February, 2007, 30 (2), pp. 270-274.

67. Rogers, L. C.; Bevilacqua, N. J.: "Imaging of the Charcot foot". *Clin. Podiatr. Med. Surg.* April, 2008, 25 (2), pp. 263-274, VII.
68. Schwegler, B.; Stumpe, K. D.; Weishaupt, D.; et al.: "Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or 99mTc-MoAb". *J. Intern. Med.* January, 2008, 263 (1), pp. 99-106.
69. Rozzanigo, U.; Tagliani, A.; Vittorini, E.; et al.: "Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of diabetic foot with suspected osteomyelitis". *Radiol. Med.* October, 2008, p. 25.
70. Strobel, K.; Stumpe, K. D.: "PET/CT in musculoskeletal infection". *Semin. Musculoskelet. Radiol.* December, 2007, 11 (4), pp. 353-364.
71. Grayson, M. L.; Gibbons, G. W.; Balogh, K.; et al.: "Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients". *JAMA.* March, 1, 1995, 273 (9), pp. 721-723.
72. Morales Lozano M. R.; García Morales, E.; Rivera San Martín, G.; ed.: "Clinical diagnosis tests validation in diabetic foot osteomyelitis". DFCON08, 2008, Los Angeles (USA).
73. Morales Lozano, M. *Validación de la prueba del probing to bone frente a otras técnicas de diagnóstico clínico de la osteomielitis crónica en el pie diabético.* Madrid, Universidad Complutense de Madrid, 2009.
74. Morales Lozano, R.; González Fernandez, M. L.; Martínez Hernández, D.; et al.: "Validating the probe-to-bone and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot". *Diabetes Care.* July, 9, 2010.
75. Cecilia Matilla, A. *Clasificación histopatológica de la osteomielitis en pacientes diabéticos en base a los grupos celulares presentes.* Madrid, Universidad Complutense de Madrid, 2010.
76. Game, F. L.; Jeffcoate, W. J.: "Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes". *Diabetologia.* June, 2008, 51 (6), pp. 962-967.
77. Aragón-Sánchez, J.; Lázaro Martínez, J. L.; Quintana-Marrero, Y.; et al.: "Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series". *Diabet. Med.* May, 2009, 26 (5), pp. 552-555.
78. Hartemann-Heurtier, A.; Senneville, E.: "Diabetic foot osteomyelitis". *Diabetes Metab.* April, 2008, 34 (2), pp. 87-95.
79. Schultz, G. S.; Sibbald, R. G.; Falanga, V.; et al.: "Wound bed preparation: a systematic approach to wound management". *Wound Repair Regen.* March, 2003, 11 (Suppl. 1), pp. S1-28.
80. Lázaro-Martínez, J. L.; García-Morales, E.; Beneit-Montesinos, J. V.; et al.: "[Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]". *Cir. Esp.* July, 2007, 82 (1), pp. 27-31.
81. Muller, M.; Trocme, C.; Lardy B.; et al.: "Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing". *Diabet. Med.* April, 2008, 25 (4), pp. 419-426.
82. Cullen, B.; Smith, R.; McCulloch, E.; et al.: "Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers". *Wound Repair Regen.* January-February, 2002, 10 (1), pp. 16-25.

83. Yusof, M. I.; Al-Astani, A. D.; Jaafar, H.; et al.: "Morphometric analysis of skin microvasculature in the diabetic foot". *Singapore Med. J.* February, 2008, 49 (2), pp. 100-104.
84. Carmena, G. A.; Hoffmeyer, P.; Herrmann, F. R.; et al.: "Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years the role of diabetes and peripheral arterial disease". *Diabetes Metab.* November, 2005, 31 (5), pp. 449-454.
85. Petrakis, I. E.; Solacea, V.: "Does autonomic neuropathy influence spinal cord stimulation therapy success in diabetic patients with critical lower limb ischemia?". *Surg. Neurol.* February, 2000, 53 (2), pp. 182-188; discussion 8-9.
86. Torra i Bou, J. E.; Segovia Gómez, T.; Verdú Soriano, J.; et al.: "The effectiveness of a hyperoxygenated fatty acid compound in preventing pressure ulcers". *J. Wound Care.* March, 2005, 14 (3), pp. 117-121.
87. Segovia, G. T.; Javares, C. T.; Barahona, M.; et al.: "[Caring for perilesional skin or skin having a lesión risk]". *Rev. Enferm.* October, 2007, 30 (10), pp. 43-48.
88. Lázaro Martínez, J. L.; Sánchez Ríos, J. P.; García Morales, E.; et al.: "Increased transcutaneous oxygen tension in the skin dorsum over the foot in patients with diabetic foot disease in response to the topical use of an emulsión of hyperoxygenated fatty acids". *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* December, 2009, 8 (4), pp. 187-193.
89. Jeffcoate, W. J.; Lipsky, B. A.; Berendt, A. R.; et al.: "Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes". *Diabet. Med.* December, 2008, 25 (12), pp. 1.380-1.389.
90. "Preventive foot care in people with diabetes". *Diabetes Care.* January, 2000, 23 (Suppl. 1), pp. S55-56.
91. Moulik, P. K.; Mtonga, R.; Gill, G. V.: "Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology". *Diabetes Care.* February, 2003, 26 (2), pp. 491-494.
92. Pound, N.; Chipchase, S.; Treece, K.; et al.: "Ulcer-free survival following management of foot ulcers in diabetes". *Diabet. Med.* October, 2005, 22 (10), pp. 1.306-1.309.
93. Ghanassia, E.; Villon, L.; Thuan Dit Dieudonne, J. F.; Boegner, C.; et al.: "Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: a 6.5-year follow-up study". *Diabetes Care.* July, 2008, 31 (7), pp. 1.288-1.292.
94. Frykberg, R. G.: "Team approach toward lower extremity amputation prevention in diabetes". *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* July, 1997, 87 (7), pp. 305-312.
95. Lavery, L. A.; Peters, E. J.; Armstrong, D. G.: "What are the most effective interventions in preventing diabetic foot ulcers?". *Int. Wound J.* June, 2008, 5 (3), pp. 425-433.
96. Connor, H.; Mahdi, O. Z.: "Repetitive ulceration in neuropathic patients". *Diabetes Metab. Res. Rev.* May-June, 2004, 20 (Suppl. 1), pp. 523-528.
97. González Jurado, M. *Resultados clínicos del modelo de prevención de la reulceración en el pie diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la UCM.* Madrid, Universidad Complutense de Madrid, 2010.

Anexo I

Tesis Doctorales emanadas del Grupo de Investigación de Pie Diabético de la UCM.

Año 2008

- Estudio de la calidad de vida relacionada con la salud en el paciente con pie diabético.
Autora: García Morales, Esther
- Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía.
Autor: Lázaro Martínez, José Luis

Año 2009

- Estudio del tratamiento ortopodológico individualizado del paciente diabético de alto riesgo y su efecto sobre la incidencia de la reulceración.
Autora: González Fernández, María Luz
- Validación de la prueba del probing to boave frente a otras técnicas de diagnóstico clínico de la osteomielitis crónica en el pie diabético.
Autora: Morales Lozano, María Rosario

Año 2010

- Identificación de las deformidades morfofuncionales del pie en pacientes diabéticos con o sin neuropatía y en pacientes no diabéticos, mediante el análisis de la patología podológica y biomecánicaautora.
Autora: García Álvarez, Yolanda
- Clasificación de la osteomielitis del pie diabético en base a los grupos celulares presentes.
Autora: Cecilia Matilla, Almudena
- Estudio de la influencia de la limitación de la movilidad articular en el desarrollo de patrones de sobrecarga en el pie diabético con y sin neuropatía.
Autora: Ramos Blanco, Laura
- Resultados clínicos del modelo de prevención de la reulceración en el pie diabético de la Clínica Universitaira de Podología de la UCM. Madrid.
Autor: González Jurado, Máximo A.

