

Institución autorizada:

**Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara**

Facultad donde se realizó el trabajo de aspirantura:

**Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas**

Título de la tesis:

**"El Pie Diabético. Experiencia de su manejo en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar de Matanzas"**

Nivel a que se aspira:

**DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

Nombre del autor:

**Dr. ARÍSTIDES LÁZARO GARCÍA HERRERA**

Ciudad donde se realizó el trabajo:

**MATANZAS**

**AÑO: 2008**

## AGRADECIMIENTOS

- Al más consagrado de nuestros científicos, nuestro Comandante en Jefe **Fidel Castro Ruz**, por las oportunidades que nos ha brindado a todos los cubanos.
- A mi profesor **Dr. José I. Fernández Montequin**, quien nos ha estimulado en nuestro avance en el campo de la Angiología y Cirugía Vascolar
- A la **Dr C. Delia Charles Edouard Otrante**, ejemplo de sacrificio, constancia y dedicación
- A la profesora de Bioestadística **Dr C. María Hernández Díaz**, de la Universidad de Matanzas “Camilo Cienfuegos”, por el extraordinario apoyo brindado en el diseño y la realización del análisis estadístico de nuestras investigaciones.
- A la **Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas**, por habernos formados como médicos revolucionarios, éticos y científicos
- A mis profesores y hoy colegas **Dr. Emilio Sosa García**, y **Dr. Raúl Rodríguez Fernández** por el apoyo brindado en mi vida profesional
- A mis compañeros de trabajo

A todos muchas gracias

## **DEDICATORIA**

A mi hijo Arístides, quien nos hace perseverar en cada empeño

A mi madre y esposa por el tiempo que he dejado de dedicarles

A mi familia toda

<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>
----------------------------

	“Pág.”
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
1.1. generalidades de la diabetes mellitus.....	2
1.2. historia de la diabetes mellitus.....	3
1.3. pie diabético.....	5
1.3.1. historia del pie diabético.....	5
1.3.2. datos sobre el pie diabético. situación actual.....	6
1.4. amputación.....	7
1.5. definición del problema de investigación .....	7
1.5.1. síndrome del pie diabético.....	7
1.5.2. problema científico.....	8
1.5.3. justificación del problema de investigación.....	8
1.5.4. preguntas de investigación.....	10
1.5.5. idea a defender.....	10
1.5.6. objetivos.....	11
1.5.7. metodología.....	11

## 2. CAPÍTULO 1. FUNDAMENTACIÓN DE LA PUBLICACIÓN EL PIE

DIABÉTICO.....1

3

2.1.

objetivos.....14

2.2. antecedentes del libro.....

14

2.3. justificación de la necesidad de la obra.....15

2.4. ¿a quién va

dirigida?.....16

2.5. metodología seguida para el desarrollo de la publicación .....

17

2.6. aportes y contenido esencial de cada capítulo.....

19

2.6.1. capítulo 1. generalidades del pie diabético.....

19

2.6.1.1.

definición.....19

2.6.1.2. importancia del

tema.....19

2.6.1.3.

epidemiología.....19

2.6.1.4.	
clasificación.....	19
2.6.1.5.	
etiopatogenia.....	20
2.6.2. capítulo 2. cuadro	
clínico.....	20
2.6.2.1. mal perforante plantar	
.....	21
2.6.2.2. absceso del pie	
diabético.....	22
2.6.2.3. celulitis y/o flemón	
difuso.....	22
2.6.2.4. osteoartropatía de charcot.....	
	22
2.6.2.5. gangrena	
isquémica.....	22
2.6.2.6. ulcera isquémica.....	
	22
2.6.3. capítulo 3. exámenes complementarios.....	
	22
2.6.4. capítulo 4. tratamiento.....	23
2.6.4.1. profilaxis.....	23

2.6.4.2. control	
endocrinometabólico.....	23
2.6.4.3. tratamiento de la angiopatía diabética.....	24
2.6.4.3.1. simpatectomía	
lumbar.....	25
2.6.4.3.2. procedimientos	
quirúrgicos.....	25
2.6.4.3.3.1. profundaplastia como	
alternativa de revascularización en el paciente diabético.....	
25	
2.6.4.4.	
antibióticoterapia.....	25
2.6.4.5. tratamiento	
local.....	25
2.6.4.6. procedimientos de	
practipedia.....	25
2.6.4.7.	
podología.....	26
2.6.4.8.	
amputaciones.....	26
2.6.4.8.1. criterios para decidir el nivel de amputación	
infracondílea.....	26

2.6.4.8.2. aspectos psicológicos del paciente

amputado.....26

### **3. CAPÍTULO 2. EVOLUCIÓN DE**

**CONCEPTOS.....27**

3.1.

objetivos.....28

3.2. desarrollo .....

28

3.3. epidemiología del pie

diabético.....28

3.3.1. algunos indicadores lesionales en el pronóstico de la lesión  
neuropática e infecciosa del

diabético.....28

3.3.2. comportamiento de la diabetes mellitus y pronóstico de la lesión  
neuropática e infecciosa del

diabético.....30

3.4. clasificación del pie diabético.....

31

3.4.1. propuesta de una clasificación anatomo-topográfica del pie  
diabético.....32

3.5. etiopatogenia.....35

3.5.1. insulinoresistencia.....35

3.5.1.1. definición .....	35
3.5.1.2. fisiopatología de la arteriosclerosis e IR.....	36
3.5.2. adiponectina.....	39
3.5.3. disfunción endotelial.....	40
3.5.4. nuevas hipótesis en la etiopatogenia de la neuropatía diabética .....	41
3.5.4.1. teoría del estrés oxidativo.....	42
3.5.4.2. hipótesis del metabolismo de la carnitina.....	43
3.5.4.3. hipótesis de la Proteincinasa C.....	43
3.5.4.4. Dificultades de las hipótesis metabólicas hiperglucémicas .....	44
3.5.4.5. teoría del rol de los canales de sodio voltaje dependientes de la neurodegeneración..... .....	45
3.5.5. determinación del pronóstico de la lesión hemodinámicamente calcificada del paciente diabético a través de 2 variables microcirculatorias..	46
3.6. exámenes complementarios.....	48
3.6.1. rayos x.....	48
3.6.2. ultrasonido de partes blandas.....	49
3.6.3. tomografía axial computarizada.....	49
3.6.4. medicina nuclear.....	50
3.6.5. resonancia magnética nuclear.....	50

3.6.6. diagnóstico vascular.....	51
3.6.7. exámenes bacteriológicos.....	54
3.6.7.1. microbiología de las lesiones del pie del diabético neuroinfeccioso en nuestro medio. resultados del mapa microbiológico.....	55
3.7. tratamiento.....	56
3.7.1. control endocrinometabólico.....	57
3.7.2. tratamiento de la macroangiopatía diabética.....	62
3.7.2.1. evidencias y justificación del empleo de antiagregantes plaquetarios en la enfermedad arterial periférica en el paciente diabético.....	62
3.7.2.2. angiogénesis terapéutica.....	63
3.7.2.3. terapia de células madres.....	66
3.7.2.4. cirugía.....	68
3.7.2.5. angioplastia transluminal percutánea.....	69
3.7.2.6. prótesis endovasculares.....	70
3.7.3. antibióticoterapia.....	71
3.7.4. tratamiento local.....	72
3.7.4.1. desbridamiento químico.....	74
3.7.4.2. control de la sepsis.....	75
3.7.4.2.1. ozonoterapia.....	75
3.7.4.2.2. oxigenación hiperbárica.....	78
3.7.4.2.3. vacuum.....	81
3.7.4.3. estimular la cicatrización.....	82

3.7.4.3.1. medicina regenerativa.....	82
3.7.4.3.2. factor de crecimiento.....	83
3.7.4.3.2.1. factor de crecimiento epidérmico.....	84
3.7.4.3.3. sustitutos sintéticos de la piel.....	86
3.7.4.4. futuro del tratamiento local.....	87
<b>4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>89</b>
<b>5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>94</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	

## INTRODUCCIÓN

### INTRODUCCIÓN

La **Diabetes Mellitus (D.M.)** es un síndrome conocido desde hace más de 3000 años <sup>(1)</sup>, pero solo durante el siglo XX se ha demostrado su importancia como problema de salud para la población; caracterizado por la afectación metabólica y naturaleza crónica, su carácter no transmisible y su etiología multifactorial, determinada a su vez, por defectos en la secreción y/o acción de la insulina <sup>(1)</sup>. Constituye a inicios del siglo XXI una verdadera pandemia y según ha considerado la Organización Mundial de la Salud (OMS.), su prevalencia se ha estimado entre el 2 y el 6% de la población mundial, con ciertas variaciones que

dependen de los métodos de diagnóstico empleados, rangos de edades en la población estudiada, etc., pero lo más preocupante resulta el hecho de que un 50% de los casos permanecen sin diagnosticar, es decir, por cada persona diabética existe una que desconoce su enfermedad <sup>(2)</sup>. Actualmente viven alrededor de 330 millones de diabéticos en el mundo, cifra que podría aumentar en un 150% para el año 2030, si el conjunto de la población no cambia los hábitos de vida que conducen al sobrepeso y a la obesidad, la DM tipo 1 está presente en el 0,2 % de la población (5-10% de las personas con diabetes) y la DM tipo 2 en el 6% de la población (90-95% de las personas con diabetes), aumentando la prevalencia de forma significativa [en relación con la edad](#), alcanzando cifras entre el 10-15 % en la población mayor de 65 años, y el 20 % si consideramos a los mayores de 80 años exclusivamente. <sup>(3)</sup>. En Cuba, en el año 2006 la tasa de prevalencia de esta afección, según [Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública](#), fue de 33,3 / 1000 habitantes, la provincia de Matanzas ocupó el 5to lugar con una tasa de 32,1/ 1000 habitantes, según distribución por grupos de edades, predominan entre 60 – 64 años con cifras de 142,0 / 1000 habitantes, la población superior a los 65 años y más exhibe tasas de 104,9 / 1000 habitantes, este acontecimiento representa una peculiaridad de nuestro país. Las estimaciones indican una tendencia progresiva al incremento de la incidencia de la DM, fundamentalmente a expensas de la tipo 2, en función de la mayor esperanza de vida <sup>(4)</sup>.

### **Historia de la Diabetes Mellitus**

La Diabetes Mellitus era ya conocida antes de nuestra era (a.n.e), siendo descrita por vez primera en el [papiro](#) de [Ebers](#) descubierto en [Egipto](#), que se supone data del [siglo XV a.n.e.](#), en el mismo, se describen [síntomas](#) que corresponden a dicha entidad. [Areteo de Capadocia](#), en el [siglo II de nuestra era](#) (n. e.), utiliza por primera vez el nombre de Diabetes, que significa en griego [sifón](#), refiriéndose a la eliminación exagerada de orina por el [riñón](#). En el [siglo II Galeno](#) también se refirió a la misma. En el XI, [Avicena](#) habla con clara precisión de esta afección en su famoso [Canon de la Medicina](#). [Tomás Willis](#) en [1679](#), hizo una [descripción](#) magistral de su sintomatología, refiriéndose además al sabor [dulce](#) de la [orina](#), y agregándole la denominación de mellitus (sabor a miel). En [1775 Dopson](#) identificó la presencia de [glucosa](#) en la orina. La primera observación [necróptica](#) en un diabético fue realizada por [Cawley](#) y publicada en el "[London Medical Journal](#)" en [1788](#). En la misma época el inglés [Rollo](#) consiguió mejorías clínicas notables con un régimen rico en [proteínas](#) y [grasas](#), y limitado en hidratos de carbono. Los primeros trabajos experimentales relacionados con el [metabolismo](#) de los [glúcidos](#) fueron realizados en [1848](#) por [Claude Bernard](#), quien descubrió el [glucógeno](#) hepático. Los trabajos clínicos y [anatomopatológicos](#) adquirieron gran importancia a fines de esta centuria, en manos de [Frederichs](#), [Cantani](#), [Naunyn](#), [Lanceraux](#), etc. y culminaron con las experiencias de [pancreatectomía](#) en el perro, realizadas por [Mering](#) y [Minkowski](#) en [1889](#). La búsqueda de la presunta [hormona](#) producida por las células descritas en el [páncreas](#), en [1869](#), por [Langerhans](#), se inició de inmediato,

culminando exitosamente su aislamiento en [1921](#) por los científicos canadienses [Banting](#) y [Best](#), quienes consiguieron [aislar](#) la [insulina](#) y demostrar su [efecto hipoglucemiante](#), este descubrimiento significó una de las más grandes conquistas médicas del [siglo XX](#), porque transformó el porvenir y la vida de los [diabéticos](#) y abrió amplios horizontes en el campo experimental y biológico para su estudio. En los años 40 Jambon y Loubatiere descubrieron el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, y entre 1955 y 1956 se inició una nueva etapa terapéutica, al introducirse los Antidiabéticos orales. El siguiente hito fue la dilucidación de la estructura de la insulina, realizada en 1954 por Frederick Sanger en la Universidad de Cambridge. En 1969 apareció la Glibenclamida. Los biólogos moleculares aislaban los genes responsables de la producción de pro insulina (Villa-Komaroff, 1978) y pronto la industria farmacéutica vislumbró la posibilidad de obtener insulina humana por clonación de genes en bacterias. Los esfuerzos hoy en día se dirigen hacia el desarrollo de cultivos autólogos de órganos. <sup>(2,3)</sup>

## **Pie diabético (PD)**

### **Historia del Pie Diabético**

Resulta oportuno señalar a Avicena (980-1037 d.c.), haber sido quien por primera vez relacionó la gangrena de las extremidades con la presencia de diabetes. No obstante, es después de 1921 con el descubrimiento de la insulina, que ganan en relevancia las complicaciones crónicas de la enfermedad al incrementarse la expectativa de vida de estos enfermos, correspondiendo a

Oakley (1956) el mérito de haber sido el primero en prestarle atención a la enfermedad arterial, neuropatía e infección. A su vez la historia de su tratamiento se remonta a las épocas previas al uso de antibióticos (década de 1930), cuando más del 80% de estos pacientes sufrían inevitablemente de amputaciones, al desarrollar lesiones en los pies, esta situación ha sido revertida y en la actualidad, el uso adecuado de antibióticos en casos de úlceras diabéticas infectadas, los procedimientos de cirugía vascular para mejorar la circulación y los cuidados generales del paciente con DM han permitido controlar la infección y mejorar la insuficiencia vascular periférica y las neuropatías del diabético<sup>(4,5)</sup>.

#### **Datos sobre el Pie diabético. Situación actual**

- Cada 30 segundos, en algún lugar del mundo, alguien pierde una extremidad debido a la diabetes <sup>(6,7)</sup>.
- Hasta un 70% de las amputaciones de extremidades inferiores a nivel mundial están relacionadas con la diabetes <sup>(8)</sup>.
- En los países desarrollados, hasta un 5% de las personas con diabetes poseen problemas del pie <sup>(2,6,7,8,9,10,11)</sup>. Constituyendo esta la causa más frecuente de ingreso hospitalario en estos pacientes.<sup>(11,12)</sup>
- En los países en vías de desarrollo, se calcula que los costos de la atención a estos enfermos pueden llegar a representar hasta un 40% del total de los recursos de salud disponibles. <sup>(13)</sup>

- La mayoría de las amputaciones comienza con una úlcera en el pie <sup>(14)</sup>. Una de cada seis personas con diabetes tendrá una úlcera a lo largo de su vida <sup>(15)</sup>.
- Se puede conseguir una importante reducción de las amputaciones mediante una buena atención sanitaria y unos cuidados personales basados en una buena información <sup>(16)</sup>.

En Cuba, en el Instituto de Angiología y Cirugía Vascular, el 20 % de los pacientes que ingresan, lo hacen por esta causa <sup>(9)</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos, han mostrado que la tasa de angiopatías diabéticas periféricas alcanza los 19,5 por cada 100 mil habitantes, mientras que el 46,2 % de los pacientes diabéticos padecen de arteriopatía periférica <sup>(10)</sup>, y se reporta que la tasa de pie diabético alcanza la cifra de 17,7 por cada 100 mil habitantes <sup>(12)</sup>.

El Pie diabético es una afección de elevada morbilidad, y por ende repercute negativamente en la calidad de vida de estos pacientes, como consecuencia de los ingresos reiterados, las estadías hospitalarias prolongadas y las temidas amputaciones <sup>(14)</sup>. La gangrena de las extremidades, es 53 veces más frecuente en hombres diabéticos y 71 en mujeres en relación con la población general <sup>(15)</sup>.

### **Amputación. Epidemiología**

El riesgo de que un enfermo diabético sufra una amputación menor y/o mayor en la extremidad inferior es muy elevado, en comparación con los no diabéticos, se ha considerado que el 70% de las amputaciones vasculares

ocurren en la población diabética <sup>(16)</sup>. Numerosas investigaciones aseveran que la incidencia acumulativa de amputaciones en la población a la que se diagnostica la DM antes de los 30 años y con una evolución de más de diez, supera el 5% en la tipo 1 y el 7% en la tipo 2<sup>(17)</sup>.

### **Definición del problema de investigación**

Según el **Consenso de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul**ar, se define el Pie Diabético (PD) como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce la lesión y/o ulceración del pie <sup>(5)</sup>.

La experiencia cubana en la atención del paciente portador de un PD, resulta integralmente poco conocida en la literatura médica universal, si bien es cierto que, en Revistas médicas nacionales y extranjeras, se han publicado artículos referentes a este tema, por lo tanto se considera que el desarrollo de un proyecto de creación científica, basado en investigaciones biomédicas que visualicen el trabajo realizado por el grupo provincial de Angiología y Cirugía Vascul ar de Matanzas, asociado a las búsquedas bibliográficas exhaustivas, y que tenga a su vez como indicador de éxito el desarrollo de una publicación internacional, contribuye al mejoramiento del estado del arte del manejo de esta complicación crónica de la Diabetes mellitus, lo cual es de utilidad para los centros de investigación, universidades y toda la comunidad médica en general.

### **Problema Científico**

¿Contribuyen la obra publicada El Pie Diabético y las investigaciones realizadas ulteriormente en el Servicio Provincial de Angiología y Cirugía Vascular de Matanzas a mejorar el conocimiento sobre el manejo de los pacientes diabéticos portadores de lesiones de los pies?

### **Justificación del problema**

El empleo de técnicas gerenciales para la identificación de problemas de salud por parte de los grupos Provinciales de Angiología y Cirugía Vascular, así como, las comunicaciones realizadas por Organismos de salud internacionales, han permitido ubicar el Pie diabético, dentro de las entidades prevalentes, que requieren y van a requerir nuestra atención en los próximos años.

Estas razones van a determinar, que las investigaciones de las lesiones que se producen en los pies del paciente diabético, denominadas Pie diabético, resultan un evento conveniente, si tenemos en cuenta la relevancia social de las mismas, plenamente demostrada a través de su magnitud, trascendencia, y gravedad, justificadas las 2 primeras, por su tendencia al incremento, consecutiva a un aumento de la prevalencia de la Diabetes mellitus, con una frecuencia elevada al afectar un porcentaje considerable de la población en edades productivas y en la temprana tercera edad, así como, la gravedad expresada en el peligro no solo para la viabilidad del miembro afecto, sino para la propia vida del paciente. Debemos esperar resultados beneficiosos en 2 sentidos: por un lado la comunidad médica aumentará el conocimiento relacionado con este Síndrome, que secundariamente determinará en el

paciente, un aumento de la calidad de la atención que se le brinda, situación esta que resulta determinante en su alcance social.

Su valor teórico, lo justifica el hecho, de que aún tiene muchos puntos por definir en aspectos trascendentales relacionados con el mismo, por ello resulta constante el esfuerzo de investigadores en el estudio de esta complicación degenerativa. Si bien en el mundo existen numerosos textos que abordan esta problemática con las pautas, teorías y conocimientos, resultado de investigaciones realizadas en las más diversas latitudes, la literatura médica nacional carecía de un libro, que reflejara datos de comportamiento de este proceso, así como los logros y resultados investigativos propios, aspectos tenidos en cuenta, y que al ser relacionado con el hecho, de que se publicaba en una Editorial científica de marcado prestigio y alcance a nivel mundial, con las implicaciones desde el punto de vista académico, social y político que este hecho supone, constituyeron argumentos que se consideran, una vez asociado al desarrollo de manera estable de una línea de investigación científica por parte del autor (culminada con la aprobación del tema de investigación por el CITMA, para el desarrollo del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas), determinan la ejecución de una serie de investigaciones que unidas a las necesarias revisiones bibliográficas, permiten caracterizar acertadamente este problema de investigación, y desarrollar un proyecto de creación científica sobre el tema en cuestión, con carácter de informe científico, teniendo como indicador de éxito del mismo su publicación internacional, para satisfacer la

necesidad de la Sociedad y el Grupo Nacional de Angiología y Cirugía Vascular de disponer de esta bibliografía.

### **Preguntas de investigación:**

1. ¿Cuáles son los elementos que componen la génesis, cuadro clínico, diagnóstico por complementarios y tratamiento de esta complicación crónica degenerativa de la Diabetes Mellitus?
2. ¿Qué diferencia existe entre la atención a los enfermos portadores de un Pie diabético que se brinda en el Servicio Provincial de Angiología de Matanzas, en relación con lo realizado en el resto del país e internacionalmente?
3. ¿Han ocurrido cambios en los elementos publicados en el Informe Científico, en comparación con los resultados de las investigaciones actuales, realizadas en el Servicio Provincial de Angiología de Matanzas sobre el tema?
4. ¿Cuál es el estado del arte del conocimiento sobre este Síndrome?

### **Idea de investigación.**

El desarrollo del proyecto de creación científica publicado como libro y denominado "El Pie diabético", visualiza el esfuerzo y el trabajo del autor y del grupo provincial de angiología de la provincia de Matanzas en el diagnóstico, tratamiento e investigaciones de los pacientes afectados por esta entidad nosológica.

### **OBJETIVOS**

1. Exponer los resultados obtenidos en el proyecto de creación científica El Pie diabético.
2. Actualizar los conocimientos relacionados con la entidad nosológica según hallazgos de la literatura nacional y extranjera.
3. Exponer los resultados de nuevas investigaciones propias realizadas sobre la afección.

### **Metodología**

La metodología seguida durante el desarrollo del texto el Pie diabético, consistió en el empleo epistemológico de los siguientes métodos teóricos de la investigación científica:

- EL ANÁLISIS Y LA SÍNTESIS.
- LA INDUCCIÓN Y LA DEDUCCIÓN.
- HISTÓRICO.
- EL MÉTODO DIALÉCTICO.

El **análisis** del problema científico se realizó a partir de la determinación de la relación que existe entre los elementos, que conforman dicho objeto como un todo y la **síntesis** sobre la base de los resultados previos al análisis, describiendo las relaciones y características generales entre los mismos.

La **inducción** por las conclusiones que se infieren a partir de una propiedad o relación que existe en uno de los elementos que conforman el objeto de estudio, generalizándose a todo el objeto, partiendo de hechos singulares se alcanzan proposiciones generales, que posibilitan la conformación empírica de

las hipótesis, por su parte la **deducción** se basó en generalizaciones a partir de las cuales se realizan demostraciones o inferencias particulares.

Lo **histórico**, para conocer la evolución y desarrollo del objeto de investigación, es necesario revelar su historia, las etapas principales de su desarrollo y las conexiones históricas fundamentales.

**Dialéctico**, nos permitió revelar sobre el problema de investigación, no solo las relaciones entre los componentes del sistema, sino aquellos elementos que son contradictorios entre sí y que, como consecuencia de esas contradicciones, se convierten en fuente de desarrollo del mismo, lo cual posibilita explicar los cambios cualitativos que se producen en el sistema, que afectan a su estructura.

Esta elección permitió presentar los resultados de un grupo de investigaciones realizadas, las cuales fueron comparadas con los resultados de la literatura nacional e internacional cuidadosamente revisadas.

La culminación de la presentación de la tesis doctoral, motivó la exposición de las investigaciones culminadas desde la fecha de publicación del libro hasta el momento actual, así como la revisión bibliográfica exhaustiva de los últimos años 2004, 2005, 2006 y el primer semestre del 2007.

**CAPÍTULO 1.- FUNDAMENTACIÓN DE LA PUBLICACIÓN EL PIE  
DIABÉTICO**

## Capítulo 1.- Fundamentación de la publicación **El PIE DIABÉTICO**

### **OBJETIVOS**

1. Exponer los resultados obtenidos en el proyecto de creación científica **El Pie diabético**.

### **Antecedentes del libro**

Se sitúan las primeras referencias de la publicación en el año 1999, cuando a solicitud de la presidencia de la Sociedad Cubana de Angiología y Cirugía Vasculares, y teniendo en cuenta la producción científica presentada por el autor sobre el tema, en eventos de carácter nacional e internacional, se procede en colaboración con el Departamento de Inteligencia Artificial del Centro Nacional de Robótica y Software (EICISOFT) a la creación de la multimedia **Análisis crítico del Pie diabético**, avalada como publicación electrónica por el Centro de computación aplicada a la medicina (CECAM), causando la misma una grata impresión en el mundo académico, al obtener el Premio Anual de la Salud del Consejo de Sociedades Científicas de Matanzas y de la Delegación Territorial del CITMA (Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente), siendo además utilizada posteriormente por el Grupo Nacional de la especialidad como obra de referencia, bibliografía básica, dentro de los cursos de Enfermedades Vasculares Periféricas dirigidos a Médicos y Licenciadas en Enfermería de la Atención Primaria de Salud (APS), (ver sitio [Infomed.sld.cu](http://Infomed.sld.cu)- cursos APS-).

En el año 2001 como resultado de un Proyecto de Colaboración que desarrollaba la provincia de Matanzas con Organizaciones no Gubernamentales Españolas (ONGs.), se gesta la idea de transformar la publicación electrónica en un libro de texto:

2002.- Se realiza el registro de propiedad intelectual de la Obra en el CENDA (Centro Nacional del Derecho de Autor).

2002.- Se contacta con la Editorial Elsevier España S.A.

2004.- Se culminan los trabajos de edición y publicación del Libro El Pie diabético, saliendo al mercado en Julio del 2004.

2005.-Obtiene mención en el Concurso Premio Anual de la Salud del Consejo Nacional de Sociedades Científicas de la Salud en la categoría Libro (ver anexo).

2007.-Designada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, obra de referencia para los investigadores principales del Ensayo Clínico fase III de la administración intralesional del Citoprot P en pacientes portadores de Pie Diabético y riesgo de amputación mayor.

### **Necesidad de la obra**

La creación científico literaria constituye uno de los grandes retos que debe asumir todo investigador, teniendo en cuenta, que debe intentarse en todo momento la publicación de los resultados de investigaciones científicas, y extender los conocimientos obtenidos durante el desarrollo de las mismas, a un amplio sector de la comunidad científica y asistencial.

En nuestro País el Síndrome del Pie diabético, constituye un importante problema de salud, resultando constante el esfuerzo de investigadores en el estudio de esta complicación degenerativa de la Diabetes Mellitus, fe de ello lo constituye el gran número de artículos científicos publicados en la red de Revistas Biomédicas nacionales e internacionales, a pesar de ello presenta muchos puntos por definir, en aspectos trascendentales relacionados con el mismo. En el mundo se han logrado numerosos textos que abordan esta problemática con las pautas, teorías y conocimientos, resultado de investigaciones realizadas en las más diversas latitudes, mientras que la literatura médica nacional, carecía de una publicación, que reflejara lo que realmente estaba ocurriendo en el territorio nacional exponiendo a su vez los logros y resultados investigativos, aspectos que constituyeron motivación y justificación para el desarrollo de la publicación científica, asociado al hecho, de que se publicaba en una Editorial de marcado prestigio y alcance a nivel mundial, evento con grandes implicaciones académicas, sociales y políticas. Solucionándose a su vez, una de las necesidades de la Sociedad y el Grupo Nacional de Angiología y Cirugía Vascul ar al poder disponer de esta bibliografía.

### **¿A quién va dirigida?**

Fundamentalmente destinada al primer eslabón en la atención del Pie diabético, encargado de su identificación y apropiada atención , el médico de la atención primaria , y a los Angiólogos y Cirujanos Vasculares quienes generalmente se

ocupan de esta entidad, desde la prevención hasta los inicios de la rehabilitación protésica, sin embargo, también es extensiva a otras ramas de las ciencias médicas tales como : Endocrinólogos, Internistas , Ortopédicos, Cirujanos generales, Fisiatras , Tecnólogos de salud , Estudiantes de Medicina, Enfermería etc.

Lo anteriormente expresado, nos permite considerar que se trata de una obra dirigida esencialmente al incremento del conocimiento del personal médico y paramédico, que en su labor diaria, pueden enfrentar a un paciente con esta complicación de la Diabetes, pero siempre desde la perspectiva del Cirujano Vascular, con el objetivo de disminuir la frecuencia de amputaciones derivadas de este proceso.

Se destacan entre las características de la obra las siguientes:

1. Encuadernación: Carátula dura.
2. Páginas: 138.
3. A colores.
4. Capítulos: 4.
5. Algoritmos diagnósticos y terapéuticos realizados: 13.
6. Fotografías de casos clínicos: 21.
7. Investigaciones culminadas: 6.

#### **Metodología seguida para el desarrollo de la publicación**

- El empleo de los métodos teóricos de la investigación científica, en la elaboración del informe científico, permitió presentar los resultados de

investigaciones, con diseños no experimentales, longitudinales (de tendencia), y explicativo observacional, las cuales citamos a continuación:

1.- Comportamiento de las amputaciones por Pie diabético. Provincia de Matanzas. 1989-1999.- Investigación donde se determinó mediante el empleo de las series cronológicas las tendencias del Pie diabético en general y sus variedades neuroinfecciosas e isquémicas (según clasificación de MacCook) en particular, ulteriormente a través de un estudio explicativo observacional, la identificamos los factores de riesgo que determinan la aparición del Pie diabético sobre la base de la observación.

Estudios transversales descriptivos, debiendo citarse los siguientes:

2.- Prevalencia del Mal perforante plantar en un área de salud.- Tesis de terminación de residencia tutorada, en la cual se establece a través de la descripción, el comportamiento epidemiológico de la afección, así como la utilidad del interrogatorio y examen clínico neurológico para el diagnóstico y determinación del riesgo en estos enfermos.

3.- Factores Hemorreológicos relacionados con Diabetes Mellitus.- Informe preliminar, donde son discutidos los resultados obtenidos con pacientes portadores de Pie Diabético Isquémico, identificándose la presencia de un Síndrome de Hiperviscosidad coexistente con las lesiones isquémicas.

4.- Simpatectomía Lumbar en Las Arteriopatías Diabéticas.- Determinándose en ella, los resultados de aplicación de este procedimiento y actualizando los criterios de indicación del mismo.

5.- Profundaplastia como alternativa de revascularización en el Diabético.- Describiéndose los resultados en la utilización de este procedimiento, para de acuerdo a ello establecer las indicaciones pertinentes.

Empleo de métodos de investigación social cuantitativos, a través de la realización de entrevistas individuales estandarizadas, para la investigación.

6.- Aspectos psicológicos del paciente amputado.- Donde se obtuvieron, resultados trascendentes en toda la problemática relacionada con el manejo y reacción psicológica del paciente que será sometido a una amputación mayor.

### **Aportes y contenido esencial de cada capítulo**

Una vez justificada la necesidad de la obra, y atendiendo al hecho de que para una mejor comprensión la misma se dividió en capítulos, se procede a realizar un análisis más detallado de su contenido.

En el **Capítulo 1.- Generalidades del Pie Diabético**, se estableció la Definición y fueron instituidos los 4 elementos que determinan la Importancia del tema.

Se efectuó un análisis sobre la Epidemiología del Síndrome, donde se expuso, los resultados de la investigación denominada: COMPORTAMIENTO DE LAS AMPUTACIONES POR PIE DIABETICO. SERVICIO PROVINCIAL DE MATANZAS. 1989-1999 <sup>(11)</sup>,

El epígrafe denominado clasificación consistió en una crítica a las de mayor utilización en la literatura, partiendo del presupuesto inicial de que aún no se dispone de la ideal, lo cual se constata, por el número creciente de ellas, que son incorporadas cada día por los diferentes grupos de trabajo, discutiéndose la de WILLIAMS <sup>(22)</sup>, la fisiopatológica de EDMONDS, GIBSONS Y ELIOPOULUS <sup>(23)</sup>, NOTTINGHAM<sup>(24)</sup> MACCOOK <sup>(25)</sup>, WAGNER <sup>(26)</sup>, y se consideraron nuevas clasificaciones tales como la HEMODINÁMICA, y la realizada de acuerdo a LA EXTENSIÓN DE LA LESIÓN <sup>(30,31)</sup>.

Se analizó la Etiopatogenia, y se expuso de manera didáctica los factores involucrados en la génesis de este Síndrome, para ello se utilizaron los criterios del Consenso internacional sobre Pie diabético y el de la SEACV <sup>(5,14)</sup> en los cuales se reconocen:

- FACTORES PREDISPONENTES.
  1. Factor básico o inicial.
  2. Factores primarios (Macroangiopatía, Microangiopatía y Neuropatía).
  3. Factores Secundarios (Hematológicos, Inmunológicos, Dermatológicos y Osteoarticulares).
- FACTORES DESENCADENANTES.
- FACTORES AGRAVANTES (Neuropatía, Isquemia e Infección). <sup>(5,14,32)</sup>.

En el **Capítulo 2.- Cuadro Clínico**, se realizó una amplia exposición sobre el Cuadro Clínico, utilizando la clasificación etiopatogénica de MacCook <sup>(25)</sup>,

comparando las manifestaciones clínicas de las variedades neuroinfecciosas y/o isquémicas, diferenciándolas a través de:

- ✓ Presencia de pulsos arteriales periféricos.
- ✓ Temperatura del Pie.
- ✓ Síntomas neurológicos presentes.
- ✓ Resultados de la evaluación hemodinámica.
- ✓ Formas de presentación clínica.
- ✓ Evolución patogénica (factores predisponentes, desencadenantes y agravantes).
- ✓ Hallazgos arteriográficos.
- ✓ Rayos x simple.
- ✓ Destino final del miembro expresado a través de las tasas de amputaciones globales, mayor y/o menor.

Esta descripción, se determinó por los resultados de la investigación ya comentada, COMPORTAMIENTO DE LAS AMPUTACIONES POR PIE DIABÉTICO. SERVICIO PROVINCIAL DE MATANZAS. 1989-1999<sup>(11)</sup>,

Se presentaron los elementos más sobresalientes de la forma clínica Mal perforante plantar (MPP), estableciéndose la definición, primeras citas al respecto, anatomía patológica, variantes fisiopatológicas, y fundamentación biomecánica<sup>(33,34)</sup>.

Se presentaron los resultados del estudio Prevalencia del Mal perforante plantar en un área de salud, tesis de residencia tutorada en el año 1997.

Se continuó el cuadro clínico con el rescate de la clasificación trifásica realizada por Dejjerine en 1914, vigente casi un siglo después, en la misma se incluyeron los 5 elementos que tipifican la úlcera neurotrófica. (35,36,37,39,40,41).

Se define el Absceso del Pie diabético, determinándose, las peculiaridades que lo hacen resistente frente a la Antibióticoterapia, siendo descrito el cuadro clínico, evolución, así como las características del absceso plantar, en función de la evidencia clínica obtenida en la atención de estos enfermos. (42)

En las Celulitis y/o Flemón difuso se consideraron la definición, cuadro clínico y diagnóstico positivo, unido a los necesarios comentarios relacionados con el diagnóstico radiográfico de la afección (43 y 44).

Se incluyó la Osteoartropatía de Charcot, en las formas clínicas de presentación del Pie diabético neuroinfeccioso., exponiéndose además, la Clasificación de los 4 estados clínicos de EICHENHOLTZ y los 5 grupos de lesiones articulares. (45,46,47).

Se consideraron las formas clínicas de presentación del Pie diabético isquémico, comenzando por la Gangrena Isquémica, de la cual se reflexionó en relación con la definición y cuadro clínico (48,49,50,51,52,53).

En relación con la Úlcera Isquémica, se estableció su definición y cuadro clínico. (51,52)

Se culminó, con un epítome comentado de todos los elementos necesarios para realizar el diagnóstico clínico del Pie diabético, apoyándose en la exploración neurológica de las extremidades inferiores, así como, las acciones para la exploración arterial.

En el Capítulo 3, **Exámenes complementarios** se citaron las evaluaciones que han sido referidas como de utilidad para completar el diagnóstico del Pie diabético, las cuales se agruparon didácticamente en dos grandes conjuntos:

1. Imprescindibles.
2. De evaluación integral.

Refiriéndose a los exámenes, según tipo de laboratorio, y considerando imprescindibles: el laboratorio clínico, bacteriológico y las exploraciones de imagen.

Por su parte la Evaluación integral, incluye otros exámenes de Laboratorio clínico, Hemodinámica, exploraciones de imagen entre otros.

En el **CAPITULO 4.- Tratamiento**, se organizó didácticamente el tratamiento del Pie diabético, en 8 pilares:

- ✓ Profilaxis.
- ✓ Control endocrino metabólico.
- ✓ Tratamiento de la Angiopatía diabética.
- ✓ Antibióticoterapia.
- ✓ Tratamiento local.
- ✓ Procedimientos de practipedia.

✓ Podología.

✓ Amputaciones.

Se citaron en la profilaxis, recomendaciones universalmente aceptadas para la prevención de las lesiones del Pie del diabético, argumentando la necesidad de que las actividades que se realicen para evitar las amputaciones, no sean sólo un esfuerzo individual del paciente y/o del personal médico y paramédico, sino que en ellas deberán participar activamente toda la sociedad.

Se realizó un análisis del Control endocrino metabólico, el cual contiene los principios del tratamiento del Síndrome diabético (DIETA, EDUCACIÓN SANITARIA, ANTIDIABÉTICOS ORALES, INSULINOTERAPIA Y EJERCICIOS), lográndose plasmar en él, lo más actualizado existente en el mercado español hasta diciembre del año 2002 , fecha de entrega del manuscrito a la Editorial.

En la presentación del Tratamiento de la Angiopatía Diabética, se incluyó el tratamiento de las Vasculopatías (micro y macroangiopatía), y se efectuó una descripción innovadora para el caso de la Microangiopatía, al haber utilizado los denominados factores reológicos de la sangre, para organizar el tratamiento de este factor patogénico primario del Pie diabético.

En relación con la Macroangiopatía Diabética, se establecieron una serie de pautas, entre los cuales citamos:

1. Disminuir la demanda sanguínea.

- a) Evitar la aplicación de calor local.

- b) Luchar contra la infección.
  - Antibióticoterapia.
  - Tratamiento antimicótico.
  - Desbridamiento amplio.
  - Amputaciones menores.
- 2. Estimular la circulación colateral.
  - a) Ergoterapia.
  - b) Simpatectomía lumbar.
- 3. Aumentar la perfusión distal.
  - a) Tratamiento farmacológico.
  - b) Procedimientos por catéter.
  - c) Reapertura de la luz.
- 4. Tratamiento hematológico.
  - a) Antiagregantes plaquetarios.
  - b) Anticoagulantes orales.
  - c) Fibrinolíticos.

Realizándose la presentación de la investigación **Simpatectomía lumbar en las arteriopatías diabéticas.**

Se establecieron los criterios de indicación aceptados para los procedimientos por Catéter, discutiéndose los procedimientos quirúrgicos utilizados para la reapertura de la luz y mostrándose los resultados del estudio denominado **La**

## **Profundoplastia como alternativa de Revascularización en el paciente Diabético. A propósito de 32 casos.**

Se establecieron algunas pautas para lograr la óptima utilización de la Antibióticoterapia como pilar terapéutico.

Se identificaron en el tratamiento local, los múltiples factores que influyen en la cicatrización de las lesiones del Pie diabético, y se reflexiona sobre los requisitos para obtener el cicatrizante ideal; presentándose los criterios de selección de la terapéutica tópica en dependencia del tipo de Pie diabético, de las formas anatómo-clínicas de lesión del Pie y del estado de los tejidos vecinos.

Se instituyó en los Procedimientos de Practipedia, las categorías de riesgo del Pie diabético, así como el calzado recomendado según estas, y las características que debe poseer el mismo.

Se establecieron criterios y recomendaciones en relación con la actividad Podológica, en la atención del paciente portador de un Pie diabético.

Se consideraron las Amputaciones como el 8<sup>vo</sup>. Pilar terapéutico, estableciéndose que las mismas deberán ser realizadas cuando han fracasado las opciones precedentes o cuando de inicio estemos frente a un caso extremo, en el cual no es posible solucionar el déficit circulatorio o la infección y aparezcan signos de necrosis tisular .

Se define el término, presentándose las diferentes clasificaciones existentes, e incorporando una denominada de acuerdo al momento en que se realiza

(Amputación primaria y/o secundaria), exponiéndose las principales indicaciones que se han establecido en el Servicio Provincial de Angiología de Matanzas para realizar amputaciones abiertas.

Se consideraron los diferentes criterios para decidir el nivel de amputación:

Viéndose enriquecido su desarrollo, con los resultados de la investigación denominada **Aspectos psicológicos del paciente amputado**.

Se consideraron diferentes principios quirúrgicos, que deberán ser observados en la realización de las diferentes amputaciones mayores (infracondílea y supracondílea) y menores (digital, transmetatarsiana y de Syme).

Se definió el muñón de amputación y se citaron las complicaciones más frecuentes detectadas a nivel del mismo.

Se establecieron criterios de rehabilitación protésica y contraindicaciones para el uso de la misma.

## **CAPÍTULO 2.- EVOLUCIÓN DE CONCEPTOS**

**Capítulo 2.- Evolución de Conceptos**

## OBJETIVOS:

1. Actualizar los conocimientos relacionados con la entidad nosológica según hallazgos de la literatura nacional y extranjera.
2. Exponer los resultados de nuevas investigaciones propias realizadas sobre la afección.

## Desarrollo

Se mantienen los criterios del autor en relación con la Definición, considerándose en la actualidad su carácter sindrómico. (31,42,54,55,56)

Se exponen nuevos elementos sobre la Epidemiología del Pie diabético, los cuales fueron establecidos en investigación denominada: **Algunos indicadores lesionales en el pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del Diabético** (57), realizada en el Servicio Provincial de Angiología y Cirugía Vasculard de Matanzas, con una muestra de 719 pacientes diabéticos portadores de lesiones neuroinfecciosas de sus pies (según clasificación de MacCook), entre enero de 1999 y diciembre del 2003, incluyendo ambos, se estudian un grupo de variables independientes (extensión de la lesión, deformidad podálica, ausencia de pulsos arteriales periféricos, cirugía previa del pie, tipo de cirugía previa, y presencia y severidad de la infección), denominadas en su conjunto y con fines didácticos Indicadores lesionales, estableciéndose su relación con la variable dependiente Amputación mayor, mediante el procedimiento estadístico apropiado y con la utilización de la técnica de Regresión logística; se determinó asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la extensión de la lesión,

con un odds ratio ajustado para la pérdida de la extremidad (O.R.) de 21,7 para una lesión tipo III, mientras que en la IV, ascendía hasta 45,3 <sup>(57)</sup>, resaltando el hecho, de que es la magnitud de la afectación tisular quien determina el nivel de amputación , por lo que a los criterios clásicamente establecidos, siempre deberá sumarse como el más importante el quirúrgico, determinado por la misma <sup>(58,59,60,61)</sup>. Similares hallazgos se observaron en relación con la presencia de deformidades podálicas donde el O.R. fue de 1,38 para aquellos pacientes con ausencia de la misma <sup>(57)</sup>, en la interpretación de este resultado, se ha considerado un solo elemento consistente para justificarlo, el cual está basado en el pobre desarrollo en estos pacientes de una actividad profiláctica desde el punto de vista Podiátrico y de descompresión plantar (Practipédica), que permita la identificación precoz de las lesiones <sup>(62,63,64,65,66,67)</sup>. Durante la evaluación de los pulsos arteriales periféricos <sup>(57)</sup>, se determinó que el O.R. era de 3,12 en caso de ausencia de Pedio y Tibial posterior, ascendiendo a 7,03 en Poplítea y 22,6 para la Femoral <sup>(17,48,68)</sup>, resaltando la participación de este factor primario en la etiopatogénesis de la afección; el análisis del antecedente de Cirugía <sup>(57)</sup>, evidenció un odds ratio ascendente a 4,42, y según tipo de intervención tenemos 1,5 para la desarticulación de 2 dedos, 2,1 otras cirugías y 7,7 en caso de amputación transmetatarsiana <sup>(57)</sup> <sup>(48,49,69,70)</sup>. La infección (presencia y severidad- según clasificación modificada de Gibbson y Eliopoulus) <sup>(57)</sup>, exhibió un O.R. de 15,4 y 1,2 para la severa y moderada respectivamente <sup>(71,72,73,74,75,76,77)</sup>.

Se han establecido a su vez, otros elementos a través de un artículo denominado: **Comportamiento de la Diabetes Mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del Diabético** <sup>(78)</sup>, en este estudio, a la muestra citada previamente de 719 pacientes Diabéticos con lesiones neuroinfecciosas ingresados en el Servicio Provincial de Angiología de Matanzas entre enero de 1999 y diciembre del 2003, se le realiza un análisis del Comportamiento de la Diabetes Mellitus y su rol pronóstico mediante las variables independientes (tipo de diabetes mellitus, tiempo de evolución, tratamiento previo y glucemia al ingreso), relacionándolas con la variable dependiente (Amputación mayor), se realiza el apropiado análisis estadístico utilizando las técnicas de Regresión logística con un nivel de significación estadística ( $p < 0,05$ ); y se obtuvieron trascendentales hallazgos, al considerar que existe una asociación de riesgo con el tipo 2 obeso <sup>(78)</sup>, con un odds ratio de 2,6 <sup>(79,80)</sup>, no relacionándose con el tiempo de evolución de la enfermedad <sup>(78)</sup>, hecho que difiere con los hallazgos de investigaciones citadas en la Epidemiología de la obra, donde se relaciona el Tiempo de evolución de la enfermedad como un factor de riesgo en la aparición del Pie Diabético, se considera que esta peculiaridad, está en relación directa con la preponderancia de la infección, al constituir la misma un determinante principal, para este caso específico de lesiones, hecho que quizás puede llevarnos a reformular los factores primarios de la etiopatogenia para el caso de la variedad neuroinfecciosa <sup>(81)</sup>. En relación con el tratamiento previo <sup>(78)</sup>, se establecieron

diferencias estadísticamente significativas para el debut de la Diabetes Mellitus, siendo el O.R. 12,5 veces superior en relación con el resto de la población diabética, lo cual debe estar determinado por la pobre educación diabetológica que acompaña a estos enfermos <sup>(82)</sup>. Las cifras de glucemia al ingreso <sup>(78)</sup>, demostraron un O.R. de 1,3 para los valores entre 15,5-20 mmol./l, aumentando hasta 5,0, cuando son mayores de 20 mmol./l, lo cual se justifica en el hecho de que el evento inicial para el desarrollo de todas las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus es precisamente la Hiperglucemia <sup>(81)</sup>.

En las 2 investigaciones precedentes, se aportaron importantes elementos para determinar el pronóstico de la lesión neuroinfecciosa; deliberando que los factores pronósticos, son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente, estas razones permiten afirmar que depende tanto de la historia natural de la enfermedad (evolución sin intervención médica) como de su curso clínico (evolución de la enfermedad que se encuentra bajo atención médica). La variable final como elemento de interés para ambos estudios por lo tanto fue: destino final del miembro, considerado en términos de realización o no de una amputación mayor.

Sobre la clasificación del Pie diabético, aún persiste la polémica <sup>(83)</sup>. Diversos investigadores, han expresado en la actualidad que los criterios determinantes para su evaluación están determinados por: la objetividad, versatilidad, validez y fiabilidad<sup>(84)</sup>; sobre la clasificación de Wagner se comenta que constituye la

más utilizada para describir la historia natural del Pie diabético, y un punto de referencia obligatoria en todas las publicaciones de carácter internacional y/o diseño de ensayos clínicos<sup>(83,84,85)</sup>, sin embargo, las investigaciones actuales le están restando validez y fiabilidad, por lo que su sitio para el caso de los diseños de Ensayos clínicos, intenta ser ocupado por el sistema de clasificación de la Universidad de Texas<sup>(56)</sup>, el cual reconoce 4 grados y 4 estados.

Se incorporan los resultados del estudio: Propuesta de una clasificación anatomo-topográfica del Pie diabético <sup>(85)</sup>, donde se determina la pertinencia de clasificar el Pie diabético en función de parámetros anatómicos y/o topográficos, y relacionarla posteriormente con el pronóstico del mismo, en un estudio correlacional que incluye 2 variables.

1.- Destino final del miembro (variable dependiente).

2.-Topografía de la lesión (variable independiente).

Para ello diseñamos una investigación explicativa observacional (analítica), de corte prospectivo, con el objetivo de establecer inferencia causal entre la Topografía de la lesión (marcador pronóstico), y el destino final del miembro. La muestra estuvo constituida por 1137 pacientes ingresados en el Servicio Provincial de Angiología y Cirugía Vascul ar de Matanzas entre enero de 1999 y diciembre del 2003, con el Diagnóstico de Pie Diabético en cualquiera de sus variantes neuroinfecciosa y/o isquémicas (según clasificación de MacCook). Se utilizó para el procesamiento estadístico el test de independencia y

homogeneidad (Chi cuadrado) con un nivel de significación estadística menor de un 95% ( $P < 0.05$ ).

### **Clasificación anatómo-topográfica del Pie Diabético**

- Segmento anterior (artrós).
- Segmento medio anterior (Metatarso).
  - a. Centrales (2do al 4to metatarsiano).
  - b. Laterales (tibio-peroneas) 5to. metatarsiano.
  - c. Mediales (Tibiales) 1er. Metatarsiano.
- Segmento medio posterior (Tarso).
- Segmento posterior (Calcáneo).
- Lesiones combinadas.

Este estudio permitió arribar a las siguientes conclusiones:

1ero.-Existe una evidente asociación entre la topografía de las lesiones y su pronóstico (ver tabla 1), independientemente de los elementos que constituyan sus determinantes principales desde el punto de vista patogénico – entiéndase Neuropatía, Vasculopatía y/o Infección-.

2do.-El apropiado conocimiento de la anatomía clínica y radiológica del pie, resulta vital para el apropiado establecimiento de la misma.

3ero.-Las lesiones que exhiben un comportamiento más agresivo en relación con la viabilidad del miembro son aquellas que combinan 2 ó más sectores

anatómicos, pudiendo ser necesario la amputación mayor, en cerca de un 82% de los casos.

4to.-La presencia de lesiones del segmento posterior (calcáneo) y medio posterior (tarso), suelen resultar de pronóstico extremadamente reservado también, con amputaciones mayores en un 80% y 74% de los pacientes respectivamente.

5to.- Las afectaciones del segmento anterior (artritis), generalmente conducen a amputaciones menores 71% de los casos, mientras que en las lesiones del segmento medio anterior a pesar de que con frecuencia reciben como tratamiento una amputación menor en el 48.6%, resultan no amputados en el 41.8%.

6to.- Con la introducción de la misma, disponemos de una nueva herramienta de clasificación, para realizar la estratificación topográfica de las lesiones del Pie de los pacientes diabéticos, la cual pudiera complementar las existentes hasta el momento, siendo necesario investigaciones ulteriores para consolidar y extender su uso <sup>(85)</sup>.

Se ha considerado por numerosos autores que para hablar de un sistema de clasificación ideal, debe pensarse en un idioma sencillo, lenguaje que pueda ser dominado por la comunidad de médicos, y a su vez permita, establecer diagnósticos, guiar la terapia y finalmente predecir el resultado, dando respuesta a las tres interrogantes del médico clínico contemporáneo diagnosticar, tratar y emitir un pronóstico. Basados en esta argumentación

seguimos sin obtener aún la clasificación que de respuesta a las interrogantes señaladas, elemento que resulta limitante a la hora de seleccionar preferencias dentro de las existentes.

La reflexión anterior motiva la siguiente pregunta ¿Cuál sería la clasificación preferida?. En el texto sencillamente se establecen ventajas y desventajas del uso de cada una de ellas, hoy consideramos que la clasificación más relevante estará en dependencia del objetivo que perseguimos lograr:

- Para establecer de forma rápida la conducta a seguir .- damos preferencia a la de MacCook <sup>(25)</sup>
- Evaluamos abordajes más integrales en la gradación de las lesiones.- Utilizamos el sistema de clasificación de la Universidad de Texas para el Pie diabético de 1998<sup>(86)</sup>.
- Determinamos riesgo quirúrgico.- establecemos clasificación de Armstrong de riesgo quirúrgico creciente <sup>(70)</sup>.
- Consideramos el estado vascular.- clasificación Hemodinámica <sup>(29)</sup>.
- Intentamos determinar topografía .- clasificación anatomotopográfica <sup>(85)</sup>.
- Para Ensayos clínicos de nuevos productos de cicatrización clasificación de Wagner<sup>(95)</sup> y/o sistema de clasificación de las úlceras del Pie diabético de la Universidad de Texas de 1996 <sup>(86)</sup>

La etiopatogenia de las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus, continúa siendo extremadamente controversial, al respecto, se han señalado

que los elementos que dominan el panorama actual para justificar las mismas están constituidas por:

### **Insulinorresistencia**

A pesar de haberse abordado este tema en el texto, consideramos necesario por la trascendencia que se le señala en la explicación de la génesis de la enfermedad vascular oclusiva del paciente diabético, realizar algunos comentarios en relación con ella

### **Definición Insulinorresistencia (IR)/ Hiperinsulinemia**

Es un estado en el cual la insulina producida no logra una respuesta adecuada <sup>(5)</sup>, en otras palabras es una disminución de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina. Quizás debe quedar muy claro que:

- 1) El fenómeno de IR como rasgo genético se expresa fundamentalmente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo; determinando la disminución del depósito de glucosa mediado por insulina en el músculo, y por la exagerada lipólisis del tejido adiposo, con el subsiguiente exceso de ácidos grasos libres circulantes.
- 2) En general, los otros tejidos permanecen insulinosensibles y es el efecto del hiperinsulinismo compensador lo que cambia su comportamiento, generando respuestas suprafisiológicas que configuran las características del síndrome <sup>(7)</sup>.

### **Fisiopatología de la arteriosclerosis e IR**

La insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensadora se asocian con una variedad de anormalidades, las cuales citamos a continuación:

- ✓ Aumenta la reabsorción de sodio.
- ✓ Altera el tono simpático.
- ✓ Estimula la síntesis de endotelinas.
- ✓ Estimula la adhesión plaquetaria.
- ✓ Estimula la Lipasa hepática.
- ✓ Favorece el incremento de LDL pequeñas y densas.
- ✓ Estimula factores de crecimiento y proliferación celular <sup>(16)</sup>.

**Las lipoproteínas** que se asocian con incremento del riesgo de arteriosclerosis son la elevación de las LDL, la disminución del HDL-colesterol, elevación de la lipoproteína A y la hipertrigliceridemia (Fenotipo ateromatoso).

**La hipertensión** causa engrosamiento, tanto de la íntima como de la capa media, contribuyendo a la arteriosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina.

La **hiperglucemia** es la causante de las complicaciones microvasculares de la diabetes a través de los productos finales de glucosilación, que provocan formación de radicales libres de oxígeno cuando reaccionan con el oxígeno

molecular. También estos productos podrían favorecer la arteriosclerosis (complicación macrovascular) <sup>(22)</sup>.

Por otro lado, **el estado inflamatorio asociado**, también tiene importantes repercusiones en cuanto a la aterosclerosis. En los últimos años se ha estudiado la implicación de mecanismos inflamatorios en la aterosclerosis. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con la inflamación crónica evento que favorecería estados protrombóticos y efectos vasculares nocivos, como modificaciones de la hemorreología, incremento de radicales súper óxido, aumento de la mieloperoxidasa y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de LDL y HDL. La evidencia de que los valores de proteína C reactiva (PCR) son un predictor de arteriosclerosis potente también confirma esta relación. Este marcador de la respuesta inflamatoria se relaciona con otros (IL-6, IL-1 y TNF-  $\alpha$ ). Algunas de estas citocinas son producidas por adipocitos y se encuentran elevadas en individuos obesos <sup>(43)</sup>.

Finalmente, **el endotelio arterial** que regula el tono muscular y constituye una barrera permeable a los componentes sanguíneos actúa como transductor en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis. Tanto en la Diabetes Mellitus como en los individuos con aumento de Ácidos Grasos Libres, la disfunción endotelial se ha documentado desde hace años. Sin embargo, la relación de la IR o la hipertrigliceridemia basal con la disfunción endotelial es controvertida, ya que

sólo se ha demostrado en adultos jóvenes sanos. Por todo lo anterior podemos concluir que la resistencia a la insulina es un estado proaterogénico <sup>(14)</sup>,

### **Adiponectina.** Un nuevo marcador líder en el Síndrome Metabólico

El tejido adiposo produce una serie de sustancias bioactivas reconocidas colectivamente como adipocitoquinas, la adiponectina es una de ellas que circula abundantemente en el plasma y ejerce efectos muy netos anti-aterogénicos y anti-diabéticos. Sus concentraciones están disminuidas en la obesidad visceral omental. Una serie de trabajos y estudios clínicos y experimentales realizados en los últimos años sugieren que la Adiponectina es o puede ser el marcador más importante del Síndrome Metabólico, la misma tiene a su vez 2 características interesantes:

1. Su secreción plasmática cae bajo la acumulación de grasa en contraste con el Inhibidor del activador del Plasminógeno
2. La proteína se une al colágeno tipo I, III y V, los cuales están presentes en la íntima subendotelial y se acumula en las paredes de los vasos lesionados. Esta es la razón por la cual se denominó Adiponectina <sup>(39)</sup>.

La administración de Adiponectina suprime:

1. La adhesión molecular en las células endoteliales inducidas por la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa)

2. La proliferación de las células de músculo liso inducida por los factores de crecimiento
3. La transformación de los macrófagos en células espumosas (Foam cell) ( por la inhibición de la expresión de los receptores de barrido)
4. También posee un rol anti-inflamatorio
5. Aumentan la producción de Oxido Nítrico

En el Síndrome Metabólico se produce una desregulación de la síntesis de adipocitoquinas, específicamente con Hipo-Adiponectinemia, que sumado al acumulo de otros factores de riesgo cardiovasculares acelera la arteriosclerosis

(93).

### **Disfunción endotelial (DE)**

Hasta hace algunas décadas, el endotelio que recubre internamente los vasos sanguíneos era visto como una capa de células que sólo cumplía labores de revestimiento. En los últimos veinte años, la investigación ha revelado que posee una extraordinaria variedad de funciones, sobre el control del tono arterial, la coagulación, la fibrinólisis, y el crecimiento vascular<sup>1</sup>. Recientemente, la alteración de dichas funciones o "disfunción endotelial" ha sido implicada como un evento clave en la patogenia de la aterosclerosis, la vasoconstricción coronaria y la isquemia miocárdica (14,18).

Disfunción Endotelial: ¿Marcador o Mediador?

La disfunción endotelial está caracterizada por un desbalance en los factores de relajación y contracción derivados del endotelio. Puede ser la causa o la consecuencia de enfermedades vasculares y es conocido medianamente como marcador de factores de riesgo cardiovascular. Es interesante que la disfunción endotelial preceda las alteraciones en la estructura vascular, indicando un rol protector de endotelio intacto funcionalmente. Mientras que algunos vasos son particularmente propensos a desarrollar disfunción endotelial y aterosclerosis (arterias coronarias epicárdicas, arterias grandes, tales como la aorta o la arteria ilíaca), otros parecen ser protectores (tales como, la arteria mamaria interna, la arteria braquial) <sup>(23)</sup>.

Múltiples mecanismos han sido invocados en la génesis de la DE. Se ha reportado una pérdida de la actividad de la sintetasa del Óxido Nítrico dependiente del endotelio como resultado del envejecimiento. La insulinoresistencia también se ha señalado como causa a través de productos metabólicos derivados del tejido graso, hormonas y citoquinas; dentro de ellas la grelina, la GH, la leptina y la adiponectina. En la diabetes mellitus los niveles de glucosa elevados modifican la función de la proteincinasa C al activar sistemas enzimáticos oxidativos que deterioran la síntesis de óxido nítrico (ON); se pueden involucrar además la síntesis incrementada de endotelina y la interferencia en el camino de la L-Arginina hacia el ON, así como, la disfunción vascular que parece estar mediada in vivo por el factor de crecimiento endotelial vascular. La disfunción endotelial es un marcador temprano de la enfermedad

arterioesclerótica, y su detección nos permite determinar cuáles pacientes son potenciales sujetos de tratamiento para revertir la progresión del padecimiento vascular. Dado que el paciente diabético es un paciente con alta prevalencia de complicaciones arterioscleróticas, la detección de éste fenómeno en el mismo, es de capital importancia <sup>(51,52,89,111)</sup>.

## **NUEVAS HIPÓTESIS EN LA PATOGENIA DE LA NEUROPATIA DIABÉTICA**

La etiología de la Neuropatía Diabética continúa siendo desconocida. Múltiples preguntas relacionadas con su etiopatogenia permanecen irresueltas. No está claro por qué, en la mayoría de los casos de neuropatía, los síntomas sensoriales prevalecen por encima de las señales de deterioro motor, puesto que estos axones inervan las mismas áreas dístales del cuerpo humano. Además, ninguno de estos mecanismos es capaz de explicar la gran variedad de presentaciones clínicas de la misma, ni responde a la pregunta de por qué algunos pacientes diabéticos viven sin cualquier síntoma de neuropatía durante largos años <sup>(33,36)</sup>.

En nuestros días, intenta ser explicada por el aumento del estrés oxidativo consecutivo al incremento de los productos terminales de la glicosilación avanzada de las proteínas (AGEs) , el aumento de la vía del sorbitol con la disminución de la actividad de la enzima Adeníntrifosfatasa(ATPasa) de la Bomba de Sodio y Potasio, así como la reducción de la Carnitina libre y el

mioinositol, la disfunción del endotelio vascular, con disminución del óxido nítrico y aumento de la homocisteína, defectos en los mecanismos de reparación, con niveles reducidos de agentes neurotróficos, tales como factor de crecimiento derivado del nervio y factor de crecimiento de tipo insulínico <sup>(37)</sup>.

## Otras Hipótesis metabólicas relacionadas con la Hiperglucemia

### 1. Teoría del estrés oxidativo

Las enzimas antioxidantes están reducidas en los nervios periféricos, pero sobre todo en los pacientes diabéticos. El hecho de que la peroxidación de los lípidos cause neuropatía, se apoya en la evidencia del desarrollo de la misma, al causar en los nervios normales deficiencias de alfa-tocoferol, con el consiguiente déficit de la conducción en nervios diabéticos relacionados con este insulto. El estrés oxidativo parece ser principalmente debido a los procesos de isquemia y auto-oxidación del nervio, causados por la hiperglucemia. Los indicadores del estrés oxidativo incluyen un aumento en el nervio, raíz dorsal, y ganglios simpático de hidroperóxidos de lípidos, así como una disminución del glutatión reducido <sup>(38)</sup>.

Se considera que la peroxidación lipídica, causa mutaciones del ADN mitocondrial que aumentan las especies de oxígeno reducido, causando daño extenso a la función de la cadena respiratoria mitocondrial y produciendo la neuropatía sensorial <sup>(33)</sup>.

## 2. Hipótesis del metabolismo de la L-carnitina

La administración de Acetil L- carnitina a ratas diabéticas normaliza la actividad de la ATPasa de la bomba de Sodio y Potasio y la velocidad de conducción motora del nervio, lo que sugiere que una alteración en el metabolismo de la carnitina podría desempeñar un papel importante en la neuropatía diabética (33,40).

## 3. Hipótesis de la Proteínkinasa-C.

Se ha sugerido que la Proteínkinasa-C (PKC) se active en la diabetes y en la resistencia insulínica, a través de la nueva síntesis del diacilglicerol. Estudios consideran que la PKC promueve mecanismos pro-aterogénicos e inhibe los anti-aterogénicos, determinando disfunción endotelial, inducción del gen y activación de la oxidasa vascular de NADPH, alteración de la función y expresión endotelial de la sintetasa de óxido nítrico, de la endotelina-1, el crecimiento, migración, y apoptosis de las células del músculo liso vascular; así como, la inducción de moléculas de adherencia; y la captación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas por los monocitos derivados de macrófagos (41).

## Dificultades de las Hipótesis Metabólicas Hiperglucémicas

Las hipótesis metabólicas no pueden explicar todos los datos completamente. Así, los experimentos en los roedores demuestran de forma consistente que la vía del poliol (caracterizada por la conversión de glucosa al sorbitol por la

enzima aldosa reductasa y a su vez esta a la fructosa por la sorbitol deshidrogenada), es una fuente importante de especies de oxígeno reactivo, y la inhibición de la aldosa reductasa previene o invierte muchas manifestaciones de Polineuropatía Diabética (PND) observadas en animales. El mismo tratamiento en los humanos, sin embargo, ha mostrado una eficacia cuestionable. Otros problemas incluyen la imposibilidad, de que a través del aumento de la hemoglobina glicosilada, se pueda predecir el desarrollo o severidad de síntomas de PND. Así como resulta incoherente, el hallazgo de una correlación inversa entre la hiperglucemia y la severidad del dolor en los pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa que remite después de su presentación. Podrían ciertamente, atribuirse éstas y otras inconsistencias similares a la complejidad de la enfermedad, las diferencias en las poblaciones estudiadas, o un inadecuado diseño de los ensayos clínicos de medicamentos, en lo referente a tiempo, duración y/o dosis. Similarmente, la pérdida de la eficacia absoluta en el control de la glucosa para la prevención de la PND en los humanos con diabetes, también podría explicarse dentro de la estructura de las hipótesis metabólicas, al ser considerado la dificultad en mantener las concentraciones de glucosa sanguínea dentro del rango relativamente estrecho de valores normales, que sugieren que el umbral real para que la Hiperglucemia produzca neuropatía es más bajo que lo se pensó previamente. Por consiguiente, recientes resultados de incidencia aumentada de esta complicación en pacientes con pre-diabetes, y otros que tienen una tolerancia

de glucosa alterada, parecen ser el desafío más serio para las hipótesis metabólicas hiperglucémicas (41, 42, 45, 46).

Otras hipótesis son

4. Teoría del rol de los canales del sodio voltaje dependiente en la neurodegeneración.-

Los mecanismos que causan estos efectos pleiotrópicos en los canales del sodio, incluyen las interacciones recíprocas entre las neuronas y glia a través de los neurotransmisores, los factores de crecimiento, y las citocinas a nivel de las sinapsis y los axones. Canalopatías del sodio causan dolor y neurodegeneración como consecuencia de:

- 1) Las perturbaciones electrofisiológicas por los insultos (isquemia/ hipoxia, toxinas, y anticuerpos).
- 2) Pérdida de la función fisiológica o ganancia de la función patológica por proteínas mutantes de los canales del sodio.
- 3) Inapropiada expresión espacio temporal de las proteínas normales de los canales del sodio.
- 4) Depresión de la expresión de otros genes silentes de los canales del sodio

Se introducen en la Etiopatogenia de la afección, los resultados del proyecto de investigación denominado: **Determinación del pronóstico de la lesión hemodinámicamente calcificada del paciente diabético a través de 2 variables microcirculatorias** <sup>(88)</sup>; en el mismo se investigaron aquellos pacientes no ocluidos (calcificados), según la clasificación hemodinámica <sup>(29)</sup> , en los cuales el volumen de sangre que llega al pie es normal e inclusive está aumentado , razones por las cuales, puede resultar determinante en estos enfermos 2 determinaciones, que evalúan el comportamiento funcional del lecho microcirculatorio (fracción de extracción de oxígeno y el análisis de la presencia del reflejo vénulo-arteriolar). La muestra estuvo constituida por 47 pacientes diabéticos con lesiones en los pies y con determinación hemodinámica de una lesión vascular calcificada puesto de manifiesto por un índice de presiones pierna/brazo >1,3 (determinado mediante el procedimiento estándar), realizada entre enero del 2002 hasta julio del 2003, en el Servicio Provincial de Angiología y Cirugía Vascular de Matanzas, con aquellos enfermos, que aceptaron participar en nuestra investigación.

Se seleccionaron las siguientes variables de estudio (edad, sexo, tipo de DM, índice de presiones pierna/brazo, destino final del miembro, coeficiente de aprovechamiento tisular de oxígeno (CATO), reflejo vénulo arteriolar).

Empleándose el siguiente método de trabajo:

- 1.- Para la determinación de la presencia de una lesión hemodinámicamente calcificada, se realizaron los métodos ultrasónicos convencionales (Doppler),

los cuales permitieron el cálculo del índice de presiones pierna /brazo, debiendo resultar el mismo  $> 1,3$ .

2.- Se estableció el coeficiente de aprovechamiento tisular de oxígeno (CATO), mediante la realización de hemogasometrías arteriales a nivel de la arteria femoral, y venosa a nivel de las venas del dorso del pie -Pvo<sub>2</sub>-.

La determinación del CATO se realiza mediante la siguiente formulación matemática:

$$\text{CATO} = \text{Pao}_2 (\text{Arteria}) - \text{Pao}_2 (\text{Vena})$$

3.- La evaluación de la presencia del Reflujo se consigue mediante Fotopleetismografía digital (equipo Uoangio 2001) con el siguiente procedimiento:

a.-Se realiza una determinación basal de la Onda Fotopleetismográfica.

b.-Se coloca un manguito de esfigmomanómetro a nivel del 1/3 superior de la pierna e insuflamos hasta lograr una presión de 60mm de Hg. (generando compresión venosa).

Interpretación.- La respuesta normal está caracterizada por una disminución de la amplitud de la onda fotopleetismográfica mayor de un 60%.

Se obtuvieron los siguientes resultados: 1ero.- En relación con el tipo de Diabetes Mellitus según Índice de presión pierna/brazo (ver tabla 2), los valores de 1,3 y 1,4 en el 100%(n=2) y 50%(n=5), respectivamente correspondían a enfermos Diabéticos tipo 1, los Índices de 1,4 y 1,5, predominan consecutivamente en el 40%(n=4) y el 90%(n=9) de los Diabéticos tipo 2 no

obeso, mientras los índices elevados 1,6; 1,7 y las arterias no compresibles (presiones sistólicas mayores de 300 Mm. de Hg.), presentaron una frecuencia sucesiva de 70%(n=7), 100%(n=9) y 100%(n=6) en los pacientes diabéticos tipo 2 obesos, estableciéndose como conclusión que los índices de presión elevados se relacionan con mayor frecuencia a la presencia de una Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes obesos (89,90).

2do.- La totalidad de las amputaciones mayores, estaban relacionadas con valores de CATO menores de 20, (ver tabla 3), la media en la muestra seleccionada fue de 19,8, correspondiendo éste valor al punto crítico que pudiera definir la decisión entre una amputación mayor y/o una menor (49,51,53,89)

3ero.- La pérdida del reflejo vénulo arteriolar, estuvo presente en el 90,5% (n=19) de las amputaciones mayores,(ver tabla 4)• (89,90,91)

En esta investigación se obtuvieron las conclusiones siguientes: Las 2 variables microcirculatorias evaluadas (CATO y reflejo vénulo-arteriolar), constituyen importantes factores pronósticos de la lesión vascular hemodinámicamente calcificada.

En los últimos años, mucho se ha avanzado en materia de exámenes complementarios, para el diagnóstico del Pie diabético, sobre todo en aspectos relacionados con las exploraciones de imagen, para el diagnóstico temprano de la osteomielitis aguda y/o crónica, por lo que se realiza un comentario sobre los más utilizados : **Rayos X simples**.- suelen demorar el diagnóstico de osteítis, debido a que los clásicos signos que aparecen (reacción perióstica, rarefacción

metafisal o evidente afectación articular) son tardíos <sup>(43,96)</sup>. Con el empleo del **Ultrasonido de partes blandas** se ha intentado realizar el diagnóstico de Osteomielitis(se han estimado tres hallazgos en la fase aguda: inflamación y/o edema de los músculos adyacentes al hueso, adelgazamiento a lo largo del periostio, con una zona hipogénica profunda y superficial a él y en 3<sup>er</sup>. lugar una elevación del periostio mayor de 2 milímetros en la zona hipogénica; además, se ha podido detectar edema de los tejidos blandos profundos y colecciones subperiostiales , pero la mayor utilidad se centra en el diagnóstico de la presencia de líquido intrarticular y extraarticular), la presencia de manifestaciones clínicas generales de sepsis o infección, asociado con la existencia de una colección de fluido subperiostial(pus), confirma el diagnóstico clínico, pero resulta aplicable sólo en fases avanzadas de la enfermedad, por lo tanto, el mayor desafío continúa siendo el diagnóstico precoz <sup>(92,93,97)</sup>. Ultrasonográficamente, se han examinado los cambios en la piel y la aponeurosis plantar, tratando de establecer relación entre algunas modificaciones de los tejidos blandos, la altura del arco, la limitación de la movilidad articular (LJM) y la presión plantar de la articulación subtalar (ST), y se demostró que el adelgazamiento de la aponeurosis plantar se encuentra asociado con la limitación de la movilidad articular y la articulación subtalar , pero no con la presión plantar o los cambios en la altura del arco plantar <sup>(94,97)</sup>. Con la **Tomografía axial computarizada** , se realiza una valoración del área de sección de corte del hueso y los tejidos blandos, y se obtienen signos

indirectos de osteomielitis, tales como: La destrucción del hueso cortical , reacción periostial, cambios de los tejidos blandos, y una densidad incrementada de la cavidad medular (hallazgo que no resulta exclusivo de procesos infecciosos), se ha considerado el mejor método de detección para la erosión o destrucción cortical, presencia de cuerpos extraños, y la formación de involucros y sequestros. En la osteomielitis crónica se logró demostrar el adelgazamiento anormal de la cortical con cambios escleróticos, donde se involucra la cavidad medular y la presencia de signos de drenaje purulento anormal, se establecieron como sus limitaciones principales, la realización en aquellas partes del cuerpo donde existen implantes mecánicos por el efecto confuso del artefacto, así como las altas radiaciones a las que es sometido el paciente. <sup>(98)</sup>. Las **técnicas de Medicina nuclear** <sup>(99)</sup>, se han impuesto en los últimos años, y una exploración muy útil es La Escintigrafía con sus múltiples variedades (ósea, con leucocitos marcados radioisotópicamente, con Gallium, así como la combinación ósea y leucocitos, ósea y Gallium), considerándose estos estudios capaces de diagnosticar estadios tempranos de la afectación ósea <sup>(99,100,101,102)</sup>.

La **Resonancia magnética nuclear -MRI-**, en la fase aguda de la osteomielitis es capaz de determinar tanto el edema y exudado del espacio medular, como la afectación de los tejidos blandos vecinos , además, se puede apreciar en ella disrupción de la cortical (osteolisis); sus principales limitaciones radican en que no pueden diferenciarse las colecciones líquidas (tales como los abscesos) del

edema de los tejidos blandos que lo circunscribe, resultando útil para el diagnóstico de isquemia, infarto, tendinopatía, atrofia, edema, deformidad, osteoartropatía neuropática, callosidad, ulceración, e infección (101,102,103,104,105,106,107,108), fue considerada durante muchos años como la prueba de oro para el diagnóstico de la infección del Pie del diabético<sup>(109)</sup>, En metanálisis realizado para evaluar estas técnicas, la determinación de la sensibilidad ha demostrado que la Tomografía de emisión de positrones, constituyó la técnica de mayor sensibilidad, con valores cercanos al 96% comparado con el 82% para la Escintigrafía ósea, 61% la Escintigrafía con leucocitos marcados con radioisótopos, 78% para la Escintigrafía con combinación ósea y de leucocitos marcados y el 84% para la Resonancia magnética nuclear. La evaluación de la sensibilidad, demuestra que, la Escintigrafía ósea tiene la menor sensibilidad con un 25%, comparado con el 60% de la Resonancia magnética nuclear, 77% de la Escintigrafía con leucocitos marcados y el 84% de la Escintigrafía combinada de huesos y leucocitos marcados, y el 91% de la Tomografía con emisión de positrones<sup>(110)</sup>. Estos resultados han permitido arribar a las siguientes conclusiones: La Tomografía por emisión de positrones tiene el más alto índice de precisión para confirmar o excluir el diagnóstico de osteomielitis crónica. La Escintigrafía con leucocitos tiene una marcada utilidad diagnóstica en el esqueleto periférico, pero la Tomografía por emisión de positrones es superior para la detección de la osteomielitis crónica en el esqueleto axial.

El correcto abordaje del diagnóstico vascular, se realiza sobre la base de una combinación razonada de procedimientos de diagnóstico no invasivo (hemodinámica) y de imagen, tales como (Ultrasonido Doppler Color, Angiotomografía, Angio-resonancia y Angiografía por sustracción digital). Los mayores avances que se han reportado en materia de hemodinámica, comprenden métodos que permiten una adecuada valoración del lecho microcirculatorio dérmico y subdérmico. Empleándose para ello:

1.-) Medición transcutánea de gases: Estudio que valora la función metabólica tisular, existen tres tipos de equipos para ello:

- medidor de O<sub>2</sub>.
- medidor de O<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub>.
- medidor de saturación de O<sub>2</sub>.

Con estas técnicas se ha determinado el Índice de vasomoción (IV), valor que identifica la capacidad de los capilares de adaptarse a los cambios de temperatura, y por ende la movilidad parietal.

2.-) Doppler láser: Permite valorar con aceptable precisión los cambios hemodinámicos en la microcirculación y brinda informaciones sumamente útiles en el plano funcional: velocidad circulatoria, congestión intravascular y el volumen a través del capilar (capilar que está aproximadamente a 1 mm. de profundidad).

3.-) Video Capilaroscopia: La obtención de una imagen morfológica es el principal mérito del método. Se obtiene información sobre la anatomía del

capilar, cantidad por mm. (Valor normal: 10 capilares), así como, si existe extravasación de elementos hacia el intersticio

4) Fotopletismografía.

5) Video densitometría fluoresceínica: Aquí se combina la información tanto morfológica como funcional sobre la microcirculación.

6) Microlinfografía fluoresceínica: Al igual que en el estudio anterior, se podrá visualizar la forma del vaso y la velocidad de difusión.

7) Biopsia de piel: Dejamos para el final este procedimiento, que en opinión de diversos autores puede ser el más agresivo, debiendo ser establecidas relaciones riesgo/ beneficio, para considerar su nivel de agresividad, si tenemos en cuenta que con la simple realización de un habón de anestesia local y la extracción de un ponche de 3 mm., se logra su obtención. Todo lo anterior junto con la información que aporta lo justifica:

A través de la biopsia podemos estudiar:

- Volumen de fibras elásticas.
- Superficies vasculares.
- Edema intersticial.
- Forma de los capilares (normales, dilatados, arqueados, divididos y glomerulares).
- Infiltrado celular perivascular e intersticial.

- Vasos de neoformación. (49,51,1119).

La Electromiografía y los test de neuropatía autonómica son vitales hoy en el diagnóstico del Pie diabético neuropático. (112,113)

Se considera en relación con los exámenes bacteriológicos, que las muestras de cultivos obtenidas por punturas con agujas han sido capaces de revelar, la presencia de 1 ó 2 bacterias en dos terceras partes de los pacientes diabéticos, con osteomielitis consecutiva a una ulceración neurotrófica, prueba realizada sin que ocurrieran complicaciones importantes, por lo que esta técnica de diagnóstico invasivo deberá ser considerada, siempre que se intente realizar un muestreo directo y profundo en los pacientes diabéticos con osteomielitis relacionadas con úlceras del Pie, cuando el desbridamiento quirúrgico está contraindicado o demorado (44,114). Se han hallado resultados que sugieren que los cultivos superficiales realizados, no van a identificar realmente las bacterias del hueso, razones que justifican la realización de las biopsias óseas percutáneas (114,115,116). Por lo tanto los gérmenes existentes en el hueso son obtenidos con mayor exactitud a través del examen histopatológico. La microbiología ha demostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 60%, los Escáner con leucocitos marcados tienen una sensibilidad del 91%, y una especificidad del 67%, mientras que la MRI una sensibilidad de un 78%, con una especificidad de un 60%. Por lo que se consideró que el examen microbiológico puede ser tan útil y menos costoso que otros procedimientos

diagnósticos y constituye el único método el cual puede orientar la elección de la terapia Antibiótica <sup>(117)</sup>

Aún se identifican, al Estafilococo dorado y la Pseudomona aeruginosa como los que más inciden en las lesiones del diabético, los microorganismos anaerobios son también frecuentes, aunque su prevalencia es menor, por lo tanto estas lesiones pueden requerir el uso de una terapéutica antimicrobiana combinada para el manejo inicial <sup>( 44,114,118)</sup>.

Se analizó el comportamiento de la infección en el Diabético en investigación realizada en el Servicio Provincial de Angiología y Cirugía Vascular de Matanzas, denominada: **Microbiología de las lesiones del Pie diabético neuroinfeccioso en nuestro medio. Resultados del mapa microbiológico,** con el objetivo de conocer los gérmenes más frecuentemente presentes así como establecer la sensibilidad antimicrobiana dominante en el período, para ello se realizó un estudio descriptivo de corte retrospectivo. La Muestra estuvo integrada por 173 Pacientes ingresados en dicho centro entre enero de 1999 y diciembre del 2003 con el diagnóstico de Pie diabético neuroinfeccioso (clasificación de MacCook), en los cuales se logró la documentación microbiológica de los gérmenes presentes en sus lesiones. Se efectuó una revisión de las Historias clínicas de estos enfermos, procedimiento que permitió determinar los resultados de los cultivos realizados a cada paciente.

Se seleccionaron las siguientes variables de estudio:

- Forma clínica de presentación.

- Gradación de la lesión según Wagner.
- Resultados de la Coloración de gram.
- Gérmenes aislados.

La significación estadística fue calculada a través del Test de independencia y homogeneidad (chi cuadrado  $X^2$ ).

La muestra estudiada se describió según la forma anatómico-clínica de presentación de la variedad de lesión neuroinfecciosa del pie (clasificación de MacCook) (ver tabla 5) encontrándose 95 enfermos (54,9%) con Abscesos del Pie diabético, 72 Mal perforante plantar (41,6%) y 6 Celulitis y/o Flemón difuso (3,5%). Al ser distribuidas según grados de Wagner (ver tabla 6), son detectados en grado V 2 enfermos (1,2 %); IV 12 (6,8 %) y con grado III 133 (76,9%). Grados inferiores de lesión se encontraron en 24 de ellos (13,9 %) con grado II y 2 pacientes con grado I (1,2 %). El análisis de la coloración de Gram (ver tabla 7), presentó un predominio de la flora mixta 55,5% de los casos (n=96), a continuación los gram. negativos con 32,9% (n=57) y en tercer lugar los gram. positivos 11,6% (n=20). Se determinó que de acuerdo a los gérmenes aislados (ver tabla 8), predomina Estafilococo dorado 129 (74,6%) Anaerobios 52 (30,05%), Acinetobacter baumannii 52 (30,0%), Pseudomonas aeruginosa 45 (26,01%), Estafilococo coagulasa negativa 43 (24,9%).

Con el Antibiograma se estudió la sensibilidad de los gérmenes al antibiótico (ver tabla 9) encontrándose como los de mayor sensibilidad Cefalosporinas de 3ra generación con un 84,97% (n=147), seguido de los Aminoglucósidos 67,05% (n=116) y en 3er lugar las Cefalosporinas de 4ta. generación 61,84% (n=107), resulta necesario comentar que las más bajas sensibilidades son detectadas en Cloranfenicol 4,04% (n=7), Tetraciclinas 6,93%(n=12), y las penicilinas con el 9,82% (n=17), estos hallazgos han justificado la política antimicrobiana mantenida en el servicio hasta el momento actual (119)

## **TRATAMIENTO**

Se actualizan aquellos acápite, en los cuales han ocurrido cambios en relación con la obra publicada.

## **CONTROL ENDOCRINOMETABÓLICO.**

Son considerados los siguientes avances en el tratamiento de la Diabetes

- Sistemas de monitorización continua de la glucosa.
- Nuevas insulinas.
  1. Análogos de insulina de acción rápida (Lispro, Aspart) y de acción prolongada (Glargine).
  2. Insulinas inhaladas.
  3. "Bombas" de insulina (continuos subcutaneous insulin infusión –CSII-)
  4. Trasplante de páncreas y trasplante de células de islotes.
    - Nuevos Antidiabéticos orales.
    - Nuevos requisitos para el autocontrol

La determinación de la glucosa en orina, glucosuria, fue el primer método de autocontrol utilizado para la modificación del tratamiento con insulina. Con la aparición de medidores de glucemia capilar, los objetivos de autocontrol se reajustaron, intentando que se aproximaran a la normalidad. Sin embargo la extracción de la sangre capilar se realiza por punción de un dedo de la mano, método doloroso y rechazado con frecuencia por el paciente. La utilización de

métodos de valoración de la glucemia no-invasivos a través de ultrasonidos ó con sensores cutáneos es posible en la actualidad. El GlucoWatch biographer.- extrae la glucosa a través de la piel intacta por un mecanismo de iontoforésis inversa, siendo posteriormente detectada por un biosensor (amperímetro); proporcionando lecturas de glucemia cada 20 minutos durante 12 horas. Sin embargo, más de un 25% de las lecturas difieren significativamente (20 mg/dl ó  $\leq 30\%$ ) de las glucemias realizadas por punción <sup>(120)</sup>. Estas razones han motivado que en el momento actual se considere un “suplemento”, no recomendándose su uso rutinario como alternativa a los métodos de punción capilar.

También están disponibles sensores subcutáneos de glucosa que permiten analizar los perfiles de glucemia durante 72 horas. El Sistema de monitorización continua de la glucosa (CGMS) de Minimed permite diagnosticar hipoglucemias nocturnas asintomáticas y no diagnosticadas por los métodos de autocontrol convencionales, así como detectar hiperglucemias postpandriales frecuentes y desconocidas por el propio paciente <sup>(121)</sup>.

Otro de los puntos más importantes por resolver eran: las frecuentes inyecciones de insulina y la molestia de las punturas para la administración del medicamento. En los últimos años han aparecido Análogos de la insulina de acción Rápida (insulina Lispro –Humalog- e insulina Aspart –NovoRapid-) <sup>(122)</sup> cuyas principales ventajas frente a la insulina regular son: 1. Disminuyen la hiperglucemia postpandrial así como el tiempo de espera entre su

administración y la ingesta de alimentos; 2.Reducen las hipoglucemias observadas al combinarse insulina NPH y Regular, al no coincidir los efectos máximos (pico de acción) de la insulina NPH ( 3-6 horas, duración 8-12 horas) y del Análogo (1-1.5 horas, desaparece a las 2.5-3 horas); así como el número de hipoglucemias nocturnas <sup>(123)</sup>.

Está disponible un nuevo análogo de acción prolongada denominado Glargine, cuyas características principales son su absorción más lenta que las insulinas actuales NPH y Ultralenta, y su efecto metabólico “plano” o sin pico de acción máximo. <sup>(124)</sup>, con una actividad que dura 8 horas, lo cual puede mejorar el fenómeno del alba (producido por la atenuación de la concentración de la insulina de acción retardada de la cena y el incremento de la resistencia insulínica causada por los picos de secreción nocturna de la hormona de crecimiento) <sup>(122,123,124)</sup>.

### Insulinas Inhaladas

La búsqueda de una insulina nasal comenzó en 1935, reactivándose el interés en los años 80; esta insulina se caracterizaba por una rápida absorción y una actividad biológica adecuada, pero su biodisponibilidad era baja, absorbiéndose el 10-20% de la dosis administrada. Otro problema añadido, eran los cuadros catarrales frecuentes que modificaban su absorción, motivos por los que fueron descartadas.

La gran superficie de absorción y la excelente vascularización de los alvéolos pulmonares junto a la aparición de nuevos sistemas de inhalación con

capacidad de liberar dosis exactas de insulina han supuesto una alternativa prometedora a las insulinas subcutáneas. Los trabajos más alentadores <sup>(125)</sup> refieren que la farmacodinamia de estas insulinas inhaladas es comparable o incluso de acción más rápida que las insulinas regulares y los análogos administrados vía subcutánea. Tampoco observaron efectos secundarios importantes; sin embargo su biopotencia es del 10% aproximadamente, precisando de la administración de dosis diez veces superiores a las utilizadas vía subcutánea. <sup>(126)</sup>.

#### “Bombas” de insulina (continuous subcutaneous insulin infusión –CSII-)

Fueron inicialmente utilizadas en 1976 y desde el año 2002 más de 200.000 diabéticos (de ellos 130.000 en US) las emplean. Están constituidas por una “bomba” electromecánica portátil que libera insulina de acción rápida, regular o análoga, a un ritmo basal predeterminado durante 24 horas, al que se añaden bolos de insulina rápida antes de las comidas. Quizás su mayor desventaja sea el coste adicional que acarrea, tanto de la propia bomba como de los catéteres recambiables.

La Asociación Americana de Diabetes ha propuesto los siguientes criterios para su empleo <sup>(127,128)</sup>:

- Desear el tratamiento y ser capaces de aprender su uso.
- Autocontrol adecuado.
- No padecer trastornos psicológicos o psiquiátricos.
- No sentir rechazo físico y/o emocional a portar un aparato externo.

## Trasplante de Páncreas y Trasplante de Células de Islotes

El trasplante de páncreas tiene una única indicación en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 1, que es el enfermo con enfermedad renal terminal que precisa también un trasplante de riñón. Hoy en día el trasplante simultáneo de ambos órganos tiene una probabilidad de supervivencia del injerto del 74% para el páncreas y del 92% para el riñón, un año después de la cirugía

## Trasplante de células de islotes

El trasplante de células de islotes productoras de insulina podría suponer la curación de la diabetes tipo 1 y de algunos casos de diabetes tipo 2. Pero quedan dos problemas complejos por resolver: 1. La ausencia de órganos de donante suficientes; 2. Los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor

(128,129).

Se han producido importantes modificaciones de los productos Antidiabéticos orales, y hoy en día, se reconoce la existencia de un nuevo grupo de fármacos, ya aprobados en Europa como drogas de segunda línea, restringidas a terapia combinada; sin embargo en Estados Unidos se ha permitido su uso como agentes de primera línea en monoterapia o en combinación con otros fármacos (120). Las Tiazolidinedionas o Glitazonas, son fármacos Antidiabéticos orales que originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes. La primera de ellas fue la ciglitazona, la cual demostró una disminución de la glucemia en modelos animales, pero con poco efecto clínico. En 1997 se lanzó al mercado la troglitazona, pero fue retirada en marzo del 2000 por hepatotoxicidad. Desde

1999 se tienen disponibles a la [rosiglitazona](#) y la [pioglitazona](#) . Su mecanismo de acción se justifica por la descripción desde hace una década, de un grupo de receptores nucleares denominados PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), los cuales se encuentran involucrados en la diferenciación, distribución del ciclo celular y expresión génica en diferentes tejidos. Los PPAR gamma (PPARg) se expresan principalmente en adipositos, músculo e hígado; además en otros tejidos como mama, colon, próstata y en macrófagos. Se tienen evidencias de la influencia de los PPARg en el metabolismo de la glucosa y lípidos; y es a través de estos receptores que las Tiazolidinedionas ejercen su efecto pleiotrópico, además a nivel pancreático, producen un aumento en la síntesis y en el contenido de insulina en los islotes, estimulan la respuesta secretora (hasta 30 veces la secreción de insulina estimulada por glucosa y 2 veces la secreción de insulina estimulada por arginina), inducen una recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina y reducen el contenido graso en islotes (alrededor de 52% en la concentración de triglicéridos). Se ha postulado que estas acciones pueden contribuir a la preservación funcional de los islotes pancreáticos <sup>(130,131,132)</sup>. Actualmente se realizan ensayos con un otro grupo denominado estimulantes de la D-Alanina, cuya función fundamental, se centra en el aumento de la velocidad de síntesis de la célula Beta del páncreas <sup>(133,134)</sup>

Tratamiento de la Macroangiopatía diabética.- Se evalúan nuevas opciones de tratamiento medicamentoso, y se han modificado algunos criterios de indicación

de las terapias establecidas en la actualidad. Se presentan los resultados del Consenso sobre las Evidencias y justificación del empleo de antiagregantes plaquetarios en la Enfermedad arterial periférica (EAP) en el paciente diabético.

Justificación.-

Dada la afectación preferentemente distal y su frecuente coexistencia con neuropatía, no es infrecuente su curso asintomático, en diversas investigaciones realizadas se ha mostrado el beneficio del tratamiento antiagregante en pacientes Diabéticos.

Evidencias.-

En el estudio CAPRIE un tercio de los pacientes eran diabéticos y en ellos se mostró mayor eficacia de Clopidogrel frente al AAS (ácido acetil salicílico). El documento de la American Diabetes Association (ADA) que revisa la EAP en el paciente diabético concluye que éste debe recibir tratamiento antiagregante (AAS o Clopidogrel) y que en caso de presentar EAP puede beneficiarse más del uso de Clopidogrel que de AAS. Se ha postulado una resistencia al AAS en los diabéticos; estos datos, en caso de confirmarse, apoyarían el uso de Clopidogrel como antiagregante de elección en estos pacientes <sup>(5)</sup>.

Las últimas recomendaciones de la ADA aconsejan la antiagregación de todo paciente diabético con EAP, no definiéndose claramente por clopidogrel con respecto al AAS como primera alternativa, salvo en caso de intolerancia o contraindicación a la misma<sup>(14)</sup>.

Por todo lo anteriormente expresado se recomienda:

- Todos los pacientes diabéticos con claudicación intermitente deben recibir tratamiento antiagregante plaquetario a largo plazo con AAS (75-162 mg/d) o Clopidogrel (75 mg/d).
- Los pacientes diabéticos con EAP pueden beneficiarse más del uso de Clopidogrel <sup>(133)</sup>.

Los adelantos de la terapia medicamentosa de la EAP del paciente diabético en la última década, se han caracterizado por un notable desarrollo de la Angiogénesis terapéutica.- Este procedimiento se ubica dentro de las denominadas Terapias génicas; constituida, a su vez, por una serie de procedimientos terapéuticos realizados con el objetivo de alterar la información genética, para prevenir o tratar una enfermedad congénita o adquirida, teniendo como base el empleo del programa genético de las células. Básicamente es una técnica que logra introducir en células blanco, genes transformados artificialmente en el laboratorio. El nuevo gen se transcribe en ácido ribonucleico mensajero (RNAm) y es trasladado a una nueva proteína mediante enzimas del huésped, culminando con la expresión de los productos del gen introducido.

Medicina del futuro.

Hace poco más de dos décadas, se identificaron una serie de factores de crecimiento <sup>(135)</sup>, denominados en conjunto citoquinas angiogénicas directas, que demostraron ser responsables de la angiogénesis. Dentro de las cuales se citan.

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

El factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF-1) y el FGF básico (bFGF, o FGF-2), actúan como mitogénicos potentes para las células endoteliales y las de músculo liso <sup>(136)</sup>.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

.El VEGF (también conocido como factor de permeabilidad vascular VPF, y vasculotropina VAS) es una proteína dimérica de 46 kd, mitogénica específica para células endoteliales <sup>(135)</sup>.

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Actúa como un factor quimiotáctico y mitógeno potente para células de músculo liso in vitro. Numerosos factores estimulan al gen de PDGF: la trombina, angiotensina II, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas y la interleucina 1 (IL-1) <sup>(137)</sup>.

Angiogénesis de los vasos sanguíneos: Vassa vassorum (Vv)

Vassa vassorum. Se denomina así a un grupo de vasos sanguíneos confinados en la capa adventicia, de tamaño variable que se encuentran en todo el territorio vascular. Se les considera la reserva angiogénica postnatal y últimamente se ha estudiado su contribución en la disfunción endotelial. En piezas ateroscleróticas humanas obtenidas durante la aterectomía direccional, así como, en estudios experimentales se ha documentado la mayor extensión de vassa vassorum que típicamente acompaña al crecimiento de la placa. Esta evidencia ha sugerido

que la disfunción endotelial ocasionada con la angioplastia estimula también la proliferación de este grupo de vasos.

Hallazgos que permiten considerar novedosas estrategias terapéuticas para la aterosclerosis y la reestenosis postangioplastia. En relación a la primera, existen al menos dos potenciales aplicaciones que considerar, una podría ser la disminución (o incluso, la regresión) de la placa al inhibir selectivamente la microangiogénesis a nivel de la Vv., y la segunda consideración terapéutica sería la estabilización aguda de la denominada lesión vulnerable, puesto que la disfunción de la Vv. ha sido propuesta como el mecanismo patológico que subyace a la ruptura de la placa <sup>(138)</sup>.

Angiogénesis terapéutica.

La transferencia génica es una alternativa terapéutica en pacientes con insuficiencia arterial periférica, para el caso del VEGF es una estrategia muy adecuada, ya que esta citoquina es secretada naturalmente por las células sanas. En este contexto, elementos como remodelación vascular, regresión vascular y competición de flujo necesitarán ser considerados, en el caso de que los vasos recién formados tuvieran una vida media limitada, los trabajos experimentales deberán en el futuro, investigar si la exposición adicional a los factores de crecimiento sería útil para conservar la funcionalidad de los elementos recién adquiridos. Estos eventos significan de cualquier manera un beneficio potencial terapéutico, que de convertirse en una realidad práctica

cambiará la historia natural de muchas enfermedades isquémicas, así como el pensamiento del médico clínico por una visión más molecular <sup>(139,140)</sup>.

Se han obtenido, de igual modo, resultados en los ensayos con la Terapia de Células Madres. Considerándose como tal a un grupo heterogéneo de células indiferenciadas, con capacidad de autorregeneración, que a su vez pueden dar lugar a diferentes líneas celulares, las cuales han sido descritas inicialmente en el embrión y son las precursoras de todos los tipos celulares, pero se han observado también en diferentes tejidos del organismo, denominándose células madre adultas, y típicamente tienen capacidad de "transdiferenciación", es decir, son capaces de producir múltiples líneas diferentes a la original y son por tanto, pluripotenciales. Existen evidencias de que en ciertas condiciones las procedentes de médula ósea pueden diferenciarse a linajes no hematopoyéticos y no mesodérmicos, capacidad denominada "plasticidad". La terapia celular permite la posibilidad de tratar enfermedades con el uso de células vivas (esta capacidad de algunas células del estroma de la médula ósea para diferenciarse en otras líneas celulares no hematopoyéticas está hoy bien documentada). <sup>(140,141)</sup>.

Numerosas evidencias sugieren que hay poblaciones celulares adicionales, derivadas y no derivadas de médula ósea, las cuales pueden originar células endoteliales.

Ante este hecho, se han iniciado varios ensayos clínicos utilizando células mononucleares de médula ósea y de sangre periférica obtenidas tras estimulación con factores estimulantes de colonias de granulocitos <sup>(142)</sup>.

El primer ensayo clínico en humanos con terapia celular en pacientes con CLI (Critical Limb Ischemia) fue publicado en 2002 por Tateishi-Yuyama, estos autores evaluaron la eficacia y seguridad de la implantación de células mononucleares de médula ósea en las extremidades afectas y valoraron la seguridad y viabilidad del tratamiento, se definieron como variables de respuesta la mejoría del índice tobillo/brazo, de la presión transcutánea de oxígeno y del dolor de reposo. En las conclusiones del estudio se consideró la seguridad y viabilidad del tratamiento, basado en la mejoría del índice tobillo/brazo y del dolor de reposo, además clínicamente mejoraron el dolor de reposo y la claudicación, en ambos grupos y no se observaron efectos secundarios con el procedimiento.

Este estudio demostró que la implantación de células mononucleares de médula ósea es un tratamiento seguro y efectivo para obtener una angiogénesis terapéutica <sup>(143)</sup>.

Huang describió otra modalidad de terapia celular movilizando células progenitoras de sangre periférica con Factor estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) a la dosis de 600 µg/día en inyección subcutánea durante 5 días.

Los pacientes también recibieron 10 000 UI/día de heparina sódica, para prevenir el potencial riesgo de trombosis arterial aguda inducida por G-CSF. Los principales síntomas clínicos, incluyendo dolor de reposo así como el dolor por claudicación mejoraron significativamente en los 14 pacientes que recibieron células mononucleares de sangre periférica. La media del índice tobillo/ brazo se incrementó desde  $0,50 \pm 0,21$  en situación basal hasta  $0,63 \pm 0,25$  ( $P < 0,001$ ), el estudio con angiografía de sustracción digital reveló la formación de nuevos vasos en el grupo tratado con células madres. No existieron efectos adversos específicos relacionados con el procedimiento.

Este estudio sugiere que el trasplante autólogo de células mononucleares de sangre periférica movilizadas con G-CSF podría ser seguro, efectivo y una aproximación terapéutica al tratamiento de la CLI. Tiene la ventaja de evitar la necesidad de anestesia general para la recogida de células mononucleares de médula ósea y el inconveniente de que puede inducir una trombosis arterial en los pacientes con severa arteriosclerosis <sup>(142)</sup>.

En todos los estudios realizados con terapia celular queda demostrada la viabilidad, seguridad y eficacia de los diferentes procedimientos aunque la valoración definitiva de la terapia celular como tratamiento inexcusable de la Macroangiopatía Diabética, requiere estudios aleatorizados más amplios <sup>(140)</sup>.

Se actualizan los criterios actuales que dominan el panorama terapéutico desde el punto de vista quirúrgico, el cual está caracterizado por el predominio de la

denominada Cirugía endovascular, término utilizado para referirse tanto al empleo de la Angioplastia transluminal percutánea como a la colocación de prótesis endovasculares, procedimientos ambos que en los últimos años han experimentado un auge considerable debido a su carácter menos invasivo en relación con la cirugía. No obstante, es interesante resaltar que cuando se ha analizado retrospectivamente su impacto en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad arterial periférica, la tasa de realización de cirugía convencional y de amputaciones no ha disminuido, por todo lo anterior es que intentamos reevaluar sus indicaciones.

a. Cirugía.

En la actualidad, la cirugía convencional es el tratamiento más efectivo, de:

1. Las estenosis arteriales extensas (mayores de 10 cm. de longitud).
2. Las oclusiones extensas (mayores de 5 cm.).
3. Cuando hay una enfermedad arteriosclerótica aortoilíaca bilateral extensa.
4. Cuando la estenosis ilíaca se acompaña de otros procesos patológicos que precisan cirugía aórtica o ilíaca.
5. Cuando las lesiones se localizan en el territorio infrapoplíteo.
6. En las agudizaciones de la isquemia crónica en que las otras técnicas no ofrezcan suficiente seguridad.

b. Angioplastia transluminal percutánea.

1. Se debe reservar para aquellos pacientes con estenosis de menor longitud (menores de 10 cm.), y oclusiones pequeñas (menores de 5 cm.).

2. Es una opción alternativa en cualquiera de las otras situaciones (lesiones extensas) en las que estando indicada la cirugía desde el punto de vista anatómico, esta no fuera aconsejable por las condiciones generales del paciente.

3. Se sugiere utilizar como técnica complementaria en la implantación de prótesis endovasculares <sup>(109,110)</sup> y tratamiento secundario de complicaciones y fracasos de todas las técnicas.

c. Prótesis endovasculares.

Como técnica inicial, le han sido establecidas las siguientes indicaciones:

1. Tratamiento de las disecciones oclusivas de la íntima.
2. Estenosis extensas del territorio ilíaco.
3. Oclusiones de las arterias ilíacas.
4. Cuando existen desgarros de la íntima, aneurismas focales o placas ulceradas que pueden predisponer a la embolización distal durante la angioplastia transluminal percutánea.

En el paciente diabético, se concluye que la angioplastia infrainguinal es factible, segura y efectiva, aun en la mayoría de los pacientes diabéticos y la misma pudiera salvar un alto porcentaje de miembros encaminados a la amputación, resultando probable que a la luz de los conocimientos actuales podamos aportarles a los pacientes con afectación infrainguinal mucho más que unos años atrás, al contar con fundamentos clínicos extraídos de

experiencias recientes de cirujanos endovasculares sumamente capacitados para:

a) Esforzarnos en identificar y repermeabilizar al menos un vaso infrapatelar cuando los hallemos obstruidos.

b) Escoger de acuerdo con la ubicación y la morfología de la lesión seleccionada el diseño y material más apropiado para la Prótesis endovascular (PEV).

c) Esperar resultados más consistentes con el empleo de las PEV liberadoras de drogas antiproliferativas.<sup>(144)</sup>

Antibióticoterapia.- Se ha considerado que el tratamiento Antimicrobiano puede ser eficaz en las úlceras del pie del diabético, pero sus resultados dependerán de la apropiada selección, en relación con la presentación clínica y microbiana, generalmente se requiere a los de amplio espectro, por la cobertura que ofrecen tanto para los microorganismos Gram-positivos como para los Gram- negativos, y por supuesto los anaerobios<sup>(71,92,119)</sup>. Existen dos tendencias actuales: La primera, sólo administrar los antibióticos cuando existe la presencia de infección clínica<sup>(145,146)</sup>; la otra es dar los antibióticos libremente a todos los pacientes con lesiones<sup>(147,148)</sup>. Normalmente se seleccionan al inicio del tratamiento los antibióticos empíricamente<sup>(115)</sup>, siendo modificados de ser necesario basado en los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad (Antibiograma), así como la respuesta clínica del paciente<sup>(71,92,115,147,148,149,150,151)</sup>. La duración del tratamiento es de 1-2 semanas (para la infección ligera del

tejido blando) y puede prolongarse hasta más de 6 semanas (para la osteomielitis) <sup>(152)</sup>. La selección de un agente específico debe basarse en la microbiología habitual de estas infecciones, los datos de los ensayos clínicos publicados, la severidad de la infección del paciente, y los resultados de los cultivos <sup>(153,154)</sup>

La evidencia encontrada resulta demasiado débil para recomendar a cualquier agente antimicrobiano en particular, por lo que se necesitan al respecto grandes estudios de efectividad y costo-efectividad, para determinar el tratamiento específico.

Tratamiento local.- El análisis de las publicaciones más recientes, pone de manifiesto que los mayores avances en la atención del paciente portador de un Pie diabético, se encuentran en relación con el desarrollo del tratamiento local <sup>(155)</sup>.

Hoy en día, se han identificado una serie de conceptos que resultan vitales en el manejo de las lesiones, relacionados con el proceso de cicatrización, se ha reconocido que el mismo involucra una compleja interacción entre las células epidérmicas y dérmicas, la matriz extracelular, la angiogénesis controlada y las proteínas derivadas del plasma. Este proceso dinámico, resulta clásicamente subdividido de forma didáctica en tres fases: inflamación, proliferación, y remodelación. <sup>(156)</sup>.

Muchos factores pueden perturbar la cicatrización, los cuáles se clasifican en locales (presencia de cuerpos extraños, tejidos macerados, isquemia e

infección) y sistémicos (edad avanzada, malnutrición, Diabetes, y la enfermedad renal), estos eventos determinan, la reducción en el tejido de los factores de crecimiento, un desbalance entre las enzimas proteolíticas y sus inhibidores, y la presencia de células envejecidas <sup>(156,157)</sup>.

a.- Reducción de factores de cicatrización en la herida. En las úlceras crónicas se ha demostrado la existencia de niveles reducidos de factores de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento beta transformante en comparación con las heridas agudas.

b.- Desequilibrio entre las proteinasas y sus inhibidores —Se ha reconocido una excesiva actividad de la proteinasa en las heridas crónicas, probablemente determinado por una sobre expresión de las metaloproteinasa de la matriz, evento que resulta en una anormal degradación de la matriz extracelular.

c.- Células Senescentes (envejecidas) —Los fibroblastos Dérmicos tienen un decrecimiento de la proliferación potencial relacionada con la edad, propiedad que se denomina senescencia. Los fibroblastos en las heridas crónicas han disminuido su respuesta a la hormona del crecimiento, lo cual provoca un incremento en el número de células senescentes <sup>(157)</sup>.

La Diabetes se considera un desorden multisistema que afecta, como ya ha sido dicho, el proceso de la cicatrización, a través de una serie de cambios fisiológicos que tienen lugar en los tejidos y las células , también las

complicaciones crónicas de la misma pueden tener impacto en la perturbación de estos mecanismos <sup>(158,159)</sup>.

La Apoptosis, o muerte celular programada, consiste en una compleja red de vías biomecánicas para controlar dichos eventos, resulta esencial y su fallo puede determinar enfermedad, porque la misma contiene la regulación de una serie de eventos secuenciales, incluyendo el desplazamiento de las células inflamatorias y la evolución del tejido de granulación dentro del tejido cicatrizal <sup>(156)</sup>.

Se ha reconocido que el tratamiento local está destinado a 3 sucesos fundamentales:

- Desbridamiento químico.
- Control de la sepsis.
- Estimulación del proceso de cicatrización.

Luego de un control metabólico estricto, el desbridamiento es el paso más importante para la curación de las úlceras del diabético y es necesario realizarlo antes que cualquier otra modalidad de tratamiento local; este consiste en la remoción de todo el tejido no viable e infectado (incluyendo huesos) de la región lesionada, así como el tejido hiperqueratósico circundante. <sup>(160,161,162,163,164)</sup>.

Para el desbridamiento químico, se han empleado diferentes variantes tales como: soluciones químicas, hidrocoloides, colágeno, etc., pero uno de los enfoques de mayor peso en el cuidado de la herida en los años recientes ha sido el desarrollo de preparaciones que promuevan un ambiente húmedo para

ayudar la curación, sin embargo, no se han logrado desarrollar materiales que modifiquen las anomalías presentes en la cascada curativa; considerando que dichas sustancias deben aliviar los síntomas, proporcionar protección de la herida, y acelerar la cicatrización<sup>(165,166)</sup>, ninguna fórmula cumple todos los requisitos para ser utilizada en un paciente diabético con un Pie infectado<sup>(167)</sup>. Las investigaciones en esta área son escasas, sin embargo, cada categoría tiene características peculiares que ayudan a la selección<sup>(168,169)</sup>, por ejemplo: las sustancias no adhesivas son simples, baratas, y bien toleradas, la espuma y preparaciones de alginato son muy absorbentes y eficaces para heridas con gran exudación, los Hidrogels<sup>(167)</sup> facilitan la autólisis y pueden ser beneficiosos en úlceras que contienen tejidos necróticos, las soluciones que contienen Iridina y plata pueden ayudar en el tratamiento de la infección, deben evitarse las preparaciones oclusivas para las heridas infectadas, es requerido el cambio frecuente para la inspección rutinaria de la lesión. Cada opción debe seleccionarse por las características de la úlcera, los requisitos del paciente, y COSTOS<sup>(168,169,170)</sup>.

Para el control de la sepsis.- se han desarrollado la Ozonoterapia, la Oxigenación hiperbárica (OHB), y los sistemas al vacío (Vacuum).

**Ozonoterapia.**- Muy en boga en la actualidad.

El ozono es un gas natural formado por tres moléculas de oxígeno, la ozonoterapia genera un efecto estimulante de los sistemas de defensa que son

capaces de frenar la generación de especies oxidativas dañinas para el organismo <sup>(16,22)</sup>. Se consideran sus siguientes funciones:

### 1. **Regulador metabólico**

Diversas investigaciones realizadas en el mundo han comprobado la acción reguladora del ozono en valores patológicos de colesterol, triglicéridos, creatinina, ácido úrico y glucemia, los cuales, se han normalizado al final de los ciclos de tratamiento y los individuos con valores normales han mantenido sus indicadores a lo largo del estudio. Otros efectos están dados por su intervención en el metabolismo de las proteínas y su reacción directa con los ácidos grasos insaturados para convertirlos en compuestos hidrosolubles. Además regula la acción de las enzimas antioxidantes naturales <sup>(60)</sup>.

### 2. **Modulador inmunológico**

Se reconoce que incrementa la proliferación y actividad de células del sistema inmune, tales como, linfocitos y macrófagos y de mediadores como las citocinas e inmunoglobulinas. La estimulación de todos estos componentes de la respuesta inmune permite que se incrementen las defensas del organismo, tanto ante agresiones externas como las ocasionadas por agentes como bacterias, virus y hongos, como las internas, dentro de las que se encuentran la degeneración de células de las neoplasias o de las enfermedades autoinmunes. Por eso se considera que actúa como inmunomodulador <sup>(71,92)</sup>.

### **3. Germicida de amplio espectro**

El ozono es considerado como el mayor germicida existente en la naturaleza. La acción bactericida, fungicida y antiviral del ozono está dada por su poder oxidante que garantiza su capacidad como agente antiséptico. Junto a su poder oxidativo, la interacción con compuestos insaturados orgánicos por el proceso conocido como ozonolisis, favorece su actividad antimicrobiana <sup>(94)</sup>.

### **4. Activador de la circulación**

Mejora la capacidad de la sangre de circular por los tejidos y además estimula la liberación de oxígeno por los glóbulos rojos, efectos relacionados con su acción terapéutica sobre el sistema circulatorio. Estas propiedades del ozono se deben a su capacidad para desagregar las plaquetas, lo que mejora la flexibilidad de los eritrocitos. Los eritrocitos desagregados tienen mejores condiciones para absorber y transferir oxígeno por disponer de mayor superficie de contacto libre y porque la disociación oxígeno-hemoglobina se encuentra favorecida. Con ello, la presión de oxígeno arterial aumenta y la venosa disminuye, lo que facilita la oxigenación a nivel de tejidos <sup>(119)</sup>.

### **Implicaciones de la Ozonoterapia en el Pie diabético**

Se han descrito previamente, las bondades del ozono en trastornos circulatorios e infecciosos. Es por ello que su aplicación en el pie diabético va dirigida en esas direcciones. El tratamiento de la ulceración del pie diabético con ozono se realiza diariamente. Su aplicación se ha convertido en una herramienta útil,

económica, eficaz y necesaria dentro de los recursos disponibles del especialista. Estudios realizados en Cuba y otros países del mundo han comprobado que el Estrés oxidativo tiene un papel importante en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la Diabetes relacionándose el daño celular con el nivel de glicemia, la terapia de ozono puede activar los sistemas antioxidantes y según resultados de investigaciones realizadas mejora los controles glucémicos, normalizando los niveles de peróxidos orgánicos, y activando a la enzima súper óxido dismutasa. Las propiedades farmacodinámicas atribuidas al ozono en el tratamiento de pacientes con Pie diabético neuroinfeccioso, pueden relacionarse con la posibilidad de constituir un basurero del súper óxido, siendo a su vez un eslabón intermedio entre las cuatro rutas metabólicas asociadas con la etiopatogenia de la Diabetes y sus complicaciones <sup>(171)</sup>, por lo tanto la aplicación de ozono en el pie diabético disminuye de forma significativa el número de amputaciones y logra una mejor y más rápida cicatrización de las lesiones ulcerosas, así como la curación de linfangitis asociadas en más del 80% de los pacientes tratados <sup>(138,148,171)</sup>.

### **Oxigenación hiperbárica (OHB).**

¿Cuál es el fundamento de la OHB en el tratamiento de las lesiones del Pie diabético?

La Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) se considera la “terapéutica física basada en la obtención de presiones parciales de oxígeno elevadas, al respirar oxígeno

puro, en el interior de una barocámara, a una presión superior a la atmosférica”  
(172). La Undersea and Hiperbaric Medicine Society la define como “una técnica terapéutica que utiliza aire u otras mezclas de gases a una presión mayor que la atmosférica por intervalos cortos, durante días o meses, para tratar diversos estados de enfermedad”. Su efecto terapéutico se puede regular en función de sus variables de aplicación: la presión máxima alcanzada, la duración de la inhalación, y la frecuencia y número total de exposiciones.

En la OHB se combinan 2 mecanismos complementarios: por un lado, una alta presión ambiental, y por otro lado, la respiración de un O<sub>2</sub> puro. Esto condiciona 2 efectos distintos: un efecto volumétrico debido al aumento de la presión ambiental, y un efecto solométrico debido al aumento de la presión parcial de O<sub>2</sub> que el paciente respira.

Nos referiremos fundamentalmente al efecto volumétrico, el cual, se debe al aumento de la presión parcial del O<sub>2</sub> y se basa en la Ley de Henry, que sostiene que al respirar O<sub>2</sub> puro en una ambiente hiperbárico se produce un aumento progresivo de la presión arterial, venosa y tisular de O<sub>2</sub> (172,173). A este efecto solométrico se deben la mayor parte de los beneficios terapéuticos de la OHB:

- Corrección de la hipoxia tisular general o local, por gradiente de difusión simple. En condiciones normales el O<sub>2</sub> se transporta en los eritrocitos, la OHB realiza un aporte adicional de O<sub>2</sub>, disuelto en el plasma, y no sujeto

a la regulación metabólica del O<sub>2</sub> eritrocitario, que accede por capilaridad, a favor de gradiente por difusión simple.

- Corrección de la hipoxia local por redistribución de O<sub>2</sub>. Cuando la hiperoxia causada por la OHB es muy marcada, el organismo se defiende de ella produciendo una vasoconstricción periférica compensatoria. Esta situación tiene la particularidad de que, pese a existir vasoconstricción, los niveles de oxígeno periférico son superiores a los normales, por lo que recibe la denominación de vasoconstricción no hipoxemiante. Esta vasoconstricción solo ocurre en tejidos sanos, y no en tejidos hipóxicos, lo que hace que éstos últimos se beneficien del volumen plasmático desviado desde los tejidos no isquémicos. Se trata de “robar al rico para repartir entre los pobres”, por lo que algunos autores lo denominan “efecto Robin-Hood”.
- Estímulo de la cicatrización y de la angiogénesis.
- Aumento de las defensas frente a infecciones, a través de diferentes mecanismos:
  1. Aumento de la fagocitosis de los neutrófilos.
  2. Acción bacteriostática sobre gérmenes anaerobios no esporulados.
  3. Acción bactericida sobre algunos gérmenes anaerobios esporulados.
  4. Bloqueo de la formación de toxinas clostridiales.
  5. Eliminación rápida de la carboxihemoglobina (HbCO) <sup>(173)</sup>.

¿Qué pacientes diabéticos pueden obtener beneficio con la aplicación de OHB para el tratamiento de las lesiones del pie?

Los posibles candidatos a OHB pueden ser aquellos que se hallan en estadíos 3 a 5 de la escala de Wagner, y que han sido tratados sin éxito con métodos convencionales siendo previsible una amputación, se ha obtenido una cierta evidencia, basada en numerosos trabajos en los que existen sesgos de diseño, que apoyan el uso de OHB en trastornos isquémicos de los miembros en pacientes diabéticos.. La valoración previa al tratamiento debería contemplar una estimación de la probabilidad de éxito que podría incluir:

- a. Tests de TcPO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> en ambiente hiperbárico.
- b. La valoración de la circulación periférica por métodos invasivos y no invasivos <sup>(174)</sup>.

¿Cuál es el papel de la OHB en el abordaje multidisciplinario de estas lesiones?

Si la OHB va a ser aplicada en el Pie diabético, debería ser siempre en el contexto de un equipo multidisciplinario <sup>(174,175)</sup>.

¿Cómo puede evaluarse la eficacia de la OHB en estas lesiones?

Para evaluar la eficacia de la OHB , se recomienda incluir como variables de estudio: la supervivencia del miembro, duración de la hospitalización, tasas de curación y relación costo/eficacia., la valoración de la calidad de vida y la

funcionalidad del pie, así como la ocurrencia de posibles efectos secundarios , entre los que se citan la retinopatía diabética.<sup>(175)</sup>

¿Es rentable la OHB en el tratamiento de estas lesiones?

Varias observaciones sugieren que su relación costo/beneficio puede ser favorable <sup>(176)</sup>.

**Vacuum.-** El uso de los vendajes de presión subatmosférico, disponibles comercialmente como Cierre Asistido al Vacío –vacuum assisted closure– (VAC), han demostrado ser un modo efectivo para acelerar la cicatrización de las lesiones como terapia complementaria. La presión óptima de cicatrización parece ser de aproximadamente 125 mm. Hg. Se utilizan ciclos de presión alternativos de 5 minutos de succión por 2 minutos de no succión <sup>(177)</sup>. Estudios en animales han demostrado que esta técnica puede optimizar el flujo sanguíneo a nivel de la lesión, decrecer el edema tisular local, extraer el exceso de fluido desde el lecho, acelerar la formación de tejido de granulación y atraer los bordes hacia el centro, reduciendo su dimensión; estos cambios fisiológicos facilitan la extracción de bacterias desde la herida. Adicionalmente su aplicación clínica a presiones subatmosféricas altera el citoesqueleto de las células en el lecho de la herida activando una cascada de señales intracelulares que incrementan la tasa de división celular y la subsiguiente formación de tejido de granulación. La combinación de éstos mecanismos hacen de los sistemas VAC una herramienta extremadamente versátil para el

estímulo de la cicatrización <sup>(178)</sup>, de tal forma que tiene una amplia gama de aplicaciones clínicas que incluyen: tratamiento de las heridas quirúrgicas infestadas, heridas traumáticas, úlceras de decúbito, úlceras con exposición ósea y más aún El Pie diabético y las úlceras de estasis venosas, también ha demostrado ser útil en la reconstrucción de las heridas. Su empleo ha incrementado significativamente la tasa de éxito de los injertos de piel <sup>(179)</sup>.

Estimular la cicatrización.- Se ha introducido un nuevo término para identificar las terapéuticas disponibles la actualidad para lograr este objetivo: MEDICINA REGENERATIVA.- Identificada como “Aquella especialidad que aplica los principios de la [ingeniería](#) y las ciencias de la vida a la fabricación de sustitutos [biológicos](#) que mantengan, mejoren o restauren la función de [órganos](#) y [tejidos](#) en el cuerpo humano. De naturaleza eminentemente interdisciplinaria, la ingeniería de tejidos incluye conceptos de ramas tan diversas como la biología celular, la [microfabricación](#), la [robótica](#) y la ciencia de los materiales para diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano. También se conoce por el término de Bio Ingeniería.” Las principales aplicaciones de la misma a la atención de los pacientes portadores de un Pie diabético, se han centrado al uso de: Factores de crecimiento, sustitutivos de piel sintética, terapia con células madres, etc. Cuba exhibe notables logros en la aplicación de la Medicina regenerativa en el campo de la Angiología y Cirugía Vasculuar, cuyos primeros ensayos incluyeron desde el uso de las células madre, hasta la terapia génica, dentro de la cual, se ha alcanzado sintetizar el Factor de crecimiento de

los vasos endoteliales (VEGF), <sup>(180,181,182,183,184,185)</sup>. Entre los últimos logros de la Biotecnología Cubana se encuentra el nuevo medicamento Citoprot-P, una formulación farmacéutica liofilizada que tiene como base el Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, que estimula la sobrevida y la proliferación celular, favorece el proceso de cicatrización en los pacientes diabéticos y evita la amputación en la mayoría de los casos. <sup>(186)</sup>,

Factores de crecimiento.- Su función es atraer los varios tipos celulares hacia la herida, estimular la proliferación celular, promover la angiogénesis, y regular la síntesis y degradación de la matriz extracelular, sin embargo los resultados Clínicos de la aplicación tópica de los mismos en las heridas crónicas no han reportado resultados tan espectaculares como se esperó <sup>(181, 185)</sup>. Se han ensayado diversos, como por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de la plaqueta, para tratar el Pie diabético no infectado con úlceras menores de 5 cm<sup>2</sup> (Becaplermin, Regranex).<sup>(187,188)</sup>; El factor estimulante de colonias de granulocitos, evaluado para tratar el pie infectado con úlceras de los pacientes diabéticos y ha sido asociado con la resolución más rápida de las celulitis y con la disminución de los requerimientos de antibióticos, pero otros autores han considerado que aunque mejore la función de neutrófilos, así como su número absoluto, este evento no se asocia con la duración de la administración antibiótica, estadía hospitalaria o necesidad de amputación <sup>(189,190)</sup>. También se ha valorado el factor de crecimiento de fibroblastos <sup>(191,192)</sup>, factores de crecimiento derivados de queratinocitos <sup>(193)</sup>, factor de crecimiento del nervio <sup>(194)</sup>

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)<sub>(195)</sub>.- aislado por primera vez por Stanley y Cohen de la glándula submaxilar del ratón macho adulto en el año 1962. En 1981 el mismo investigador observa que este factor estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales, así como que presenta una actividad mitogénica in vivo, sobre las células de origen ectodérmico y mesodérmico, lo cual condujo a investigar los efectos del mismo en el proceso de cicatrización, en 1988 se señala que el EGF tiene propiedades cicatrizantes en las heridas. El efecto mitogénico se ha descrito para las células musculares lisas de los vasos, fibroblastos, queratinocitos y otros.

Existen numerosas evidencias que señalan al EGF en los procesos de reparación cutánea, migración celular, angiogénesis y reabsorción ósea, es reconocido que la estimulación con EGF provoca activación de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, así como, de la proliferación celular, induce la actividad mitótica de las células de la epidermis y de las glándulas sebáceas, las células de origen mesodérmico pertenecientes a la región de la dermis, incluyendo fibroblastos, células endoteliales y del músculo liso vascular también resultan estimuladas. En los dos primeros tipos celulares se observa un incremento de la producción de proteínas de la superficie celular y/o de fibronectina, que proporciona la sustancia de sustrato requerida para el crecimiento y diferenciación de la Epidermis.

Actualmente se desarrolla un ensayo clínico fase III multicéntrico con el Citoprot P, del cual participa la provincia de Matanzas, para la justificación o inicio del

mismo se expusieron los resultados del ensayo clínico fase I/II, controlado a doble ciegas , aleatorizado y multicéntrico , en 5 instituciones del país entre enero del 2003 y diciembre del 2004 en Úlceras del Pie diabético , se empleó el EGF producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), conocido como Citoprot P, que se obtiene por la tecnología del DNA recombinante , se incluyeron pacientes en estadio III y IV de la Clasificación de Wagner, edad mayor de 18 años, valores de hemoglobina de 10g/l o más y que dieron su consentimiento informado . Se excluyeron los pacientes con área de las lesiones menores de 1cm<sup>2</sup>, con enfermedades crónicas descompensadas (cardiopatía isquémica, diabetes mellitus descompensada e insuficiencia renal), procesos oncoproliferativos, pacientes con enfermedades psiquiátricas que le impidieran dar su consentimiento informado y las mujeres embarazadas o que estuvieran lactando.

Se incluyeron en dicho estudio 41 pacientes distribuidos aleatoriamente en 2 grupos de tratamiento: El grupo I (n=23) recibió tratamiento con EGF recombinante a una dosis de 75  $\mu$ g., y el grupo II (n=18), recibió tratamiento a una dosis de 25  $\mu$ g. , ambos durante 5 semanas, el tratamiento fue administrado por vía intra- y perilesional. La evaluación de la respuesta se basó en la formación de tejido de granulación útil, en la re-epitelización al final del tratamiento y en la prevención de la amputación mayor. Se concluyó que: El EGF tanto a 75  $\mu$ g., como a 25  $\mu$ g. , es un producto efectivo y seguro para lograr la formación de tejido útil y, cicatrización por segunda intención y prevenir

amputaciones en pacientes con lesiones del Pie diabético y riesgo de amputación mayor <sup>(186)</sup>

Estos factores de crecimiento en el futuro podrían administrarse secuencialmente, en combinación, o en intervalos cronometrados para imitar la secuencia de eventos que tienen lugar en el proceso de cicatrización normal. La diversidad de factores de crecimiento y la multiplicidad de formas de presentación de las lesiones, sugiere que los mismos sean considerados potencialmente como los procedimientos más apropiados, siempre y cuando puedan identificarse los requisitos individuales de los pacientes.

Sustitutivos sintéticos de la piel (Bioingeniería) <sup>(165)</sup>.

El desarrollo de las tecnologías de diseño de tejido, se ha intentado, con el objetivo de crear diferentes tipos de piel sustitutiva, esta opción terapéutica se incluye dentro del enorme campo de la Bioingeniería, generalmente, el tejido diseñado es una combinación de células vivientes y una matriz de apoyo; estos productos han comenzado una nueva y prometedora era en la curación de las úlceras crónicas del diabético, no obstante como se ha informado en los informes de investigaciones clínicas tempranas, sus resultados son contradictorios<sup>(196,197,198)</sup>. Hay varios productos disponibles comercialmente citándose los siguientes: Alloderm matriz dérmica con células inmunogénicas (combinación integra de fibroblastos dérmico y colágeno bovino) <sup>(165)</sup>. Dermagraft (es obtenido cultivando fibroblastos neonatales dérmicos en una malla de polyglactin) <sup>(170)</sup>, Apligraf (Tiene una capa epidérmica formada de

keratinocitos humanos y una capa dérmica compuestas de fibroblastos humanos y una matriz de colágeno). <sup>(165,166,169)</sup> ,de todos, se ha pensado que ejercen su efecto, por lo menos en parte, alterando el perfil de citocinas dentro de la herida crónica, aunque el modo exacto de acción es desconocido<sup>(170,199)</sup>

Futuro del tratamiento local.

Existe una base teórica fuerte para justificar el desarrollo extenso y la evaluación clínica de inhibidores de la proteinasa. La terapia génica permitirá que la información genética pueda ser entregada directamente en una herida para lograr la cicatrización. Se enfoca el interés actual en el factor de crecimiento de endotelio vascular, un componente importante en la promoción de angiogénesis. Otro tratamiento potencial queda en el desarrollo de equivalentes de las células embrionarias (stem cells), sin embargo, las implicaciones éticas de usar tal tecnología tendrán que ser discutidas primero.

El desarrollo futuro dependerá mucho del público y del apoyo profesional para la investigación extensa, una de las barreras para el desarrollo del cuidado de la herida crónica eficaz, es la falta de interés y entusiasmo mostrada por muchos médicos para este asunto, por ello se reconoce que la provisión de un servicio eficaz para estos pacientes requiere las habilidades de muchas especialidades, el desafío real para el futuro es seleccionar las intervenciones apropiadas para cada paciente, lo cual sólo puede lograrse desarrollando servicios clínicos de la más alta calidad, y emprendiendo una apropiada investigación básica y clínica en este importante asunto <sup>(199)</sup>.

## CONCLUSIONES

### Conclusiones

Son expuestos los resultados obtenidos en el proyecto de creación científica El Pie diabético, lográndose relacionar la obra con el problema de investigación propuesto, hecho que permite realizar la fundamentación de su necesidad, implantándose el criterio de que en la misma resulta abordado, uno de los síndromes constitutivos de las denominadas complicaciones crónicas y degenerativas de la Diabetes mellitus, el cual, determina una elevada morbilidad e invalidez en la población mundial contemporánea, fenómeno que también está ocurriendo en nuestro país, se logró con la publicación de la misma, llenar el vacío existente en la literatura médica nacional, al considerarse los logros y resultados investigativos cubanos en general y matanceros en particular.

Se establecieron aportes en cada uno de los capítulos que componen la misma, evocándose como trascendental los siguientes resultados, en Generalidades del pie diabético, la definición, la cual enfatiza en el carácter sindrómico del proceso patológico estudiado. Las contribuciones realizadas al conocimiento sobre la epidemiología del mismo en nuestro país, así como, la identificación de los factores de riesgo que condicionan su aparición. La crítica realizada a las diferentes clasificaciones de uso más frecuente en la literatura, insistiéndose en el hecho de que no existe la clasificación ideal.

El carácter didáctico con que se aborda la etiopatogenia, lo cual conduce a un mejor entendimiento sobre este elemento.

En el Cuadro clínico, se describió acertadamente las diferentes formas anatómo-clínicas de presentación, utilizando los resultados de los estudios Comportamiento de las amputaciones por pie diabético. Matanzas.1989-1999 y Prevalencia del mal perforante plantar en un área de salud.

Sobre los exámenes complementarios, se realizó una oportuna y esquemática exposición de los resultados que resultan útiles para el diagnóstico. Mientras que en el Tratamiento, se efectuó un oportuno análisis de la terapéutica de esta afección, estableciéndose 8 pilares para la consecución del mismo: profilaxis, control endocrino-metabólico, terapia de la angiopatía diabética, antibióticoterapia, local, procedimientos de practipedia, podología y amputaciones, siendo enriquecido este análisis con algoritmos y presentándose los resultados de investigaciones sobre el desarrollo de la Simpectomía

lumbar en las arteriopatías diabéticas y Profundoplastia como alternativa de revascularización en el paciente diabético, instituyéndose criterios de indicación para estos procedimientos en dependencia con la evidencia sustentada en sus resultados. Se exponen además los resultados del artículo Aspectos psicológicos del paciente amputado, en el cual son establecidos los factores que determinan la respuesta del paciente ante la exéresis de parte o todo un miembro, evento de suma importancia, al determinar el nivel de aceptación sobre el proceder y la posibilidad de reincorporación social del enfermo.

Ulteriormente se comparan el estado actual del conocimiento sobre el Pie Diabético, con los elementos citados en el informe científico, tomando como base los hallazgos de la literatura nacional y extranjera y los resultados de nuevas investigaciones realizadas sobre el tema.

De esta forma son aportados nuevos elementos Epidemiológicos, resultados de una serie de estudios realizados con factores pronósticos, entre las cuales debemos citar Algunos indicadores lesionales en el pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del diabético, donde se estableció asociación de riesgo con la extensión de la lesión, ausencia de deformidades podálicas, ausencia de pulsos arteriales periféricos, realización de cirugías previas y tipos de la misma, así como, la presencia y severidad de la infección. Se muestran también los resultados del análisis del comportamiento de la Diabetes mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa, donde se instauran como

factores de riesgo, el tipo 2 obeso, el debut de la Diabetes mellitus y las cifras de glucemia al ingreso hospitalario mayores de 15 mmol. / L, de esta forma, se aportaron nuevos elementos que resultan imprescindibles para evaluar el curso clínico de la variedad neuroinfecciosa del pie diabético.

Resultó introducida una nueva clasificación del síndrome, la cual se basó en aspectos clínicos y anatómo-topográficos, denominado este proyecto de investigación, Propuesta de clasificación anatómo-topográfica, estableciéndose su pertinencia al relacionar la topografía con el pronóstico de las lesiones del pie, manteniéndose la opinión de que aún no existe la clasificación ideal.

Se enriqueció la etiopatogenia de la afección, a través de la presentación de los resultados obtenidos en la determinación del pronóstico de la lesión hemodinámicamente calcificada del paciente diabético mediante 2 variables microcirculatorias: evaluándose la fracción de extracción de oxígeno (diferencia arteriovenosa de la presión parcial de oxígeno) y la presencia del reflejo venulo arteriolar como elementos pronósticos en una calcificación vascular.

Se presentó el estado actual del conocimiento relacionado con el diagnóstico por complementarios, incorporándose los resultados de la investigación microbiología de las lesiones del Pie Diabético, resultados del mapa microbiológico, donde se determinó el predominio de floras mixtas (según coloración de Gram.), estafilococo dorado (según gérmenes aislados) y en aproximación a la sensibilidad antimicrobiana (céfalosporinas de 3era. generación, de 4ta. y aminoglucósidos)

Se actualizó el tratamiento según el desarrollo científico tecnológico, reflexionándose sobre los avances más sobresalientes, como aquellos ocurridos en el marco de la terapéutica local, siendo incorporados al mismo los informes preliminares de la utilización del Citoprot P (factor de crecimiento epidérmico), ensayo clínico actualmente en fase III multicéntrico, desarrollado por el Centro de ingeniería genética y biotecnología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<b>Referencias Bibliográficas</b>
-----------------------------------

1. Alleyne, G. Declaración de las Américas sobre la diabetes. Panam Health Org Bull. 1996; 30(3) 261-5.
2. .Díaz, O. Epidemiología de la diabetes en Enfermedades crónicas no Transmisibles. La Habana, Cuba: Editorial Pueblo y Educación. 1992. 48-53.
3. Centres for Disease Control and Prevention (CDC), Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults: United States, 1999–2000. MMWR 52; 833–37, 2003.
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico 2005. La Habana Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2005

5. Consenso sobre El Pie Diabético Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Madrid.2003
6. [Bal A.](#): Diabetic foot: magnitude of the problem. [J Indian Med Assoc.](#). 2002 Mar; 100(3):155-7
7. [Soluri A](#), [Massari R](#), [Trotta C](#), [Stella S](#), [Cavaiola S](#), [Capriotti G](#), y otros: Epidemiology of the Diabetic Foot . [G Chir.](#) 2005 Jun-Jul; 26(6-7):246-50
8. Rivero Fernández, F.; Expósito Martín, T.; Rodríguez Alonso, M.; Lazo Díaz, I...: Frecuencia de amputaciones por pie diabético en un área de salud. [Arch. méd. Camaguey](#) [Seriada en línea] 2005; mar.-abr 9(2) Disponible en [URL:http://www.amc.sld.cu/amc/2005/v9n2/INDICE.htm](http://www.amc.sld.cu/amc/2005/v9n2/INDICE.htm) [Consultada: 13 de agosto 2006]
9. .Gallardo Pérez, U.; Zangronis Ruano, L.; Hernández Piñero, L.: Perfil epidemiológico del pie diabético. Rev. Cubana Áng. Cir. Vasc. [ Seriada en línea] 2004 Ene-Dic; 5(1) Disponible en URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5\(1\).html](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5(1).html) [consultada: 24 de septiembre 2006]
10. Tamargo Pérez de Corcho, P, Marrero Alonso, J.; Ferrer Padrón, A. El pie diabético en la atención hospitalaria. MEDICIEGO 2005 Sep; 11(supl.2): 56-9
11. García Herrera, A.; Ramos Serpa, J.; Rodríguez Fernández, R.; Vázquez Díaz, O. Comportamiento de las amputaciones por Pie Diabético: 1989 1999. [Rev. Med. electron](#) [Seriada en línea]2004 Mar-Abr; 26(2)

Disponible en URL: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202004/tema06.html>[consultada: 12 marzo 2006]

12. Rivero Fernández, F.; Conde Pérez, P.; Vejerano García, P; Socarrás Olivera, N.: Comportamiento del pie diabético en el hospital. Experiencia de 10 años. Rev. Cubana Áng. Cir. Vasc. [ Seriada en línea] 2003 Ene-Jul; 4(1) Disponible en URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol4\(1\).html](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol4(1).html) [consultada: 24 de septiembre 2006]
13. Franco Pérez, N, Valdés Pérez, C, Lobaina González, R, Inglés Maury, N.: Comportamiento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con pie diabético. Rev. Cubana Áng. Cir. Vasc [Seriada en línea] 2001 Ene-Jul; 2(1). Disponible en URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2\(1\).html](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2(1).html) [consultada: 24 de septiembre 2006]
14. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. Brussels, Bélgica, 1996.
15. Heller, G. How frequent are diabetes-related amputations of the lower limbs in Germany? An analysis on the basis of routine data. [Dtsch Med Wochenschr.](#) 2004 Apr 30;129 Suppl 1:S25-8
16. Stiegler, H. Diabetic foot syndrome. [Herz.](#) 2004 Feb; 29(1):104-15.
17. Eckardt, A. Interdisciplinary treatment of diabetic foot syndrome. [Orthopaedic](#) 2003 Mar; 32(3): 190-8.
18. Watkins, P. "ABC of diabetes. The diabetic foot., [BMJ.](#) 2003; 326: 977-79.

19. Marinello Roura, J; Blanes Mompó, J. I.; Escudero Rodríguez, J. R.; Ibáñez Esquembre, V; Rodríguez Olay, J.: Tratado de Pie Diabético. Barcelona, España: Editorial Médica Esteve. 2000
20. Aragón F.J.: El Pie Diabético. Madrid: Editorial Masson; 2003.
21. Lo Presti Gentile, A.: El Pie Diabético. Caracas, Venezuela: Editorial Mercadeo Global C.A.; 2002
22. [Van Damme H](#), [Limet R](#). : The diabetic foot. [Rev Med Liege](#). 2005 May-Jun; 60(5-6):516-25
23. [Edmonds ME](#).: The diabetic foot, 2003. Diabetes Metab Res Rev. 2004 May-Jun; 20 Suppl 1:S9-S12
24. Guzmán Cayado, M.: El pie del diabético. [Rev. Cubana. Invest. Bioméd.](#) 1999 Sep-Dic; 18(3):231-5.
25. MacCook, J., y col. Hacia una clasificación etiopatogénica del llamado Pie Diabético. Angiología. 1979 Ene-Feb; 31(1):7-11.
26. [Strauss MB](#), [Aksenov IV](#). : Evaluation of diabetic wound classifications and a new wound score. [Clin Orthop Relat Res.](#) 2005 Oct; 439:79-86
27. [Younes NA](#), [Albsoul AM](#).: The DEPA scoring system and its correlation with the healing rate of diabetic foot ulcers. [J Foot Ankle Surg](#). 2004 Jul-Aug;43(4):209-13
28. [Smith RG](#).: Validation of Wagner's classification: a literature review. Ostomy Wound Manage 2003 Jan; 49(1):72-6.

29. Aldama, A. [Caracterización hemodinámica de los pacientes diabéticos con insuficiencia arterial severa de miembros inferiores.](#) . Rev. Cubana Angiol. y Cir. Vasc. 2001;2(2):85-90
30. Treece A, Macfarlane R. M., Pound N., Game L. and Jeffcoate W.: Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. [Diabet Med.](#) 2004 Sep; 21: 987-91
31. [Rooh-Ul-Muqim](#), [Ahmed M](#), [Griffin S.](#): Evaluation and management of diabetic foot according to Wagner's classification. A study of 100 cases. [J Ayub Med Coll Abbottabad.](#) 2003 Jul-Sep; 15(3):39-42.
32. Rivero Fernández, F.; Vejerano García, P.; González González, F.: Clasificación actualizada de los factores de riesgo del pie diabético. [Arch. méd. Camaguey](#) [Seriada en línea]; 2005 Feb; 9(1). Disponible en URL: <http://www.amc.sld.cu/amc/2005/v9n1/INDICE.htm> [Consultada: 23 de marzo del 2006]
33. [Meijer JW](#), [Smit AJ](#), [Lefrandt JD](#), [van der Hoeven JH](#), [Hoogenberg K](#), [Links TP.](#): Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork!. [Diabetes Care.](#) 2005 Sep; 28(9):2201-5
34. [A](#), [Fley J](#), [Shukla R](#), [Rudawsky D](#), [Welge J](#), [Yang J.](#) : Use of monofilament in the detection of foot lesions in older adults. [J Foot Ankle Surg.](#) 2006 Mar-Apr; 45(2):76-81
35. Muller, IS.: Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic

- patients in dutch primary health care [Diabetes Care](#).2002 Mar; 25(3): 570-5
36. Lorenzen, HP.: The diabetic foot syndrome—diagnosis, [Dtsch Med Wochenschr](#).2004 Apr; 129(14): 748-50.
37. Warren, G.: Diabetic neuropathy, *Trop Doct*.2002 Oct; 32(4):194-5.
38. Rauwerda, JA.: Acute problems of the diabetic foot, *Acta Chir Belg* 2004 Apr; 104(2): 140-7.
39. Chantelau, E.: Diabetic foot disease--a review of pathogenesis, treatment and prevention of diabetic podopathy, *Ther Umsch*.2004 Jul; 61(7): 421-7,
40. Aksenov, IV.: Neuropathic diabetic foot ulcers, [N Engl J Med](#).2004 Oct 14; 351(16): 1694-5
41. Vinik, AI.: Management of neuropathy and foot problems in diabetic patients. [Clin Cornerstone](#).2003; 5(2): 38-55
42. Chur, NN. Etiology, pathogenesis, classification and surgical treatment of diabetic foot syndrome [Khirurgiia \(Mosk\)](#). 2003; 4: 42-6.
43. Zucchi, P.: Diabetic foot: from diagnosis to therapy, [G Ital Nefrol](#). 2005 Jan-Feb;22 Suppl 31:S20-2
44. Williams, DT.: Diagnosing foot infection in diabetes. [Clin Infect Dis](#) 2004 Aug; 39(2): S83-6
45. Dutta, P.: Charcot's foot: advanced manifestation of diabetic neuropathy, *Postgrad Med J*.2004 Jul; 80(945): 434-8

46. Dedov, II.: Osteopathy in diabetic foot syndrome. Arkh Patol. 2004 Jan-Feb; 66(1):10-4.
47. Wallace, C.: Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. [Diabetes Care](#). 2002 Nov; 25(11): 1983-6
48. Suzuki, E.: Prevalence and major risk factors of reduced flow volume in lower extremities with normal ankle-brachial index in Japanese patients with type 2 diabetes, [Diabetes Care](#). 2003 Jun; 26(6): 1764-9.
49. Mayfield, JA.: Relationship of medial arterial calcinosis to autonomic neuropathy and adverse outcomes in a diabetic veteran population, [J Diabetes Complications](#). 2002 Mar-Apr; 16(2):165-71.
50. Herasymchuk, PO.: Results of surgical treatment of ischemic gangrenous form of the diabetic foot syndrome, [Klin Khir. 2002 Sep](#); (9): 44-6.
51. Ito, M.: Arteriosclerosis obliterans in diabetes mellitus--concept and Management, [Nippon Rinsho](#). 2002 Oct; 60(10): 329-35.
52. Sumpio, BE.: Vascular evaluation and arterial reconstruction of the diabetic foot, *Clin Podiatr Med Surg.*, 20(4): 689-708, 2003 Oct.
53. Patrascu, T.: Diabetic gangrene, [Chirurgia \(Bucur\)](#). 2002 Nov-Dec; 97(6) 563-9..
54. Stein, H.: The diabetic foot: update on a common clinical syndrome, [Orthopedics](#). 2003 Nov; 26(11): 1127-30.

55. Treece A, Macfarlane R. M., Pound N., Game L. and Jeffcoate W.: Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. [Diabet Med.](#) 2004 Sep; 21: 981-9
56. [Armstrong DG](#), [Peters EJ](#). : Classification of wounds of the diabetic foot. [Curr Diab Rep.](#). 2001 Dec; 1(3):233-8.
57. García Herrera, A., Rodríguez, R.: Algunos Indicadores Lesionales en el pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del Diabético. [Rev. Med. electron](#) [Seriada en línea] 2007 May-Jun; 29(3) Disponible en URL: [http:// www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ ano%202007/tema03.html](http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/tema03.html) [consulta: 8 de Abril del 2007]
58. Dalla Paola, L. Ulcer recurrence following first ray amputation in diabetic patients: a cohort prospective study. [Diabetes Care.](#) 2003 Jun; 26(6): 1874-8..
59. Gulam-Abbas, Z. Clinical outcome of diabetes patients hospitalized with foot ulcers, Dar es Salaam, Tanzania: [Diabet Med.](#) 2002 Jul; 19(7):575-9.
60. Frykberg, RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections: [Am J Surg.](#) 2003 Nov; 186(5): 44-54, 61-64.
61. Baumeister, S. The role of plastic and reconstructive surgery within an interdisciplinary treatment concept for diabetic ulcers of the foot: [Dtsch Med Wochenschr.](#) 2004 Mar; 129(13): 676-80..

62. Malgrange D. Screening diabetic patients at risk for foot ulceration. A multi-centre hospital-based study in France: [Diabetes Metab.](#)2003 Jun; 29(3):261-8.
63. Wrobel, JS. Do clinical examination variables predict high plantar pressures in the diabetic foot?: [J Am Podiatr Med Assoc.](#)2003 Sep-Oct; 93(5): 367-72.
64. Giacomozzi, C. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading?: [Clin Biomech \(Bristol, Avon\).](#)2005 Jun; 20(5):532-9.
65. Pataky, Z “The impact of callosities on the magnitude and duration of plantar pressure in patients with diabetes mellitus. A callus may cause 18,600 kilograms of excess plantar pressure per day: [Diabetes Metab.](#) 2002 Nov; 28(5): 356-61..
66. Van Gils, C. The effect of ankle equinus upon the diabetic foot: [Clin Podiatr Med Surg.](#) 2002 Jul; 19(3): 391-409.
67. Robertson, D. Structural changes in the forefoot of individuals with diabetes and a prior plantar ulcer: [J Bone Joint Surg Am.](#)2002 Aug; 84(8): 1395-404.
68. Lavery, L. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program: [Diabetes Care.](#) 2003 Apr; 26(4):1069-73.

69. Rmenapf, G. Borderline amputations in diabetics--open questions and critical evaluation: [Zentralbl Chir.](#) 2003 Sep; 128(9): 726-33.
70. Armstrong, DG. Classifying diabetic foot surgery: toward a rational Definition: [Diabet Med](#) 2003 Apr; 20(4): 329-31.
71. Lipsky, BA. Medical treatment of diabetic foot infections: [Clin Infect Dis.](#) [2004 Aug](#); 39(2): 104-14.
72. Loan, CA. Severe Streptococcus agalactiae infection of the diabetic foot. A deleterious role of Streptococcus agalactiae?: Presse Med.2005 Apr9 ; 34(7):491-4.
73. Gibbson, GW. Diabetic foot infections. Anatomy and surgery: Infect Dis Clin North Am.1995; 9(1): 131-42
74. Lobmann, R. Strategies for control of diabetic foot syndrome. Amputation rate can be reduced. [MMW Fortschr Med.](#)2002 May; 144(18): 40-4.
75. Abbas, Z. The epidemiology of diabetic limb sepsis: an African Perspective: [Diabet Med.](#) 2002 Nov; 19(11): 895-9.
76. Viswanathan, V. Prevalence of pathogens in diabetic foot infection in South Indian type 2 diabetic patients: J. Assoc. Physicians India. 2002 Aug; 50:1013-6.
77. Edmonds, M. The use of antibiotics in the diabetic foot: Am J Surg, 2004 May; 185 (5): 25-28

78. García Herrera, A. Comportamiento de la Diabetes Mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del Diabético. [Rev. Med. electron](#) [Seriada en línea]2007 May-Jun; 29(3) Disponible en URL:[http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ ano% 02007/tema05.html](http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%02007/tema05.html) [consultada: 8 de Abril del 2007]
79. Nabuurs-Franssen, MH. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. [Diabetologia](#). 2002 Aug; 45(8): 1164-71
80. Morbach, S. Regional differences in risk factors and clinical presentation of diabetic foot lesions: [Diabet Med](#). 2004 Jan; 21(1): 91-5.
81. Pace, A E. Risk factors for complications in the lower extremities in people with diabetes mellitus: *Rev Bras Enferm*.2002 Sep-Oct; 55(5): 514-21.
82. Lippmann-Grob, B. Patient classification and analysis of risk profiles for type 2 diabetics as the main focus point in practice. Results of the TEMPO study: [Dtsch Med Wochenschr](#).2004 Jan; 129(3): 75-81.
83. [Joseph WS](#).: Classification of diabetic foot infections. [Cutis](#). 2004 May; 73(5 Suppl):20-2
84. [Schaper NC](#).: Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies [Diabetes Metab Res Rev](#). 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S90-5

85. García Herrera, A.: Propuesta de clasificación anatomotopográfica del pie diabético. *Revista Avances Científicos*.2006; 9 (3):163-7
86. Armstrong, DG.; Lavery, LA.; Hardless, LB.: The University of Texas Diabetes Foot Classification System. *J Am Podiatr Med Assoc*.1996; 88: 311-316.
87. Lavery LA, Armstrong, DG; Hardless, LB.: The University of Texas Classification System for Diabetic Foot Wounds. [J Foot Ankle Surg](#).1996; 35: 528-531.
88. García Herrera , A., Rodríguez , R.; Castañeira Jorge, E. Pronóstico del Pie Diabético hemodinámicamente calcificado a través de 2 evaluaciones microcirculatorias. *Revista Avanzada Científica*. 2007; vol.10(1): 235-46
89. Arana-Conejo, V.: Fisiopatología de las complicaciones vasculares del Pie Diabético, *Gac Med Mex*. 2003 May-Jun; 139(3): 255-64
90. Strojek, K.: Features of macrovascular complications in type 2 diabetic Patients, [Acta Diabetol.](#) 2003 Dec; 40 (2): 334-7.
91. Hile, C.: Diabetic neuropathy and microcirculation. [Curr Diab Rep](#). 2003 Dec; 3(6): 446-51.
92. [Lipsky BA](#), [Berendt AR](#), [Embil J](#), [De Lalla F](#). : Diagnosing and treating diabetic foot infections. [Diabetes Metab Res Rev](#). 2004 May-Jun; 20 Suppl 1:S56-64

93. [Schaper NC](#), [Apelqvist J](#), [Bakker K](#). : The international consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. [Curr Diab Rep](#). 2003 Dec; 3(6):475-9.
94. [Bakker K](#), [van Houtum WH](#), [Riley PC](#). : 2005: The International Diabetes Federation focuses on the diabetic foot. [Curr Diab Rep](#). 2005 Dec; 5(6):436-40
95. Wagner FW: Supplement: algorithms of foot care. In The Diabetic Foot. 3 ed. Levin ME, O'Neal LW, Eds. St. Louis, MO, CV. Mosby, 1983, p 291–302.
96. [Dutronc H](#), [Bocquentin F](#), [Dupon M](#). : Radiographic diagnosis in bone and joint infection management] [Med Mal Infect](#). 2004 Jun; 34(6):257-6
97. [Duffin AC](#), [Lam A](#), [Kidd R](#), [Chan AK](#), [Donaghue KC](#).:Ultrasonography of plantar soft tissues thickness in young people with diabetes. [Diabet Med](#). 2002 Dec; 19(12):1009-13
98. [Stella EJ](#), [Grosser DM](#).: Imaging modalities of the diabetic foot. [Clin Podiatr Med Surg](#).. 2003 Oct; 20(4):729-40
99. [El-Maghraby TA](#), [Moustafa HM](#), [Pauwels EK](#). : Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. [Q J Nucl Med Mol Imaging](#). 2006 Sep; 50(3):167-92
100. [Soluri A](#), [Massari R](#), [Trotta C](#), [Stella S](#), [Cavaiola S](#), [Capriotti G](#), y otros: High resolution mini-gammacamera and 99mTc [HMPAO] -

leukocytes for diagnosis of infection and radioguided surgery in diabetic foot. [G Chir.](#) 2005 Jun-Jul; 26(6-7):246-50

101. [Delcourt A](#), [Huglo D](#), [Prangere T](#), [Benticha H](#), [Devemy F](#), [Tsirtsikoulou D](#), [Lepeut M](#), [Fontaine P](#), [Steinling M](#). Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. [Diabetes Metab.](#) 2005 Apr; 31(2):125-33
102. [Rubello D](#), [Casara D](#), [Maran A](#), [Avogaro A](#), [Tiengo A](#), [Muzzio PC](#). Role of anti-granulocyte Fab' fragment antibody scintigraphy (LeukoScan) in evaluating bone infection: acquisition protocol, interpretation criteria and clinical results. [Nucl Med Commun.](#) 2004 Jan; 25(1):39-47
103. [Morrison WB](#), [Ledermann HP](#), [Schweitzer ME](#). : MR imaging of the diabetic foot. [Magn Reson Imaging Clin N Am.](#) 2001 Aug; 9(3):603-13.
104. [Gil HC](#), [Morrison WB](#). : MR imaging of diabetic foot infection. [Semin Musculoskelet Radiol.](#) 2004 Sep; 8(3):189-98.
105. [Canade A](#), [Savino G](#), [Porcelli A](#), [Troia A](#), [Cina A](#), [Pedicelli A](#), [Campioni P](#). : Diagnostic imaging of the diabetic foot. What the clinician expects to know from the radiologist. [Rays.](#) 2003 Oct-Dec;28(4):433-42
106. [Chantelau E](#), [Richter A](#), [Schmidt-Grigoriadis P](#), [Scherbaum WA](#).: The diabetic charcot foot: MRI discloses bone stress injury as trigger mechanism of neuroarthropathy. [Exp Clin Endocrinol Diabetes.](#) 2006 Mar; 114(3):118-23.

107. [Chatha DS](#), [Cunningham PM](#), [Schweitzer ME](#). : MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. [Radiol Clin North Am](#). 2005 Jul; 43(4):747-59.
108. [Capriotti G](#), [Chianelli M](#), [Signore A](#). Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. [Nucl Med Commun](#). 2006 Oct; 27(10):757-64
109. [Al-Khawari HA](#), [Al-Saeed OM](#), [Jumaa TH](#), [Chishti F](#). : Evaluating diabetic foot infection with magnetic resonance imaging: Kuwait experience. [Med Princ Pract](#). 2005 May-Jun; 14(3):165-72
110. Termaat, M.F., Raijmakers, P.G.H.M., Scholten, H.J., Bakker, F.C.; Patka, P.: The Accuracy of Diagnostic Imaging for the Assessment of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. [J Bone Joint Surg Am](#). 2005; 87:2464-71.
111. [La Fontaine J](#), [Harkless LB](#), [Davis CE](#), [Allen MA](#), [Shireman PK](#).: Current concepts in diabetic microvascular dysfunction. [J Am Podiatr Med Assoc](#). 2006 May-Jun; 96(3):245-52.
112. [Modawal A](#), [Fley J](#), [Shukla R](#), [Rudawsky D](#), [Welge J](#), [Yang J](#). Use of monofilament in the detection of foot lesions in older adults. [J Foot Ankle Surg](#). 2006 Mar-Apr; 45(2):76-81.
113. [Meijer JW](#), [Smit AJ](#), [Lefrandt JD](#), [van der Hoeven JH](#), [Hoogenberg K](#), [Links TP](#). Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! [Diabetes Care](#) 2005 Sep; 28(9):2201-5

114. [Kessler L](#), [Piemont Y](#), [Ortega F](#), [Lesens O](#), [Boeri C](#), [Averous C](#), [Meyer R](#), [Hansmann Y](#), [Christmann D](#), [Gaudias J](#), [Pinget M](#). : Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. [Diabet Med](#). 2006 Jan; 23(1):99-102.
115. [Senneville E](#), [Melliez H](#), [Beltrand E](#), [Legout L](#), [Valette M](#), [Cazaubiel M](#), [Cordonnier M](#), [Caillaux M](#), [Yazdanpanah Y](#), [Mouton Y](#). :Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. [Clin Infect Dis](#). 2006 Jan 1;42(1):57-62. Epub 2005 Nov 21
116. [Abdulrazak A](#), [Bitar ZI](#), [Al-Shamali AA](#), [Mobasher LA](#). :Bacteriological study of diabetic foot infections. [J Diabetes Complications](#). 2005 May-Jun;19(3):138-41
117. [Ertugrul MB](#), [Baktiroglu S](#), [Salman S](#), [Unal S](#), [Aksoy M](#), [Berberoglu K](#), [Calangu S](#). : The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. [Diabet Med](#). 2006 Jun; 23(6):649-53
118. [Jeffcoate WJ](#), [Lipsky BA](#). Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. [Clin Infect Dis](#). 2004 Aug 1; 39 Suppl 2: 115-22.
119. [Zgonis T](#), [Roukis TS](#).: A systematic approach to diabetic foot infections. [Adv Ther](#). 2005 May-Jun; 22(3):244-62.

120. Crawford, Lester M Jr DVM.: Device for young diabetics. JAMA 2002; 288(13): 1579
121. Boland E.: Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. [Diabetes Care](#). 2001; 24: 2858-1862
122. Chapman TM et al. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. [Drugs](#).2002; 62(13): 1945-81
123. Danne T . Experience with insulin analogues in children. Horm. Res. 2002; 57 Suppl 1: 46-53
124. Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. Am J Med 2002; 113 (4): 308-16
125. Skyler JS et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. [Lancet](#). 2001; 357: 331-35
126. Gale EAM. Two cheers for inhaled insulin. Lancet 2001; 357: 324-5
127. Boland EA et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. [Diabetes Care](#). 1999; 22: 1779-84
128. American Diabetes Association: Continuous subcutaneous insulin infusion (Position Statement). [Diabetes Care](#). 2001; 24 (Suppl. 1): 98

129. Shapiro A et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. [N Engl J Med.](#) 2000; 343:230-238
130. Hernández-Jiménez, S.; Aguilar Salinas C.: [Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales.](#) Rev Invest Clin. 2002 Nov-Dec; 54(6):527-41
131. Rodríguez B., Cebrian B., Duran G.: [Pioglitazona. Revisión de sus efectos metabólicos y sistémicos.](#) Rev. Clin Esp. 2005 Dec; 205(12):610-20.
132. Tan M.H.: [Tiazolidinadionas: efecto de la pioglitazona sobre la hiperglucemia, la dislipidemia y el riesgo cardiovascular.](#) Rev. Clin Esp. 2003 Jan; 203(1):33-40.
133. American Diabetes Association. Diagnosis, Classification and treatment of Diabetes Mellitus [Diabetes Care](#) 2006; 29: 43-48,
134. Thorens, B .: A Toggle for Type 2 Diabetes? N Engl J Med. 2006 Apr 13; 354(15):1636-8
135. [Bennett SP](#), [Griffiths GD](#), [Schor AM](#), [Leese GP](#), [Schor SL](#).: Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. [Br J Surg.](#) 2003 Feb; 90(2):133-46
136. [Loot MA](#), [Kenter SB](#), [Au FL](#), [Van Galen WJ](#), [Middelkoop E](#), [Bos JD](#), [Mekkes JR](#).: Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. [Eur J Cell Biol.](#) 2002 Mar; 81(3):153-60

137. [Margolis DJ](#), [Bartus C](#), [Hoffstad O](#), [Malay S](#), [Berlin JA](#): Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. [Wound Repair Regen.](#) 2005 Nov-Dec; 13(6):531-6
138. [Boulton AJ](#). The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. [Diabetologia.](#) 2004 Aug; 47(8):1343-53
139. [Castellon R](#), [Hamdi HK](#), [Sacerio I](#), [Aoki AM](#), [Kenney MC](#), [Ljubimov AV](#). : Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells. [Exp Eye Res.](#) 2002 Apr; 74(4):523-35.
140. Alejandra R. Bosque Gómez<sup>1</sup> Proliferación vascular inducida por genes. Medicina del futuro. Rev Fac Med UNAM.2001 Ene-Feb; .44 (1)
141. [Asai J](#), [Takenaka H](#), [Ichihashi K](#), [Ueda E](#), [Katoh N](#), [Kishimoto S](#).: Successful treatment of diabetic gangrene with topical application of a mixture of peripheral blood mononuclear cells and basic fibroblast growth factor. [J Dermatol.](#) 2006 May; 33(5):349-52.
142. Shu Li\*, Bin Zhou\*, Zhong Chao Han.: Therapeutic neovascularization by transplantation of mobilized peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia A comparison between CD34+ and CD34– mononuclear cells. Schattauer Publishers. E journals on line 2005
143. [Turksen K](#), [Troy TC](#). Human embryonic stem cells: isolation, maintenance, and differentiation. [Methods Mol Biol.](#) 2006; 331:1-12.

144. [Beyssen B](#), [Pagny JY](#), [Piquois A](#), [Raynaud A](#), [Sapoval M](#). Critical limb ischaemia: endovascular treatment in diabetic patients?. [Arch Mal Coeur Vaiss](#). 2004 Dec; 97 Spec No 3:33-9.
145. [Jude EB](#), [Unsworth PF](#).: Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. [Drugs Aging](#). 2004; 21(13):833-50.
146. [Embil JM](#), [Rose G](#), [Trepman E](#), [Math MC](#), [Duerksen E](#), [Simonsen JN](#), [Nicolle LE](#).: Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. [Foot Ankle Int](#). 2006 Oct; 27(10):771-9.
147. [Salvana J](#), [Rodner C](#), [Browner BD](#), [Livingston K](#), [Schreiber J](#), [Pesanti E](#).: Chronic osteomyelitis: results obtained by an integrated team approach to management. [Conn Med](#). 2005 Apr; 69(4):195-202.
148. [LeFrock L](#), [Lew DP](#), [Mader JT](#), [Norden C](#), [Tan JS](#); [Infectious Diseases Society of America](#). : Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. [Plast Reconstr Surg](#). 2006 Jun; 117(7 Suppl):212-238.
149. [Van Baal JG](#).: Surgical treatment of the infected diabetic foot. [Clin Infect Dis](#). 2004 Aug 1;39 Suppl 2: 123-8.
150. [Shuford JA](#), [Steckelberg JM](#).: Role of oral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. [Curr Opin Infect Dis](#). 2003 Dec;16(6):515-9.
151. [Graham AC](#), [Mercier RC](#), [Achusim LE](#), [Pai MP](#). :Extended-interval aminoglycoside dosing for treatment of enterococcal and staphylococcal osteomyelitis. [Ann Pharmacother](#). 2004 Jun; 38(6):936-41.

152. [Nelson EA](#), [O'Meara S](#), [Golder S](#), [Dalton J](#), [Craig D](#), [Iglesias C](#); [DASIDU Steering Group](#).: Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. [Diabet Med](#).. 2006 Apr; 23(4):348-59.
153. [Ambrosch A](#), [Lehnert H](#), [Lobmann R](#) .:Microbiological aspects and antibiotic therapy of diabetic foot infections. [Med Klin \(Munich\)](#). 2003 Apr 25; 98(5):259-65.
154. [Rao N](#).: Anti-infective therapy for foot ulcers in patients with diabetes. [Clin Orthop Relat Res](#). 2005 Oct; 439:87-90.
155. [Brem H](#), [Jacobs T](#), [Vileikyte L](#), [Weinberger S](#), [Gibber M](#), [Gill K](#), [Tarnovskaya A](#), [Entero H](#), [Boulton AJ](#). : Wound-healing protocols for diabetic foot and pressure ulcers. [Surg Technol Int](#). 2003; 11:85-92 .
156. [Rai NK](#), [Tripathi K](#), [Sharma D](#), [Shukla VK](#).: Apoptosis: a basic physiologic process in wound healing. [Int J Low Extrem Wounds](#).. 2005 Sep; 4(3):138-44.
157. [Metcalf AD](#), [Ferguson MW](#). : Harnessing wound healing and regeneration for tissue engineering. [Biochem Soc Trans](#). 2005 Apr; 33(2):413-7.
158. [Hilton JR](#), [Williams DT](#), [Beuker B](#), [Miller DR](#), [Harding KG](#).: Wound dressings in diabetic foot disease. [Clin Infect Dis](#). 2004 Aug 1; 39 Suppl 2:S100-3. [Mousley M](#).: Diabetes and its effect on wound healing and patient care. [Nurs Times](#). 2003 Oct ; 99(42):70, 73-4.

159. [Springett K.](#): The impact of diabetes on wound management. [Nurs Stand.](#) 2002 Apr 10-16; 16(30):72-4, 76, 78-80.
160. [Cullen B](#), [Smith R](#), [McCulloch E](#), [Silcock D](#), [Morrison L.](#): Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. [Wound Repair Regen.](#) 2002 Jan-Feb; 10(1):16-25.
161. [Weindl G](#), [Schaller M](#), [Schafer-Korting M](#), [Korting HC.](#): Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. [Skin Pharmacol Physiol.](#) 2004 Sep-Oct; 17(5):207-13.
162. [Knowles A](#), [Findlow A](#), [Jackson N.](#): Management of a diabetic foot ulcer using larval therapy. [Nurs Stand.](#) 2001 Oct 24-30; 16(6):73-6.
163. [Vazquez JR](#), [Short B](#), [Findlow AH](#), [Nixon BP](#), [Boulton AJ](#), [Armstrong DG.](#): Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. [Diabetes Res Clin Pract.](#) 2003 Feb; 59(2):123-7,
164. [Alvarez OM](#), [Rogers RS](#), [Booker JG](#), [Patel M.](#): Effect of no contact normothermic wound therapy on the healing of neuropathic (diabetic) foot ulcers: an interim analysis of 20 patients. [J Foot Ankle Surg.](#) 2003 Jan-Feb; 42(1):30-5
165. [Curran MP](#), [Plosker GL.](#) : Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. [BioDrugs.](#) 2002; 16(6):439-55

166. [Dinh TL](#), [Veves A](#). :The efficacy of Apligraf in the treatment of diabetic foot ulcers. [Plast Reconstr Surg](#). 2006 Jun; 117(7 Suppl):152S-157S
167. [Verdu Soriano J](#), [Nolasco Bonmati A](#), [Lopez Casanova P](#), [Torra i Bou JE](#).: Auriga-04" study on the use of a range of Allevyn hydro-cellular dressings in the treatment of bed sores and leg ulcers by primary health care professionals]. [Rev Enferm](#). 2006 Apr; 29(4):43-9
168. [Armstrong DG](#), [Lipsky BA](#). : Advances in the treatment of diabetic foot infections. [Diabetes Technol Ther](#). 2004 Apr; 6(2):167-77
169. [Saap LJ](#), [Donohue K](#), [Falanga V](#). : Clinical classification of bioengineered skin use and its correlation with healing of diabetic and venous ulcers. [Dermatol Surg](#). 2004 Aug; 30(8):1095-100
170. [Marston W](#).: Dermagraft, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. [Expert Rev Med Devices](#). 2004 September; 1(1): 21-31.
171. Díaz Batista, Alquímidés; García Mesa, Milagros; Piña Manresa, Carmen; Menéndez Cepero, Silvia.: Efecto del ozono sobre la activación plaquetaria en pacientes diabéticos tratados con ozonoterapia: informe preliminar / Effect of the ozone on platelet aggregation in diabetic patients treated with ozone therapy: preliminary report. [Rev Cubana Invest Bioméd](#). 2001 Ene-Mar: 20(1):45-47

172. [Niinikoski JH](#).: Counterpoint: hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective. [Clin Infect Dis](#). 2006 Jul 15; 43(2):193-8
173. Kessler, L., Bilbault, P.; Ortéga, F, Grasso, C.; Passemard, R., Stephan, D.; Pinget, M; Schneider, F.: Hyperbaric Oxygenation accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic Foot Ulcers [Diabetes Care](#).2003; 26:2378-2382.
174. [Guo S](#), [Counte MA](#), [Gillespie KN](#), [Schmitz H](#) .:Cost-effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic ulcers. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2004; (2):CD004125.
175. [Kranke P](#), [Bennett M](#), [Roeckl-Wiedmann I](#), [Debus S](#).: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2004; (2):CD004123
176. [Niinikoski JH](#).: Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. [World J Surg](#). 2004 Mar; 28(3):307-11.
177. [Sibbald RG](#), [Mahoney J](#); [V.A.C. Therapy Canadian Consensus Group](#) . . A consensus report on the use of vacuum-assisted closure in chronic, difficult-to-heal wounds [Ostomy Wound Manage](#). 2003 Nov; 49(11):52-66.
178. [Venturi ML](#), [Attinger CE](#), [Mesbahi AN](#), [Hess CL](#), [Graw KS](#) . : Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device: a review. [Am J Clin Dermatol](#). 2005; 6(3):185-94.

179. [Ferreira MC](#), [Wada A](#), [Tuma P Jr.](#) : The vacuum assisted closure of complex wounds: report of 3 cases. [Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo](#). 2003 Jul-Aug; 58(4):227-30
180. Hernández Ramírez P.: Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf Disponible en [URL:http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih](http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih)
181. Mironow V, Visconti R, Markwald R. What is regenerative medicine? Emergence of applied stem cell and developmental biology. Expert Opin Biol Ther 2004; 4:773-81.
182. Dong WR, Xiao YQ, Piao YJ, Chen YH. In vivo tissue engineering: A new concept. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2004; 24:969-74.
183. Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. Circulation 2003; 108:2613-8.
184. Dong WR, Xiao YQ, Piao YJ, Chen YH. In vivo tissue engineering: A new concept. [Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao](#). 2004; 24:969-74.
185. Zdrahala RJ, Zdrahala IJ. In vivo tissue engineering: Part I. Concept genesis and guidelines for its realization. J Biomater Appl 1990; 14:192-209.
186. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología: Protocolo de Ensayo Clínico. Administración intralesional del factor de crecimiento epidérmico recombinante en pacientes con pie diabético y riesgo de amputación mayor. 2006

187. [Sibbald RG](#), [Torrance G](#), [Hux M](#), [Attard C](#), [Milkovich N](#).: Cost-Effectiveness of becaplermin for non-healing neuropathic diabetic foot ulcers. [Ostomy Wound Manage.](#). 2003 Nov; 49(11):76-84
188. [Nagai MK](#), [Embil JM](#).: Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers. [Expert Opin Biol Ther.](#) 2002 Feb; 2(2):211-8.
189. [Kastenbauer T](#), [Hornlein B](#), [Sokol G](#), [Irsigler K](#): Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. [Diabetologia](#).2003 Jan; 46(1):27-30.
190. Yönel, A.; B. Çakir, B.; Güler, S.; Azal, O.; Çorakçi, A.: Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Diabetes Obes Metab*.2001 Oct; 3(5): 332-7.
191. [Bennett SP](#), [Griffiths GD](#), [Schor AM](#), [Leese GP](#), [Schor SL](#): Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. [Br J Surg.](#) 2003 Feb; 90(2):133-46.
192. [Loot MA](#), [Kenter SB](#), [Au FL](#), [van Galen WJ](#), [Middelkoop E](#), [Bos JD](#), [Mekkes JR](#).: Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. [Eur J Cell Biol.](#) 2002 Mar; 81(3):153-60.
193. [Moustafa M](#), [Simpson C](#), [Glover M](#), [Dawson RA](#), [Tesfaye S](#), [Creagh FM](#), [Haddow](#), [Short R](#), [Heller S](#), [MacNeil S](#). : A new autologous

keratinocyte dressing treatment for non-healing diabetic neuropathic foot ulcers. [Diabet Med.](#). 2004 Jul; 21(7):786-9

194. [Generini S](#), [Tuveri MA](#), [Matucci Cerinic M](#), [Mastinu F](#), [Manni L](#), [Aloe L](#). : Topical application of nerve growth factor in human diabetic foot ulcers. A study of three cases. [Exp Clin Endocrinol Diabetes.](#). 2004 Oct; 112(9):542-4
195. [Hong JP](#), [Jung HD](#), [Kim YW](#).: Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. [Ann Plast Surg.](#) 2006 Apr; 56(4):394-8;
196. [Lansdown AB](#), [Jensen K](#), [Jensen MQ](#). : Contreet Foam and Contreet Hydrocolloid: an insight into two new silver-containing dressings. [J Wound Care.](#). 2003 Jun;12(6):205-10
197. [Fimiani M](#), [Pianigiani E](#), [Di Simplicio FC](#), [Sbano P](#), [Cuccia A](#), [Pompella G](#), [De Aloe G](#), [Petraglia F](#). : Other uses of homologous skin grafts and skin bank bio products. [Clin Dermatol.](#). 2005 Jul-Aug; 23(4):396-402
198. [Roukis TS](#), [Zgonis T](#). : Skin grafting techniques for soft-tissue coverage of diabetic foot and ankle wounds. [J Wound Care.](#). 2005 Apr; 14(4):173-6
199. Harding K.: Healing chronic wounds. [BMJ](#). 2002 January 19; 324(7330): 160–163.

## ***ANEXOS***

**Anexos**



República de Cuba  
Ministerio de Salud Pública

Consejo Nacional de Sociedades Científicas de la Salud

Por cuanto el Jurado del Concurso Nacional  
del  
Premio Anual de la Salud, Año 2005

Ha otorgado *Mención al trabajo*

*"El Pié Diabético"*

del autor

*Dr. Aristides Lázaro García Herrera*

*En la categoría de Libro*

Se expide el presente Certificado en testimonio de dicho otorgamiento

En la Ciudad de la Habana a los 2 días del mes de diciembre de 2005,  
"Año de la Alternativa Bolivariana para las Américas".

*Dr. Wilfredo Torres Yribar*  
Presidente Jurado

*Dra. Longina Ibargollen Negrín*  
Directora C.N.S.C.S

Inscrito al Libro No. 3  
Folio No.

***TABLAS UTILIZADAS EN LAS NUEVAS INVESTIGACIONES DE LA  
EVOLUCIÓN DE CONCEPTOS***

Tabla 1 Distribución de las amputaciones según clasificación topográfica de la lesión. Matanzas. 1999-2003

Clasificación anatómo-topográfica del pie del diabético	Distribución de las amputaciones							
	Amputación mayor		Amputación menor		No amputados		total	
	número de casos	%	número de Casos	%	número de casos	%	número de casos	%
segmento anterior	42	14.6 %	206	71.8 %	39	13.6 %	287	100 %
segmento medio anterior	21	9.6%	107	48.6 %	92	41.8 %	220	100 %
segmento medio posterior	129	74.6 %	-	-	44	25.4 %	173	100 %
segmento posterior	193	80.4 %	-	-	47	19.6 %	240	100 %
lesión combinada	179	82.5 %	36	16.6 %	2	0.9%	217	100 %

P<0.05

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 2 Distribución del tipo de diabetes mellitus según valor de los índices de presiones pierna/brazo. Matanzas. 2002-2003

Valor de los índices de presiones P/B	Tipo de diabetes mellitus							
	tipo 1		tipo 2 obeso		tipo 2 no obeso		total	
	número de casos	%	número de Casos	%	número de casos	%	número de casos	%
1.3	2	100 %	-	-	-	-	2	100%
1.4	5	50%	1	10%	4	40 %	10	100%
1.5	-	-	1	10%	9	90 %	10	100%
1.6	-	-	7	70%	3	30 %	10	100%
1.7	-	-	9	100	-	-	9	100%

				%				
arterias no compresibles o > 1.7	-	-	6	100%	-	-	6	100%

$P < 0.05$

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 3.-Distribución del destino final del miembro según valores del coeficiente de aprovechamiento tisular de oxígeno (CATO). Matanzas. 2002-2003

Valores del CATO	Destino final del miembro			
	Amputación mayor		no amputados	
	número de casos	%	número de casos	%
menos de 10	8	38.1%	-	-
10-15	7	33.3%	-	-
15-20	6	28.6%	-	-
20-25	-	-	21	80.8%
25-30	-	-	4	15.4%
más de 30	-	-	1	3.8%
Total	21	100%	26	100%

$P < 0.05$

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 4.- Distribución del destino final del miembro según presencia de reflejo venulo-arteriolar. Matanzas. 2002-2003

Presencia del reflejo venulo -arteriolar	Destino final del miembro			
	amputado mayor		no amputado	
	número de Casos	%	número de casos	%
presente	2	9.5%	23	88.5%
no presente	19	90.5%	3	11.5%
Total	21	100%	26	100%

$P < 0.05$

Fuente: Historias Clínicas

**Tabla 5** Distribución de los pacientes diabéticos con lesiones neuroinfecciosas según forma clínica de presentación. Matanzas. 1999-2003

<i>Forma clínica de presentación</i>	<i>Distribución de pacientes</i>	
	<i>número de casos</i>	<i>%</i>
<i>absceso del pie del diabético</i>	95	54.9%
<i>mal perforante plantar</i>	72	41.6%
<i>celulitis o flemón difuso</i>	6	3.5%
<i>total</i>	173	100

$P < 0.05$

Fuente: Historias Clínicas

**Tabla 6** Distribución de los pacientes diabéticos con lesiones neuroinfecciosas según wagner (gradación de la lesión). Matanzas. 1999-2003

<i>Wagner (gradación de la lesión)</i>	<i>Distribución de pacientes</i>	
	<i>número de casos</i>	<i>%</i>
<i>grado 1</i>	2	1.2%

grado 2	24	13.9%
grado 3	133	76.9%
grado 4	12	6.8%
grado 5	2	1.2%
total	173	100%

$P < 0.05$

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 7 Distribución de los pacientes diabéticos con lesiones neuroinfecciosas según coloración de gram. Matanzas. 1999-2003.

Resultados de la coloración de gram.	Distribución de pacientes	
	número de casos	%
gram. positivos	20	11.6%
gram. negativos	57	32.9%
flora mixta	96	55.5%
Total	173	100%

$P < 0.05$

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 8 Distribución de los pacientes diabéticos con lesiones neuroinfecciosas según gérmenes aislados. Matanzas. 1999-2003.

gram.	Gérmenes Aislados	Distribución de pacientes	
		número de casos	%
	estafilococo dorado	129	74.6%
	estreptococo	23	13.3%
	Enterococos	28	16.2%
	estafilococo coagulasa (-)	43	24.9%

Positivos	Otros	2	1.2%
	<i>klebsiella spp</i>	21	12.1%
gram. negativos	<i>enterobacter spp</i>	17	9.8%
	<i>escherichia coli</i>	24	13.9%
	<i>acinetobacter baumannii</i>	52	30.0%
	<i>pseudomonas aeruginosa</i>	45	26.01%
	<i>proteos mirabilis</i>	2	1.2%
	<i>proteos vulgaris</i>	3	1.73%
	Otros	1	0.57%
	Anaerobios	52	30.05%

P<0.05

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 9 Distribución según sensibilidad del germen al antibiótico. Matanzas. 1999-2003

Antibióticos sensibles	Distribución de pacientes	
	número de casos	%
<i>céfalosporinas 1ra. generación</i>	23	13.3%
<i>céfalosporinas de 2da. generación</i>	54	31.21%
<i>céfalosporinas de 3ra. generación</i>	147	84.97%
<i>céfalosporinas de 4ta. generación</i>	107	61.84%
<i>penicilina</i>	17	9.82%
<i>aminoglucósidos</i>	116	67.05%
<i>tetraciclinas</i>	12	6.93%
<i>cloranfenicol</i>	7	4.04%
<i>eritromicina</i>	39	22.54%
<i>quinolonas</i>	68	39.30%
<i>sulfonamidas</i>	43	24.85%
<i>vancomicina</i>	95	54.91%
<i>imidazoles</i>	59	34.10%

P<0.05

Fuente: Historias Clínicas

