

# Pie Diabético: De la fisiopatología a la clínica

Abdón Toledo, MD, Lijuzu Vega, BSc, Keren Vega, BSc, Nathacha Ramos, BSc, Carluis Zerpa, BSc, Daniel Aparicio, BSc, Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD, Manuel Velasco, MD, FRCP Edin. Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo

<sup>1</sup>Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, Caracas  
e-mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido: 02/02/2009

Aceptado: 20/02/2009

## Resumen Abstract

### Resumen

La diabetes mellitus constituye una epidemia que afecta cada día un mayor número de personas y en consecuencia, la cantidad de pacientes que desarrollan complicaciones derivadas de esta condición es mayor. Dentro de estas complicaciones, una de las más temidas es el pie diabético, el cual se define como la ulceración, infección y destrucción de los tejidos del pie, presentándose en un 17% de los Diabéticos. Clásicamente se consideran tres factores principales que conducen al pie diabético: **1) La neuropatía**, causada por las alteraciones en el metabolismo de las células nerviosas como consecuencia de un nivel elevado de glucosa, que conlleva a una serie respuestas metabólicas anómalas; **2) La macroangiopatía**, resultante de la aterosclerosis de las arterias del miembro inferior, lo cual conlleva a isquemia; y **3) La microangiopatía y la disfunción endotelial característica del diabético** que afecta la vasa vasorum y la vasa nervorum. También los cambios biomecánicos conducen a alteraciones osteomusculares y osteoarticulares, siendo la más atroz la osteoartropatía autonómica diabética o pie de Charcot. Estos factores conducen a la úlcera del pie diabético -la cual puede ser agravada por infección de la misma y como consecuencia del mal cuidado- y que aún practicando las medidas generales y terapéuticas convencionales, puede evolucionar a la gangrena del miembro. Recientemente nuevas líneas de tratamiento que van desde la antibióticoterapia, pasando por el tratamiento quirúrgico como revascularización, la amputación han sido implementadas, y actualmente se experimenta con factores de crecimiento y células madres, entre otras, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del diabético y su entorno familiar.

**Palabras clave:** Diabetes, Pie diabético, complicaciones crónicas, neuropatía, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética.

### Abstract

Diabetes mellitus is an epidemic that affects a larger number of people every day and consequently the number of patients who develop derived complications of this disease is higher. Among these complications, one of the most feared is the diabetic foot, which is defined as the ulceration, infection and destruction of the foot-tissue, appearing in 17% of diabetics. Classically, three main factors are considered to lead to diabetic foot: 1) neuropathy, caused by alterations in the nerves cells metabolism, as a consequence of a high level of glucose, which lead to a series of metabolic responses that make worsen, the condition of the diabetic patient. 2) Macroangiopathy, results from the atherosclerosis of the lower limb arteries, which leads to ischemia. And 3) microangiopathy which affects the vasa vasorum and the vasa nervorum. Besides, biomechanical changes, leads to musculoskeletal and osteoarticular alterations, been the most atrocious the diabetic autonomic osteoarthropathy or also known as Charcot foot. These factors lead to the diabetic foot ulcer, which can be aggravated by an infection of itself or as a consequence of the poor care, and even practicing general and conventional therapeutics rules, the ulcer can evolve to gangrene of the member. Recently, new lines of treatment have been implemented, ranging from antibiotic therapy, through chirurgical treatment as revascularization, amputation, and now a days experimentation with growing factors and stem cells, among other.

**Key Words:** diabetes, diabetic foot, chronic complications, neuropathy; diabetic Macroangiopathy and diabetic microangiopathy

# Introducción

El pie diabético es una de las complicaciones más graves de la Diabetes Mellitus<sup>1</sup>, que afecta anualmente a 2 millones de personas aproximadamente. Esto representa un grave problema socio-económico debido a los elevados costos que ocasiona la hospitalización, medicamentos y los procedimientos quirúrgicos, a los que se añade el estrés al que son sometidos tanto los pacientes como sus familiares lo que conlleva a una reducción dramática en la calidad de vida<sup>2</sup>.

Esta complicación crónica de la diabetes es la primera causa de amputaciones no traumáticas en el mundo, además de ser la mayor causa de admisión de pacientes diabéticos en los hospitales. Esto se debe al riesgo que poseen estos individuos de desarrollar úlceras en los miembros inferiores, teniendo una incidencia de un 17 % sobre todos los pacientes que portan diabetes<sup>2,3</sup>.

Varios factores están involucrados con la aparición de úlceras en el pie diabético, tales como: la neuropatía periférica, traumas del pie, deformidades óseas ó articulares y el aumento de las presiones en puntos anómalos del pie. Es importante señalar que factores intrínsecos fisiopatológicos como la pérdida de la sensibilidad causada por neuropatía sensitiva<sup>1</sup>, la macroangiopatía causada por la aterosclerosis y la microangiopatía desarrollada como consecuencia de una hiperglicemia sostenida<sup>4</sup>.

Existen actualmente avances prometedores en el manejo de úlceras en el pie diabético que favorecen el proceso de cicatrización de la herida y en consecuencia, evitan la amputación del miembro, tales como los factores de crecimiento, bombas de presión negativa, apósitos con inhibidores de metaloproteasas, entre otros<sup>5</sup>.

## Pie Diabético

El pie diabético, se define como una alteración en la integridad de las estructuras anatómicas y funcionales del pie, como consecuencia del daño que produce la hiperglicemia sostenida en los diferentes tejidos del mismo, cuya base etiopatogénica es neuropática y vasculopática, que con o sin coexistencia de isquemia, y luego de un factor desencadenante da lugar a ulceración de diversa gravedad en el pie<sup>6</sup>.

## Fisiopatología del pie diabético

Los niveles elevados y sostenidos de glucosa plasmática durante la diabetes mal controlada, desencadenan una serie de situaciones que constituyen en conjunto, la fisiopatología del pie diabético, entre ellos:

### Neuropatía

La neuropatía Diabética (ND) juega un papel importante en el desarrollo del pie diabético, ya que se encuentra en más de un 90% de los pacientes que desarrollan esta

patología. Dentro de la patogenia de la ND se han postulado varias teorías que intentan explicar el daño a los nervios. Entre las más aceptadas se encuentran:

1. El aumento de la actividad de la aldosa reductasa: ya que un exceso de glucosa intracelular se convierte -al menos en parte- en Sorbitol, que después por la acción de la Sorbitol deshidrogenasa se convierte en fructosa. El exceso de fructosa y sorbitol disminuye la expresión del gen del co-transportador de  $\text{Na}^+$ /mioinositol por lo que reduce la incorporación celular de mioinositol, conllevando a una disminución de fosfostidinositol y diacilglicerol, y en consecuencia a la alteración de la actividad de la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , dando lugar a una acumulación localizada de sodio a nivel del nodo de Ranvier bloqueándose selectivamente la despolarización nodal en las fibras nerviosas con disminución concomitante de la velocidad de conducción<sup>7</sup>.
2. La sobre estimulación de la aldosa reductasa disminuye la concentración del NADPH, lo que trae consecuencias negativas para la célula nerviosa debido a que el NADPH es cofactor de las enzimas óxido nítrico sintetiza (NOS) y la glutatión reductasa, por lo tanto, la disminución de NADPH conduce a niveles bajos de óxido nítrico, inhibiendo la relajación vascular y originando isquemia neuronal. Por otro lado, la disminución del glutatión reducido aumenta la susceptibilidad a la producción de radicales libres de oxígeno y en consecuencia, un incremento de la oxidación neuronal<sup>8,9</sup>.

Otro factor de gran importancia es el efecto de la glicosilación no enzimática de las proteínas, es decir, una serie de reacciones en las que se combinan el grupo carbonilo de la glucosa con grupos amino de las cadenas laterales de los aminoácidos básicos de las proteínas. Este proceso implica la formación de una base de Schiff y su posterior reordenamiento (como aldimina y cetimina) dando como resultado los productos de Amadori, que se reordenan en un ambiente rico en glucosa para formar los productos avanzados de la glicosilación (AGEs). En la actualidad se han propuesto varios mecanismos que explican la forma de cómo los AGEs pueden conducir a las complicaciones de la diabetes y así influir en la génesis del pie diabético, entre estos se han descrito: 1) La existencia de una acumulación de AGE's en la matriz extravascular, causando una reticulacion que resulta en la disminución de la elasticidad de los vasos sanguíneos. 2) Disminución de la actividad de los factores de crecimiento con ruptura de la unión axoglial, hecho que precede la lesión paranodal, y que conduce a daño estructural y funcional que resultan en una disminución de la velocidad de conducción nerviosa<sup>7,8</sup>.

El pie es el principal blanco de la neuropatía periférica, que se manifiesta con aparición de déficit sensitivo superficial y profundo, así como por disfunción autonómica, lo cual se expresa por hipoalgesia, parestesia e hipoestesia térmica lo que trae como consecuencia la incapacidad

nociceptiva del paciente, predisponiéndolo al desarrollo de lesiones tales como abrasiones, quemaduras u otros daños mecánicos. La hipoalgesia es ampliamente aceptada como la principal causa de las úlceras del pie diabético<sup>7,10</sup>. La neuropatía autonómica también es responsable de la disminución de la actividad de las glándulas sudoríparas de los pies. Estos cambios pueden dar lugar a que la piel sea propensa a la sequedad y fisuras, constituyendo éstas una puerta de entrada a microorganismos que causan infección<sup>4</sup>. La neuropatía motora da como resultado trastornos en la musculatura intrínseca del pie produciéndose a la larga un desequilibrio entre los músculos flexores y extensores en el que la contracción de los flexores de la parte baja de la extremidad induce el clásico arco alto, atrofia de los interóseos, deformidades de las uñas y de los dedos<sup>10,11</sup>.

### Macroangiopatía

El factor común en las complicaciones macrovasculares (infarto de miocardio, enfermedad cerebro-vascular, gangrena de miembros inferiores, etc.) es la aterosclerosis acelerada<sup>12</sup>. Los trastornos metabólicos que determinan esta patología tales como una glicemia elevada o la acumulación de los productos de glucosilación avanzada (PGA), favorecen a la disfunción endotelial, el aumento de la respuesta inflamatoria a nivel vascular y la alteración de la función plaquetaria. Todas estas condiciones -en conjunto- favorecen la aterogénesis<sup>13,14</sup>. En los miembros inferiores las lesiones se localizan habitualmente en las arterias de la tibia y el peroné, reduciendo la el riego sanguíneo en el área afectada<sup>4</sup>.

### Microangiopatía

Se sabe que el endotelio controla el tono vascular a través de la síntesis y liberación de prostaciclina, endotelina, tromboxano y óxido nítrico, que actúan como reguladores de dicho y previenen la trombosis. Sin embargo, en la diabetes, se observa disfunción endotelial por acción de la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la generación de radicales libres de oxígeno que conllevan a problemas en la permeabilidad, como consecuencia de la pérdida progresiva de la estructura nativa de algunos componentes del endotelio y las fibras de la matriz extracelular alterando el tamaño del poro y la densidad de carga<sup>15,16</sup>. También pueden producirse cambios estructurales como el engrosamiento de la membrana basal y la disminución de la luz del capilar. Estos cambios son más pronunciados en las extremidades inferiores en donde existe una mayor presión hidrostática. El grado de engrosamiento de la membrana se correlaciona de forma inversamente proporcional con el nivel de control de la glicemia<sup>12,15</sup>. De hecho, la mayoría de las investigaciones han concluido que primariamente el desarrollo del engrosamiento de la membrana basal es producto del incremento de la presión hidrostática y de las fuerzas opuestas en la micro-circulación. Se cree que estas presiones evocan una respuesta inflamatoria en el endotelio microvascular con la consiguiente liberación de proteínas de la matriz extravascular desencadenando edema intersticial que au-

menta la presión externa al microcapilar, condición que se agrava por complicaciones adicionales en el diabético -como la hipoproteinemia inducida por insuficiencia renal crónica- que aumenta el edema intersticial en miembros inferiores<sup>12,15</sup>.

El engrosamiento de la membrana basal puede afectar a la circulación normal de los nutrientes, oxígeno, e incluso antibióticos, además de activar una reacción leucocitaria entre el lumen capilar y el intersticio. Por otro lado, la elasticidad de la pared del capilar está reducida debido a la disminución en la concentración de óxido nítrico producto de la disfunción endotelial, lo que limita su capacidad para dilatar los vasos sanguíneos, desarrollándose así isquemia funcional<sup>6,16</sup>. La alteración de la microcirculación del pie es un factor importante relacionado con la pobre cicatrización de las heridas crónicas y con la poca efectividad de la antibioticoterapia sistémica observadas en curso de la evolución de las ulceraciones del pie diabético<sup>12</sup>.

### Ulceración

En relación a la fisiopatología del pie diabético las causas de ulceración son: la neuropatía, ya sea autonómica o sensitiva ya descritas; la neuropatía motora que puede producir deformidades en los pies por la pérdida de inervación de la musculatura intrínseca del miembro inferior, conduciendo a deformidades de éste a lo que se le agrega la utilización de zapatos inapropiados que pueden acentuar las deformidades digitales, creando puntos de presión que lesionan los tejidos produciendo irritación, hiperqueratosis, escoriaciones y ulceraciones. Las zonas que se encuentran bajo la cabeza metatarsiana y el talón son las más vulnerables para la aparición de ulceraciones plantares. En pacientes diabéticos estas áreas se han identificado como zonas de alta presión focal y junto a la presencia de hallux valgus u otras deformidades del pie contribuyen a la aparición de úlceras. La enfermedad vascular periférica por sí misma es responsable sólo de un pequeño porcentaje de úlceras. Se ha calculado que aproximadamente el 15% de todas las úlceras de pies son por razones puramente isquémicas. Sin embargo, la isquemia se considera un factor importante agravante de la úlcera que a la larga también influirá en su curación<sup>17</sup>.

Las úlceras en los pies diabéticos se pueden clasificar en 2 tipos, las úlceras neuropáticas y las úlceras vasculares. Sus diferencias se muestran en la Tabla 1:

Características	Úlcera Neuropática	Úlcera Isquémica
<b>Pulso Maleolar</b>	Presente	Ausente
<b>Localización</b>	Cabeza de los metatarsianos o aspecto plantar de los pies	Márgenes del pie, especialmente superficie lateral del 1 y 5 metatarsiano
<b>Dolor</b>	Ausente	Puede haber o no
<b>Piel</b>	Seca	Delgada, brillante y sin pelo
<b>Temperatura</b>	Caliente	Frío

Tabla 1. Características Diferenciales entre las Úlceras Neuropáticas e Isquémicas (17)(18)

## Infección, gangrena y amputación

La infección es un importante factor de complicación en la ulceración. El aumento del riesgo infección en el pie diabético está relacionado con el deterioro de la inmunidad, ya que la hiperglicemia crónica altera tanto la respuesta inmune humoral como la celular a los patógenos causantes de infección, pues los anticuerpos pueden estar glucosilados y por ende mostrar una función alterada, así como la ya bien conocida quimiotaxis y fagocitosis deficiente observada en este grupo de pacientes. A pesar de todo esto, en la actualidad es claro que el factor de mayor relevancia en este proceso es la pérdida de la barrera protectora cutánea al establecerse el fenómeno ulceroso isquémico o neuropático.

Los microorganismos implicados en la infección proceden de la flora cutánea e intestinal del propio paciente, y su etiología variará según el tipo de infección y de otros factores como el tratamiento antibiótico previo, manipulación y hospitalizaciones previas. En la tabla 2 se pueden observar los diferentes tipos de infecciones, y los microorganismos generalmente aislados en estas lesiones<sup>7,19</sup>.

Infección	Microorganismos
Celulitis infecciosa	S. aureus S. pyogenes
Úlcera no tratada con antibióticos	S. aureus S. pyogenes
Úlcera tratada previamente con antibióticos o de larga evolución	S. aureus S. aureus resistente a la meticilina Estafilococos coagulasa negativos Streptococcus spp. Enterococcus spp. Enterobacterias P. aeruginosa <sup>1</sup> Candida spp. <sup>2</sup> Corynebacterium spp. <sup>2</sup> Otros bacilos gramnegativos no fermentadores <sup>2</sup>
Fascitis necrosante o mionecrosis	Cocos grampositivos aerobios Enterobacterias Bacilos gramnegativos no fermentadores Anaerobios
<sup>1</sup> Especialmente en úlceras maceradas.	
<sup>2</sup> Microorganismos menos prevalentes.	

Tabla 2. Tipos de Infecciones y Microorganismos de mayor incidencia en cada una de ellas (20)

Un factor extra que puede agravar la ulceración e interferir con su curación es que los pacientes tienden a seguir de pie aún con la herida infectada debido a la hipoalgesia y/o analgesia, lo que traslada el exudado infectado a tejidos más profundos con lo que el proceso infeccioso puede transcurrir a lo largo de los planos de la fascia plantar y de la vaina del tendón flexor. Las lesiones ulce-

rosas no tratadas conducen a infecciones profundas con destrucción de tendones, ligamentos, huesos y articulaciones, conduciendo a la acumulación de tejido necrótico, a la gangrena y la posterior amputación del miembro o área afectada como una medida para "minimizar" las complicaciones locales y sistémicas<sup>4</sup>.

## Estudio de las presiones plantares

En condiciones normales, el pie posee la capacidad de distribuir los altos niveles de fuerzas repetitivas, compresivas y de roce que se aplican al caminar sobre la superficie plantar, y por lo tanto, evitar el desarrollo de presiones desiguales en el pie. Esta capacidad se ve alterada en los pacientes diabéticos, debido a los trastornos de la biomecánica del pie vinculados a la neuropatía diabética y a la restricción de la movilidad articular. Cuando estas presiones exceden el umbral de tolerancia de los tejidos blandos (y en ausencia de la primera señal de alarma como lo es el dolor debido a la neuropatía sensorial), se produce la destrucción de estos tejidos con la posterior ulceración del pie. Aunado a esto el pie diabético responde a las presiones excesivas con la formación de hiperqueratosis, lo cual puede aumentar las presiones del área afectada hasta en un 30%<sup>4,13</sup>.

## Deformidades

La neuropatía motora conduce a debilidad intrínseca de los músculos del pie, lo que altera el delicado equilibrio entre flexores y extensores de los dedos de los pies. La atrofia de los pequeños músculos de la falange metatarsiana lleva a desarrollar varias deformidades como dedos en martillo, cabeza prominente del metatarsiano, dedos en garra y pie cavus<sup>21</sup>. Una de las más grave deformidades observadas en los pacientes diabéticos es la llamada osteoartropatía de Charcot (Figura 1)<sup>22-7</sup>, caracterizada por desintegración ósea y destrucción articular pasando luego a una etapa de neoformación ósea hasta llegar a la consolidación ósea, siendo entonces una enfermedad aguda y/o de aparición gradual<sup>7</sup>.

## Clasificación del pie diabético

Esta patología se puede clasificar según Wagner de acuerdo a los factores de riesgo presentes así como el tipo y la magnitud del daño: **Grado 0:** No hay ulceración pero sí factores de riesgo como deformidades, hiperqueratosis, etc. (Figura 2); **Grado 1:** Úlceras superficiales, las cuales no se extienden más allá de la dermis (Figura 4); **Grado 2:** Úlceras profundas infectadas, pero sin abscesos u osteomielitis (Figura 5); **Grado 3:** Úlceras profundas y extensas con la producción de abscesos y osteomielitis (Figura 6); **Grado 4:** Gangrena limitada, es decir, necrosis en una parte de los pies, de los dedos, talón o planta (Figura 7); **Grado 5:** Extensa necrosis del pie (Figura 8)<sup>17</sup>.



Figura 1. Osteoartropatía autonómica diabética o pie de charcot  
Radiografía que revela destrucción ósea de la cortical en cara anterior del astrágalo izquierdo con fragmentos óseos y múltiples fracturas. (22)



Figura 2. Pie diabético grado 0  
Nótese piel atrófica y deshidratada acompañada de hiperqueratosis plantar, principalmente en la zona del talón. (23)



Figura 3. Pie diabético grado I  
Úlceras superficiales ubicadas en el borde lateral del pie, acompañada de una zona de hiperqueratosis en el talón.(18)



Figura 4. Pie diabético grado II  
Úlcera profunda sin presencia de abscesos ni osteomielitis. Nótese la amputación previa del segundo al quinto dedo del pie izquierdo.(24)



Figura 5. Pie diabético grado III  
Úlcera profunda acompañada de edema del pie producto de absceso en la región plantar.(23)



Figura 6. Pie Diabético grado IV  
Nótese la gangrena localizada en el segundo dedo del pie derecho (23)

Figura 7. Pie diabético grado V



Nótese la extensa zona de necrosis en la región plantar. (18)

### Exploración del pie diabético

Es de vital importancia realizar un correcto diagnóstico de este síndrome, con el objetivo de detectar los signos y síntomas, prevenir la discapacidad y sobre todo la pérdida del miembro distal. El diagnóstico se implanta mediante la exploración clínica, valorando los factores de riesgo, así como también los factores desencadenantes de esta enfermedad<sup>25</sup>, se deberá evaluar:

- 1) Anamnesis de factores de riesgo: edad del paciente, tiempo de duración de la enfermedad, complicaciones asociadas (retinopatía, nefropatía, daños cardiovasculares, presencia de hipertensión arterial, alteraciones del sistema nervioso periférico o autónomo, tabaquismo, alcoholismo y bajo nivel socio-económico, entre otros.
- 2) Exploración física: Trastornos trófico-cutáneos, atrofia celular subcutánea, piel lustrosa, seca o escamosa, fisuras en talón o prominencias óseas, hiperqueratosis, micosis, patologías ungueales, trastornos de sudoración y pilificación, trastornos estructurales, etc.
- 3) Exploración neurológica: Sensibilidad táctil, térmica y dolorosa por dermatomas, sensibilidad profunda, signo de Romberg, etc.
- 4) Exploración vascular: coloración pie-pierna, frialdad cutáneo-plantar, pulsos tibial posterior y pedio, tiempo de repleción venosa, doppler, entre otros.
- 5) Pruebas complementarias: Podografías (áreas de mayor presión), radiografías (trastornos óseos, alteraciones estructurales, etc.), entre otras<sup>19,18</sup>.

### Manejo del pie diabético

Siendo el pie diabético una complicación crónica de la diabetes, resulta imprescindible el control de los niveles de glucosa en sangre para un manejo adecuado. Tal como se explicó antes, la hiperglicemia desempeña un

papel importante en el desarrollo de la neuropatía y la enfermedad vascular periférica, que constituyen factores desencadenantes de esta enfermedad<sup>26,27</sup>. Los procedimientos o protocolos para controlar la glicemia y otros factores relacionados en general (sedentarismo, obesidad, etc.) con la diabetes no forman parte del propósito de esta revisión. A continuación se presentan algunas medidas generales y específicas utilizadas actualmente para el manejo del pie diabético.

### Tratamiento general

Para el tratamiento local de la úlcera del pie diabético se debe realizar la limpieza con solución fisiológica. No se recomienda el uso de antisépticos como la povidona yodada, la clorhexidina o el agua oxigenada debido a que algunos ensayos han demostrado su efecto citotóxico<sup>24</sup>. En caso de existir tejido necrótico se realiza el apropiado desbridamiento por medios quirúrgicos o autolíticos, para eliminar todo el tejido perjudicado o desvitalizado. Luego se recomienda utilizar apósitos sintéticos para que absorban el exudado y mantengan un ambiente húmedo que ayude a la cicatrización<sup>24</sup>. Debe evitarse el aumento de presión en la región plantar. Si existe evidencia de eritema, calor u hiperqueratosis se pueden utilizar calzados y plantillas que redistribuyan la presión. En personas con deformidades óseas es aconsejable el uso de calzados extra-anchos y en aquellas en donde las deformidades óseas son extremas (pie de charcot) es necesario el uso de calzados terapéuticos<sup>22</sup>.

### Tratamiento de la infección

Tras establecer el diagnóstico clínico de infección en el pie diabético, se instaura la antibioticoterapia que inicialmente es empírica, que posteriormente puede modificarse (o no) según la mejoría clínica y el resultado del cultivo y respectivo antibiograma. Se debe tener en cuenta las investigaciones locales sobre la resistencia a los antimicrobianos, así como el grado de la infección antes de optar por algún esquema de antibioticoterapia empírica. Si se sospecha la presencia de bacterias gram (-) y/o bacterias anaerobias, deberán emplearse antibióticos de amplio espectro y que sean eficaces contra patógenos anaerobios. En el siguiente cuadro se puede observar el tratamiento antibiótico empírico en las infecciones del pie diabético<sup>21</sup>.

Infección	Primera Elección	Alternativa
Leve	Amoxicilina/Ácido clavulánico V.O.	Levofloxacino o moxifloxacino V.O. Clindamicina V.O. Cotrimoxazol V.O.
Moderada/grave	Ertapenem I.V.  Linezolid I.V./ V.O. o Glucopéptido I.V.	Piperacilina/Tazobactam I.V. o Amoxicilina/Ácido clavulánico I.V. o Cefalosporina 3ª generación I.V. o Fluoroquinolona I.V./ V.O. + Metronidazol I.V./ V.O. o Clindamicina I.V./ V.O.  Linezolid I.V./ V.O.. o Glucopéptido I.V.
Muy grave	Imipenem o Meropenem I.V. o Piperacilina/Tazobactam I.V. + Linezolid I.V. o Glucopéptido I.V.	Tigeciclina I.V.  Fluoroquinolona I.V. o Amikacina I.V.

No representan riesgo para la extremidad: Celulitis de menos de 2 cm de extensión y/o úlceras superficiales.  
Representan una amenaza para la extremidad: Celulitis más extensa y/o úlceras profundas, frecuentemente hay presencia de osteomielitis.  
Infección que amenaza la vida del paciente: Celulitis masiva, abscesos profundos, fascitis necrosante y mionecrosis

### Tratamiento Antibiótico de las úlceras de acuerdo al tipo de Infección

Tras recibir el antibiograma, el tipo de antibiótico a emplearse dependerá del grado de lesión del pie y del microorganismo involucrado, abarcando la resistencia o no a antibióticos que esté presente. Ante lesiones leves sin amenaza de amputación ni riesgo vital, los medicamentos más apropiados a utilizar son las cefalosporinas de primera generación, la clindamicina, combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas (ampicilina/sulbactam o amoxicilina/ácido clavulánico) y quinolonas de primera o segunda generación. Si el grado de lesión presenta amenaza de amputación o riesgo vital, la antibioticoterapia deberá ser más contundente utilizándose clindamicina más cefalosporinas de tercera generación, clindamicina más quinolonas de tercera o cuarta generación, imipenem/cilastatina. También puede utilizarse ampicilina/sulbactam o piperacilina/tazobactam, quinolonas de tercera y cuarta generación como monoterapia o asociados con metronidazol para una mayor cobertura sobre los agentes anaerobios. El uso de la vancomicina se reserva cuando se evidencia *S. aureus* (Met-R), generalmente relacionado a infecciones nosocomiales<sup>21</sup>. Es frecuente la súper infección en las lesiones de los pacientes diabéticos, asociadas a micosis, para lo cual es aconsejable indicar antimicóticos de amplio espectro como el fluconazol vía E.V, en infecciones graves una vez al día por unos 5 días ó por vía oral en infec-

ciones leves una vez por semana por 4 semanas, previa valoración del funcionalismo hepático<sup>21,27</sup>.

### Tratamiento de los factores involucrados

#### Neuropatía Diabética

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del pie diabético y los factores involucrados han permitido desarrollar diversas terapias prometedoras para evitar el avance de la lesión y mejorar la calidad de vida del paciente.

La observación de un flujo excesivo de metabolitos hacia la aldosa reductasa en la vía de los polioles abrió el camino para la utilización de inhibidores de esta enzima. Se considera que los inhibidores de la aldosa reductasa reducen la desintegración del número de fibras nerviosas y la distorsión de la morfología del nervio a largo plazo, al corregir los trastornos metabólicos básicos de la vía del sorbitol y promover un ambiente más idóneo para la restauración del nervio. Esta hipótesis se encuentra sometida a prueba en numerosos ensayos clínicos prospectivos en pacientes con neuropatía diabética<sup>28</sup>.

Algunos ácidos grasos como el ácido  $\gamma$ -linoleico (dosis de 300-500 mg diarios) y el ácido eicosapentaenoico (dosis de 1000-1500 mg diarios) han sido utilizados en pacientes con neuropatía sintomática obteniéndose resultados controversiales<sup>29</sup>.

En vista del alto grado de oxidación presente en los pacientes diabéticos, se han utilizado antioxidantes como

el ácido lipoico<sup>27</sup>. Algunos autores proponen que el tratamiento con este potente antioxidante previene el desarrollo de la lesión neuronal y neurovascular en personas con neuropatía diabética<sup>28,29</sup>.

Por otro lado, la aplicación de oxígeno hiperbárico para el manejo de pie diabético ha dado resultados contradictorios, pues acelera la tasa de curación y reduce la necesidad de amputación de un pie diabético con úlcera isquémica; sin embargo, la aplicación de una dosis supra-terapéutica produce vasoconstricción debido a la pérdida de vasodilatación estimulada por la hipoxia leve. Además, la aplicación sistémica de oxígeno hiperbárico puede causar problemas en el sistema nervioso central<sup>30</sup>. Entre otros efectos secundarios, algunos pacientes experimentan el desarrollo de cataratas, aumento significativo de la miopía y fibroplasia retrolental -en especial- si las defensas antioxidantes son precarias<sup>31,32</sup>.

A pesar del poco porcentaje de pacientes que presentan “neuropatía hiperalérgica”, no debe olvidarse el manejo farmacológico adecuado para esta condición con la finalidad de brindar alivio del dolor. Los mismos pueden estar dirigidos a la disminución de los niveles de glutamato o al aumento de los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA)<sup>29</sup>. En este orden de ideas, uno de los medicamentos más utilizados es la gabapentina, un anticonvulsivante de segunda generación utilizado principalmente en el tratamiento antiepiléptico, pero en la actualidad se encuentra aprobado por la FDA (“Food and Drug Administration”) para el dolor neuropático y aunque su mecanismo de acción no está del todo esclarecido, se plantea que éste induce una reducción de la síntesis del glutamato y un aumento de los niveles de GABA<sup>33,34</sup>.

La pregabalina es otra droga recientemente introducida en el armamentario contra la neuropatía dolorosa de la diabetes Mellitus. Este medicamento es un análogo del GABA y aunque su mecanismo de acción no está del todo claro, aparentemente exhibe su efecto analgésico mediante la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, aspartato, noradrenalina y sustancia P, debido a su fijación a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje dependientes (tipos N, P y Q) que en el sistema nervioso central. De esta forma ocasiona una disminución de la excitabilidad anormal en diferentes áreas del sistema nervioso que guardan relación con el dolor, la epilepsia o la ansiedad. Está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, en el manejo de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria y en el trastornos de ansiedad generalizada.

La carbamazepina se mantiene como una buena opción en el manejo del dolor neuropático. Sin embargo, su uso de forma crónica está asociado con efectos indeseables como las dislipidemias, hiponatremia, ganancia de peso, inducción de enzimas hepáticas, modificaciones, cambios en la concentración de hormonas sexuales. Es es-

tructuralmente similar a los antidepresivos tricíclicos, y al igual que ellos tiene un efecto antagonista sobre los canales de sodio. También es probable que tenga acción central y periférica sobre los canales de adenosina, y puede inhibir la liberación de glutamato. La oxcarbazepina es un derivado de la carbamazepina que comparte su acción analgésica aunque aparentemente con mejor perfil de seguridad<sup>28,39</sup>.

A diferencia de los anticonvulsivos, los ADT tienen una estructura química semejante y por ende comparten el mecanismo de acción. Así, es menos razonable cambiar una droga por otra de esta clase cuando el enfermo no responde en forma adecuada. No obstante, cada uno se asocia con un perfil de seguridad distinto.

Amitriptilina e imipramina, clomipramina, desipramina y doxepina son eficaces en dolor neuropático, independientemente del efecto antidepresivo. Se considera que estos fármacos afectan numerosos sitios en la vía del dolor, tanto a nivel central como periférico. La amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, que actúa inhibiendo la recaptación de norepinefrina, ha mostrado reducir el dolor neuropático en pacientes diabéticos. Sin embargo su uso es limitado en estos pacientes, puesto que son más susceptibles a sus efectos adversos, en especial aquellos con hipotensión ortostática, retención urinaria y constipación<sup>34,35</sup>.

Existen otros fármacos antidepresivos denominados mixtos, ya que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, tal es el caso de la duloxetina y la venlafaxina. Según algunos estudios la acción de la duloxetina es más rápida y posee menos efectos secundarios que la amitriptilina. Actualmente se encuentra aprobado su uso para el tratamiento de dolor neuropático en pacientes diabéticos adultos<sup>35-38</sup>.

Un fármaco derivado del pimiento rojo picante (capsaicina), ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neuralgia post-herpética y la neuropatía diabética<sup>33</sup>, se piensa que su aplicación tópica ocasiona depleción de los depósitos de sustancia P de manera reversible, así como la de otros neurotransmisores en las terminaciones nerviosas, reduciendo así la transmisión de la sensación dolorosa de los nervios periféricos a los centros nerviosos<sup>28</sup>.

### **Angiopatía Diabética**

El tratamiento de la enfermedad vascular periférica, que abarca la macroangiopatía y la microangiopatía, resulta primordial para reducir el riesgo de amputación del pie diabético. El manejo de la macroangiopatía está basado en la disminución de la oclusión del vaso sanguíneo producto de la aterosclerosis. El desarrollo de esta condición tiende a estar aumentada en los pacientes diabéticos. Se deben modificar los factores de riesgo mayores y modificables relacionados con la aterosclerosis como lo son: la hipertensión arterial, las dislipidemias y el hábito tabáquico. En cuanto a la hipertensión aquellos pacien-

tes que presenten una presión arterial mayor a 140/90 mmHg deben recibir terapia farmacológica suplementaria a los consejos higiénicos y dietéticos. La terapia farmacológica inicial debe estar constituida por el grupo de antihipertensivos: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), diuréticos, betabloqueantes y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem), ya que estudios demuestran que algunos de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (nifedipina), aumentan el riesgo de mortalidad cardiovascular, así como la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética. Existen numerosos protocolos para lograr el control óptimo de la presión arterial, la mayoría coincide que la máxima efectividad de estos antihipertensivos se logra mediante el uso combinado de 2 o más fármacos<sup>40</sup>.

En el caso de la dislipidemia, principal e inicialmente se recomienda cambios en el estilo de vida destinados a una disminución del consumo de grasas saturadas, colesterol y pérdida de peso (si existe sobrepeso u obesidad) en conjunto con un incremento de la actividad física. Todo individuos diabético debe tener presente una meta para el cLDL de 70 mg/dL, meta que por lo general solo se logra con la administración de estatinas<sup>40,41</sup>.

En el tratamiento de la angiopatía diabética han utilizado los medicamentos flebotrópicos como el Daflón® (Diosmina/Hesperidina), el cual mejora el tono venoso y el drenaje linfático, acelerando el proceso de cicatrización de las úlceras. También es capaz de disminuir la hiperpermeabilidad capilar mediante la protección de la microcirculación en procesos inflamatorios. Se recomienda su administración durante 2-4 meses los cuales mejoran la evolución de la herida<sup>42-44</sup>.

Por otra parte, el manejo de la microangiopatía diabética está orientado a mejorar el flujo sanguíneo en la microcirculación y la disponibilidad de oxígeno en los tejidos. En pacientes con microangiopatía y úlceras diabéticas se han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia de un extracto hidrosoluble de la corteza del pinus marítimo (*Pinus pinaster* ssp. *atlantica*). Los resultados muestran que este compuesto, además de su actividad antioxidante, estimula la enzima Óxido Nítrico Sintetasa (eNOS) aumentando los niveles de óxido nítrico (·ON), lo que podría contrarrestar los efectos de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, epinefrina y norepinefrina. Además, los efectos de protección adicionales podrían derivarse de las propiedades establecidas del óxido nítrico en la disminución de la agregación y adhesión plaquetaria, así como en la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), todo lo cual coadyuva en la protección contra la aterogénesis y trombosis. De esta forma esta droga muestra ser una herramienta prometedora en el manejo, tratamiento y control de esta complicación<sup>45-47</sup>. Otro fármaco cuyo uso se ha ganado un sitio especial como parte del tratamiento de la microangiopatía es la Pentoxifilina. La misma mejora la deformabilidad de los eritrocitos, disminuye los

niveles de fibrinógeno y disminuye la agregación plaquetaria, lo cual demostró ser de mucha utilidad en las manifestaciones isquémicas en pacientes diabéticos. Sin embargo los beneficios clínicos de esta droga no han sido totalmente definidos<sup>48-50</sup>.

## Tratamiento Quirúrgico

### Conservador:

#### - Desbridamiento

Para lograr una adecuada cicatrización, se requiere el desbridamiento quirúrgico de los tejidos necróticos y de huesos o sus fragmentos que estén comprometidos. Si esto es practicado tempranamente evita la amputación en alrededor del 70% de los casos, en contraste con la alta tasa de fracasos cuando se emplea solo antimicrobianos sistémicos y aseos superficiales<sup>51</sup>. Frecuentemente se observan lesiones de las uñas en y su tratamiento consiste en la extirpación del reborde de la uña destinado para el drenaje de la secreción purulenta y delimitación del área necrótica. Los pacientes pueden presentar además lesiones digitales e interdigitales, debidas a la fricción constante, traumatismo e infecciones fúngicas recurrentes, que dependiendo del grado de lesión ameritarán antibioticoterapia, reposo en cama y desbridamiento con la finalidad de evitar la propagación de la infección y la ampliación del área necrótica. Otras lesiones como el mal perforante plantar requieren drenaje oportuno de las secreciones, antibioticoterapia, reposo en cama con elevación del miembro afectado hasta la curación completa. La presencia de abscesos en los espacios plantares debe tratarse con una incisión amplia que permita el drenaje, sin olvidar el desbridamiento de la fascia plantar necrótica<sup>52</sup>.

Dentro de los métodos de desbridamiento, uno de los más polémicos es la terapia de desbridamiento utilizando larvas de moscas como las de la *Lucila sericata*. Ésta muestra ser un método eficaz para la limpieza de heridas crónicas y la iniciación de tejido de granulación en aquellos pacientes que no responden al tratamiento convencional<sup>53</sup>. Según algunos autores, se trata de una terapia simple, eficaz, bien tolerada y con la relación costo-herramienta relativamente conveniente para el paciente<sup>53,55</sup>. Sin embargo, varios países de Latinoamérica, incluyendo a la República Bolivariana de Venezuela, poseen limitantes significativas: La carencia de infraestructura apropiada para mantener en los centros de salud criaderos de larvas, el escaso conocimiento acerca de la aplicación del método y el rechazo general del personal médico especializado para implementar este método por considerarlo "primitivo" a estas alturas de la era post-modernista. Elementalmente como parte del tratamiento se debe mantener al paciente en una observación constante de la herida, e igualmente con una constante limpieza de la misma para evitar complicaciones y futuras amputaciones.

#### - Revascularización

Se realiza ante la incapacidad del paciente para ejecutar sus actividades cotidianas por la sintomatología que pro-

duce la enfermedad arterial periférica. La justificación de la aplicación o no de la técnica invasiva de cirugía directa sobre el árbol arterial (C.A.D.), viene dada por pruebas como el doppler y la angiografía que pueden ilustrar las áreas de estenosis para la angioplastia. La técnica C.A.D. consiste en la sustitución e injerto de derivación, endarterectomía o una combinación de ambos si es necesario. Si las lesiones son demasiado extensas para la angioplastia, puede ser considerado un Bypass arterial<sup>30</sup>.

## Tratamiento radical

### Amputaciones

Se realizan particularmente en pacientes con desarrollo desfavorable de la herida a pesar del tratamiento conservador, especialmente en aquellos con úlceras de grado 5 según la escala de Wagner<sup>56</sup>. Uno de los criterios de vital importancia para el procedimiento de amputación es el grado y el nivel de oclusión arterial y la progresión de la infección.

La decisión sobre a qué nivel debe realizarse la amputación despierta numerosas inquietudes. Mientras más distal sea el nivel menor repercusiones psicológicas acarrea. Sin embargo, mientras más proximal mayor es la tasa de curación y menor la tasa de reamputación. El objetivo debe ser el restablecimiento de la motilidad, por lo cual durante la selección del nivel, hay que tomar en cuenta la disponibilidad de las prótesis más apropiadas para recuperar dicha función<sup>52</sup>.

## Nuevas Tendencias

### Uso de factores de crecimiento

La hiperglicemia crónica ocasiona una disminución de la función leucocitaria así como insuficiente nutrición de las células, lo cual contribuye a elevadas tasas de heridas infectadas que pese a un apropiado tratamiento no evolucionan satisfactoriamente.

En condiciones biológicas normales, en la primera fase de cicatrización de una herida (hemostasia) se necesita de la colaboración de numerosos factores de crecimiento provenientes de las plaquetas, tales como el Factor Angiogénico derivado de Plaquetas (PDAF), el Factor de Crecimiento derivado de las Plaqueta (PDGF), el Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF-B) y Factor de Crecimiento Epidermal (EGF). La acción de estos, es ejercida por la unión a receptores específicos en las membranas de las células dianas en el plasma, por tanto la activación de la señal se traduce en ejercer la función de crecimiento, diferenciación, migración y control celular<sup>8</sup>.

Numerosos estudios han reportado anomalías en el balance entre citoquinas y factores de crecimiento esenciales para la cicatrización en pacientes diabéticos, de lo cual surge la hipótesis de utilizar agentes que promuevan la cicatrización. Experimentos en animales reportan que la adición exógena de factores de crecimiento incide

en una mayor tasa de curación de las heridas infectadas evitando la cronicidad<sup>8,57</sup>. Esto dio pie, a la realización de ensayos en seres humanos, aplicándose a úlceras neuropáticas no infectadas en pacientes diabéticos, sin compromiso de la circulación<sup>57</sup>.

Los factores de crecimiento más estudiados y con mayor aplicación clínica son el PDGF Y EGF. El PDGF es un agente activo en todas las etapas del proceso de cicatrización, debido a esto se considera el factor más importante en la cascada hemodinámica<sup>57</sup>, justificando la existencia de múltiples estudios clínicos que han evaluado el uso de PDGF humano recombinante como la Becaplermina<sup>59</sup>, una proteína hemodimérica producida por tecnología de ADN recombinante a través de la inserción del gen de la cadena B del PDGF en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Su actividad biológica es similar al PDGF endógeno el cual estimula la migración de los fibroblastos en la quimiotaxis, activa las células inflamatorias, induce proliferación celular involucrada en la reparación de heridas del tejido granuloso<sup>58,59</sup>. Uno de los estudios realizados sobre la eficacia del uso tópico de un gel (Regranex®) que contiene Becaplermina en pacientes con úlceras neuropáticas crónicas, demostró que la utilización del gel en conjunto con un buen cuidado de la herida, produjo un aumento significativo en la incidencia de la cicatrización completa de la úlcera y una reducción significativa del tiempo de ésta. Hay que tener presente el poco acceso de este producto en algunos países debido a su alto costo y poca distribución<sup>60,61</sup>.

Por otro lado, el uso de Factor de Crecimiento Epidermal ha sido también investigado. Así, en una investigación clínica, su uso resultó en una estadísticamente significativa en la cicatrización de heridas en comparación con el grupo placebo (71,2% vs 48,9%,  $p < 0,03$ ), demostrando mayor eficacia en la curación de las úlceras<sup>62</sup>.

### Bomba de presión negativa o terapia sub-atmosférica

En la búsqueda continua de herramientas para el manejo de las úlceras del pie diabético se presenta la bomba de presión negativa o terapia sub-atmosférica como un elemento bastante prometedor<sup>62</sup>. Esta terapia consiste en la aplicación de espuma estéril sobre la herida cubierta por una película transparente unida a una serie de mangueras que van conectadas a una máquina de succión, regulada por un computador predeterminado para moderar el suministro de presión conforme a la indicación clínica<sup>63</sup>.

El objetivo y la capacidad que tiene este método es remover el exceso de líquido intersticial, la estimulación de fuerzas mecánicas que inducen la proliferación tisular y el mantenimiento del ambiente húmedo y la temperatura óptima de la herida, también busca aumentar la vascularización, reducir la infección y disminuir la presión de oxígeno local, lo que estimula la angiogénesis<sup>64,65</sup>.

La técnica de la bomba de presión negativa ha sido objeto de varios experimentos, uno de ellos señaló que de un grupo de pacientes (n=12) con previa indicación médi-

ca de amputación (n=7) y necesidad de desbridamiento (n=5), luego del tratamiento con la bomba de presión negativa y sin la aplicación de las indicaciones previas, ninguno requirió amputación. Este experimento muestra una alta efectividad del método para prevenir la amputación de los miembros, sin embargo, deben hacerse más estudios que involucren una mayor población para definir su impacto en el manejo de los distintos grados de pie diabético<sup>63</sup>.

#### **Apósitos con Inhibidores de Metaloproteinasas**

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) son enzimas proteolíticas que cumplen un papel importante en la remodelación tisular, cicatrización de heridas y angiogénesis. Se han relacionado las metaloproteinasas con algunas vasculopatías como las úlceras venosas<sup>5,66</sup>.

Se conoce que la cicatrización de la úlcera implica una secuencia de procesos, que incluye finalmente la remodelación tisular, regulada por la presencia de metaloproteinasas e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP). En individuos con úlceras venosas crónicas se sabe que hay un incremento de la expresión y la actividad de las metaloproteinasas en el exudado de la úlcera y una disminución de TIMP-1 en los queratinocitos de la misma. Esto sugiere que una proteólisis excesiva produce el entecimiento en la cicatrización de las úlceras por hipertensión venosa<sup>5</sup>. En la búsqueda de un inhibidor de las metaloproteinasas sintético utilizable directamente en la úlcera, se ha propuesto el uso de apósitos que contienen dicho inhibidores para cumplir dos funciones simultáneas, proteger la herida e inducir la cicatrización rápida al inhibir la proteólisis excesiva y restablecer el remodelamiento tisular normal<sup>67</sup>.

#### **Apósitos con carbón activado y plata**

Además de los apósitos ya nombrados en el pie diabético también se han estudiado los apósitos mixtos como la combinación de carbono activado y plata. El carbono activado tiene como fundamento básico la reducción o eliminación de la transmisión de aminas volátiles en las úlceras generadas por las bacterias que producen el mal olor, además su capacidad de absorción de microorganismos, mientras que la plata posee efectos bactericidas, ya que tiene la capacidad de actuar sobre la membrana, el ADN y la respiración bacteriana. Se ha reportado poca resistencia bacteriana y su uso es seguro<sup>68</sup>. Sin embargo su capacidad de absorción es mínima y su eficacia en el tratamiento de las úlceras infectadas ha sido catalogada como poco evidente<sup>67</sup>.

#### **Terapia con Células Madres**

Producto de la búsqueda de terapias regenerativas que permitan conservar las extremidades afectadas en pacientes con isquemia en miembros inferiores, se presenta una nueva técnica cuyo desarrollo está unido estrechamente con los nuevos conocimientos relacionados con las propiedades de las células madres embrionarias y

adultas y el potencial regenerativo y terapéutico proporcionado por las mismas<sup>69</sup>. Esta nueva terapia se ha propuesto para la inducción de angiogénesis para enfrentar el estado isquémico de la extremidad afectada ya que el suministro de células madres parece influir en la liberación de algunos factores angiogénicos y citocinas, incluso progenitores de células endoteliales capaces de actuar en la angiogénesis. Por lo tanto, la implantación de células monoclonales procedentes de la médula ósea autóloga aparentemente se muestra como una técnica segura y efectiva en la terapéutica angiogénica por presentar dichas propiedades<sup>69,70</sup>.

En España desde enero del 2008 el Ministerio de Sanidad y Consumo de ese país ha desarrollado cuatro proyectos de investigación con células madres dirigidos a mejorar el tratamiento de la diabetes. Estas cuatro investigaciones buscan solucionar las dos complicaciones asociadas a la enfermedad: el pie diabético y la insuficiencia vascular periférica. La primera línea de investigación se trata de un programa que busca mejorar la técnica del trasplante de islotes pancreáticos, un injerto capaz de conseguir niveles normales de glicemia en pacientes diabéticos. El problema es que se necesitan muchos islotes y su deterioro a medio plazo es muy rápido. El objetivo es evitar dicha pérdida y estimular su regeneración. Otro proyecto que incluye 30 pacientes consiste en insertar láminas de fibroblastos provenientes de la piel del propio individuo con el objetivo de mejorar la úlcera del pie diabético. Los proyectos incluyen también el trasplante de células de médula ósea que busca la revascularización de los miembros inferiores con el fin de frenar la enfermedad y evitar que siga su curso hacia la amputación. Este proyecto múltiple, por poseer varias líneas investigativas muestra desde sus comienzos resultados progresivamente positivos, sin embargo los investigadores no indican resultados concluyentes aun, al mismo tiempo todos coinciden que la técnica con células madre para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes se muestra prometedora. (Ministerio de Sanidad y Consumo de España).

## Conclusión

Toda persona que padezca diabetes mellitus es propensa a sufrir esta enfermedad si su niveles de glucosa plasmática y lípidos no son normales, lo cual perjudica el sistema nervioso y produce enfermedad vascular periférica. Estos factores perjudican el estado físico del pie y permiten que se desencadene una serie de lesiones que conlleva a ulceración. La neuropatía, la isquemia, la infección, las condiciones de la piel y los cambios de la distribución de las presiones en el pie constituyen agentes que participan en el desarrollo de esta patología.

Muchas lesiones en el pie diabético son prevenibles o tratables con la adecuada educación del paciente, una bien

diseñada ortosis, el empleo juicioso del calzado adecuado y una cuidadosa supervisión periódica. El programa basado en la evaluación del pie diabético de los factores de riesgo sobre todo la pérdida sensorial, deformidad, limitación conjunta y la mala circulación, proporciona una base de datos para el adecuado y pronto control de los problemas en los pies.

En la actualidad el tratamiento del pie diabético se ha ampliado con una serie de estrategias, principalmente para la recuperación de úlceras como el uso de los factores de crecimiento y la técnica de la bomba de presión negativa, además de nuevas presentaciones de apósitos cuyo efecto en la mejoría de úlceras se muestra prometedor.

## Referencias

- van Schie CH. "A Review of the Biomechanics of the Diabetic foot". *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2005; 4(3): 160-170.
- Giurini JM, Lyons TE. "Diabetic Foot Complications: Diagnosis and Management". *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2005; 4(3): 171-182.
- Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. "Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis". *Q J Med* 2007; 100:65-86.
- Dinh TL, Veves A. "A Review of the Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of the Diabetic Foot". *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2005; 4(3): 154-159.
- Bohórquez JC. "Metaloproteinasas de matriz: su implicación en las enfermedades vasculares periféricas". *ANGIOLOGÍA* 2006; 58 (4): 269-277.
- Albarrán ME, Lumbreras EM, Martín MC. "Revisión sobre el dolor neuropático en el síndrome del pie diabético". *Anales de Medicina Interna* 2004; 21(9): 450-455.
- Huijberts M, Schaper NC, Schalkwijk CG. "Advanced glycation end products and diabetic foot disease". *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 19-24.
- Obrosova IG. "Diabetes and the peripheral nerve". *Biochim Biophys Acta*. 2008
- Masters KS, Leibovich SJ, Belem P, West JL, Poole-Warren LA. "Effects of nitric oxide releasing poly(vinyl alcohol) hydrogel dressings on dermal wound healing in diabetic mice". *Wound Repair and regeneration* 2002; 10(5):286-94
- Gómez FJ, Hernández S, Rull JA. "Avances en el tratamiento de las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética". *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10(2) : 77-83.
- Birke JA, Novick A, Hawkins ES, Patout Jr Ch. "A Review of Causes of Foot Ulceration in Patients with Diabetes Mellitus". *Journal of Prosthetics and Orthotics* 1992; 4(1):13-22.
- Feldman EL. "Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem". *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111(4): 431-433.
- Arana V, Méndez JD. "Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético". *Gac Méd Méx* 2003; 139(3): 255-264.
- Tedgui A. "Fisiopatología de la Aterosclerosis en el Diabético". *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 2004; 97(53):13-16.
- Schramm JC, Thanh D, Veves A. "Microvascular Changes in the Diabetic Foot". *INT J LOW EXTREM WOUNDS* 2006; 5; 149
- Flynn MD, Royal B, Tookes JE. "Microcirculation and the diabetic foot". *Vascular Medicine Review* 1990; 1: 121-138
- Edmons ME, Foster AV. "Diabetic Foot Ulcers"; *BMJ* 2006; 332: 407-410.
- Watkins PJ. "ABC of Diabetes:Diabetic Foot".*BMJ* 2003;326: 977-979.
- Lipsky BA. "New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections". *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008; 24(S1): S66-S71.
- Diego MG. "Tratamiento de la infección en el pie diabético". *Cir Esp* 2004; 76(1):9-15.
- Van Schie CH, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A. "Muscle Weakness and Foot Deformities in Diabetes". *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1668-1673.
- Aguilera C, Povedano J, García A. "Neuroartropatía de Charcot". *Reumatol Cli*. 2005; 1(4):225-227.
- Garrido AM, Cía Blasco P, Pinós PJ. "El pie diabético". *Med Integral* 2003; 41(1):8-17
- Hospedales J, Ferré J, Mestres JM. "Úlceras de las EEl: diagnóstico diferencial y guía de tratamiento". *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascul ar* 2001; 7(4): 253-270.
- Tania IS, Marta MB. "El pie diabético: exploración y tratamiento preventivo". *Revista del Colegio de Podólogos de la Comunidad de Madrid* 2005; 29:142-155.
- David M, Nathan MD. "The Pathophysiology of Diabetic Complications: How Much Does the Glucose Hypothesis Explain?". *Anales de Medicina Interna* 1996; 124(1): 86-89.
- Lipsky BA. "New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections". *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008; 24(S1): S66-S71.
- Aguilar Rebolledo F. Guía clínica "Neuropatía Diabética" para médicos. *Plast & Rest Neurol*. 2005; 4 (1-2): 35-37.
- Podwall D, Gooch C. "Diabetic Neuropathy: Clinical Features, Etiology, and Therapy". *Actualidad Neurología y Neurociencia Reports*; 2004 ,4:55-61.
- C. K. Bowering. "Diabetic foot ulcers Pathophysiology, assessment, and therapy". *Can Fam Physician* 2001; 47: 1007-1016.
- Haddad HM, Irving L. "Effect of hyperbaric oxygenation on microcirculation: Use in therapy of retinal vascular disorders" *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1965;4:1141-1149.
- Ross M, Yolton D, Yolton R, Hyde K. "Myopia Associated with Hyperbaric Oxygen Therapy". *Optometry & Vision Science* 1996; 73(7):487-494.
- Denisse CH. "Dolor Neuropático". *Rev. Soc. Per. Med. Inter* 2005; 18(2).
- Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. "Diabetic neuropathy. Effectiveness of amitriptyline and gabapentin"; *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 490-504.
- Pérez-Cajaraville J, Gil-Aldea L. "Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina". *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2006; v.13 n.6.
- Calvo T, Centeno J, Mouriz L, Castro M, Modo G, Cánovas L. "Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos." *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 14 (8):568 - 573
- Mico JA. La efe. de. a., da fe: los antidepressivos son analgésicos. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12(1)
- Gilron I, Watson P, Cahil CM, Dwight M. "Neuropathic pain: a practical guide for the clinician". *CMAJ* 2006;175(3):265-75

39. Toro W, Wagib A, Arango C, Valenzuela E, Quijano M, Cáceres H, Gómez S. "Análisis de costo-efectividad de pregabalina versus gabapentin y carbamazepina en el tratamiento de dolor neuropático en pacientes con polineuropatía diabética en Colombia". *Revista Oficial de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor* 2008; 3(1)
40. Fowler M. "Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes". *Clinical Diabetes* 2008 26:77-82
41. Lüscher T, Creager M. "Diabetes and Vascular Disease". *Circulation* 2003;108:1655-1661.
42. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. "Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids". *Drugs* 2003; 63(1):71-100
43. Roztocil K, Stvrtinova V, Strojcek J. "Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency". *International Angiology* 2003 ; 22(1):24-31
44. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C, Van Landuyt H, Gillet-Terver MN, Guillot B, Levesque H, Mignot J, Pillion G, Février B, Dubeaux D. "Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients". *Angiology* 1997 ; 48(1):77-85.
45. Cesarone M, Belcaro G, Rohdewald P, Ledda A, Vinciguerra A, Ricci A, Gizzi G. "Rapid Relief of Signs/Symptoms in Chronic Venous Microangiopathy With Pycnogenol: A Prospective, Controlled Study". *Angiology*.2006.57:5, 569-57.
46. Fitzpatrick D, Bing B, Rohdewald P. "Endothelium-Dependent Vascular Effects of Pycnogenol." *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998. 32(4):509-515.
47. Cesarone R, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A, Gizzi G, Ippolito E, Fano F, Dugall M, Cipollone G, Acerbi G, Cacchio M, Del Boccio G, Di Renzo A, Stuard S, Corsi M. "Improvement of Diabetic Microangiopathy With Pycnogenol: A Prospective, Controlled Study". *Angiology* 2006. 57 (4): 431- 436
48. Carr SC. "Diagnosis and management of venous ulcers". *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*.2008; 20(1):82-5.
49. Girolami B, Bernardini E, Prins MH. "Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis". *Arch Intern Med*. 1999; 159:3333-345.
50. Osear O. "Uso de Pentoxifilina (Trental 400) en Microangiopatía Diabética". *REVISTA MEDICA HONDURENA*. 1989. 57.
51. Ochaita L; Imedio L. "Tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas". *Piel* 2001; 16,4: 213-219
52. Jordi L, José R E, Antonio R. "Pie diabético" *Anales de Cirugía Cardíaca y Vasculat* 2006; 12(1):12-26
53. Yamni Nigam, Bexfield A, Stephen T, Norman A R. "Maggot Therapy: The Science and Implication for CAMPart II—Maggots Combat Infection". *eCAM* 2006; 3 (3) 303–308
54. Shalom M, Spencer F. "Clinical applications for maggots in wound care". *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2(4):219-27
55. Embil J M, Nagai M. "Clinical and microbiological efficacy of MDT in the treatment of diabetic foot ulcers". *J Wound Care*. 2007; 16(9):379-83
56. Fernández-Alonso L. "Tratamiento del pie diabético". *Anales de Cirugía Cardíaca y Vasculat* 2003; 9(1):50-54
57. Papanas N, Maltezos E. "Growth Factors in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: New Technologies, Any Promises?". *LOWER EXTREMITY WOUNDS* 2007; 6(1); 37-53
58. Ralf L, Gregory S, Hendrik L. "Proteases and the Diabetic Foot Syndrome: Mechanisms and Therapeutic Implications". *DIABETES CARE*. 2005. 28:2
59. Embil J M, Nagai M K. "Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot". *INFORMA Healthcare*.2002; 2: 2, 211-218
60. William J J, Keith G H. "Diabetic foot ulcers". *THE LANCET*. 2003. 25: 23-27
61. Jeffery W, Janice M, Smiell Y S. "Efficacy and Safety of a topical Gel Formulation of Recombinat Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (Becaplermin) in Patients With Chronic Neuropathic Diabetic Ulvers". *Diabetes Care*.1998.21:5
62. Man Wo Tsang, Wan Keung R. Wong, Chi Sang Hung, Kwok-Man Lai, Wegin Tang, Elaine Y.N. Cheung, Grace Kam, Leo Leung, Chi Wai Chan, Chung Min Chu, Edward K.H. "Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers". *DIABETES CARE*, 2003. 26;6.
63. Florencia B M, Carlos E C." Tratamiento de heridas utilizando Presión Negativa Tópica". *BIOMEDICINA* 2006, 2 (2) - 122-130.
64. Miki S, Rivkah R. "Topical Negative Pressure Devices, Use for Enhancement of Healing Chronic Wounds". *DERMATOL*, 2005. 141
65. Robledo-Ogazó F, Mier J, Sánchez-Fernández P, Suárez-Moreno R, Vargas-Rivas A, Bojalil-Durán L. "Uso del sistema de cierre asistido al vacío VAC en el tratamiento de las heridas quirúrgicas infectadas. Experiencia clínica" *Cir Ciruj* 2006; 74:107-113
66. Verstappen J, Von den Hoff J. "Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral Disease". *J Dent Res* 2006; 85(12):1074-1084
67. Abellán JL, Álvarez I, Blanes E. Roche. "Estrategias diagnósticas y terapéuticas en las úlceras de la extremidad inferior". *Anales de Cirugía Cardíaca y Vasculat* 2005; 11(5):278-289
68. Juana B, Carmen R. "APOSITOS". *Farmacia Profesional* 2006; 20(6)
69. Hernández P, Artaza H, Díaz A, Cortina LD, Lam RM, Pol N, Dorticós E, Macías C, del Valle L, León L. "AUTOTRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE ADULTAS EN MIEMBROS INFERIORES CON ISQUEMIA CRÍTICA". *Spanish Journal of Surgical Research*.2007:4 (204-211).
70. Cuevas Ruiz B, Fonseca Legrand JL, Hermida Fernández G, Gallardo Hoyos Y. "LA TERAPIA CELULAR EN EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CRÍTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES". *Electron J Biomed* 2006;2:65-71.
71. Mayfield J A, Reiber G, Sanders L, Janisse D, Pogach L. "Preventive Foot Care in Diabetes". *Diabetes Care* 2004; 27, S63-S6.