

INFLUENCIA DE LA MICROBIOLOGÍA Y DE LAS ESCALAS TEXAS, WAGNER Y PEDIS EN LA EVOLUCIÓN DEL PIE DIABÉTICO



TESIS DOCTORAL

Alejandra Bravo Molina

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Granada 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Alejandra Bravo Molina

ISBN: 978-84-9163-260-3

URI: <http://hdl.handle.net/10481/47112>



UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA MICROBIOLOGÍA Y LAS
ESCALAS TEXAS, WAGNER Y PEDIS EN LA
EVOLUCIÓN DEL PIE DIABÉTICO**

ALEJANDRA BRAVO MOLINA

GRANADA 2.017

EL PROFESOR D. JOSÉ PATRICIO LINARES PALOMINO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superiro juicio del Tribunal que designe la Universidad de Granada, D. Alejandra Bravo Molina, cuyo tema es: “ INFLUENCIA DE LA MICROBIOLOGÍA Y LAS ESCALAS TEXAS, WAGNER Y PEDIS EN LA EVOLUCIÓN DEL PIE DIABÉTICO”, ha sido realizado bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedora del título de DOCTOR, siempre que así lo considere el citado tribunal.

Granada, Marzo de 2017

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the bottom.


Fdo.: Prof. José Patricio Linares Palomino

LA DOCTORANDO ALEJANDRA BRAVO MOLINA Y EL DIRECTOR DE
LA TESIS: DOCTOR JOSÉ PATRICIO LINARES PALOMINO, GARANTIZAMOS
AL FIRMAR ESTA TESIS DOCTORAL:

CERTIFICA:

Que el trabajo ha sido realizado por la doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Marzo de 2017

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Lin', with a long horizontal stroke extending to the right.

Fdo.: Prof. José Patricio Linares Palomino

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Con las siguientes palabras quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su colaboración han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al profesor José Linares por haberme iniciado y motivado a continuar en el campo de la investigación, por su confianza y apoyo constante en toda la duración de este proyecto y por la dedicación de tiempo y esfuerzo personal.

A mis queridos compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio, sin cuya colaboración no hubiese sido posible la recolección de muestras y la evaluación de las escalas.

A mis nuevos compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario Virgen de la Victoria por haberme incorporado en su equipo y su apoyo en este proyecto.

A mi familia por creer en mi capacidad de forma incondicional, por su cariño y aliento.

ÍNDICES

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association

AGL: ácidos grasos libres

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

CAD: cetoacidosis diabética

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DPP: diabetes prevention program

DRS: Diabetic Retinopathy Study

EAP: enfermedad arterial periférica

ECN: estafilococos coagulasa negativos

ECV: enfermedad cardiovascular

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FRCV: factores de riesgo cardiovasculares

GADA: decarboxilasa del ácido glutámico

GBA: glucemia basal alterada

GDM: diabetes mellitus gestacional

GPA: glucosa en plasma en ayunas

GWAS: genome wide association studies

HbA1C: hemoglobina glicosilada

HLA: human leukocyte antigen

HNF: factor de transcripción nuclear del hepatocito

HTA: hipertensión arterial

IAA: autoanticuerpos de insulina

IA-2A: proteína 2 del insulinoma

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IM: infarto de miocardio

IPF: factor promotor de insulina

ITB: índice tobillo-brazo

IWGDF: International Working Group on Diabetic Foot

LADA: latent autoimmune diabetes of the adult

MODY: maturity onset diabetes of the young

MPP: mal perforante plantar

NGSP: national glycohemoglobin standarization program

NHANES: nacional health and nutrition examination survey

OM: osteomielitis

OMS: organización mundial de la salud

PD: pie diabético

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PCR: proteína C reactiva

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa

RM: resonancia magnética

SARM: *Staphilococcus aureus* resistente a la meticilina

SEACV: Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular

SCA: síndrome coronario agudo

TAC: tomografía axial computarizada

TAG: tolerancia alterada a la glucosa

TFC: tasa de filtrado glomerular

UKPDS: UK Prospective Diabetes Study

ZnT8A: ácido transportador 8 del zinc

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	9
INTRODUCCIÓN AL TEMA DE ESTUDIO	11
PARTE I: DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES	13
1. DEFINICIÓN	13
2. EPIDEMIOLOGÍA	14
3. CLASIFICACIÓN	15
4. DIAGNÓSTICO	18
4.1 TESTS DE GLUCOSA EN PLASMA	19
4.2 HbA1c	20
4.3 CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO	21
4.4 CATEGORÍAS DE RIESGO AUMENTADO PARA DM (PREDIABETES)	22
5. PATOGENIA	25
5.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1	25
5.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2	31
5.3 OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MELLITUS	39
6. TRATAMIENTO	40
6.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1	41
6.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2	44
7. COMPLICACIONES CRÓNICAS	47
7.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MANEJO DEL RIESGO	48
7.2 COMPLICACIONES RENALES	50
7.3 COMPLICACIONES OCULARES	52
7.4 NEUROPATÍA DIABÉTICA	53
PARTE II: PIE DIABÉTICO	57
1. DEFINICIÓN	57

2. EPIDEMIOLOGÍA	57
3. ETIOPATOGENIA	59
4. DIAGNÓSTICO	62
4.1 EVALUACIÓN DEL PIE EN RIESGO	62
4.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	62
4.3 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	63
4.4 DIAGNÓSTICO DE LA NEUROPATÍA	63
4.5 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	64
5. CLASIFICACIÓN	67
6. TRATAMIENTO	68
6.1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	68
6.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL	68
6.3 PROMOCIÓN DE LA CICATRIZACIÓN	71
6.4 DESCARGA	72
<u>PARTE III: MICROBIOLOGÍA DEL PIE DIABÉTICO</u>	75
1. ETIOLOGÍA	75
2. DIAGNÓSTICO	77
2.1 INFECCIÓN	77
2.2 TOMA DE MUESTRAS	78
2.3 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	81
2.4 PAPEL DE LOS BIOMARCADORES	82
3. TRATAMIENTO	83
3.1 INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO	84
3.2 VÍA DE ADMINISTRACIÓN	85
3.3 ELECCIÓN DE AGENTES ANTIBIÓTICOS	87
3.4 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	92
4. OSTEOMIELITIS	92
4.1 EVALUACIÓN CLÍNICA	94
4.2 TEST DEL SONDAJE ÓSEO	94
4.3 BIOMARCADORES	94

4.5 ESTUDIOS DE IMAGEN	95
4.6 BIOPSIA ÓSEA	96
4.7 TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS	98
<u>PARTE IV: ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DEL PIE DIABÉTICO</u>	103
1. ESCALA DE WAGNER	103
2. CLASIFICACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS	104
3. SISTEMA DE GRADACIÓN PEDIS	106
4. OTROS SISTEMAS	108
<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVO</u>	109
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	111
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	112
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	112
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	112
<u>PACIENTES Y MÉTODO</u>	113
1. DISEÑO	115
2. PERIODO DE ESTUDIO	115
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	115
3. SELECCIÓN DE PACIENTES	115
4. TAMAÑO MUESTRAL	116
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	116
6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	116
7. FUENTES DE INFORMACIÓN	117
7.1 ANTECEDENTES GENERALES	120
7.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	121
7.3 TOMA DE CULTIVOS	129
7.4 CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES	131

7.5 EVOLUCIÓN	132
8. TIPO DE VARIABLES	133
8.1 VARIABLES PREDICTORAS	133
8.2 VARIABLES RESULTADO	133
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	135
RESULTADOS	135
<hr/>	
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	137
2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LA LESIÓN	139
3. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES Y ACUERDO INTER-OBSERVADOR	141
3.1 ESCALA DE WAGNER	141
3.2 CLASIFICACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS	143
3.3 ESCALA PEDIS	145
4. MICROBIOLOGÍA	147
5. EVOLUCIÓN CLÍNICA	151
6. RELACIÓN ENTRE MICROBIOLOGÍA Y ESCALAS DE GRAVEDAD	152
7. AMPUTACIÓN MENOR	154
7.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOLOGÍA Y AMPUTACIÓN MENOR	154
7.2 RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE SEVERIDAD Y AMPUTACIÓN MENOR	155
7.3 RELACIÓN ENTRE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y DE RIESGO Y AMPUTACIÓN MENOR	157
7.4 RELACIÓN ENTRE FACTORES ANALÍTICOS Y AMPUTACIÓN MENOR	159
7.5 RELACIÓN ENTRE FACTORES ESPECÍFICOS DE LA LESIÓN Y AMPUTACIÓN MENOR	160
7.6 RESUMEN DE FACTORES RELACIONADOS CON AMPUTACIÓN MENOR EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE	161
8. AMPUTACIÓN MAYOR	162
8.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOLOGÍA Y AMPUTACIÓN MAYOR	162
8.2 RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE SEVERIDAD Y AMPUTACIÓN MAYOR	163

8.3 RELACIÓN ENTRE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y DE RIESGO DE AMPUTACIÓN MAYOR	165
8.4 RELACIÓN ENTRE FACTORES ANALÍTICOS Y AMPUTACIÓN MAYOR	167
8.5 RELACIÓN ENTRE FACTORES ESPECÍFICOS DE LA LESIÓN Y AMPUTACIÓN MAYOR	168
8.6 RESUMEN DE FACTORES RELACIONADOS CON AMPUTACIÓN MAYOR EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE	169
9. AMPUTACIÓN MENOR DURANTE TODO EL SEGUIMIENTO	170
9.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOLOGÍA Y AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO	170
9.2 RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE SEVERIDAD Y AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO	171
9.3 RELACIÓN ENTRE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y DE RIESGO Y AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO	173
9.4 RELACIÓN ENTRE FACTORES ANALÍTICOS Y AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO	175
9.5 RELACIÓN ENTRE FACTORES ESPECÍFICOS DE LA LESIÓN Y AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO	176
9.6 RESUMEN DE FACTORES RELACIONADOS CON AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO EN EL ANLÁSIS UNIVARIANTE	177
10. AMPUTACIÓN MAYOR DURANTE TODO EL SEGUIMIENTO	178
10.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOLOGÍA Y AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO	178
10.2 RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE SEVERIDAD Y AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO	179
10.3 RELACIÓN ENTRE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y DE RIESGO DE AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO	181
10.4 RELACIÓN ENTRE FACTORES ANALÍTICOS Y AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO	183
10.5 RELACIÓN ENTRE FACTORES ESPECÍFICOS DE LA LESIÓN Y AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO	184
10.6 RESUMEN DE FACTORES RELACIONADOS CON AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE	186

11. ESTANCIA	188
11.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOLOGÍA Y LA ESTANCIA	188
11.2 RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE SEVERIDAD Y ESTANCIA PROLONGADA	189
11.3 RELACIÓN ENTRE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y ESTANCIA PROLONGADA	191
11.4 RELACIÓN ENTRE FACTORES ANALÍTICOS Y ESTANCIA PROLONGADA	192
11.5 RELACIÓN ENTRE FACTORES ESPECÍFICOS DE LA LESIÓN Y ESTANCIA PROLONGADA	193
11.6 RESUMEN DE FACTORES RELACIONADOS ESTANCIAS PROLONGADAS EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE	194
12. MORTALIDAD	195
12.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOLOGÍA Y LA MORTALIDAD	195
12.2 RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE SEVERIDAD Y LA MORTALIDAD	196
12.3 RELACIÓN ENTRE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y DE RIESGO Y MORTALIDAD	198
12.4 RELACIÓN ENTRE FACTORES ANALÍTICOS Y MORTALIDAD	200
12.5 RELACIÓN ENTRE FACTORES ESPECÍFICOS DE LA LESIÓN Y MORTALIDAD	201
12.6 RESUMEN DE FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD	202
13. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	203
13.1 PREDICTORES DE AMPUTACIÓN MENOR	203
13.2 PREDICTORES DE AMPUTACIÓN MAYOR	204
13.3 PREDICTORES DE AMPUTACIÓN MENOR EN EL SEGUIMIENTO	205
13.4 PREDICTORES DE AMPUTACIÓN MAYOR EN EL SEGUIMIENTO	206
13.5 PREDICTORES DE ESTANCIA PROLONGADA	207
13.6 PREDICTORES DE MORTALIDAD	208
<u>DISCUSIÓN</u>	209
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	211
1.1 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN	212
1.2 MICROBIOLOGÍA	213
2. JUSTIFICACIÓN DEL MODELO	214
2.1 ESTRATIFICACIÓN DE LAS LESIONES	214
2.2 TOMA DE CULTIVOS	215
2.3 MÉTODO	216

3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	219
3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE LA LESIÓN	219
3.2 ESCALAS DE GRAVEDAD Y ACUERDO INTEROBSERVADOR	220
3.3 MICROBIOLOGÍA	223
3.4 EVOLUCIÓN CLÍNICA	226
3.5 RELACIÓN ENTRE MICROBIOLOGÍA Y ESCALAS DE GRAVEDAD	229
3.6 FACTORES ASOCIADOS CON AMPUTACIÓN MENOR	229
3.7 FACTORES PREDICTORES DE AMPUTACIÓN MENOR	233
3.8 FACTORES ASOCIADOS CON AMPUTACIÓN MAYOR	233
3.9 FACTORES PREDICTORES DE AMPUTACIÓN MAYOR	237
3.10 FACTORES ASOCIADOS CON ESTANCIA PROLONGADA	238
3.11 FACTORES PREDICTORES DE ESTANCIA PROLONGADA	241
3.12 FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD	241
3.13 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD	243
CONCLUSIONES	245
BIBLIOGRAFÍA	249

RESUMEN

INFLUENCIA DE LA MICROBIOLOGÍA Y LAS ESCALAS TEXAS, WAGNER Y PEDIS EN LA EVOLUCIÓN DEL PIE DIABÉTICO

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad con una alta prevalencia (6% de la población general), que se incrementa con la edad (11% después de 65 años). Entre sus complicaciones tardías está la úlcera del pie. Es la causa más frecuente de hospitalización (25%), con estancias prolongadas, de los pacientes diabéticos. Entre el 14 y el 20% de estas úlceras requerirán una amputación.

El pie diabético (PD) implica enormes costes personales, sociales, médicos y económicos y debe ser una de las complicaciones de la diabetes más fácilmente prevenibles a largo plazo. La lacra del PD tenderá a aumentar en el futuro debido a que los factores contribuyentes, como la neuropatía periférica y la enfermedad vascular, ya están presentes cuando el paciente es diagnosticado con diabetes tipo 2.

Los sistemas de clasificación de las úlceras del PD son esenciales para la selección de las opciones de tratamiento, la evaluación de la evolución de las heridas con ese tratamiento y la comunicación entre profesionales. Existen varias escalas para evaluar el grado de gravedad de una úlcera diabética, analizando las características de la úlcera, la isquemia y la infección. Las escalas más utilizadas y globalmente aceptadas son la escala de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS. Estas escalas han demostrado su utilidad correlacionando su grado de severidad con el riesgo de amputación. La escala de Wagner es fácil de usar y evalúa la profundidad de la herida, con la presencia de la osteomielitis en fases intermedias y la gangrena en etapas avanzadas. No evalúa la isquemia específicamente, pero la gangrena puede ser debida a la infección o isquemia en las etapas

avanzadas. La escala de la Universidad de Texas es un poco más compleja, evaluando la presencia de isquemia e infección con la profundidad de la herida. La escala PEDIS es la más centrado en la infección.

En el momento del diagnóstico de una úlcera infectada en el pie, debe iniciarse un régimen antibiótico empírico y posteriormente dirigido a los resultados obtenidos de los cultivos de la úlcera. Hay varios estudios con respecto a la bacteriología del PD, pero los resultados son variados y a menudo contradictorias.

El objetivo del estudio fue establecer si la microbiología y las escalas TEXAS, PEDIS y Wagner predicen la amputación.

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de 250 pacientes consecutivos con diagnóstico de PD e ingresados en la Unidad de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España, entre enero de 2009 y septiembre de 2013. Se obtuvieron muestras de tejido para cultivo y las puntuaciones de las clasificaciones al ingreso y 24 horas más tarde.

La infección fue monomicrobiana en 131 pacientes (52%). *Staphylococcus aureus* fue el patógeno más frecuente (76 pacientes, 30%); siendo resistente a la meticilina en el 26% (20/76). *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* fueron 2ª y 3ª patógenos más frecuentes.

Doscientos nueve pacientes (85%) requirieron la amputación, siendo mayor en 25 pacientes (10%).

Las tres escalas se asociaron a amputación menor, pero no fueron predictores de este resultado. Los predictores de amputación menor en el análisis multivariante fueron la presencia de osteomielitis y la localización de la herida en el antepie y de amputación mayor la localización de la úlcera en el medio-retro pie. Un índice tobillo-brazo (ITB) disminuido fue predictor de amputación mayor en el seguimiento.

El coeficiente Kappa mostró un acuerdo inter-observadores moderado entre la primera evaluación y la reevaluación de las escalas Wagner, Universidad de Texas y PEDIS.

En general, el 74% de los microorganismos gram-positivos fueron sensibles a quinolonas y el 98% a la vancomicina; el 90% de los microorganismos gram-negativos a la cefotaxima y el 95% a carbapenems.

INFLUENCE OF MICROBIOLOGY AND THE TEXAS, WAGNER AND PEDIS WOUND SCORES ON THE OUTCOME OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME

SUMMARY

Diabetes is a disease with a high prevalence (6% of the general population), which is increased with age (11% after 65 years). Among its late complications is the foot ulcer. It is the most frequent cause of hospitalization (25%), with prolonged stays, of the diabetic patients. Between 14 to 20% of this ulcers will require an amputation.

The DFS implicates immense personal, social, medical and economical costs and should be one of the most preventable long-term complications of diabetes. The burden of the DFS will tend to increase in the future because the contributing factors, such as peripheral neuropathy and vascular disease, are already present when the patient is diagnosed with type 2 diabetes.

Classification systems for diabetic foot ulcers are essential for the selection of treatment options, assessment of the wounds' evolution with that treatment and inter-professionals' communication. There are several scales to evaluate the degree of severity of a diabetic ulcer analyzing the characteristics of the ulcer, ischemia and infection. The most used and globally accepted scales are the Wagner scale, University of Texas and PEDIS. These scales have demonstrated their utility correlating their degree of severity with the risk of amputation. The Wagner scale is easy to use and evaluates the depth of the wound, with the presence of osteomyelitis in intermediate stages and gangrene in advanced stages. It does not evaluate ischemia specifically, but the gangrene can be due to the infection or ischemia in the advanced stages. The University of Texas scale is a bit more

complex, evaluating the presence of ischemia and infection with the depth of the wound. The PEDIS scale is the most focused on infection.

In the moment of the diagnosis of an infected foot ulcer, an empirical antibiotic regimen should be started and then directed according to the ulcer cultures. There are several studies regarding the bacteriology of the DFS, but the results are varied and often contradictory

The aim of the study was to establish if the microbiology and the TEXAS, PEDIS and Wagner wound classifications of the diabetic foot syndrome (DFS) predict amputation.

This was a prospective cohort study of 250 consecutive patients diagnosed of DFS and admitted to the Angiology and Vascular Surgery Unit of the San Cecilio University Hospital in Granada, Spain, between January 2009 and September 2013. Tissue samples for culture were obtained and wound classification scores were recorded at admission and 24 hours later.

Infection was monomicrobial in 131 patients (52%). *Staphylococcus aureus* was the most frequent pathogen (76 patients, 30%); being methicillin-resistant *S. aureus* in 26% (20/76). *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* were 2nd and 3rd most frequent pathogens.

Two hundred and nine patients (85%) needed amputation being major in 25 patients (10%).

The three wound scales associated minor amputation but didn't predict this outcome. Predictors of minor amputation in the multivariate analysis were the presence of osteomyelitis, the location of the wound in the forefoot and of major amputation the location of the wound in the mid and backfoot. A low ankle-brachial index (ABI) predicted major amputation in the follow-up.

The Kappa coefficient showed a moderate inter-observer agreement between the first evaluation and the reevaluation for Wagner, University of Texas and PEDIS scales.

Overall, 74% of gram-positives were sensitive to quinolones and 98% to vancomycin and 90% of gram-negatives to cefotaxime and 95% to carbapenems.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN AL TEMA DE ESTUDIO

El estudio aborda el tema de la evolución de las úlceras de pie diabético en relación a la microbiología y las escalas de estratificación. Se obtuvieron cultivos de las heridas, después de la limpieza, al ingreso y se analizaron las escalas de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS también al ingreso, con una reevaluación de forma simultánea o las 24 horas.

Por tanto, la introducción se ha estructurado en 4 partes:

1. Diabetes mellitus y sus complicaciones. Todos los pacientes padecían esta enfermedad, con diversas complicaciones, además de la que propició el ingreso.
2. Pie diabético. Todos los pacientes incluidos tenían este diagnóstico, principalmente con úlceras infectadas.
3. Microbiología del pie diabético. Se tomaron muestras de todas las úlceras para cultivo y antibiograma, con la intención de establecer el tratamiento antibiótico más apropiado.
4. Escalas de clasificación del pie diabético. Todos los pacientes fueron clasificados y posteriormente reevaluados de acuerdo con las escalas de TEXAS, PEDIS y Wagner.

PARTE I: DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

1. DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Existen varios tipos frecuentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética, factores ambientales y estilo de vida. Dependiendo de la causa de la DM, los factores contribuyentes a la hiperglucemia pueden ser el descenso de la producción y/o acción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta [1,2].

El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario [1].

Los efectos a largo plazo de la DM incluyen el desarrollo progresivo de las complicaciones específicas como la retinopatía con potencial ceguera, nefropatía que puede conducir al fallo renal, y/o neuropatía con riesgo de desarrollo de úlceras en los pies, amputaciones, artropatía de Charcot y rasgos de la disfunción autonómica, incluyendo la disfunción sexual. Los pacientes con DM presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, isquemia de miembros inferiores y enfermedad cerebrovascular [2].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La DM es una epidemia a nivel global y una de las causas principales de muerte por enfermedad. En los países desarrollados es la séptima causa directa de muerte, sin tener en cuenta su papel en la mortalidad cardiovascular, que es la principal causa de muerte precoz en los diabéticos [3].

En 2011 se estimó que 366 millones de personas padecían esta enfermedad en todo el mundo y se espera que para 2030 esta cifra alcance los 533 millones de personas, lo cual corresponde al 8.3% (en 2011) y al 9.9% (en 2030) de la población adulta [4].

La diabetes es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos, con un coste estimado de 245 millones de dólares en 2012, debido a un mayor uso de los recursos sanitarios y pérdida de productividad [5]. Estudios recientes han demostrado que la prevalencia de la diabetes diagnosticada [6,7], diabetes total (diagnosticada más no diagnosticada) [6,8] y la diabetes tipo 1 [9] ha aumentado en la población de Estados Unidos durante las últimas décadas.

Con respecto a la prevalencia de la DM en España, se han realizado numerosos estudios de carácter local o autonómico en los últimos años, que muestran cifras que se sitúan entre el 9,9 y el 15,9% para la población mayor de 30 años, sin embargo no disponemos de ningún estudio que refleje la situación global en todo el país [10,11].

En Estados Unidos, se estima que los fallecimientos de personas con DM suponen entre el 15 y el 20% de todas las muertes en la población mayor de 25 años. La tasa de mortalidad atribuible a la diabetes a escala mundial se estima en 1,9 millones de muertes/año, tasa de 2 a 3 veces superior en los pacientes con inicio clínico de la enfermedad después de los 40 años [12,13].

En un estudio en el que se analizan las principales causas de mortalidad en España [14], se encontró que la diabetes es la tercera causa de muerte en las mujeres (después de la

enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica) y la séptima en varones. Por provincias, la mortalidad por DM en España presenta una agregación geográfica en el sur, sudeste y provincias insulares [15].

3. CLASIFICACIÓN

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales [16]:

1. La diabetes tipo 1 (DM1) (debido a la destrucción de las células B, por lo general conduce a la deficiencia absoluta de insulina)
2. La diabetes tipo 2 (DM2) (debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina con el transcurso de la resistencia a la insulina)
3. La diabetes mellitus gestacional (GDM) (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no es claramente una diabetes manifiesta)
4. Los tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, los síndromes de la diabetes monogénicas (como la diabetes neonatal y la diabetes de tipo adulto con comienzo en la juventud [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística), y por fármacos [17] o diabetes inducido por productos químicos (tales como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento de VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos).

Tabla 1: Clasificación etiológica de la DM.

I.	DM1 (destrucción de las células beta, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)
	A. Inmunitaria
	B. Idiopática

II.	DM2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)
III.	<p>Otros tipos específicos de diabetes</p> <p>A. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4α (MODY1) 2. Glucocinasa (MODY 2) 3. HNF-1α (MODY 3) 4. Factor promotor de insulina (IPF) 1 (MODY 4) 5. HNF-1β (MODY 5) 6. Neuro D1 (MODY 6) 7. ADN mitocondrial 8. Conversión de proinsulina o insulina <p>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resistencia a la insulina de tipo A 2. Leprecaunismo 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall 4. Síndrome de lipodistrofia <p>C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa</p> <p>D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma</p> <p>E. Inducida por fármacos o agentes químicos: Vacos, pentamidina, ácido</p>

nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, clozapina, antiadrenérgicos beta

F. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie

G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos contra el receptor de insulina

H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a DM: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi

IV. Diabetes gravídica (DMG)

La diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. La clasificación es importante para la elección del tratamiento, pero algunos individuos no pueden ser claramente clasificados como diabéticos tipo 1 o tipo 2 en el momento del diagnóstico. El paradigma tradicional según el cual la DM2 ocurre sólo en adultos y la DM1 solamente en los niños ya no es correcto, ya que ambas enfermedades se producen en ambas cohortes [16]. Ocasionalmente, los pacientes con DM2 pueden presentarse con cetoacidosis diabética (CAD). Los niños con DM1 suelen presentar los síntomas característicos de la poliuria / polidipsia y aproximadamente un tercio con CAD [18]. El inicio de la DM1 puede ser más variable en los adultos, y puede no presentarse con los síntomas clásicos vistos en niños. Cuando no está claro el tipo de DM en el debut, el diagnóstico se hará más evidente con el tiempo.

4. DIAGNÓSTICO

El National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han propuesto criterios diagnósticos para la DM basados en las siguientes premisas [2]:

1. el espectro de la glucosa plasmática en ayunas y la reacción a una carga oral de glucosa varían entre los individuos normales
2. la DM se define como nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas más que como desviaciones de una media basada en la población.

La DM puede ser diagnosticada en base en los criterios de glucosa en plasma, bien según el valor de glucosa en plasma en ayunas (GPA) o la glucosa plasmática a las 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 75 gramos de glucosa o los criterios de hemoglobina glicosilada (HbA1c) [19,20,21]. Las mismas pruebas se utilizan para el despistaje y diagnóstico de la DM y la detección de individuos con prediabetes. La diabetes puede ser identificada en cualquier lugar a lo largo del espectro de escenarios clínicos: en individuos aparentemente de bajo riesgo que se realizan tests de glucosa, en pacientes testados en base a una valoración del riesgo y en pacientes sintomáticos [16].

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la DM

GPA \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Ayunas se define como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas. *
ó
PTOG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante una sobrecarga oral de glucosa. La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidrica disuelta en agua.*
ó
HbA1c \geq 6,5% (48 mmol/mol). La prueba se debe realizar en un laboratorio usando un método que sea certificado por el NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT. *
ó
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa en plasma al azar \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben ser confirmados por pruebas repetidas.

4.1 Tests de glucosa en plasma

La GPA y la PTOG se pueden utilizar para diagnosticar la DM. Numerosos estudios han confirmado que, en comparación con puntos de corte de GPA y HbA1C, el valor de PTOG diagnostica a más pacientes con diabetes [16].

4.2 HbA1c

La prueba de la HbA1c debe realizarse utilizando un método que esté certificado por el “National Glycohemoglobin Standardization Program” (NGSP) (www.ngsp.org) [22] y estandarizada o reseñable al ensayo de referencia Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [23,24].

La HbA1c tiene varias ventajas en comparación con la GPA y la PTOG, incluyendo una mayor comodidad (el ayuno no es obligatorio), mayor estabilidad preanalítica y menores perturbaciones en los resultados de situaciones de estrés y enfermedad. Sin embargo, estas ventajas pueden ser contrarrestadas por la menor sensibilidad de HbA1c en el punto de corte designado, mayor coste, la disponibilidad limitada de estas pruebas en ciertas regiones de los países en desarrollo y la correlación imperfecta entre HbA1c y el promedio de glucosa en ciertos individuos. Los datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indican que el punto de corte de HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) identifica una tercera parte menos casos de diabetes no diagnosticada que un punto de corte de GPA ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) [25].

Es importante tener en cuenta la edad, la raza / origen étnico, y la anemia / hemoglobinopatías al utilizar la HbA1c para el diagnóstico de la diabetes:

Edad: Los estudios epidemiológicos que formaron la base para recomendar la HbA1c para el diagnóstico diabetes, incluyeron sólo poblaciones adultas. Por lo tanto, no está claro si la HbA1c y el mismo punto de corte debería utilizarse para diagnosticar la diabetes en niños y adolescentes [25,26].

Raza / origen étnico: los niveles de HbA1c pueden variar con la raza / etnicidad de los pacientes [27,28]. Por ejemplo, los afroamericanos pueden tener niveles más altos de HbA1c que los individuos caucásicos a pesar de tener niveles similares de GPA y en la PTOG. Los afroamericanos también tienen niveles más altos de fructosamina y albúmina glicada y niveles más bajos de 1,5-anhidroglucitol, lo que sugiere que su carga glucémica (particularmente postprandial) puede ser mayor [29]. Por otra parte, la asociación de la HbA1c con el riesgo de complicaciones es similar en los individuos afroamericanos y caucásicos [30].

Hemoglobinopatías / Anemias: La interpretación de los niveles de HbA1c en presencia de ciertas hemoglobinopatías y anemias puede ser problemática. Para los pacientes con una hemoglobina anormal con un recambio celular de glóbulos rojos normal, tales como aquellos con anemia falciforme, debe emplearse análisis de HbA1c que no se vea interferido por la presencia de hemoglobinas anormales.

Recambio celular de glóbulos rojos: En condiciones asociadas con el aumento de la renovación de las células rojas de la sangre, tales como el embarazo (segundo y tercer trimestre), pérdida sanguínea reciente o transfusión, tratamiento con eritropoyetina, o hemólisis, sólo los criterios de glucosa en plasma deben utilizarse para diagnosticar la diabetes.

4.3 Confirmación del diagnóstico

A menos que haya un diagnóstico clínico claro (por ejemplo, pacientes en una crisis de hiperglucemia o con síntomas clásicos de la hiperglucemia y una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl [11.1 mmol/L]), se requiere un segundo test de confirmación.

Se recomienda que se repita la misma prueba sin demora, usando una nueva muestra de sangre para la confirmación, ya que habrá una mayor probabilidad de concordancia. Por ejemplo, si la HbA1c es 7.0% (53 mmol/mol) y el resultado al repetir la prueba es de 6,8% (51mmol / mol), el diagnóstico de la diabetes se confirma. Si dos tests diferentes (tales como HbA1c y GPA) dan ambos resultados por encima del umbral de diagnóstico, el diagnóstico también se ve confirmado. Por otro lado, si un paciente tiene resultados discordantes en dos tests diferentes, entonces el resultado de la prueba que está por encima del punto de corte para el diagnóstico se debe repetir. El diagnóstico se hace sobre la base de la prueba confirmada. Por ejemplo, si un paciente cumple con el criterio de la diabetes en el test de la HbA1c (Dos resultados $\geq 6,5\%$ [48 mmol/mol]), pero no en el test de la GPA (< 126 mg/dl [7,0 mmol/L]), debe considerarse diabético [16].

4.4 Categorías de riesgo aumentado para DM (Prediabetes)

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus [31,32] reconoció a un grupo de personas cuyos niveles de glucosa no cumplieron con los criterios para la diabetes, pero eran demasiado altos para ser considerados normales. "Prediabetes" es el término que se utiliza para las personas con glucemia basal alterada (GBA) y/o tolerancia alterada a la glucosa (TAG) e indica un aumento del riesgo para el futuro desarrollo de la diabetes. La GBA y la TAG deberían no ser vistas como entidades clínicas por derecho propio, sino más bien factores de riesgo para la diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV) [16]. La GBA y la TAG se asocian con la obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipemia con niveles altos de triglicéridos y/o colesterol HDL bajo e hipertensión arterial.

Tabla 3: Criterios para el cribado de DM en adultos asintomáticos

<p>1. La realización de pruebas diagnósticas debe ser considerada en todos los adultos con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en asiáticos) y con factores de riesgo adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none">- inactividad física- pariente de primer grado con diabetes- raza/origen étnico de alto riesgo (por ejemplo, afroamericanos, latinos, nativos americanos, asiático-americano, isleño del Pacífico)- mujeres que dieron a luz un bebé que pesó ≥ 4 kilogramos o fueron diagnosticados con DMG- hipertensión arterial ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o en tratamiento para la hipertensión)nivel de colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ ($0,90 \text{ mmol/L}$) y / o un nivel de triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$ (2.82 mmol/L)- mujeres con síndrome de ovario poliquístico- HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol), GBA, o TAG en pruebas anteriores- otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (por ejemplo, obesidad severa, acantosis nigricans)- historia de enfermedad cardiovascular
<p>2. Para todos los pacientes, la realización de pruebas diagnósticas debe comenzar a la edad de 45 años</p>
<p>3. Si los resultados son normales, la prueba debe repetirse a un mínimo de intervalos de 3 años, considerando realizar los tests más frecuentemente dependiendo de los resultados iniciales (por ejemplo, los que tienen prediabetes deben realizarse análisis anualmente) y el estado de riesgo.</p>

Diagnóstico: se define como GBA, niveles de GPA de 100-125 mg/dl (5.6 a 6.9mmol/L) y TAG como PTOG de 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L), de acuerdo al Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus [31,32]. Cabe señalar que la OMS y numerosas organizaciones de la diabetes definen el punto de corte de GBA en 110 mg/dl (6,1 mmol/L) [2].

Al igual que con las medidas de glucosa, varios estudios prospectivos que utilizan HbA1c para predecir la progresión a la diabetes demostraron una asociación fuerte y continua entre HbA1c y la diabetes posterior [33-35]. En una revisión sistemática de 44203 individuos de 16 estudios de cohortes con un promedio de intervalo de seguimiento 5,6 años (rango 2.8-12 años), los que tenían un nivel de HbA1c entre 5,5-6,0% (37-42 mmol/mol) tenían un riesgo significativamente mayor de diabetes (incidencia a 5 años del 9% al 25%). Un rango de HbA1c del 6,0-6,5% (42-48 mmol/mol) tenía un riesgo de desarrollar diabetes a 5 años entre 25%-50% y un riesgo relativo 20 veces mayor en comparación con una HbA1c de 5,0% (31 mmol / mol) [36].

En un estudio basado en la comunidad de los adultos blancos y afroamericanos no hispanos sin diabetes, la HbA1c basal fue un predictor más fuerte de la diabetes posterior y los eventos cardiovasculares que la glucosa en ayunas [37]. Otros análisis sugieren que una HbA1c de 5,7% (39 mmol/mol) se asocia con un riesgo de diabetes similar al de los participantes de alto riesgo en el Diabetes Prevention Program (DPP) [38].

Por lo tanto, es razonable considerar un rango de 5.7 a 6.4% de HbA1c (39-46 mmol/mol) para la identificación de individuos con prediabetes.

Tabla 4: Categorías de riesgo aumentado para DM (Prediabetes)

GPA de 100 mg/dL (5.6 mmol/L) a 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (GBA)
Ó
PTOG de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11.0 mmol/L) durante una sobrecarga oral de glucosa (TAG)
Ó
HbA1c 5.7-6.4% (39-46 mmol / mol).

* Para los tres tests, el riesgo se incrementa de forma continua, que se extiende por debajo del límite inferior del rango y aumentando de forma desproporcionadamente mayor en el extremo superior del rango.

5. PATOGENIA

5.1 Diabetes mellitus tipo 1

Esta forma de DM corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil. En la actualidad se reconoce ampliamente que la DM1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina [39].

Al igual que muchas otras enfermedades autoinmunes, la DM1 muestra heterogeneidad en cuanto a la edad de inicio, severidad de la respuesta autoinmune y la eficacia del tratamiento [40]. Una distinción común se hace entre el tipo A (que representa hasta un 90% de casos en total), con una respuesta serológica detectable autoinmune, y tipo B (o idiopática), donde aparentemente no hay autoinmunidad humoral presente [41, 42]. Esta distinción, sin embargo, no ha sido adoptada ampliamente.

Diabetes mellitus tipo 1A

Se estima que uno de cada 10 pacientes con diabetes presenta este tipo de DM. Alrededor de 10 nuevos casos por 100.000 habitantes al año son diagnosticados en nuestro país anualmente. A pesar de que el pico de nuevos casos se produce entre los 10-12 años, la mitad de los mismos se diagnostican en pacientes mayores de 15 años [41].

La DM1 es una enfermedad inmuno-inflamatoria que se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas por células T [43]. Se desarrolla como resultado de los efectos sinérgicos de factores genéticos, ambientales e inmunitarios.

Tras un período preclínico de duración variable, en el que el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico se presenta la sintomatología clásica generada por la insulinopenia y la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una irrefrenable tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena [41]. Aunque la presencia de obesidad es un hecho infrecuente en el momento del diagnóstico, el hecho de que esté presente no descarta la posibilidad de una DM1A. Sin embargo, frente a esta forma clásica de presentación más o menos abrupta, y que es más frecuente cuanto menor es la edad en el momento del diagnóstico, tal y como se mencionó previamente, también puede diagnosticarse una DM1 de características autoinmunes en personas de más de 35-40 años, en las que la presentación clínica puede estar mucho más solapada y no necesitar insulina en el momento del diagnóstico, pero que indefectiblemente precisarán este tipo de tratamiento conforme evolucione y descienda la capacidad para secretar insulina. Hoy día, este tipo de DM se conoce como DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*) [44].

Factores autoinmunitarios: A pesar de que otros tipos de células insulares son funcional y embriológicamente similares a las células β y expresan la mayor parte de las mismas proteínas que éstas, resultan indemnes al proceso autoinmunitario. Desde el punto de vista anatomopatológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (proceso denominado insulinitis). Después de la destrucción de las células β , el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores.

Los estudios sobre la insulinitis en seres humanos y en modelos animales de DM1A han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral como en la celular del sistema inmunitario: 1) anticuerpos contra células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes, y 4) liberación de citocinas en el seno de la insulinitis [45,46]. Las células β parecen especialmente vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interferón gamma [INF- γ] e interleucina 1 [IL1]). Se desconocen los mecanismos precisos de la muerte de las células β , pero tal vez participen la formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de las células T. Se cree que los autoanticuerpos de los islotes no causan daño directo a las células β , ya que en modelos de ratón los anticuerpos anti-islotes por sí solos no precipitan diabetes [46]. Sin embargo, en estos mismos modelos de ratón, se ha demostrado que los autoanticuerpos promueven la acumulación de células T CD4 + reactivas a los islotes y propician el desarrollo de diabetes en los ratones que ya presentaban una mayor frecuencia de células T CD4 + reactivas a los islotes [46].

Actualmente, la detección de autoanticuerpos anti-islotos en el suero es la prueba diagnóstica más fiable para la diabetes de tipo 1A, siendo también marcadores útiles para el riesgo preclínico de desarrollo de DM1 [47]. Los autoanticuerpos que ayudan a definir la pre-DM1 y DM1 incluyen: autoanticuerpos de insulina (IAA) [48], anticuerpo de la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA) [49], autoanticuerpo asociado a la proteína 2 del insulinoma (IA-2A) [50], y el anticuerpo transportador 8 del zinc (ZnT8A) [51]. El testar al menos dos de estos autoanticuerpos en el momento del diagnóstico ya se considera estándar en la atención de la DM1. ZnT8A, GADA, IA-2A o IAA están presentes al inicio de la DM1 en más del 90% de los sujetos [51], aunque las cifras varían según el origen étnico y edad. La ausencia de los mismos en alrededor del 10-15% de los pacientes no descarta el diagnóstico de la enfermedad.

En los enfermos con DM1A puede detectarse la presencia de autoinmunidad frente a otros tejidos, destacando la presencia de anticuerpos antitiroideos en un 25% de los pacientes [52,53].

Factores genéticos: El locus del antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) se encuentra en el cromosoma 6p. Los genes de clase I incluyen HLA-A, HLA-B, HLA-C y los de clase II HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Ocho de estos genes son altamente polimórficos y juegan un papel en las respuestas inmunes: HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1 en los loci de clase II y HLA-A, HLA-B y HLA-C en los de clase I. Los genes HLA de clase II de alto riesgo representan la asociación genética más fuerte con la DM1 y las personas con el genotipo HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8 tienen aproximadamente 20 veces mayor riesgo de desarrollar DM1 en comparación a la población general [54]. Además, el genotipo HLA de clase II de alto riesgo supone alrededor del 30-50% del riesgo genético en DM1 [54]. Dicho genotipo está presente en el 2,4% de todos los recién nacidos [55]. Al alcanzar la edad de 15 años, el 5%

de los niños con este genotipo de alto riesgo desarrollará insulinitis y DM1, en comparación con sólo el 0,3% en la población general. Además, los individuos con el genotipo HLA de alto riesgo (DRB1*03,*04; DQB1*0302) y al menos dos familiares con DM1 tienen un riesgo del 50% de desarrollar DM1 [56]. Entre aquellos niños con los genotipos HLA-DR3/4-DQ8 o DR4/DR4, en ausencia de familiares de primer grado con DM1, tienen sólo un 5% de riesgo de desarrollar autoinmunidad frente a los islotes, en comparación con un riesgo del 20% si tuviesen un familiar de primer grado con DM1 [57]. Genotipos adicionales de HLA de clase II confieren un incremento moderado del riesgo para la DM1 mientras que otros son protectores [58].

Entre los genes HLA de clase I, una de las asociaciones más fuertes con DM1 se produce con B*39 [59], lo que probablemente está implicado en la presentación de antígenos a los linfocitos CD8 + citotóxicos [60]. Sin embargo, los alelos de clase I no se incorporan en la actualidad en los modelos de riesgo para la DM1.

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) han identificado más de 40 polimorfismos no HLA que están asociados con DM1 [61], y una serie de loci nuevos han sido confirmados en estudios prospectivos poblacionales. Sin embargo, en conjunto sólo confieren pequeño riesgo adicional en comparación con el efecto de HLA DR,DQ.

Por último, la epigenética es un área emergente de investigación en DM1 y puede ayudar a proporcionar pistas importantes respecto a factores de riesgo ambientales. La metilación del ADN y las modificaciones post-traslacionales de las histonas son las dos principales modificaciones epigenéticas estudiadas en la DM1 [62-64].

Factores ambientales: El incremento de la incidencia [65] , los brotes [66] y un patrón de incidencia estacional [67] sugiere que los factores ambientales juegan un papel en la patogénesis de la DM1. La tasa de concordancia global de DM1 entre gemelos monocigóticos es de sólo alrededor del 10-40% [68,69], lo cual demuestra la existencia de factores no genéticos que contribuyen al riesgo de desarrollar DM1.

Hay muchos candidatos potenciales, incluyendo la dieta (como el gluten y la leche de vaca), la obesidad, los virus (particularmente enterovirus), y la microbiota intestinal.

Varios estudios prospectivos grandes han hecho importantes incursiones en nuestra comprensión del papel de los agentes infecciosos y dietéticos en el desencadenamiento de la autoinmunidad de los islotes que conduce a la DM1 [70-72] Una revisión de factores dietéticos, mostró que la introducción temprana de cereales, la baja ingesta de ácidos grasos omega-3 y un menor consumo materno de verduras y patatas están asociados con un mayor riesgo de autoinmunidad frente a los islotes en la infancia temprana [73].

La relación entre la lactancia materna o la ingesta de leche de vaca y el desarrollo de autoanticuerpos de los islotes y DM1 en bebés genéticamente en riesgo ha sido un tema de controversia [71,74,75]. El Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) es un gran ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que los recién nacidos con el genotipo HLA de alto riesgo y un pariente de primer grado con DM1 fueron asignados al azar para recibir una fórmula de caseína hidrolizado o una fórmula de leche de vaca convencional [76]. Los análisis provisionales han mostrado una disminución significativa de la incidencia acumulada de autoanticuerpos entre los lactantes que recibieron fórmula hidrolizada [77,78]

Diabetes mellitus tipo 1B o idiopática

Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico. Como contraposición a la DM1A, describe a aquellos pacientes con insulinopenia inicial, tendencia a la cetosis o cetoacidosis, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición [31]. Cabe señalar que la insulinopenia puede ser fluctuante a lo largo de la enfermedad, pero que en algunas poblaciones (japonesa) puede tener un carácter fulminante [79]. Inicialmente, y con un fuerte componente familiar, se ha descrito como más frecuente en la población afroamericana, asiática o hispana estadounidense [80] Hoy día existen pocos datos sobre su existencia y características en nuestra población.

5.2 Diabetes mellitus tipo 2

Esta forma de DM corresponde a lo que anteriormente se denominaba diabetes mellitus no insulino dependiente o del adulto (por encima de los 40 años). El carácter no insulino dependiente de la enfermedad únicamente hacía referencia al tratamiento requerido a lo largo de la historia natural de la enfermedad, con la consiguiente confusión. Hoy en día se sabe, además, que cada vez son más frecuentes los casos de DM2 diagnosticados en jóvenes, adolescentes y niños. La DM2 supone el 80-90% de todos los casos de DM, afecta a un 6-10% de la población española y constituye, como ya se ha comentado previamente, un problema sociosanitario y económico de primera magnitud y que en los próximos años va a adquirir características epidémicas, sobre todo en los países occidentales [41].

Los pacientes con DM2 manifiestan múltiples alteraciones en la homeostasis de la glucosa, incluyendo: (1) alteración de la secreción de insulina; (2) resistencia a la insulina en el músculo, el hígado y los adipocitos; y (3) anomalías en la absorción de la glucosa y producción excesiva de glucosa a nivel hepático [81-84].

La obesidad, en especial la visceral o central, es muy frecuente en esta forma de diabetes. La resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad aumenta la resistencia a la insulina determinada genéticamente por la DM2. Los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos (leptina, factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción de insulina, la acción de la misma y el peso corporal, y pueden contribuir a la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células β pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina. A medida que avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Entonces se desarrolla TAG, caracterizada por grandes elevaciones de la glucemia postprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células β [85-86].

Aunque los principales defectos metabólicos de la DM2 están presentes en cierto grado en la mayoría de los pacientes, este trastorno es muy heterogéneo. Se han identificado muchos genes que ocasionan susceptibilidad e interactúan con factores ambientales durante la gestación, la infancia y en la edad adulta [87-89]

Factores genéticos: La heredabilidad de la DM2 es alta (estimada >50%), tal y como se evidencia por las altas tasas de concordancia en los gemelos monocigóticos y el riesgo notablemente elevado en individuos con familiares de primer grado afectados [36,41-47]. Un estudio de sueco sobre riesgo familiar de DM2 mostró que los riesgos relativos fueron más altos en individuos con al menos dos hermanos afectados, con independencia de la presencia de DM en los padres [42]. Este hallazgo sugiere que un patrón hereditario recesivo de defectos genéticos poco comunes, la similitud de ambientes intrauterinos, postanatales o ambos en gemelos, o una combinación de los factores previos es importante.

Los estudios de asociación del genoma han ayudado a aumentar el número de loci confirmados asociados a la DM2 a más de 40 [88,90-93]. La mayor parte de estos loci están más asociados con la alteración de la función de las células β (KCNJ11, TCF7L2, WFS1, HNF1B, SLC30A8, CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A, CDKN2B, NOTCH2, CAMK1D, THADA, KCNQ1, MTNR1B, GCKR, GCK, PROX1, SLC2A2, G6PC2, GLIS3, ADRA2A, y GIPR) que con la alteración en la sensibilidad a la insulina (PPARG, IRS1, IGF1, FTO, y KLF14) o a la obesidad (FTO) [90,91,93]. De estos, TCF7L2 es el locus con mayor susceptibilidad para la DM2, que se asocia con disfunción de células β [91]. La mayoría de los pacientes con formas monogénica de DM2 también tienen defectos genéticos que afectan a la función de las células β [94,95]. Sin embargo, sólo alrededor del 10% de la heredabilidad de la DM2 se puede explicar por la susceptibilidad de los loci ya identificados, produciendo cada locus un efecto de baja magnitud [88]. La heredabilidad restante podría estar en relación con un gran número de variantes menos comunes (frecuencia de alelos <5%) que son difíciles de hallar con el enfoque actual de los estudios de asociación de genoma completo, y/o fenómenos epigenéticos.

Factores ambientales: La evidencia de que la diabetes gestacional puede aumentar el riesgo de DM en la descendencia es limitada, pero altamente sugestiva [96]. En los estudios longitudinales de los indios Pima, entre los cuales la prevalencia de la DM2 asociada a la obesidad es muy alta, los hijos nacidos de madres con enfermedad establecida durante el embarazo, desarrollaron DM2 antes que los nacidos de madres sin DM [89,97,98]. Además, la obesidad y la DM2 fueron más frecuentes en hermanos nacidos de la misma madre después de desarrollar DM [89].

De potencial importancia es el hallazgo de que la deficiencia de vitamina B12 durante el embarazo, particularmente en las mujeres con niveles altos de ácido fólico, se ha asociado con el desarrollo de adiposidad en la infancia y la resistencia a la insulina en la India [99]. La evidencia también sugiere que la lactancia materna tiene un efecto protector contra el desarrollo de la diabetes tipo 2 antes de los 21 años [100].

Un estilo de vida occidentalizado, consistente en una dieta altamente energética y la reducción de la actividad física, está indiscutiblemente ligado a las pandemias de la obesidad y la DM2. Los desequilibrios de micronutrientes, incluyendo la deficiencia en las concentraciones de vitamina D, vitamina B12 en personas con niveles altos de ácido fólico, y el aumento de los depósitos de hierro se han visto implicados en la patogénesis de DM2 [99,101,102]. La evidencia también sugiere que la exposición a los contaminantes orgánicos sintéticos (por ejemplo, pesticidas y plastificantes) afecta a las células endocrinas y aumenta el riesgo de desarrollar DM2 [103].

La microbiota intestinal, que puede verse influenciada por eventos en la vida temprana, tales como el método de nacimiento y la alimentación, y por factores tales como el uso de antibióticos y composición de la dieta, también podría contribuir a un mayor riesgo de DM2 [104]. Se está investigando un posible papel beneficioso de los probióticos, al alterar la flora intestinal [104].

El sedentarismo se asocia fuertemente con el sobrepeso, la obesidad y la DM2 [105], al igual que un nivel socioeconómico bajo y la depresión [106,107], y la privación del sueño y la apnea obstructiva del sueño [108] .

Mecanismos moleculares: En los sujetos con DM2, se ha visto en varios estudios disminución de la masa de células β y también de los gránulos secretores de insulina [109]. La contribución relativa de la reducción de la masa de células β y la disfunción de las mismas a la hiperglucemia es todavía debatida [110,111]. Sin embargo, la reducción de la masa de células β no es el único defecto responsable de la hiperglucemia. Incluso en el caso de una reducción del 50%, la normoglucemia se puede mantener. Por lo tanto, las alteraciones de la secreción de insulina (ya sea intrínseca o adquirida) tiene que jugar un papel.

En respuesta a un cambio en la concentración de glucosa (por ejemplo, después de la ingestión de la comida), la insulina se libera en dos fases. La primera fase, un bolo corto, que disminuye la concentración de glucosa [112]. Posteriormente, una segunda fase más sostenida en la que la insulina se libera en proporción a la glucosa en plasma. Después de una comida el intestino segrega hormonas tipo incretina (como GLP-1 y GIP) que potencian la secreción de insulina. Se ha demostrado que la secreción de GLP-1 está mitigada en pacientes con DM u obesidad y contribuye al deterioro de la función de las células β y que el tratamiento con análogos de GLP-1 pueden normalizar la hiperglucemia mediante la estimulación de la secreción de insulina en pacientes diabéticos y retrasando el vaciado gástrico [113].

Las anomalías en la acción de la insulina están presentes en la mayoría de los pacientes antes de que se diagnostique la DM2. Aunque influenciada genéticamente, la resistencia a la insulina está estrechamente asociada con la obesidad y la acumulación de grasa ectópica, y puede ser mediada por el aumento de los ácidos grasos libres (AGL). La insulina estimula la captación de glucosa principalmente en el músculo esquelético y adipocitos [114], pero también en el hígado [115].

La resistencia a la insulina en el músculo determina una reducción de la absorción de la glucosa, principalmente a causa de defectos intracelulares en la señalización de la insulina. Sin embargo, ya que ciertas especies de lípidos son segundos mensajeros, es posible la disponibilidad aumentada de los lípidos en los tejidos, como se ve en estados de resistencia a la insulina, pueda activar las vías que conducen a la atenuación de las señales de insulina [116]. Se ha observado que la resistencia a la insulina en el músculo esquelético durante la infusión de AGL se eleva cuando los triglicéridos empiezan a acumularse dentro de las fibras musculares por exceso de su oxidación [117].

La resistencia a la insulina a nivel de tejido adiposo también es importante. Además de promover la captación de glucosa en adipocitos, la insulina tiene otras dos funciones importantes: la promoción de la re-esterificación de ácidos grasos en triglicéridos y la inhibición de la hidrólisis de triglicéridos y la liberación de AGL en la circulación (es decir, la lipólisis). El deterioro de la acción de la insulina a nivel de tejido adiposo resulta en un exceso de liberación de AGL en la circulación. Varios estudios han demostrado que la elevación de concentraciones de AGL está vinculada con el inicio de la resistencia a la insulina periférica y hepática [118,119]. La supresión resultante del transporte de glucosa en el músculo conduce a la reducción de la síntesis de glucógeno y de la glucólisis. En el hígado, la elevación de los AGL puede contribuir a la hiperglucemia por antagonizar los efectos de la insulina sobre la producción de glucosa endógena.

La insulina actúa a nivel del hígado a través de un efecto directo y/o indirecto (es decir, sobre el transporte de la glucosa y/o enzimas intracelulares). Durante el ayuno, la insulina actúa en el hígado, principalmente mediante la reducción de la glucogenolisis [118,120], mientras que durante el estado postprandial el efecto es tanto en la gluconeogénesis y glucogenolisis [121]. Los sujetos resistentes a la insulina tienen aumento de la gluconeogénesis en ayunas [122]. La resistencia a la insulina hepática se ha encontrado que existe tanto en obesos no diabéticos, como en obesos con DM2 y se considera que es un componente dominante en la patogénesis de la hiperglucemia en ayunas en la DM2 [123]. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina hepática puede estar directamente relacionada con la adiposidad visceral, independiente de la cantidad total de grasa corporal [124,125]. La resistencia a la insulina hepática es también una característica de los sujetos con hígado graso no alcohólico [124,126]. Aunque los mecanismos de resistencia a la insulina en el hígado no se entienden perfectamente, se ha postulado un papel para la elevación de AGL en plasma. Mientras que las concentraciones elevadas AGL promueven la gluconeogénesis en el hígado [127], cuando los niveles de AGL en plasma se disminuyeron de forma experimental en voluntarios sanos, los cambios en la gluconeogénesis reflejaron los cambios en los AGL, mientras que la glucogenolisis se correlacionó inversamente con las concentraciones de AGL [127].

La acumulación de grasa ectópica, en particular en el abdomen, se ha asociado con una reducción en la sensibilidad a la insulina periférica y hepática [128]. Se ha teorizado que la reducción en la absorción de glucosa en los adipocitos acelera la lipólisis y eleva los niveles de AGL, que empeoran la resistencia a la insulina periférica y hepática [129]. Por otra parte, la grasa visceral es una importante fuente de citoquinas inflamatorias tales como TNF- α , TGF- β , e IL6 que pueden afectar directamente a la absorción de glucosa mediada por insulina. El caso de los depósitos de grasa intramuscular es diferente.

El exceso de AGL circulantes se asocia con un aumento en la acumulación de triglicéridos intra e inter miocelulares y esto se ha asociado con la lipotoxicidad y alteración del metabolismo de la glucosa en el músculo [130].

Los AGL derivados de la lipólisis de la grasa visceral se liberan en la vena porta y son drenados por el hígado. Esto no sólo promueve la acumulación de grasa hepática, si no que también puede causar resistencia a la insulina hepática [124,131]. Nielsen et al. han demostrado una relación directa entre la cantidad de la grasa visceral y la liberación de AGL en el hígado [132]. La acumulación de triglicéridos intra-hepáticos se ha asociado con aumento de la resistencia hepática a la insulina.

La exposición crónica a la hiperglucemia y a altos niveles de AGL circulantes puede contribuir a los defectos funcionales pancreáticos [133]. De hecho, los AGL pueden ser absorbidos por el páncreas y acumularse en forma de triglicéridos intracelulares y causar lipotoxicidad [134]. Se ha demostrado que la grasa intrapancreática se asocia negativamente con parámetros de la función de las células β , tales como el índice insulinogénico, secreción de insulina temprana estimulada por la glucosa y sensibilidad a la glucosa de las células beta [135]. Sin embargo, la relación se mantiene sólo en sujetos no diabéticos, lo que sugiere que una vez que se produce la DM, factores adicionales a la grasa de páncreas, contribuyen a la posterior disminución de la función de las células β . Por lo tanto, el exceso de liberación de AGL en la circulación, como ocurre en la obesidad o la acumulación de grasa abdominal, tiene el doble efecto de promover la secreción de insulina y resistencia a la insulina.

5.3 Otros tipos específicos de diabetes mellitus

Bajo este epígrafe se engloba una serie de entidades de fisiopatología muy polimorfa. La forma de presentación de estos tipos de DM variará enormemente dependiendo de la causa subyacente. En la mayoría de ellas, la historia familiar, los antecedentes patológicos acompañantes y de la medicación recibida nos ayudará a su identificación. De manera global se caracteriza, en comparación con la DM1 y la DM2, por suponer, en su conjunto, menos del 10% de casos DM. Individualmente, algunas formas son en extremo raras. Así pues, haremos mención únicamente a algunas de ellas, y más en concreto a la DM tipo MODY.

Diabetes tipo MODY: acrónimo que corresponde a *maturity onset diabetes of the young*, es una forma de diabetes monogénica caracterizada por una transmisión autosómica dominante, por presentar un inicio temprano y por asociarse a defectos de la célula β que limitan la secreción de insulina. La diabetes tipo MODY afecta, aproximadamente, al 5% del total de pacientes con DM.

En contraposición con las descripciones efectuadas inicialmente, en las que se describía la diabetes tipo MODY como una entidad homogénea y, en general, con buen pronóstico para los pacientes afectados, hoy día sabemos: *a)* que se trata de una entidad heterogénea desde el punto de vista genético, metabólico y clínico, y *b)* la prevalencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes tipo MODY, en algunos casos, puede asemejarse a la observada en los pacientes con diabetes tipos 1 y 2.

Hoy día se han descrito 5 tipos de diabetes tipo MODY, asociadas a mutaciones en diferentes localizaciones cromosómicas, a saber: en el gen que codifica para la enzima glucocinasa (MODY 2), factor nuclear hepático 1 α (MODY 3), factor nuclear hepático 4 α (MODY 1), factor nuclear hepático 1 β (MODY 5) y en el factor promotor de la insulina 1 (MODY 4) [136]. Las formas más frecuentes, incluyendo nuestro medio, son MODY 2 y 3 [137]. Los pacientes con MODY 2 presentan desde edades tempranas una hiperglucemia discreta que se mantiene estable a lo largo de la vida y que raramente requiere tratamiento farmacológico. La evolución de la enfermedad se asocia de manera excepcional a complicaciones específicas de la diabetes. En el caso de MODY 3 existe un progresivo deterioro de la tolerancia a la glucosa desde la pubertad, muchas veces sintomático y que en los dos tercios de los casos requiere el uso de antidiabéticos orales o insulina para el control metabólico de la enfermedad. En los pacientes con este tipo de diabetes se presentan con frecuencia complicaciones crónicas asociadas a la diabetes [136].

6. TRATAMIENTO

Ya que las complicaciones de la DM están relacionadas con el control glucémico, la normoglucemia es el objetivo de control de la mayoría de los pacientes. El control glucémico fijado por la ADA (*American Diabetes Association*) de HbA1c <7% (53 mmol/mol) ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la DM, así como la mortalidad en la DM1 [137]. Si se aplica pronto después del diagnóstico de DM, este objetivo se asocia a largo plazo con la reducción de la enfermedad macrovascular [138].

Además del tratamiento farmacológico, la educación para el autocontrol de la diabetes, la ayuda para la autogestión de la diabetes, la terapia de nutrición médica, el asesoramiento para dejar de fumar, la educación sobre la actividad física, la orientación sobre las vacunas de rutina y la atención psicosocial son la piedra angular del tratamiento de la DM [139].

6.1 Diabetes mellitus tipo 1

El objetivo es diseñar y poner en marcha pautas de insulino terapia que imiten la secreción fisiológica de insulina. La administración de insulina basal exógena es esencial para regular la degradación de glucógeno, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. De forma similar, el tratamiento sustitutivo con insulina postprandial debe ser adecuado para la ingesta de hidratos de carbono y promover un empleo y almacenamiento de glucosa normales [1].

Insulina

Aunque la mayoría de los estudios que comparan las dosis múltiples de insulina con el tratamiento con bomba han sido pequeños y de corta duración, una revisión sistemática y meta-análisis concluye que existen diferencias mínimas entre las dos formas de la terapia intensiva de insulina en la HbA1c (diferencia media entre los grupos favoreciendo la terapia con bomba - 0,30% [IC del 95%: 0,58 a 0,02]) y las tasas de hipoglucemia severa en niños y adultos [140]. El manejo intensivo a través de la terapia con bomba / monitorización continua de glucosa y participación activa del paciente / familia debería ser incentivado (141-143). Los individuos seleccionados que han dominado el control en la ingesta de carbohidratos, deberían ser educados en que la ingesta de lípidos aumenta las concentraciones de glucosa y las necesidades de insulina [144].

El DCCT demostró claramente que la insulino terapia intensiva (tres o más inyecciones por día) o la infusión subcutánea de insulina continúa con bomba fue una parte clave de la mejora de la glucemia y los resultados [23,145]. El estudio se llevó a cabo con insulinas humanas de acción corta y de acción intermedia. A pesar de una mejora en los resultados microvasculares, macrovasculares, y en todas las causas de mortalidad, la terapia intensiva de insulina se asoció con una alta tasa de hipoglucemia severa (62 episodios por 100 pacientes-año de la terapia). Desde el DCCT, se han desarrollado una serie de análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada. Estos análogos se asocian con menos hipoglucemia en DM1, mientras que coincide en los resultados de disminución de HbA1c de las insulinas humanas [146,147].

La glucosa postprandial se puede controlar mejor mediante el ajuste del momento de la administración de la dosis (bolo) de insulina prandial. El momento óptimo para la inyección varía en función del tipo de la insulina inyectada (regular, análogo de acción rápida, inhalado, etc.), el nivel de glucemia, el horario de las comidas y el consumo de carbohidratos. Las recomendaciones para la administración de la dosis de insulina prandial deben, por lo tanto, ser individualizadas [148].

La terapia recomendada para la DM1 es [148]:

- 1) Inyecciones de insulina a dosis múltiples (tres a cuatro inyecciones por día de insulina basal y prandial) o la terapia con bomba.
- 2) Ajuste de insulina prandial a la ingesta de carbohidratos, glucemia antes de la comida y actividad física anticipada.
- 3) Para la mayoría de los pacientes (especialmente los que están en elevado riesgo de hipoglucemia), uso de análogos de insulina.

4) Para pacientes con hipoglucemias nocturnas frecuentes, hipoglucemias recurrentes severas y / o hipoglucemias inadvertidas, se debe considerar un sensor con umbral aumentado de hipoglucemia para suspender la bomba.

Pramlintide

El pramlintide, un análogo de amilina, es un agente que retrasa el vaciado gástrico, disminuye la secreción pancreática de glucagón y aumenta la saciedad. Se ha demostrado que induce pérdida de peso y disminuye los requerimientos de insulina (por lo que hay que disminuir la dosis para evitar hipoglucemias).

Transplante pancreático y de islotes

El transplante pancreático y de los islotes ha demostrado normalizar los niveles de glucosa pero requiere inmunosupresión de por vida para evitar el rechazo del injerto y recurrencia de la destrucción autoinmunitaria de los islotes. Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de la terapia inmunosupresora, el transplante de páncreas se debe reservar para los pacientes con DM1 que precisan un transplante renal o para aquellos con cetoacidosis recurrente o hipoglucemias severas a pesar de un tratamiento agresivo [149]. El trasplante de islotes se mantiene en investigación.

Metformina

La adición de metformina a la terapia con insulina, puede reducir las necesidades de insulina y mejorar el control metabólico en pacientes con sobrepeso/obesidad y DM1 mal controlada. En un meta-análisis, la metformina en DM1 redujo las necesidades de insulina (6,6 unidades/día, $P < 0,001$) y dio lugar a pequeñas reducciones en el peso y el colesterol total y LDL, pero no mejoró el control glucémico (reducción absoluta de HbA1c 0,11%, $P = 0,42$) [150].

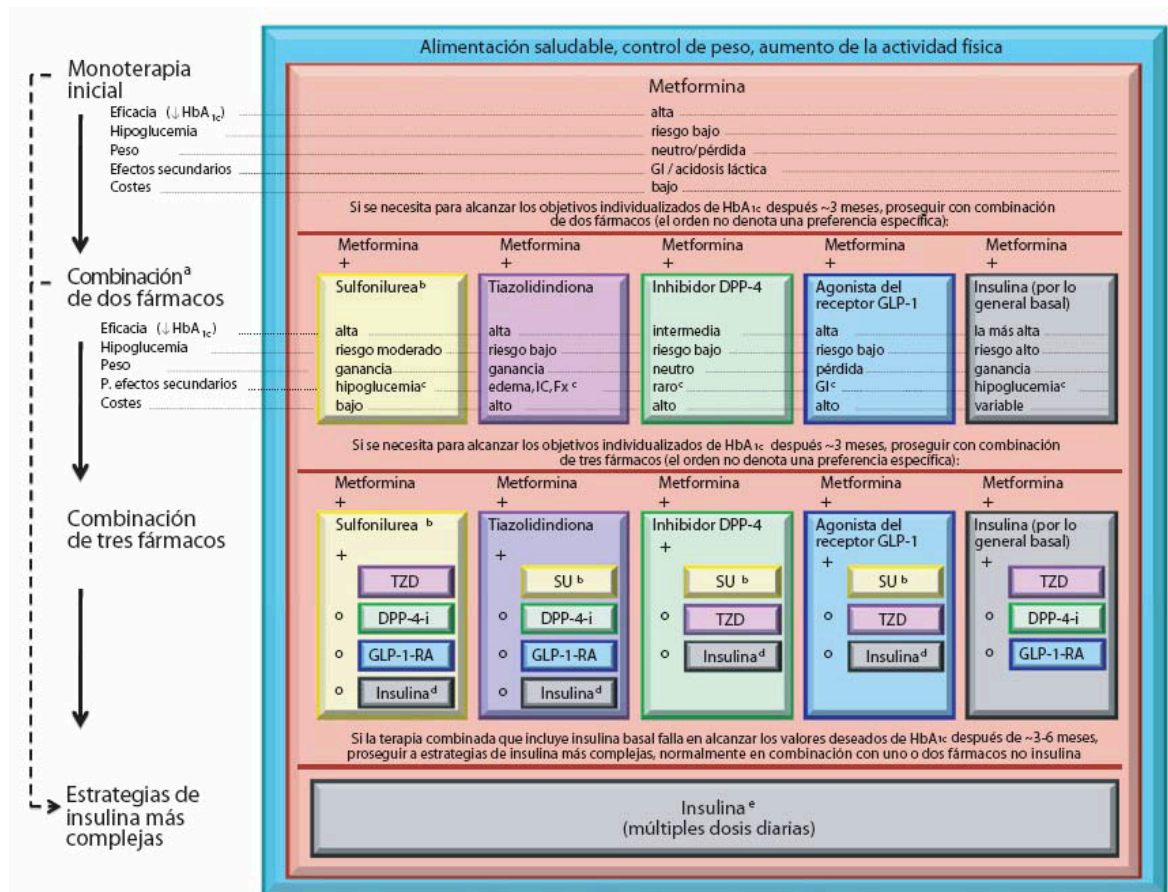
6.2 Diabetes mellitus tipo 2

La atención al paciente con DM2 debe prestar atención, además de al control de glucemia, al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de DM (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, patología cardiovascular) y a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas [1]. Hasta el 20-50% de los pacientes recién diagnosticados de DM2 pueden presentar complicaciones específicas y es de gran importancia la reducción del riesgo cardiovascular, al ser la primera causa de mortalidad en estos pacientes.

Terapia inicial

La mayoría de los pacientes deben comenzar con modificaciones en el estilo de vida, que pueden incluir la terapia nutricional médica, el establecimiento de un objetivo de actividad física, el asesoramiento en la pérdida de peso. Cuando los esfuerzos de estilo de vida por sí solos no logran o mantienen los objetivos de glucemia, la monoterapia con metformina debe ser comenzada, a menos que existan contraindicaciones o intolerancia. La metformina tiene una gran base de estudios de eficacia y seguridad, es barata, y puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte [151]. Varios estudios observacionales sugieren que la metformina puede ser usada de forma segura en pacientes con una tasa de filtración glomerular de 45 ml/min/1,73m² o incluso de 30 ml/min/1,73m² [152].

Figura 1: Terapia anti-hiperglucémica en DM2: recomendaciones generales [153].



*GI: gastrointestinales; P: principales, IC: insuficiencia cardiaca; Fx: fracturas óseas; TZD: tiazolidindiona; SU: sulfonilurea; DPP-4-i: inhibidor DPP-4; GLP-1-RA: agonista del receptor GLP-1

Terapia combinada

Aunque existen numerosos ensayos comparando la terapia dual con metformina sola, pocos comparan los medicamentos directamente como tratamiento adicional. Un meta-análisis de comparación de efectividad [154] sugiere que, en general, cada nueva clase de agentes no insulínica añadidos a la terapia inicial disminuye la HbA_{1c} alrededor de 0,9-1,1%.

Si no se logra el objetivo de HbA_{1c} después de aproximadamente 3 meses, se debe considerar una combinación de metformina y una de estas seis opciones de tratamiento: sulfonilureas, tiazolidindionas, inhibidores de DPP-4 [155], inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1, o insulina basal (Fig. 1). La elección del medicamento se

basa en las preferencias del paciente [156], así como en diversas características del paciente, de la enfermedad y de los fármacos, con el objetivo de reducir la glucemia mientras que se minimizan los efectos secundarios, especialmente la hipoglucemia.

Insulina

Debe considerarse la posibilidad de iniciar la terapia con insulina (con o sin agentes adicionales) en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y marcadamente sintomáticos y/o elevación de los niveles de glucemia o HbA1c. Muchos pacientes con DM2 pueden requerir eventualmente y beneficiarse de la terapia con insulina. Para los pacientes que no consiguen lograr los objetivos glucémicos, debe iniciarse de inmediato el tratamiento con insulina [153].

Insulina basal: La insulina basal por sí sola es el régimen más conveniente de insulina inicial, a partir 10 unidades o 0,1-0,2 unidades/kg, dependiendo del grado de hiperglucemia. La insulina basal se prescribe generalmente en conjunción con metformina y posiblemente con un agente no insulínico adicional. Aunque hay evidencia de un menor riesgo de hipoglucemia con los análogos de insulina, en pacientes con DM2 sin antecedentes de hipoglucemia o hipoglucemia severa, se puede utilizar insulina humana de manera segura a un menor coste [157].

Insulina en bolo: Algunos pacientes pueden requerir insulina en bolo de además de la insulina basal. Los análogos de acción rápida son preferidos debido a su pronto comienzo de acción tras la administración.

7. COMPLICACIONES CRÓNICAS

Las complicaciones de la DM pueden dividirse en agudas (cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar) y crónicas. Éstas últimas pueden afectar muchos sistemas y son responsables de gran parte de la morbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno.

Al mismo tiempo, las complicaciones crónicas pueden dividirse en no vasculares (gastroparesia, disfunción sexual y alteraciones de la piel) y vasculares, las cuales pueden subdividirse a su vez en microangiopatía (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y macronangiopatía (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular). Las complicaciones en las extremidades inferiores son complejas y suponen la interacción de varios factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal del pie, enfermedad vascular periférica y cicatrización deficiente de las heridas.

Las complicaciones microangiopáticas son el resultado de la hiperglucemia crónica, pero también se sospecha la existencia de una vulnerabilidad genética al desarrollo de ciertas complicaciones [1].

Las pruebas de que la hiperglucemia crónica sea un factor causal en el desarrollo de las complicaciones macrovasculares son menos concluyentes. Otros factores (como la dislipemia y la hipertensión arterial) desempeñan también funciones importantes en las complicaciones macrovasculares [1].

7.1 Enfermedad cardiovascular y manejo del riesgo

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) – definida como como síndrome coronario agudo (SCA), antecedentes de infarto de miocardio (IM), o angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria o en otra localización, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, que se presumen de origen aterosclerótico - es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con DM y es la que más contribuye a los costes directos e indirectos de la diabetes. Las condiciones comunes que coexisten con la DM2 (por ejemplo, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia) son claros factores de riesgo para la ECVA, y la propia diabetes confiere un riesgo independiente. Numerosos estudios han demostrado la eficacia del control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) individualmente en la prevención o el retraso de la ECVA en personas con diabetes. Se ven grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente múltiples factores de riesgo. Hay evidencias de que que la morbilidad y mortalidad por ECVA ha disminuído en la última década [158,159].

En todos los pacientes con DM, los FRCV deben ser evaluados de forma sistemática al menos anualmente. Estos factores de riesgo incluyen la dislipemia, la HTA, el tabaquismo, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, y la presencia de albuminuria [160].

Hipertensión arterial: La hipertensión es una comorbilidad común de la DM que afecta a muchos pacientes. Se trata de un importante factor de riesgo tanto para ECVA y como para las complicaciones microvasculares. En la DM1, la HTA es a menudo el resultado de una enfermedad renal diabética subyacente, mientras que en la DM2 generalmente coexiste con otros factores de riesgo cardiometabólico.

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio (reducción de los episodios de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad renal diabética) de la reducción de la presión arterial a <140 mmHg la sistólica y <90 mmHg la diastólica en individuos con DM [161]. Objetivos más estrictos de tensión arterial pueden ser beneficiosos en individuos jóvenes, con albuminuria y/o FRCV adicionales.

Los pacientes con una presión arterial >120/80 mmHg deben comenzar con modificaciones del estilo de vida (pérdida de peso, dieta hiposódica, ejercicio) y en pacientes con presión >140/80 mmHg deberán asociar tratamiento farmacológico hipotensor, inicialmente con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o ARA-II, por sus demostrados beneficios en cuanto a eventos cardiovasculares en estos pacientes [162,163], con asociación de otros fármacos en caso de no ser suficiente para controlar la presión arterial.

Dislipemia: El patrón más común de dislipemia consiste en hipertrigliceridemia y descenso de los valores de colesterol HDL. La DM por sí misma no aumenta las concentraciones de LDL, pero las pequeñas partículas densas de LDL que se encuentran en la DM2 son más aterógenas porque experimentan glucosilación y oxidación con más facilidad, contribuyendo al aumento del riesgo de ECVA.

La intervención del estilo de vida, incluyendo la pérdida de peso, aumento de la actividad física y la terapia de nutrición médica, permite la reducción de los FRCV en ciertos pacientes. Varios ensayos clínicos han demostrado los efectos beneficiosos de la terapia farmacológica (estatinas) en cuanto a eventos cardiovasculares en sujetos con y sin enfermedad coronaria [164,165].

Tratamiento antiplaquetario: La aspirina ha demostrado ser eficaz en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con IM previo o accidente cerebrovascular (prevención secundaria). Su beneficio neto en la prevención primaria en los pacientes sin eventos cardiovasculares es más controvertida, tanto para los pacientes con DM y para pacientes sin diabetes [166,167].

7.2 Complicaciones renales

La nefropatía diabética se produce en el 20-40% de los pacientes con DM y es la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal [168]. La proteinuria en sujetos con DM disminuye notablemente la supervivencia y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular [169,170]. Los pacientes con nefropatía diabética, casi siempre presentan también retinopatía diabética.

Aunque no se conocen completamente los mecanismos por los que la hiperglucemia crónica conduce a la nefropatía, se conocen los siguientes: interacción de factores solubles (factores de crecimiento, angiotensina II, edotelina), alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal (hiperfiltración glomerular, aumento de la presión capilar glomerular) y alteraciones estructurales en el glomérulo (aumento de la matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal, expansión mesangial, fibrosis).

El despistaje del daño renal (albuminuria) se puede realizar más fácilmente por el cociente albúmina-creatinina urinaria en una muestra de orina al azar [171,172]. La normalidad se define por un cociente < 30 mg/g de creatinina (Cr). La función renal debe ser medida mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG) [173].

Los pacientes con aumento del cociente albúmina-creatinina, disminución de la TFG, retinopatía, aumento de la presión arterial, enfermedad macrovascular, hiperlipemia y/o hiperuricemia, o con una historia familiar de enfermedad renal crónica son más propensos a experimentar una progresión de la enfermedad renal diabética [174].

La identificación y seguimiento de la nefropatía diabética se basa en las evaluaciones del daño renal (albuminuria) y de la función renal (TFG). Un aumento persistente del cociente albúmina-creatinina en un rango de 30-299 mg/g Cr es un indicador temprano de nefropatía diabética en la DM1 y un marcador para el desarrollo de la misma en la DM2.

Una serie de intervenciones han demostrado reducir el riesgo y enlentecer la progresión de la nefropatía diabética. El manejo intensivo de la DM con el objetivo de conseguir una aproximación a la normoglucemia ha demostrado retrasar la aparición y progresión de la albuminuria y reducir la TFG en ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con DM1 [175] y DM2 [168,176-179]. En estos pacientes, que aún no están en diálisis, la ingesta proteica en la dieta debe ser de 0,8 g/kg de peso corporal por día (la cantidad diaria recomendada).

El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) proporciona una fuerte evidencia de que el control de la presión arterial puede reducir el desarrollo de la nefropatía diabética [180]. En individuos con albuminuria, el objetivo de presión arterial es por debajo de 130/80 mmHg [181,182]. La interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya sea con IECAs o ARA-II contribuye a la reducción de los casos de enfermedad renal en pacientes con hipertensión, DM y TFG <60 ml/min/1,73 m² y cociente albúmina-creatinina >300 mg/g Cr.

7.3 Complicaciones oculares

La retinopatía diabética es una complicación microvascular muy específica de la DM, tanto tipo 1 como tipo 2, con una prevalencia fuertemente relacionada tanto con la duración de la DM como con el nivel del control de la glucemia [183]. La retinopatía diabética es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre adultos 20-74 años de edad años en los países desarrollados. Otros factores que aumentan el riesgo de retinopatía, o se han asociado con la misma, incluyen la hiperglucemia crónica [184], nefropatía [185], HTA [186] y la dislipemia [187].

La retinopatía se clasifica en dos fases, proliferativa y no proliferativa. La retinopatía diabética no proliferativa suele ocurrir tras el primer decenio de enfermedad y se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas e infiltrados algodinosos. Esta entidad avanza a una enfermedad más amplia, que incluye alteraciones del calibre de las venas, alteraciones microvasculares intrarretinianas y microaneurismas y hemorragias más numerosos. La retinopatía proliferativa se produce por la neovascularización en respuesta a la hipoxia. Estos vasos neoformados pueden aparecer en el nervio óptico, la mácula, o ambos, y se rompen con facilidad provocando hemorragia vítrea, fibrosis y desprendimiento de retina.

Los efectos preventivos de la terapia y el hecho de que los pacientes con retinopatía proliferativa o edema macular pueden ser asintomáticos proporcionan un fuerte apoyo para el cribado para detectar retinopatía diabética. Los adultos con DM1 deben tener un primer examen de los ojos por un oftalmólogo u optometrista alrededor de 5 años después de la aparición de la DM [188] y en los pacientes con DM2 este examen debe ser realizado en el momento del diagnóstico de la DM.

El tratamiento más eficaz de la retinopatía diabética es la prevención, para evitar una eventual ceguera. El tratamiento intensivo de la DM con el objetivo de lograr cerca de la normoglucemia ha demostrado en grandes estudios prospectivos aleatorizados prevenir y/o retrasar la aparición y la progresión de la retinopatía diabética [177,189]. La reducción de la presión arterial ha demostrado que disminuye la progresión de la retinopatía, aunque los objetivos muy bajos (sistólica <120 mmHg) no imparten un beneficio adicional [189]. Dos grandes ensayos, el Diabetic Retinopathy Study (DRS) en pacientes con retinopatía proliferativa y el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) en pacientes con edema macular, proporcionan el apoyo más fuerte para los beneficios terapéuticos de la fotocoagulación [190,191].

7.4 Neuropatía diabética

Las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de trastornos con diversas manifestaciones clínicas. Alrededor del 50% de los pacientes con DM de larga evolución presentan esta complicación. Puede presentarse como polineuropatía, mononeuropatía, neuropatía autónoma o combinaciones de ellas. El reconocimiento precoz y la gestión adecuada de neuropatía en el paciente con diabetes es importante [183].

1. La neuropatía diabética es un diagnóstico de exclusión. Neuropatías no diabéticas pueden estar presentes en los pacientes con DM y pueden ser tratables.

2. Existen numerosas opciones de tratamiento para la neuropatía diabética sintomática.

3. Hasta el 50% de la neuropatía diabética periférica puede ser asintomática. Si no se reconoce y no se implementa un cuidado preventivo de los pies, los pacientes estarán en riesgo de desarrollar lesiones en su pies insensibles.

4. El reconocimiento y tratamiento de la neuropatía autónoma puede mejorar los

síntomas, reducir las secuelas, y mejorar la calidad de vida.

Neuropatía periférica: Los síntomas pueden variar en función de la clase de las fibras sensoriales implicadas. Los primeros síntomas más comunes son inducidos por la participación de pequeñas fibras e incluyen dolor y disestesias (sensaciones de ardor y hormigueo). La participación de las fibras de gran tamaño puede causar adormecimiento y pérdida de la sensación protectora, lo que indica la presencia de polineuropatía sensoriomotora distal y es un factor de riesgo para la ulceración del pie. Los siguientes tests clínicos pueden ser usados para evaluar función de fibras pequeñas y grandes y la sensación protectora [183]:

1. Función de fibra pequeña: pinchazo con alfiler y sensación térmica.
2. Función de fibra grande: percepción de vibraciones, monofilamento de 10 g, y reflejo aquileo.
3. Sensación protectora: monofilamento de 10 g.

Estas pruebas no sólo sirven de cribado para presencia de la disfunción, si no que también predicen el futuro riesgo de complicaciones [183].

Neuropatía autónoma: Las principales manifestaciones clínicas incluyen hipoglucemia asintomática, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, la disfunción eréctil, vejiga neurogénica y disfunción sudomotora, ya sea con aumento o disminución transpiración (con la anhidrosis en miembros inferiores se aumenta la sequedad de la piel y se producen grietas que aumentan el riesgo de úlceras en los pies) [1,183].

Neuropatía autonómica cardíaca: este tipo de neuropatía se asocia con la mortalidad de forma independiente a otros FRCV [192,193]. En sus primeras etapas, puede ser totalmente asintomática y detectarse sólo por una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. En estados avanzados puede estar

asociada con la taquicardia en reposo (>100 ppm) e hipotensión ortostática.

El tratamiento específico para el daño a los nervios subyacente, que no sea la mejora del control de glucemia, no está disponible actualmente. El control de la glucemia puede prevenir con eficacia la neuropatía periférica y neuropatía autonómica cardíaca en la DM1 [194,195] y puede ralentizar modestamente su progresión en la DM2 [196,197], pero no revierte la pérdida neuronal. Los síntomas de la neuropatía periférica, y especialmente el dolor neuropático, pueden ser graves y pueden afectar a la calidad de vida, limitar la movilidad, y contribuir a la depresión y disfunción social [198]. Varios medicamentos han demostrado eficacia para el tratamiento del dolor neuropático, pero hay limitada evidencia clínica en cuanto a qué medicamento es más eficaz para cada paciente [199,200].

PARTE II: PIE DIABÉTICO

1. DEFINICIÓN

El pie diabético (PD) se define, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), como “pie de un paciente diabético con ulceración, infección y/o destrucción de los tejidos profundos, asociada con neuropatía y diferentes grados de enfermedad vascular periférica (isquemia) en el miembro inferior” [201].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La úlcera en el pie es una de las complicaciones más frecuentes en las extremidades inferiores de los diabéticos. A medida que la población envejece, la incidencia de las úlceras del PD y complicaciones de la diabetes aumenta [202].

Un estudio en beneficiarios de Medicare en Estados Unidos entre 2006 a 2008 mostró una incidencia del 6% de úlceras del PD y del 0.5% de amputaciones de extremidades inferiores. En la misma población, la prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares es de aproximadamente 46% y 65%, respectivamente [203].

Hasta el 25% de los pacientes diabéticos sufrirá una úlcera en el pie durante su vida [203]. La ulceración es un factor fundamental en la vía causal de la infección y amputación. Aproximadamente el 50% de las úlceras del pie diabético se infectan, y el 20% de éstas requieren una amputación [204]. La incidencia del PD oscila entre 2% a 6.8% por año en la población diabética [205-207].

Las personas con diabetes y neuropatía sin otras comorbilidades que desarrollan una úlcera representan 7% a 10% de casos anualmente. Los individuos con factores de riesgo adicionales, tales como deformidad del pie, EAP, ulceración previa y la amputación previa, tendrá un riesgo mayor (25% a 30%) de ulceración. En más del 85% de las amputaciones menores y mayores, una úlcera en el pie complicada por una infección severa o gangrena es un aspecto crítico de la causalidad [208].

Las úlceras del PD representan una carga social y económica significativa en la sociedad. El coste estimado para el tratamiento de una úlcera en el pie se ha calculado en aproximadamente 28.000 \$ durante un periodo de 2 años [209]. Otros trabajos han mostrado que las estimaciones de costes directos varían entre 3.096 \$ para una úlcera superficial 5.000 a 107.900 \$ para una úlcera que resulta en amputación [205]. El estudio Eurodale indicó un coste promedio de 10.000 € para el tratamiento de una úlcera no infectada, mientras que el coste para el tratamiento de una úlcera infectada con EAP concurrente fue de 17.000 € [210].

La tasa de recidiva ha sido variable pero constantemente elevada, variando desde el 55% a los 12 meses al 60% en tan sólo 126 días [211,212]. En presencia de la DM, las comorbilidades adicionales parecen conferir un riesgo significativamente mayor. Por ejemplo, la presencia de neuropatía sensorial o EAP [210] aumenta el riesgo de estos resultados adversos de 3 a 50 veces [210,213-214]

La amputación de extremidades inferiores puede ejemplificar mejor el impacto de la DM, ya que es una medida de la enfermedad en fase terminal y, en muchos casos, el fracaso del tratamiento. Los pacientes con diabetes tienen de 15 a 30 veces más probabilidades de sufrir una amputación que los no diabéticos [203,209,215]; del 70% al 80% del total de las amputaciones no traumáticas se producen en personas con DM.

La tasa anual de mortalidad de los pacientes con úlceras del PD es 11%, y es del 22% en aquellos con un historial de amputación mayor [203]. Los pacientes que sufren una amputación tienen una mala calidad de vida y la tasa de mortalidad ajustada a los 5 años tras una amputación es de 46%, lo que es más elevado que para muchas formas de cáncer [204].

3. ETIOPATOGENIA

La etiología del PD es compleja y rara vez unifactorial. Aunque las lesiones del PD pueden parecer diferentes, la vía a la ulceración del pie y sus complicaciones son muy similares, siendo diversos los factores que la determinan [216]. En general, las úlceras del pie son el resultado de la acumulación de traumatismos repetitivos que llevan al desarrollo de una ulceración en la piel [205,217,218].

La triada de la neuropatía, deformidad del pie y el traumatismo constituyen los principales factores que contribuyen al desarrollo de una úlcera. La neuropatía provoca un pie insensible y deformado, alterando la biomecánica de la marcha, desarrollando hiperqueratosis, donde se concentra la presión plantar y donde, por un pequeño traumatismo, se produce una úlcera. Una combinación de dedos en garra y la luxación de las articulaciones metatarsofalángicas provocan que la cabeza del metatarsiano sea empujada en una dirección plantar. Las úlceras en el primer dedo del pie con frecuencia se desarrollan debido a la artritis o la limitación del movimiento de la primera articulación metatarsofalángica. La presencia de la neuropatía y la limitación del primer dedo tiene un riesgo asociado de 4,6 para el desarrollo de ulceración [219]. Las úlceras en la punta de los dedos en garra suelen surgir debido presión constante y la carga de peso y las úlceras en las cabezas metatarsianas se producen en los sitios de alta presión, por las fuerzas de corte que están expuestos a lesiones repetitivas durante la deambulacion.

En los pacientes diabéticos, los tendones tales como el tendón de Aquiles se glicosilan y pierden elasticidad, que puede causar equino del pie, conduciendo a un aumento de la presión plantar en la parte delantera del pie. Un paciente con disminución de la movilidad de la articulación del tobillo tiene una odds ratio de 2.3 para el desarrollo de una úlcera en el antepie [219-221].

La neuropatía autonómica [222] da lugar a anhidrosis, ocasionando piel seca o fisuras formando tejido calloso en áreas de carga, la apertura de shunts arteriovenosos cutáneos que, en ausencia de patología arterial obstructiva, disminuye la perfusión de la red capilar y aumenta la temperatura de la piel, provocando un trastorno postural en la regulación del flujo y una respuesta inflamatoria anormal a la agresión tisular [223] y a edema neuropático [224].

En presencia de neuropatía sensorial, un insulto normalmente doloroso a los tejidos blandos no se reconoce hasta que una úlcera se desarrolla y se detecta mediante inspección o mal olor. Las úlceras en el dorso o lados de los pies son generalmente debido a los zapatos mal ajustados causando un trauma menor. Dado que los pacientes con neuropatía diabética no poseen la sensación normal de protección, pueden escoger zapatos que son demasiado pequeños. Los pacientes pueden sufrir lesiones penetrantes tales como laceraciones y heridas por punción que no son reconocidos debido a la pérdida de la sensación de protección.

La isquemia por obstrucción arterial, que existe en el 50% de las úlceras, y la infección, son las que determinarán el pronóstico de la úlcera y de la extremidad [216].

En resumen, existen unos factores predisponentes, neuropatía asociada en mayor o menor grado a macro y microangiopatía, que provocan un pie vulnerable, de alto riesgo; unos factores precipitantes o desencadenantes, generalmente un traumatismo, que producen una úlcera o necrosis y unos factores agravantes que determinan el pronóstico de la extremidad, que son la infección, que provocará daño tisular extenso, la isquemia que retrasará la cicatrización y la neuropatía que evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante [225]

La neuropatía, con o sin isquemia asociada, está implicada en la fisiopatología de la úlcera del PD entre el 85 y 90% de los casos [226-228], y la isquemia por macroangiopatía diabética entre el 40 y 50%, generalmente asociada a neuropatía [226,227]. La macroangiopatía diabética no es más que una arteriosclerosis en pacientes diabéticos, sin diferencias en el tipo de lesión anatomopatológica. Sin embargo, aparece a una edad más temprana, con similar incidencia en ambos sexos [229] y con diferente localización de las lesiones, pues suele ser multisegmentaria, bilateral y distal [230].

La infección no suele ser la causa de la úlcera, excepto en casos concretos de infecciones fúngicas (*Tinea pedis*, candidiasis) en los espacios interdigitales. Sin embargo, va a determinar en gran manera tanto el pronóstico como el tratamiento de cualquier lesión del pie, especialmente si se asocia a isquemia. La solución de continuidad de la piel que supone una úlcera en el pie es una puerta de entrada para microorganismos. Existe una alteración del sistema inmune, tanto celular como humoral, concretamente de los granulocitos, afectando la diapedesis, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, fagocitosis y lisis intracelular. Estos aspectos están agravados por un mal control de la glucemia [231], que por otro lado produce glucosilación proteica no enzimática, alterando su función y estructura.

Esto, con la pérdida de la sensibilidad provocada por la neuropatía, permite que el paciente camine sobre tejidos infectados sin ser consciente de ello, facilitando la difusión de la infección a planos más profundos, incrementando su gravedad [232].

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Evaluación del pie en riesgo

El riesgo de PD puede ser establecido por una evaluación de cribado estructurada. Los elementos esenciales del despistaje incluyen la historia de úlceras en los pies, amputaciones, o revascularización de las extremidades inferiores; la inspección de todas las superficies de los pies en busca de úlceras o lesiones preulcerosas; y la evaluación de la neuropatía, EAP, deformidades estructurales del pie, y la movilidad del tobillo y articulaciones metatarsofalángicas [213,217,233,234]

4.2 Diagnóstico clínico

La primera fase del diagnóstico consiste en evaluar la úlcera en sí, para determinar si nos encontramos ante una úlcera neuropática o neuroisquémica, ya que es esencial para conocer el pronóstico y plantear el tratamiento, y evaluar los signos de infección. Puede realizarse mediante la exploración clínica [235].

Las úlceras isquémicas tienen muy escasa tendencia a la cicatrización, ya que este proceso lleva consigo unas necesidades metabólicas muy superiores a las necesarias para mantener la integridad de la piel, por lo cual, su tendencia natural es hacia la gangrena.

Tabla 5: Diagnóstico diferencial de las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas

ÚLCERA NEUROPÁTICA	ÚLCERA NEUROISQUÉMICA
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausentes
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localizada en la planta del pie	Localizada en los dedos
Pérdida de sensibilidad, reflejos y sentido vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado	Flujo sanguíneo disminuído
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Defromidades óseas, hiperqueratosis	No deformidades óseas ni hiperqueratosis

4.3 Diagnóstico microbiológico

El siguiente paso en el diagnóstico es la toma de muestras microbiológicas, con el fin de adecuar un tratamiento antibiótico dirigido (ver próximo capítulo, PARTE III).

4.4 Diagnóstico de la neuropatía

Hay varios métodos para identificar neuropatía sensorial, incluyendo la historia clínica, las pruebas de percepción de la vibración y evaluación de la presión. Una simple historia de los síntomas neuropáticos, como entumecimiento, hormigueo o ardor puede ayudar a identificar los pacientes en riesgo de ulceración del pie [236]. Los pacientes a veces confunden los síntomas de la neuropatía diabética periférica con aquellos de EAP.

Prueba del monofilamento: la prueba del monofilamento de Semmes-Weinstein es uno de los métodos más comunes para la detección de neuropatía sensorial [205,234,236]. El filamento de 10 gramos mide la sensación de presión y es barato y fácil de usar. El monofilamento se empuja perpendicular a la piel con la presión suficiente para doblar el filamento, formando un semicírculo en la mano del paciente; se mantiene durante aproximadamente 1 segundo y luego se retira. Aproximadamente se emplea en 10 sitios en cada pie y el paciente debe indicar cada vez que sienta presión, con los ojos cerrados [236]. Cualquier sitio en el que el paciente no identifica con precisión la presencia de presión se anota como una respuesta anormal y está asociada con la neuropatía con la pérdida de la sensación de protección.

Test de vibración: las pruebas de percepción de la vibración se pueden realizar con un diapasón de 128 Hz o un dispositivo de prueba umbral de percepción de vibraciones. El diapasón se golpea y se coloca sobre una prominencia ósea y el paciente debe indicar si la vibración se detiene. El examinador hace un juicio subjetivo de si el nivel de percepción de la vibración es anormal. El dispositivo de prueba umbral de percepción de vibraciones está diseñado para medir la sensación de vibración en una escala semicuantitativa de 0 a 100 [237].

4.5 Diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica

Las personas con diabetes presentan a menudo tanto enfermedad vascular como neuropatía [238,239]. La EAP está presente en un 20% al 58% de los pacientes con diabetes [214,240,241-244]. Por lo tanto, la evaluación del aporte vascular es crucial.

Anatomía de la EAP en pacientes con DM: Anteriormente, se sugirió erróneamente que la microangiopatía era la principal causa de úlceras del pie diabético. Ahora se sabe que contribuye a una mala cicatrización de las úlceras neuroisquémicas [241-243] pero que la enfermedad macrovascular es un importante y, a menudo tratable, factor contribuyente.

La microangiopatía es un proceso arteriolar obstructivo que en el pasado se pensaba que se oponía a la revascularización exitosa en pacientes diabéticos [244]. Estudios actualizados han determinado ahora que la corrección de la enfermedad macrovascular infrapoplíteas a menudo permite cicatrizar las heridas, pero que también la disfunción microvascular es un componente importante de la alteración de la perfusión en el pie diabético [244,245].

El patrón de afectación arterial en la diabetes se diferencia de la aterosclerosis clásica, caracterizándose por una distribución más distal con oclusiones segmentarias largas e importantes calcificaciones [237]

Evaluación de la EAP en el PD: Los síntomas clínicos a menudo no son útiles en el diagnóstico de isquemia en pacientes con diabetes. Sólo el 25% de los diabéticos con EAP reportan síntomas de claudicación intermitente. O bien el paciente tiene oclusiones arteriales infrapoplíteas, que no suelen causar claudicación, o el paciente camina demasiado poco o demasiado lentamente para experimentar dolor en la pantorrilla. Los pacientes diabéticos con isquemia también carecen a menudo de síntomas típicos de claudicación o dolor en reposo, probablemente porque tales síntomas están enmascarados por la neuropatía periférica subyacente [206,237,246,247].

La evaluación inicial debe incluir la inspección para detectar signos clínicos tales como rubor, palidez con la elevación, tegumento atróficos, y crecimiento del vello ausente, que son manifestaciones comunes de EAP, y la palpación de pulsos (femorales, poplíteos, tibiales y pedios). Los pacientes diabéticos con úlceras y gangrena en los pies presentan a menudo pulso poplíteo con ausencia de pulsos distales.

Exámenes complementarios: El índice tobillo/brazo (ITB) debe ser sistemáticamente realizado en todos los pacientes diabéticos, para lo que suele utilizarse un esfigmomanómetro y un dispositivo doppler continuo. El ITB es el cociente de presión sistólica entre el tobillo y el brazo, siendo normal cualquier valor situado entre 0.9 y 1.4. Un ITB por debajo de 0.9 es indicativo de arteriopatía ocliterante de extremidades inferiores y su repercusión hemodinámica es directamente proporcional a la disminución del mismo. Los ITB superiores a 1.4, por el contrario, son indicativos de incompresibilidad arterial, habitualmente por calcificación arterial, y no permiten evaluar la presencia de lesiones oclusivas arteriales subyacentes [216].

La presión digital en el primer dedo (nivel crítico < 50 mm Hg), los registros de volumen de pulso y la presión parcial transcutánea de oxígeno (nivel crítico < 30 mm Hg) constituyen métodos diagnósticos alternativos al ITB cuando se sospecha que el resultado de éste se halla artefactado por calcificación arterial.

La ecografía-doppler constituye una exploración no invasiva que proporciona información morfológica y hemodinámica de las diversas lesiones estenóticas y oclusivas localizadas en la extremidad afecta de un pie diabético infectado. A diferencia del ITB, la ecografía-doppler no proporciona información alguna sobre la repercusión hemodinámica global a la que se halla sometida el pie o la lesión trófica, y se halla indicada, al igual que otras exploraciones morfológicas, cuando ya se contempla la posibilidad de revascularización.

La angio-RM y la angio-TC constituyen exploraciones morfológicas que informan sobre la anatomía lesional y permiten establecer la estrategia de revascularización endovascular o quirúrgica más conveniente. La angio-RM y la angio-TC son mínimamente invasivas, pero su resultado es poco fiable en vasos de pequeño calibre (RM y TC), por ejemplo por debajo de la rodilla y en presencia de calcificaciones arteriales (TAC) o stents intraluminales (RM); además su indicación se halla limitada en casos de alergia a contrastes o insuficiencia renal [216].

La angiografía constituye el patrón oro del diagnóstico morfológico de la arteriopatía ocliterante asociada a un PD. Al igual que otras exploraciones morfológicas, no proporciona información hemodinámica y, por consiguiente, no puede utilizarse para sentar el diagnóstico de isquemia crítica en el paciente con un PD. Requiere una punción arterial y la administración de contraste yodado, por lo que suele reservarse como examen previo o simultáneo a una revascularización endovascular o quirúrgica.

5. CLASIFICACIÓN

Una vez que se ha evaluado la extensión de la pérdida de tejido (profundidad), la presencia y la extensión de la isquemia, y la infección, a menudo es útil clasificar las heridas para ayudar a dirigir la terapia. Existen múltiples escalas de clasificación, que se comentarán en profundidad en la PARTE IV.

6. TRATAMIENTO

Las úlceras de pie diabético deben tratarse de forma ordenada atendiendo los siguientes aspectos:

- Manejo de la infección
- Desbridamiento
- Diagnóstico y tratamiento de la EAP
- Promoción de la granulación
- Cierre de la herida

La descarga es importante en cada uno de los anteriores aspectos.

6.1 Tratamiento antibiótico

Un pie diabético infectado debe comenzar con un régimen antibiótico empírico en el momento del diagnóstico hasta la obtención de los resultados de los cultivos microbiológicos. Se profundizará en este tema en el próximo capítulo, PARTE III.

6.2 Tratamiento quirúrgico inicial

Las recomendaciones actuales sugieren una intervención quirúrgica precoz para la infección profunda del pie con y sin osteomielitis. Datos a partir de dos estudios sugieren que las cirugías menores tempranas reducen la tasa de amputación mayor [248,249]. La intervención quirúrgica urgente se recomienda en la presencia de gas en el tejido más profundo, absceso, o fascitis necrotizante.

Desbridamiento y drenaje

Cuando hay un absceso o tejido necrótico, la eliminación del foco de infección es imprescindible. La incisión y drenaje inicial debe descomprimir la infección y facilitar el drenaje de todos los espacios anatómicos afectados. Un segundo desbridamiento en la sala de operaciones estará previsto a menudo a las 48 a 72 horas para retirar los restos de tejido no viable. Cuando hay grandes daños de tejidos blandos y la totalidad o una parte importante del pie es inviable, la amputación en el nivel más funcional debe ser considerada.

La infección del pie diabético puede extenderse desde el pie a lo largo de las vainas tendinosas y planos de tejido y puede que no sea clínicamente evidente a la inspección. El conocimiento detallado de las posibles vías de extensión es por lo tanto importante para el cirujano que explora una infección del pie diabético. La evaluación de las úlceras e infecciones deben incluir la inserción de una sonda estéril para identificar trayectos que penetran a vainas tendinosas o se extienden a lo largo de los planos fasciales en el pie.

En las úlceras crónicas también es importante el desbridamiento para promover la cicatrización. De esta manera, se retiran tejidos desvitalizados, carga biológica y células senescentes y se promueve la cicatrización mediante el sangrado. Todos los tejidos necróticos y no viables deben ser retirados, y no debería preocuparnos el defecto residual causado por el desbridamiento ya que la retirada de este tejido es importante para lograr el cierre. La mayoría de las heridas requieren desbridamiento seriado. Las úlceras de PD que se desbridan en cada visita tienen una probabilidad significativamente mayor de curación en 12 semanas que con el desbridamiento menos frecuentemente [250].

Revascularización arterial

Tras el control inicial de la infección, se debe establecer el estatus vascular como se describió previamente. Antes de plantearse una amputación (ya sea menor o mayor), la evaluación de la hemodinámica arterial es esencial [240,251]. Sin ella, una extremidad salvable puede ser amputada debido a que obstrucciones arteriales remediables se han pasado por alto y no se han tratado. Un curso de "control de daños" inicial de la gangrena o sepsis, desbridamiento regular de las heridas, terapia de presión negativa, injertos de piel, o amputación definitiva puede tener éxito sólo si el pie tiene una perfusión arterial adecuada. La que podría haber sido una circulación suficiente para un pie intacto y no infectado, puede ser inadecuada una vez se desarrollan ulceración, sepsis y gangrena. Del mismo modo, el desbridamiento de un pie ulcerado isquémico sólo exacerbará la gangrena hasta que la insuficiencia circulatoria se rectifique. La necesidad del aumento de flujo arterial requerido es generalmente proporcional a la extensión de la gangrena y la sepsis.

Una vez que la ulceración aguda o infectada se superpone a la isquemia crónica, la terapia es inicialmente, y de manera adecuada, dirigida hacia el drenaje y el desbridamiento, tratamiento antibiótico y la descarga. Este enfoque aborda el problema agudo, pero ignora el hecho de que la cicatrización y la disminución de la amputación sólo puede ocurrir cuando la isquemia crónica subyacente es tratada. Por lo tanto, la isquemia subyacente debe ser evaluada y tratada de forma abierta o endovascular tan pronto como la infección haya sido controlada.

6.3 Promoción de la cicatrización

Curas locales

Una vez que una úlcera se ha desbridado a fondo, la granulación del tejido es necesaria antes de cierre de la herida. Este proceso se inicia mediante la consecución de un adecuado equilibrio de humedad en la herida. El principio de mantener las heridas húmedas sin maceración ha demostrado acelerar la epitelización [252]. Basándonos en las publicaciones actuales, hay poca evidencia para apoyar la preferencia de cualquier tipo de cura local para promover la curación de las úlceras crónicas en los pies.

Terapia de presión negativa

Pocos avances en la cicatrización de heridas han tenido tanto impacto como la terapia de presión negativa. Esta tecnología utiliza una pieza de espuma en contacto con el lecho de la herida, cubierto por un vendaje oclusivo y se coloca bajo una presión subatmosférica. El sistema produce tejido de granulación que tiene un característico aspecto rugoso y puede disminuir la profundidad y área de grandes heridas del PD [253]. Un ensayo clínico multicéntrico comparó la terapia de presión negativa con la cura húmeda para el tratamiento de úlceras del PD, encontrando una reducción del tiempo para obtener el 90% de granulación, cierre de la herida y amputación con una mayor incidencia de la curación a las 16 semanas [254].

6.4 Descarga

Descarga no quirúrgica

La descarga de las heridas del PD es un componente clave del cuidado y es una estrategia esencial de su manejo[255-257]. Debido a que la mayoría de las úlceras plantares resultan de las presiones plantares elevadas o repetitivas, se deduce que dichas presiones deben ser mejoradas o reducidas para permitir la cicatrización [258]. De manera similar, muchas lesiones que ocurren en superficies no plantares pueden atribuirse a la presión de un calzado o vendaje apretado. En consecuencia, estas presiones también deben eliminarse para asegurar la curación. A pesar de que no es el único componente de atención para las úlceras de PD, la reducción de la presión (descarga) debe ocurrir junto con cualquier otro tratamiento de la herida [255,259] Una vez cicatrizadas, la prevención de nuevas úlceras o úlceras recurrentes o nuevas debe ser prioridad para el cuidado continuo de los pies en riesgo, incluyendo aquellos con amputaciones parciales del pie previas. Numerosas guías y publicaciones recomiendan por lo tanto la provisión de calzado de protección con plantillas de descarga como estrategia de prevención primaria a este respecto [255-256,260] Desafortunadamente, a menudo hay una falta de adherencia por parte de los pacientes afectados así como una desconexión entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica [256,260-261].

Existen numerosas modalidades de descarga para el PD, incluyendo férulas de contacto total, férulas no fijas, otras ortesis, zapatillas quirúrgicas modificadas, moldes para pies de fieltro o espuma.[257,260,261] Mientras que cada dispositivo tiene sus ventajas para cualquier paciente dado, casi cualquier modalidad de descarga es superior a la ausencia de la misma para el manejo del PD [257, 262]. Desde hace muchos años, la férula de contacto total ha sido considerada la modalidad de descarga más efectiva para el PD en virtud de sus propiedades de redistribución de presión como así como la imposibilidad de retirarla por parte del paciente [263].

Descarga quirúrgica

Cuando la descarga no se puede lograr con calzado estándar o a medida, la descarga quirúrgica debe ser considerada. Esta se puede realizar con la resección de la úlcera, exostectomía, artroplastia, reconstrucción o alargamiento del tendón de Aquiles. Estos procedimientos pueden ser electivos, profiláctico o curativos dependiendo de la presencia o ausencia de neuropatía o úlceras abiertas [264].

PARTE III: MICROBIOLOGÍA DEL PIE DIABÉTICO

1. ETIOLOGÍA

En los últimos años, se han publicado diversos estudios sobre la bacteriología del PD, pero los resultados han sido variados y a menudo contradictorios [265]. Estas discrepancias podrían deberse en parte a las diferencias en los organismos causales, condicionadas por las variaciones geográficas, las variaciones de la microbiota a lo largo del tiempo o al tipo y a la gravedad de la infección [265].

Desde finales de los años setenta, los estudios demostraron que los cocos gram-positivos aerobios (especialmente *Staphylococcus aureus*, seguido de *Streptococcus spp*), a menudo como infecciones monomicrobianas, eran los patógenos predominantes en las infecciones del PD, con cepas gram-negativas aerobias encontradas principalmente en pacientes con heridas crónicas previamente tratadas con antibióticos [266].

Según la serie de Citron et al [265], por orden de frecuencia, entre los aerobios y facultativos se recuperaron *Staphylococcus aureus* (18,7%), *Streptococcus spp.* (15,5%), estafilococos coagulasa negativos (ECN) (15,3%), *Enterococcus spp.* (13,5%), enterobacterias (12,8%), y *Corynebacterium spp.* (10,1%). La distribución de los anaerobios fue la siguiente: cocos gram-positivos (45,2%), *Prevotella spp.* (13,6%), *Porphyromonas spp.* (11,3%) y diversas especies del grupo *Bacteroides fragilis* (10,2%).

En otro estudio realizado en España, se encontraron resultados similares: las especies con mayor frecuencia de aislamiento fueron *Staphylococcus aureus* (33%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%) y *Enterococcus faecalis* (8%). Las bacterias anaerobias se aislaron principalmente en cultivos polimicrobianos [267].

Recientemente las infecciones de PD causadas por organismos multirresistentes, como las cepas gram-negativas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) [268] o *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM), han surgido como un problema sustancial. Como factores de riesgo significativos se han descrito la antibiografía previa, la duración del tratamiento antimicrobiano la frecuencia de ingresos hospitalarios por la misma herida, la duración de la estancia hospitalaria, la presencia de osteomielitis, neuropatía y el tamaño de la úlcera [269].

Hasta la última década, la mayoría de los estudios sobre la microbiología de la infección del PD se llevaron a cabo en América del Norte y Europa. En los últimos años, las investigaciones en climas cálidos (especialmente la India, pero también el Medio Oriente y África) han encontrado que el aislamiento más común son cepas Gram-negativas, particularmente *Pseudomonas aeruginosa* [270-272]. Sólo se puede especular sobre las razones de esta disparidad, pero pueden incluir un clima caliente que causa la sudoración del pie, el uso de calzado de mala calidad, una alta incidencia de auto-tratamiento del paciente con antimicrobianos y condiciones subóptimas de higiene perineal [273].

Una revisión reciente de la literatura de los estudios sobre infecciones de PD reveló que los anaerobios eran aislamientos poco frecuentes, no estaban asociados con ningún hallazgo clínico específico y no conducían a manifestaciones más graves [274]. *Bacteroides* y *Peptostreptococcus* han sido las dos principales especies reportadas, pero es incierto si son patógenos o colonizadores asociados con la presencia de un mayor grado de isquemia o necrosis tisular. La mayoría de los ensayos clínicos sobre el tratamiento antimicrobiano de la infección del PD no han empleado un métodos adecuados para cultivar organismos anaeróbios. Un ensayo clínico aleatorizado, optimizado para el aislamiento de patógenos anaeróbios, informó que entre seis grupos (cocos anaeróbios

Gram-positivos, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, bacilos anaeróbios Gram-positivos, bacilos anaeróbios Gram-negativos y cocobacilos anaeróbios Gram-negativos, incluyendo *Bacteroides spp*), ninguno estuvo asociado con peores resultados [275]. Por último, las infecciones por micobacterias o el tétanos son causas raras de infección de PD [276].

Las biopelículas son frecuentes en las infecciones crónicas de las úlceras, en las que están incluidas numerosas bacterias como se ha demostrado genómicamente. El biofilm explica alguna de las características de estas infecciones como cronicidad, etiología polimicrobiana, importancia y dificultad de la toma de la muestra para el diagnóstico, limitación de las técnicas microbiológicas tradicionales que solo recuperan algunas bacterias, utilidad de las técnicas genómicas y problemas en el tratamiento, ya que es imprescindible retirarla (sonicación) [277].

2. DIAGNÓSTICO

2.1 Infección

Las infecciones óseas y de tejidos blandos en pacientes con DM son a menudo difíciles de diagnosticar. Hay publicados diversos documentos de consenso por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y en España, por un grupo de colaboración de distintas sociedades, entre las que se incluye la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV), entre otras sociedades, para ayudar a dirigir la valoración, clasificación y tratamiento de la infección [278,279].

El diagnóstico de infección se basa en la presencia de dos o más signos inflamatorios (eritema, edema, calor, dolor, supuración o sensibilidad a la presión). Sin embargo, los signos y síntomas clínicos de la infección se atenúan en personas con DM por neuropatía sensorial, falta de dolor, enfermedad vascular e inmunidad celular deteriorada. El diagnóstico de infección puede basarse en signos sutiles y un alto índice de sospecha. A pesar de la presencia de abscesos y de necrosis tisular extensa, los pacientes con DM no tienen una respuesta inflamatoria sistémica o local normal. Es importante destacar que a menudo no se sienten enfermos o parecen estar mal. A menudo están afebriles, con sólo signos locales mínimos o leves de enrojecimiento e hinchazón. Puede haber un sutil historial de malestar o de síntomas similares a los de una gripe.

2.2 Toma de muestras

La colonización habitual de las úlceras crónicas hace que el diagnóstico microbiológico sólo esté indicado cuando hay criterios de infección clínica. La recogida de una muestra adecuada es determinante para que el diagnóstico microbiológico sea útil. El cultivo de muestras no representativas proporciona resultados sin valor que pueden conducir a tratamientos inadecuados. La toma de los tejidos debe incluir los agentes implicados en la infección y evitar el material superficial que puede reflejar tan solo la flora colonizante. Las opciones disponibles son la biopsia, el raspado, la aspiración percutánea y la recogida con torunda (Figura 2). Si la infección es grave, con manifestaciones sistémicas, se deben extraer y procesar hemocultivos [280].

Figura 2: Recogida de muestras en las infecciones del pie diabético [281].



La biopsia debe realizarse del fondo de la úlcera, eliminando en lo posible las bacterias colonizantes superficiales. Para ello, tras realizar un desbridamiento quirúrgico, se procede a una limpieza con una gasa empapada con suero fisiológico. Opcionalmente tras el desbridamiento se puede hacer una desinfección con un desinfectante que se elimina con suero fisiológico [281].

El raspado se realiza preparando la úlcera como se ha descrito para la biopsia. Si se opta por una desinfección del fondo de la úlcera se puede emplear una solución de povidona yodada al 50% que se elimina con suero fisiológico. Tras dejarse secar se toma con una cureta estéril una muestra de tejido (1-1,5 mm³) del fondo. Este procedimiento es superior al hisopo, evita colonizantes y permite la recuperación de más anaerobios [282].

La aspiración percutánea con aguja fina se puede utilizar en casos de celulitis, colecciones purulentas y osteomielitis cuando haya hueso licuado. Requiere desinfección de la piel y limpieza ulterior con suero fisiológico antes de realizarse.

Aunque sería deseable no recoger las muestras con torundas es el método más empleado por su sencillez y amplia disponibilidad. Se puede utilizar en úlceras y cavidades que se puedan abrir. La preparación previa es la misma que para la biopsia. La muestra se toma del fondo rotando con una cierta presión el hisopo para conseguir exprimir los tejidos. Las muestras tisulares son en principio preferibles y con ellas se recuperan más microorganismos [280,281].

Cuando se compara cuantitativamente la concordancia de diversos tipos de tomas, los raspados dan mejores resultados que los hisopos o los aspirados. El cultivo de las torundas tiende a sobreestimar y el de los aspirados a subestimar el número de aislamientos presentes en los tejidos profundos. Los cultivos tomados con torundas en comparación con los realizados con muestras tisulares profundas han mostrado una baja sensibilidad (49%), especificidad (62%), cociente de probabilidad positivo (1,1) y negativo (0,67) [283].

En un estudio de Sotto et al [284], se observó en el periodo de 2003 a 2007 cambios importantes desde un punto de vista microbiológico, terapéutico y económico tras implementar las muestras de tejido, intentando minimizar las muestras superficiales y con hisopo. Hubo una disminución significativa del número de especies de bacterias por muestra (de una media de 4,1 se pasó a una de 1,6). La prevalencia de microorganismos considerados colonizadores cayó drásticamente del 23,1 al 5,8% ($p < 0,001$). Se aislaron más gram-positivos, especialmente *Staphyococcus aureus*, menos gram-negativos y los aislamientos de anaerobios se mantuvieron en niveles bajos (5%). Existió una disminución de la prevalencia de microorganismos multirresistentes (35,2 frente 16,3%) y de SARM (de 52,2 a 18,9%) ($p < 0,001$). El impacto de estas medidas supuso un ahorro de 14.914

euros relacionados con el trabajo microbiológico y 109.305 euros debido a la reducción de la prescripción de antibióticos de amplio espectro.

2.3 Diagnóstico microbiológico

Los estudios microbiológicos deben identificar o detectar antigénica o genómicamente los microorganismos presentes en las muestras, comprobar su sensibilidad a los antimicrobianos de forma fiable y ofrecer datos, si es posible, que orienten hacia la implicación clínica de estos microorganismos. Todo de la forma más rápida posible para que tenga una repercusión eficaz a la hora de ajustar un tratamiento antibiótico.

El procesamiento se basa en métodos microbiológicos tradicionales. Tras la identificación se determina la sensibilidad a los antimicrobianos de la forma más segura y rápida posible. Este punto es crucial, pues permite ajustar los tratamientos empíricos y variarlos cuando fracasan. Las nuevas técnicas moleculares, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 16S y la secuenciación génica [285], permitirán la detección de los agentes causales, sus determinantes de virulencia y su sensibilidad a los antibióticos en horas y no en días, como ocurre con los estudios microbiológicos tradicionales. Además, otra de sus ventajas es su mayor sensibilidad [285].

No es fácil precisar el significado clínico de las bacterias aisladas [286]. Es claro el de microorganismos de gran virulencia, como *Streptococcus pyogenes*, pero no el de la mayoría de las otras especies recuperadas que habitualmente son patógenos oportunistas o comensales. Para dar respuesta a esta cuestión se han propuesto diversas soluciones. Los métodos cuantitativos que determinan la carga bacteriana son muy útiles, pero al precisar mucho tiempo no se realizan de rutina en los laboratorios de microbiología. Los semicuantitativos también han demostrado su utilidad [287]. Son más sencillos, pero no tanto como para que gocen de una aceptación generalizada. Por eso es preciso tener algunos criterios microbiológicos que ayuden a la valoración de los resultados cualitativos

que son los que habitualmente recibe el microbiólogo. A bacterias como *Staphylococcus aureus*, estreptococos β hemolíticos, enterobacterias o anaerobios habría que otorgarles valor de entrada, mientras que al resto solo se le otorgaría cuando se encuentren en cultivo puro o se aislen de forma repetida [288]. Las tecnologías moleculares revelaron nueva información sobre cómo se organizan las bacterias en las infecciones de PD. Esto ha llevado al concepto de "patogrupos funcionalmente equivalentes", lo que significa que ciertas especies bacterianas que normalmente no son patógenas (o al menos incapaces de mantener una infección crónica por sí mismas) pueden coagregarse simbióticamente en un biofilm patógeno y actuar sinérgicamente para causar una infección crónica. La distribución de patógenos en biopelículas multiespecies no es aleatoria. La alta diversidad bacteriana está probablemente relacionada con el desarrollo de un biofilm microbiano que está irreversiblemente unido a la matriz de la herida [285]. Los estudios microbiológicos deben repetirse ante una evolución desfavorable.

2.4 Papel de los biomarcadores

Los marcadores serológicos de inflamación, como el aumento de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR) pueden ser de utilidad para distinguir entre colonización e infección, sospechar la presencia de infección más grave y/o osteomielitis, conocer el pronóstico en las formas graves y sobre todo valorar la respuesta al tratamiento [289]. A pesar de la ausencia de información detallada de su uso en la infección del PD, la información puede ser extrapolada de otras áreas de la patología infecciosa.

La PCR es una proteína de fase aguda liberada por las células hepáticas tras su estimulación por interleuquinas (IL-6, IL-8). Su pico máximo se alcanza en plasma alrededor de 48 horas de comenzado el proceso y sus niveles pueden permanecer elevados días incluso tras la eliminación del foco infeccioso. También se pueden incrementar sus niveles en procesos no infecciosos. Niveles > 20 mg/dl en pacientes con clínica compatible orientarían a un origen bacteriano del proceso, y niveles $< 0,5$ mg/ml se asocian a una probabilidad de bacteriemia/sepsis por debajo del 1-2% (salvo en pacientes con hepatopatía) [290]. La PCR tiene mayor valor diagnóstico que los ascensos térmicos en el diagnóstico de infección, por lo que se propone en algunos textos como prueba de realización rutinaria en la evaluación inicial en el paciente con sospecha de sepsis [290]. Sin embargo, su eficacia parece estar más claramente establecida en el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento antibiótico, por lo que algunos autores recomiendan la realización de determinaciones seriadas [290,291].

3. TRATAMIENTO

La selección de la terapia antimicrobiana apropiada para las infecciones del PD requiere conocimiento de los probables agentes etiológicos, entre otros factores.

Tabla 6: Factores que pueden influir en el tratamiento antibiótico de las infecciones de PD

<p>Relacionados con la infección</p> <ul style="list-style-type: none"> - Severidad clínica de la infección - Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos - Infección ósea
<p>Relacionados con el patógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> - Posibilidad de infección por agentes distintos a cocos gram-positivos - Historia de colonización o infección con patógenos multi-resistentes - Tasas de resistencias a antibióticos locales
<p>Relacionados con el paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alergias a antibióticos - Preferencia del paciente - Adherencia al tratamiento - Insuficiencia renal o hepática - Alteraciones de la absorción gastrointestinal - EAP en el miembro afectado - Alto riesgo de patógenos multi-resistentes o inusuales (pacientes hospitalizados, exposición a animales o viajes)
<p>Relacionados con los antibióticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perfil de seguridad (frecuencia y severidad de efecto adversos) - Potencial interacción con otros medicamentos - Frecuencia de las dosis - Disponibilidad / restricciones - Consideraciones de coste - Aprobación para la indicación - Posibilidad de inducción de resistencias o diarrea por antibióticos - Datos de eficacia publicados

3.1 Indicaciones para el tratamiento

Los datos disponibles sugieren que alrededor del 40% al 60% de los pacientes diabéticos que son tratados por una úlcera en el pie reciben antibióticos [280]. El papel de los antibióticos para las heridas clínicamente no infectadas es un tema polémico. El concepto de que la reducción de la "carga biológica" de las heridas cutáneas crónicas con la terapia antimicrobiana puede mejorar la curación es plausible, y algunos datos experimentales de animales y los estudios con heridas de quemadura y los injertos de piel apoyan esta teoría [292]. Sin embargo los estudios disponibles en general no apoyan esta visión [293].

En la mayoría de los ensayos clínicos publicados, la terapia con antibióticos no mejoró el resultado de las lesiones no infectadas [294,295]. La ausencia de tratamiento antibiótico de una herida de PD infectada con terapia antimicrobiana suele estar asociada con la destrucción progresiva de tejidos y la mala cicatrización de heridas. Sin embargo, la terapia con antibióticos también se asocia con efectos adversos frecuentes, costes financieros y aumento del riesgo de resistencia a antibióticos [296], por lo que debe reservarse para el tratamiento de heridas infectadas.

3.2 Vía de administración

La clave del éxito de la terapia antibiótica está en lograr una concentración de fármaco terapéutica en el sitio de la infección. Esto requiere típicamente alcanzar primero niveles adecuados en suero. Los antibióticos intravenosos están indicados para pacientes que están sistémicamente enfermos, tienen una infección grave, son incapaces de tolerar agentes orales, o son conocidos o sospechosos de tener patógenos que no son susceptibles a los agentes orales disponibles. Después de que la condición del paciente se estabiliza y la infección está respondiendo claramente, en la mayoría de los casos se puede cambiar el tratamiento a vía oral.

Los pacientes que requieren terapia intravenosa prolongada, como para osteomielitis o infecciones resistentes a agentes orales, a menudo pueden ser tratados de forma ambulatoria cuando se dispone de un programa para proporcionar este servicio.

La terapia antibiótica oral es menos costosa, más conveniente y probablemente esté asociada con menos complicaciones que la terapia parenteral. La principal preocupación es la biodisponibilidad de los agentes administrados oralmente. La absorción gastrointestinal de antibióticos orales es variable, pero algunos agentes, como la clindamicina y las fluoroquinolonas, han demostrado ser bien absorbidos con la administración oral [297].

Las fluoroquinolonas, en particular, logran altas concentraciones tisulares en el sitio de las infecciones de PD (incluso en los tejidos inflamados [298]) cuando se administran por vía oral. Los fármacos con mayor actividad contra los cocos grampositivos resistentes a los antibióticos, como el linezolid, la daptomicina y las nuevas fluoroquinolonas, son especialmente atractivos.

Cuando la enfermedad vascular periférica está presente, las concentraciones antibióticas a menudo no se consiguen en los tejidos infectados, incluso cuando los niveles séricos son adecuados. De manera óptima, los pacientes con insuficiencia arterial severa deben someterse a revascularización, pero incluso en una extremidad isquémica, sin embargo, los antibióticos juegan un papel importante en el tratamiento y la prevención de la propagación de la infección. Un estudio publicado por nuestro grupo [299], analizó la influencia de la perfusión tisular disminuida en pacientes con isquemia de miembros en la penetración de antibióticos en piel, músculo y hueso. Dicho estudio demostró que las concentraciones de vancomicina, levofloxacino y ceftacídima dependen del nivel de perfusión, pero que linezolid y meropenem difunden en todos los tejidos independientemente de la isquemia. Los problemas con la insuficiencia arterial de las extremidades han llevado a algunos a experimentar con nuevos métodos de suministro de antibióticos a la extremidad inferior, por ejemplo, perfusión intravenosa retrógrada bajo presión [300,301], administración intraarterial (por ejemplo, femoral), cierre primario de desbridamiento de heridas con instilación de los antibióticos con catéter [302], terapia de presión negativa con la instalación de solución salina, antisépticos o antibióticos [303-305] o directamente el uso de antibióticos tópicos [306].

3.3 Elección de agentes antibióticos

La mayoría de los pacientes comenzarán la terapia antibiótica con un régimen empírico (una suposición sobre qué agentes cubrirán a los patógenos más probables). Esto debería tratar de cubrir los patógenos más comunes, con algunas modificaciones según la gravedad de la infección y la información clínica y microbiológica disponible. Pueden usarse agentes de espectro relativamente estrecho para infecciones menores, porque es probable que haya tiempo para alterar el tratamiento si no hay respuesta clínica. Los regímenes para la infección moderada y grave deben ser de espectro más amplio y más a menudo administrados por vía intravenosa, ya que el tratamiento deberá llegar al foco de forma precoz. Los regímenes empíricos también deben tener en cuenta factores relacionados con la infección actual, los patógenos probables, las comorbilidades del paciente y potenciales problemas relacionados con los antibióticos.

Un régimen antibiótico empírico debe incluir casi siempre un agente activo contra estafilococos y estreptococos. Se debe considerar la posibilidad de añadir un agente activo contra SARM si existe un riesgo sustancial de infección con este organismo (por ejemplo, una alta prevalencia local de SARM, un paciente con una reciente estancia en una institución de salud, terapia antibiótica reciente o colonización conocida de SARM). Los pacientes con tratamientos antibióticos previos (por cualquier razón) o que presentan una infección severa, pueden necesitar cobertura extendida que también incluya bacilos gram-negativos comúnmente aislados y especies de *Enterococcus*. La terapia empírica anti-pseudomónica no suele requerirse a menos que estén presentes factores de riesgo para la infección por *Pseudomonas*, por ejemplo, alta prevalencia local de infecciones por *Pseudomonas*, clima cálido o exposición frecuente del pie al agua. Las heridas necróticas, gangrenadas o malolientes usualmente requieren terapia anaeróbica, además del desbridamiento.

La terapia combinada puede ser apropiada para infecciones presumidas (o demostradas) causadas por más de un organismo, cuando el patógeno tiene un alto potencial para desarrollar resistencias (por ejemplo, *Pseudomonas*) o al seleccionar un agente (por ejemplo, rifampicina en el tratamiento de la osteomielitis) al que puede desarrollarse rápidamente resistencia cuando se usa solo [307]. Los regímenes de antibióticos empíricos sugeridos por el IWGDF en 2015, por tipo de infección, se dan en la Tabla 7 [307].

Cuando se dispone de resultados de cultivo y antibiograma, se debe elegir un tratamiento más específico. Se prefieren los agentes de espectro más estrecho, para reducir la probabilidad de resistencias antibióticas, pero es importante evaluar cómo ha estado respondiendo la infección al régimen empírico. Si la lesión se está curando y el paciente está tolerando la terapia, puede no haber razón para cambiar, incluso si algunos o todos los organismos aislados son resistentes a los agentes prescritos [308]. Por otra parte, si la infección no responde, el tratamiento debe cubrir todos los organismos aislados. Cuando la infección empeora a pesar de que las bacterias aisladas son susceptibles al régimen seleccionado, hay que considerar si se necesita una intervención quirúrgica, si no se recuperaron los organismos infectantes fastidiosos en el cultivo, si la adherencia del paciente al régimen de tratamiento ha sido subóptima o si los niveles séricos del antibiótico prescrito son inadecuados debido a la disminución de la absorción intestinal o las interacciones medicamentosas que causan un metabolismo más rápido del antibiótico [307].

Varios antibióticos se han utilizado con éxito (incluyendo algunos durante décadas) para tratar las infecciones del PD, a pesar de no haber sido evaluados en estudios prospectivos comparativos; estos incluyen penicilinas sintéticas resistentes a la penicilinasas (dicloxacilina, nafcilina, flucloxacilina), cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona, ceftazidima), glucopéptidos (teicoplanina, oritavancina, telavancina, dalbavancina), rifampicina, ácido fusídico, trimetoprim/sulfametoxazol y doxiciclina. Los siguientes agentes han demostrado eficacia clínica, solos o en combinación, en los estudios prospectivos publicados que incluyen pacientes con infecciones del PD [309]:

- Cefalosporinas (cefalexina por vía oral, cefoxitina, ceftizoxima, ceftibiprole, ceftarolina parenteral)
- Combinaciones de inhibidores de penicilina/ β -lactamasas (amoxicilina/clavulánico por vía oral, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y ticarcilina/clavulánico parenteral)
- Carbapenemes (imipenem/cilastatina y ertapenem, parenteralmente)
- Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, todas las cuales pueden administrarse por vía oral o parenteral)
- Otros agentes: clindamicina (por vía oral y parenteral); linezolid (oralmente y vía intravenosa); daptomicina (parenteral); tigeciclina (parenteral); y vancomicina (parenteral)

En general, las tasas de respuesta clínica y microbiológica han sido similares en los ensayos publicados con varios antibióticos, y no hay un agente preferido, solo o en combinación [173,278,309-311]. En ausencia de una razón convincente para elegir un antibiótico específico, se prefiere el que tiene el costo de adquisición más bajo, aunque los antibióticos representan sólo una pequeña porción de los costos de tratamiento para una infección de PD [312]. Los hongos son patógenos ocasionales en la infección del PD, más a menudo como parte de una infección mixta [313].

Otro factor que parece afectar la respuesta a la terapia con antibióticos en las infecciones de PD es la presencia de biofilm. Estos agregados de bacterias adheridas a las superficies están presentes en muchas infecciones crónicas, y la mayoría de infecciones de PD, y demuestran una gran resistencia a la mayoría de los agentes antibacterianos, así como a las defensas del huésped [314]. La erradicación de bacterias en una biopelícula generalmente requiere la eliminación física, a menudo combinada con altas dosis de un agente antimicrobiano más activo contra estos organismos. Estos incluyen agentes tópicos y agentes sistémicos tales como fluoroquinolonas, rifampicina, daptomicina, o fosfomicina [315, 316].

Tabla 7: Selección de antibioterapia empírica para las infecciones de PD [307]

Severidad de la infección	Factores adicionales	Patógenos habituales	Regímenes empíricos potenciales
Leve	Sin complicaciones	CGP	- S-S pen; cefa 1 ^a gen
	Alergia a β -lactámicos	CGP	- Clindamicina; FQ; T/S; macrólido, doxiciclina
	Antibioterapia reciente	CGP + GN	- β -L-asa 1; T/S; FQ
	Riesgo de SARM	SARM	- Linezolid; T/S; doxiciclina; macrólido; FQ
Moderada y severa	Sin complicaciones	CGP \pm GN	- β -L-asa 1; cefa 2 ^a /3 ^a gen
	Antibioterapia reciente	CGP \pm GN	- β -L-asa 2; cefa 3 ^a gen, carbapenemes grupo 1
	Úlcera macerada, clima templado	GN, inclusive Pseudomonas	- β -L-asa-2; S-S pen + ceftazidima, S-S pen + cipro; carbapenemes grupo 2
	EAP/necrosis/gas	CGP \pm GN \pm anaerobios	- β -L-asa 1 o 2; carbapenemes grupo 1 o 2; cefa 2 ^a /3 ^a gen + clindamicina o metronidazol
	Riesgo de SARM	SARM	- Adición o sustitución con glucopéptidos; linezolid; daptomicina; ácido fusídico; T/S (\pm rifampicina); doxiciclina; FQ
	Risgo de GN resistentes	BLEE	- Carbapenemes; FQ; aminoglucósidos; colistina

CGP= cocos gram-positivos; GN= gram-negativos; BLEE=organismos productores de β -lactamasas de espectro extendido; S-S pen= penicilina semisintética resistente a penicilasas; β -L-asa= inhibidos de β -lactamasas; β -L-asa 1= amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam; β -L-asa 2= ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam; xcarbapenemes grupo 1= ertapenem; carbapenemes grupo 2= imipenem, meropenem, doripenem; cefa= cefalosporina; gen= generación; FQ= fluorquinolonas con buena actividad frente a CGP (levofloxacino o moxifloxacino); cipro= fluorquinolona antipseudomonas (cirpofloxacino); T/S= trimetoprim/sulfametoxazol.

3.4 Duración del tratamiento

Se desconoce la duración óptima de la terapia con antibióticos para las infecciones del PD que afectan a la piel y tejidos blandos o huesos. Basándose en los datos de los estudios disponibles, el tratamiento de las infecciones cutáneas y de tejidos blandos de leve a moderada suele ser de 1 a 2 semanas [309,317], mientras que para infecciones más graves de la piel y de los tejidos blandos 3 semanas suelen ser suficientes [307-309]. La antibioterapia generalmente puede interrumpirse cuando los signos y síntomas de la infección se han resuelto, incluso si la herida no se ha curado, ya que los antibióticos se emplean para tratar la infección y no para curar heridas. Puede ser necesario un tratamiento más extenso para los pacientes inmunocomprometidos, para las heridas mal perfundidas, profundas, grandes o necróticas, o para la osteomielitis, pero esta decisión debe ir acompañada de reevaluaciones clínicas para apoyar la estrategia de tratamiento. Ocasionalmente, en los casos en los que se necesita terapia parenteral prolongada, se debe considerar el tratamiento ambulatorio [318]. La duración necesaria de la terapia puede acortarse mediante el desbridamiento adecuado, la resección o la amputación del tejido infectado. Algunos pacientes que no pueden (o se niegan a) someterse a una resección quirúrgica o que tienen un cuerpo extraño implantado en el sitio de la infección, pueden requerir terapia antibiótica supresora prolongada o intermitente.

4. OSTEOMIELITIS

La osteomielitis (OM) en el PD puede ocasionar importantes problemas diagnósticos y terapéuticos [319]. Se encuentra en el 50-60% de los pacientes hospitalizados por un PD y en el 10-20% de las infecciones aparentemente menos graves que se presentan en el entorno ambulatorio. La infección ósea suele implicar el antepié (y menos frecuentemente el retropié) y se desarrolla por extensión contigua de los tejidos

blandos superpuestos, penetración a través del hueso cortical y hacia la cavidad medular. La destrucción ósea relacionada con la neuroartropatía de Charcot puede ser difícil de distinguir de la OM, pero es menos común. Generalmente ocurre en pacientes con neuropatía periférica profunda (pero usualmente perfusión arterial adecuada), afecta generalmente el mediopie y, más a menudo, ocurre en ausencia de una ruptura de la piel [320-321]. Muchos de los casos de OM son monomicrobianos, pero la mayoría son polimicrobianos, con *Staphylococcus aureus* siendo el patógeno más comúnmente aislado (encontrado en un 50% de los casos), mientras que los estafilococos coagulasa negativos (25%), estreptococos aerobios (30%) y enterobacterias (40%) son otros aislamientos frecuentes [320].

El diagnóstico exacto de la infección ósea puede ser difícil, pero es esencial para asegurar un tratamiento adecuado. Un diagnóstico definitivo de OM requiere tanto la presencia de hallazgos histológicos consistentes con infección ósea (células inflamatorias agudas o crónicas, necrosis) como el aislamiento de bacterias de una muestra ósea asépticamente obtenida [322]. Debido a que el muestreo óseo y el procesamiento no están disponibles rutinariamente en muchos entornos, a menudo se deben usar marcadores diagnósticos sustitutos, incluyendo hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes. La presentación clínica de la OM en el PD puede variar con el sitio involucrado, la extensión del hueso infectado y muerto, la presencia de cualquier absceso asociado o afectación de los tejidos blandos, los organismos causantes y la adecuación de la perfusión del miembro. Los principales problemas en el diagnóstico de la OM incluyen el retraso en la capacidad de detectar cambios óseos en la infección temprana en las radiografías simples, mientras que más tarde, cuando ocurren cambios óseos, puede ser difícil distinguir en los estudios de imagen aquellos causados por infección de los relacionados con una neuroartropatía de Charcot.

4.1 Evaluación clínica

Se debe sospechar OM cuando una úlcera se encuentra sobre una prominencia ósea, particularmente cuando no se cura a pesar de la descarga adecuada, o cuando un dedo del pie está eritematoso e indurado ("dedo en salchicha"). Sin embargo, la OM puede ocurrir en ausencia de signos locales de inflamación.

4.2 Test del sondaje óseo

Cuando se realiza correctamente e interpretado adecuadamente, se trata de una útil herramienta de diagnóstico clínico para el diagnóstico de la OM. Si una sonda de metal estéril roma, insertada suavemente a través de una herida, golpea el hueso (detectado por su tacto duro y arenoso), se considera un resultado positivo. El test del sondaje óseo tiene un valor predictivo positivo del 57% y negativo del 98%. Es decir, el test positivo tiene escasa capacidad diagnóstica, pero el test negativo hace improbable el diagnóstico de OM [323]. La variabilidad interobservador de la prueba es relativamente alta para los clínicos inexpertos, pero baja entre los clínicos con experiencia [324]. La combinación de los resultados de la prueba con el hueso con los de la radiografía simple mejora la precisión diagnóstica general de la osteomielitis [324,325].

4.3 Biomarcadores

La velocidad de sedimentación globular ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la OM. Un nivel muy elevado (usualmente definido como >70 mm/h) aumenta la probabilidad de OM subyacente en una herida de PD, mientras que los niveles más bajos reducen la probabilidad [326].

Una PCR altamente elevada, procalcitonina o recuento de leucocitos sanguíneos puede ser sugestiva de osteomielitis. Estas últimas pruebas tienden a volver a los niveles normales dentro de una semana de tratamiento, mientras que la VSG cae más lentamente y por lo tanto puede ser útil para monitorizar la respuesta a la terapia. No hay evidencia suficiente para apoyar el uso rutinario de otros biomarcadores para documentar la infección ósea en el PD. La combinación de pruebas de laboratorio con hallazgos clínicos puede mejorar la precisión diagnóstica de la osteomielitis [327].

4.5 Estudios de imagen

Radiografía simple: a menudo es suficiente para como prueba de imagen en pacientes con sospecha de OM. Las características de la OM en las radiografías simples del pie se resumen en la Tabla 8. La radiografía simple puede ser normal en los estadios iniciales, aunque las realizadas pocas semanas después pueden mostrar signos de OM. Las ventajas de esta prueba son que: está ampliamente disponible (incluso en la mayoría de los centros con recursos limitados), tiene un costo relativamente bajo, puede ser interpretada adecuadamente por la mayoría de los clínicos experimentados y es relativamente fácil comparar las radiografías secuenciales. Además de los cambios óseos, pueden demostrar la presencia de gas en los tejidos blandos o los cuerpos extraños radiopacos. La sensibilidad reportada varía considerablemente en los estudios publicados [328]. Las técnicas de imagen avanzada son caras, a menudo limitadas en disponibilidad y difíciles de interpretar. Por lo tanto, por lo general sólo se necesitan, cuando hay dudas persistentes sobre el diagnóstico de OM o en el contexto de la preparación de una intervención quirúrgica.

Tabla 8: Rasgos típicos de la OM en la radiografía simple [328]

Reacción o elevación periosteal
Erosión de la cortical
Pérdida focal del patrón trabecular cortical o radiolucencia de la médula ósea
Esclerosis ósea, con o sin erosión
Presencia de sequestro: hueso desvitalizado con apariencia radiodensa que se ha separado del hueso normal
Presencia de involucrum: capa de nuevo crecimiento óseo fuera del hueso previamente existente que resulta del retiro del periostio y del hueso nuevo que crece del mismo
Presencia de cloacae: apertura en el involucrum o cortical a través de la cual el sequestro o tejido de granulación puede descargar
Evidencia de un tracto sinusal del hueso al tejido blando *

Resonancia magnética: la resonancia magnética (RM) es una valiosa herramienta para diagnosticar la osteomielitis, así como definir la presencia y la anatomía de las infecciones de tejidos blandos profundos [278,329,330]. Los metanálisis han encontrado que la sensibilidad de la RM para la OM es de aproximadamente el 90% y la especificidad de alrededor del 85% y odds ratio de 24 [329,330].

Medicina nuclear: la gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc se considera poco específica y no se recomienda, y la gammagrafía con leucocitos marcados se puede usar cuando la RM esté contraindicada.

4.6 Biopsia ósea

La evidencia disponible apoya la evaluación de una muestra de hueso como la mejor técnica diagnóstica (“gold standard”) disponible para diagnosticar la infección ósea y proporcionar datos fiables sobre los organismos responsables y sus perfiles de susceptibilidad a los antibióticos [309].

Varios estudios han encontrado que los cultivos de tejidos blandos o de un mal perforante no son lo suficientemente precisos para predecir patógenos óseos [331-333].

Las muestras de hueso se pueden obtener ya sea durante una intervención quirúrgica o mediante biopsia percutánea, adecuadamente obtenida para evitar la contaminación. Idealmente, la muestra de hueso debe ser procesada tanto para el cultivo como para la histopatología. El hueso infectado generalmente tiene células inflamatorias (granulocitos tempranos y células mononucleares más adelante), mientras que la histomorfología del hueso no infectado es normal en pacientes diabéticos, incluyendo aquellos con neuropatía o enfermedad arterial periférica [334].

Desafortunadamente, tanto la histología como los resultados del cultivo de los especímenes óseos pueden ser engañosos. Los resultados falsos positivos causados por la contaminación de la piel se pueden reducir usando una vía dorsal en caso de una úlcera plantar y manteniendo una distancia mínima de 20 mm desde la periferia de la úlcera al introducir la aguja de biopsia. El cultivo de una muestra de hueso puede ser falsamente negativo debido a errores de muestreo, tratamiento antibiótico previo o ausencia de aislamiento de organismos fastidiosos. De forma similar, la histopatología ósea puede ser falsamente negativa debido al error de muestreo o falsamente positiva en pacientes con algunos trastornos inflamatorios no infecciosos. Para reducir la probabilidad de falsos negativos, es mejor realizar una biopsia ósea mediante guía por fluoroscopia o por TAC e imponer un período libre de antibióticos (idealmente 2 semanas, pero incluso 2 días puede ser útil) en pacientes clínicamente estables [335].

El cultivo óseo no siempre es necesario cuando se sospecha OM, pero se debe considerar este procedimiento cuando el diagnóstico de osteomielitis sigue siendo incierto a pesar de las evaluaciones clínicas y de imagen, en los casos en que los datos de cultivos de tejidos blandos no son informativos, cuando la infección no responde a la terapia antibiótica empírica inicial o cuando se considera un régimen antibiótico con un mayor potencial para seleccionar organismos resistentes (por ejemplo, rifampicina, fluoroquinolonas, ácido fusídico o clindamicina) [322].

4.7 Tratamiento de la osteomielitis

Mientras que muchos casos de OM requieren, o se benefician de, desbridamiento quirúrgico o resección ósea, algunos pueden ser tratados exitosamente con terapia médica sola. En algunos casos, la cirugía limitada (resección de hueso infectado y necrótico sin amputación) combinada con antibióticos puede ser la más adecuada [336].

Recientemente se publicó el primer ensayo prospectivo y aleatorizado que comparó los resultados del tratamiento de la OM en pacientes que recibieron exclusivamente terapia con antibióticos (hasta 90 días) en comparación con aquellos que se sometieron a resección limitada del hueso osteomielítico (acompañado de unos 10 días de antibiótico) [337]. El objetivo primario fue la cicatrización de la herida en el pie, que ocurrió en 18 pacientes tratados con antibióticos en comparación con 19 pacientes tratados predominantemente quirúrgicamente (75% frente a 86,3% de las tasas de curación, respectivamente, $p = 0,33$). No hubo diferencias significativas en el tiempo mediano hasta la cicatrización (6-7 semanas), la necesidad de cirugía (primer o repetición del procedimiento, incluidas amputaciones menores), reulceración (hasta 12 semanas después de la curación) o complicaciones relacionadas con el tratamiento.

El citado estudio sugiere que los resultados a corto plazo de la terapia con antibióticos solos o con un tratamiento predominantemente quirúrgico (con algún tratamiento con antibióticos) son similares en pacientes que tienen úlceras neuropáticas de antepié complicadas por osteomielitis, pero sin isquemia o infecciones de tejido blando necrotizante. Los aspectos destacables de este ensayo fueron que el número de pacientes inscritos era relativamente pequeño, sólo cerca de un tercio de los pacientes que se evaluaron para el estudio fueron candidatos para la inclusión y la duración del seguimiento fue bastante corta [338].

Tabla 9: Factores que favorecen la selección de un tratamiento antibiótico primario o quirúrgico para la OM del PD [307].

Tratamiento médico
<ul style="list-style-type: none">- El paciente está demasiado inestable para la cirugía- Probable limitación mecánica postoperatoria del pie- No se necesitan otros procedimientos quirúrgicos en el pie- La infección se limita a una pequeña lesión del antepie- No hay cirujano adecuadamente capacitado disponible- Los costos de cirugía son prohibitivos para el paciente- El paciente tiene una fuerte preferencia por evitar la cirugía
Tratamiento quirúrgico
<ul style="list-style-type: none">- La infección del pie se asocia con una necrosis ósea sustancial o una articulación expuesta- El pie parece ser funcionalmente insalvable- El paciente ya no camina previamente- El paciente tiene un riesgo particularmente alto de tener problemas relacionados con antibióticos- El patógeno infeccioso es resistente a los antibióticos disponibles- La extremidad presenta una isquemia irreversible- El paciente tiene una fuerte preferencia por el tratamiento quirúrgico

Entre los factores importantes a considerar al tratar la osteomielitis se encuentran: el sitio anatómico de la infección, la perfusión, la extensión de la destrucción de los tejidos blandos y del hueso, la presencia de signos sistémicos de infección y las preferencias del paciente para el tratamiento [339]. La elección de un agente antimicrobiano para tratar la osteomielitis debe basarse óptimamente en los resultados de un cultivo óseo, especialmente debido a la necesidad de terapia de larga duración [340]. Si es necesario un tratamiento empírico, el régimen debe cubrir generalmente a *Staphylococcus aureus*, ya que es el patógeno más común, pero los antecedentes del paciente o los resultados del cultivo pueden sugerir la necesidad de una cobertura más amplia. Algunos antibióticos pueden no penetrar bien en el hueso infectado. Aunque el tratamiento de la osteomielitis ha sido tradicionalmente parenteral (al menos inicialmente) y prolongado (al menos 4 semanas), estas recomendaciones no se basan en datos sólidos. Muchos pacientes probablemente pueden cambiar a terapia oral después de aproximadamente una semana de tratamiento parenteral para completar su curso de tratamiento. Cualquier antibiótico oral seleccionado debe tener una buena biodisponibilidad, como las fluoroquinolonas, rifampicina (siempre combinado con otro agente), clindamicina, linezolid, ácido fusídico o trimetoprim/sulfametoxazol. Si se extirpa quirúrgicamente todo el hueso infectado, puede ser suficiente un curso más corto de terapia con antibióticos (es decir, de 2 a 14 días), dependiendo del estado de los tejidos blandos [309]. La ampliación de la terapia antibiótica post-desbridamiento después de seis semanas, o el tratamiento intravenoso durante más de una semana, no parece aumentar la tasa de remisión.

Para algunos pacientes con infección aparentemente incurable, la terapia supresiva a largo plazo, o cursos cortos intermitentes de tratamiento para los síntomas recrudescentes, puede ser el enfoque más apropiado. Cuando hay signos clínicos de infección persistente o recurrente, se debe considerar seriamente una biopsia ósea percutánea para el cultivo para determinar si hay infección persistente o cualquier cambio en los patógenos o sus susceptibilidades antibióticas. Los granos impregnados con antibióticos [341], las esponjas [342], los implantes de cemento u ortopédicos se han utilizado con éxito para tratar la OM en algunos pequeños estudios [343].

PARTE IV: ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DEL PIE DIABÉTICO

En la valoración del paciente con una herida diabética en el pie, primero se debe evaluar la presencia de una infección y, si está presente, clasificar la severidad de la misma. Durante las últimas tres décadas, los expertos han propuesto muchos esquemas de clasificación para las heridas del PD. La mayoría de estos factores toman en cuenta el tamaño y la profundidad de la úlcera y la presencia o ausencia de gangrena, neuropatía o insuficiencia arterial.

Es necesaria una clasificación de las lesiones del PD para conocer la evolución, comparar los resultados de distintos tratamientos y para mejorar la comunicación interdisciplinaria. Las escalas más usadas y aceptadas a nivel global son la escala de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS.

1. ESCALA DE WAGNER

El sistema de clasificación de Wagner se divide en 6 grados: 0 piel intacta, 1 úlcera superficial, 2 úlcera que llega al tendón, articulación ósea, 3 Grado 2 más infección, 4 gangrena de una parte o todo el antepié y 5 gangrena de todo el pie [344]. Sin embargo, tiene varias limitaciones. Este sistema se considera muy simplista y lineal, no incorpora la puntuación de la neuropatía, la presencia de isquemia sólo se considera en los dos grados finales por el reconocimiento de la gangrena, y la infección sólo se especifica en uno de los grados [345] . Este es el sistema más utilizado y validado [346-349] en diferentes contextos, donde una asociación entre el grado de severidad y el riesgo de amputación fue consistentemente observado.

Tabla 10: Escala de Wagner.

Grado 0	Ausencia de úlceras en un pie de alto riesgo.
Grado 1	Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no los tejidos subyacentes.
Grado 2	Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos, pero no compromete el hueso.
Grado 3	Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.
Grado 4	Gangrena isquémica localizada al antepie.
Grado 5	Gangrena isquémica extensa que compromete todo el pie.

2. CLASIFICACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS

El sistema de la Universidad de Texas representa el primer sistema bidimensional que crea una matriz de 16 cuadrados, utilizando parcialmente la profundidad (grado) y parcialmente la presencia de isquemia y / o infección (etapa) para evaluar la úlcera del pie relacionada con la diabetes de los pacientes [344] . Puede considerarse complejo de utilizar en la atención clínica diaria, pero se beneficia de criterios objetivos para la definición de isquemia, mejorando su reproducibilidad [345]. Fue validado por seis estudios diferentes que consistentemente informó de una asociación de estadio y grado con la evolución (es decir, la necesidad de amputación) [347-348,350-352].

Tabla 11: Clasificación de la Universidad de Texas.

Grado I-A	Úlceración superficial, no infectada, no isquémica.
Grado I-B	Úlceración superficial, infectada, no isquémica.
Grado I-C	Úlceración superficial, no infectada, isquémica.
Grado I-D	Úlceración superficial, infectada e isquémica.
Grado II-A	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, no infectada, no isquémica.
Grado II-B	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, infectada, no isquémica.
Grado II-C	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, no infectada, isquémica.
Grado II-D	Úlcera que penetra hasta la cápsula o hueso, infectada e isquémica.
Grado III-A	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, no infectada, no isquémica.
Grado III-B	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, infectada, no isquémica.
Grado III-C	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, no infectada, isquémica.
Grado III-D	Úlcera que penetra hasta hueso o un absceso profundo, infectada e isquémica.

3. SISTEMA DE GRADACIÓN PEDIS

El sistema PEDIS fue creado por el IWGDF, por consenso de expertos, con fines de investigación [344]. Sin embargo, se utilizó para un estudio de auditoría clínica en 14 centros europeos [348]. Se basa en la evaluación de la Perfusion, la Extensión, la profundidad (“Depth”), la Infección y la neuropatía (“Sensation”). En el único estudio que valida la clasificación PEDIS, todas las variables se relacionaron con la tasa de curación [348].

La principal ventaja de esta clasificación probablemente sea que tiene en cuenta los signos de toxicidad sistémica como marcadores de infección grave en estos pacientes. Sin embargo, la ausencia de estos signos no excluye una infección grave que pueda amenazar la vida, ya que, de hecho, más de la mitad de estos pacientes no presenta signos sistémicos de infección.

Tabla 12: Sistema de gradación PEDIS.

1-No infectado	Úlcera o herida sin signos de infección (sin pus).
2-Levemente	Presencia de al menos dos signos de infección (pus, eritema, dolor, sensibilidad, calos o induración); celulitis inferior a 2 cm alrededor de la úlcera; las alteraciones se limitana la piel o subcutáneo.
3-Moderado	Infección como en el grado 2 más uno de los siguientes síntomas: celulitis mayor de 2 cm alrededor de la úlcera, linfangitis, absceso de tejido profundo, gangrena, compromiso de músculo, tendón, articulación o hueso.
4-Grave	Infección más toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica; fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, hiperglucemia grave, acidosis o azotemia.

A efectos prácticos, lo importante es saber qué infecciones pueden ser tratadas de modo ambulatorio con seguridad, cuáles precisan de ingreso hospitalario porque amenazan la extremidad inferior y cuáles amenazan la vida y precisan un proceso ágil de toma de decisiones diagnóstico/terapéuticas:

- En general, en infecciones leves (grado 2 PEDIS) no hay amenaza para la extremidad, aunque si existe riesgo de osteomielitis (10-20%).
- Cuando la infección es moderada (grado 3 PEDIS) se corre el riesgo de perder la extremidad. Sin embargo, éste es un grupo muy amplio que engloba un gran espectro de infecciones con distinto pronóstico, matizado además por la presencia o no de isquemia asociada. En él se pueden diferenciar además dos subtipos de infección:
 - a) moderada-leve, definida por la presencia de celulitis > 2 cm, limitada a la dermis, sin linfangitis ni isquemia crítica, que no requeriría ingresos hospitalario, pero sí una reevaluación precoz.
 - b) moderada-grave, si la celulitis es > 2 cm, se acompaña de linfangitis o de isquemia crítica, o se extiende profundamente, que sí requeriría hospitalización.
- La infección grave (grado 4 PEDIS) es una moderada que se acompaña de toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica. Supone una amenaza para la extremidad y para la vida.

Además es una clasificación útil para decidir qué régimen antibiótico empírico debe utilizarse antes de que se disponga de un resultado de cultivo.

4. OTROS SISTEMAS

S(AD)SAD: Esta clasificación selecciona sólo variables fáciles de recoger sin necesidad de técnicas especiales para permitir su uso en una práctica clínica. Cada variable de composición (área, profundidad, infección, neuropatía periférica diabética y EAP) se puede clasificar entre 0 y 3 puntos, que se utilizan para obtener una puntuación total [344]. Debido al elevado número de variables y estructura irregular, se considera difícil de recordar.

SINBAD: Esta escala es una reformulación del sistema S(AD)SAD, incluyendo las mismas variables, en una puntuación (de 0 a 6) que resulta en una clasificación de cuatro grados de riesgo [344].

IDSA-IWGF: Esta clasificación se desarrolló a través de un consenso de expertos y dividió la severidad de la infección del PD de los pacientes en categorías [344].

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La DM es una enfermedad con una alta prevalencia (6% de la población general), que se incrementa con la edad (11% después de 65 años). Entre sus complicaciones tardías está la úlcera del pie. Es la causa más frecuente de hospitalización (25%), con estancias prolongadas, de los pacientes diabéticos. Entre el 14 y el 20% de estas úlceras requerirán una amputación [216].

El PD implica enormes costes personales, sociales, médicos y económicos y debe ser una de las complicaciones de la diabetes más fácilmente prevenibles a largo plazo. La lacra del PD tenderá a aumentar en el futuro debido a que los factores contribuyentes, como la neuropatía periférica y la enfermedad vascular, ya están presentes cuando el paciente es diagnosticado de diabetes mellitus [208].

Los sistemas de clasificación de las úlceras del PD son esenciales para la selección de las opciones de tratamiento, la evaluación de la evolución de las heridas con ese tratamiento y la comunicación entre profesionales. Existen varias escalas para evaluar el grado de gravedad de una úlcera diabética, analizando las características de la úlcera, la isquemia y la infección. Las escalas más utilizadas y globalmente aceptadas son la escala de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS [344-346].

En el momento del diagnóstico de una úlcera infectada en el pie, debe iniciarse un régimen antibiótico empírico y posteriormente dirigido a los resultados obtenidos de los cultivos de la úlcera [216,278,280,307]. Hay varios estudios con respecto a la bacteriología del PD, pero los resultados son variados y a menudo contradictorias [265-273].

Consideramos que un mejor conocimiento de la microbiología en el pie diabético y la gravedad al ingreso nos puede hacer valorar los factores cruciales en este proceso y mejorar el tratamiento, pudiendo contribuir a la reducción en la tasa de amputación de estos pacientes.

De los antecedentes anteriormente planteados se desprende la siguiente hipótesis de trabajo:

1. Hipótesis nula: El tipo bacteriano no tiene correlación con el grado clínico y evolución de la infección en el pie diabético.
2. Hipótesis alternativa: El conocimiento del espectro de infección bacteriana que presentan los pacientes con pie diabético séptico y su estadiaje clínico nos permitirían utilizar la mejor antibioterapia empírica y establecer los indicadores de buen y mal pronóstico de infección del pie diabético.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 Objetivo principal:

Establecer si la microbiología y las escalas TEXAS, PEDIS y Wagner predicen la amputación.

2.2 Objetivos específicos:

- Clasificar el grado de infección en las escalas validadas.
- Validación interna de la idoneidad de las clasificaciones clínicas mediante estudio por pares.
- Determinar la microbiología del paciente con pie diabético séptico.
- Establecer en base a la flora bacteriana más frecuente y el estadio clínico el mejor tratamiento empírico posible.
- Identificar predictores de amputación, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada.

PACIENTES Y MÉTODO

1. DISEÑO

Se trata de un estudio de tipo observacional, de cohorte prospectivo.

2. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de reclutamiento de pacientes fue desde enero de 2009 hasta septiembre de 2013. El periodo de seguimiento de pacientes fue durante un año desde el momento de inclusión en el estudio, momento en que el paciente se considerará curado totalmente o hasta la amputación del miembro o fallecimiento del paciente si sucedió antes del año de seguimiento.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Toda la población diabética atendida por el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada por infección de sus pies.

3. SELECCIÓN DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes diabéticos con úlceras en sus pies de nueva aparición:
 - Las úlceras implican tejidos blandos y/o hueso
 - Presentan signos de infección y/o isquemia
 - Precisan ingreso para tratamiento antibiótico intravenoso más posible desbridamiento

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con úlceras crónicas que presentaron infección en los 6 meses previos al ingreso
2. Pacientes que no precisaron ingreso para su tratamiento

4. TAMAÑO MUESTRAL

Dado que fue un estudio observacional y en base a experiencia publicada se consideraron poblaciones adecuadas las iguales o superiores a 200 individuos. Se recogieron 250 casos en este estudio.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Granada y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

A todos los pacientes se les instauró un tratamiento antibiótico empírico siguiendo el protocolo del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, aplicado en base a la división de las infecciones en leves a moderadas y severas. Dicho protocolo se seleccionó analizando los cultivos de los años previos de la población atendida por infecciones de pie diabético, con la intención de cubrir los patógenos más frecuentemente aislados. Los antibióticos empleados en el protocolo fueron:


- Infecciones leves-moderadas: levofloxacino 500 mg cada 24 horas + clindamicina 600 mg cada 8 horas
- Infecciones severas: vancomicina 1g cada 8 horas (o linezolid 600 mg cada 12 horas en caso de insuficiencia renal) + meropenem 1g cada 8 horas

7. FUENTES DE INFORMACIÓN

Se diseñó una ficha de recogida de información para el estudio (Figura 3), la cual recogía información sobre:

- Antecedentes generales relevantes de los pacientes
- Antecedentes específicos de la lesión por la cual ingresaban
- Cultivos que se tomaron
- Las 3 escalas evaluadas en el estudio (Wagner, Universidad de Texas y PEDIS)
- Evolución

Figura 3: Ficha de recogida de información del estudio.



UNIVERSIDAD DE GRANADA
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO

Hospital Universitario San Cecilio
ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA INFECCIÓN DEL PIE DIABÉTICO
SERVICIO DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR
UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

JPLP+6

ANTECEDENTES GENERALES talla: _____ peso: _____
DM DM1 DM2 Años de evolución de DM : _____ gluemia basal: _____ HbA1c: _____
 Urea: _____ Creatinina: _____ As.uniso: _____ colesterol: _____ albumina: _____ PCR: _____
 Tabaquismo: No Si Ex: _____ años IRC: No Si sin HD Si en HD por años: _____
 Riesgos específicos: Retinopatía deformidades óseas aislamiento social exceso de alcohol (> 40 grms día)
 Comorbilidad: Neo<Sanos QT< 1mes AR LES EPOC+Cortic Cardiop Isq ECV Otros: _____
 Ciruj Revas Previa: _____ permeabilidad: _____
 Amputación previa: _____

ANTECEDENTES ESPECIFICOS
 Tipo lesión: úlcera seca úlcera húmeda necrosis seca necrosis húmeda MPP húmeda MPP seca
 Localización: _____
 Tiempo de evolución: estable _____ inestable _____
 Tipo de curas: _____ tiempo: _____ domicilio CdeB Hosp
 Trº antibº: _____ Duración: _____
 Hospitalización < meses: _____ Motivo: _____
 Tipo básico: isquémico neuroisquémico neuropático otros: _____
 Pulsos: femoral popliteo distal Clasificación: _____ ITB: _____ Rx RMN Osteitis

Wagner

Gredo 0	Ausencia de úlceras en un pie de alto riesgo.
Gredo 1	Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no tejidos subyacentes.
Gredo 2	Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos pero no compromete el hueso o la formación de abscesos.
Gredo 3	Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.
Gredo 4	Gangrena localizada.
Gredo 5	Gangrena extensa que compromete todo el pie.

Universidad de Texas

Gredo I-A	no infectado, ulceración superficial no isquémica
Gredo I-B	infectado, ulceración superficial no isquémica
Gredo I-C	isquémica, ulceración superficial no infectada
Gredo I-D	isquémica y ulceración superficial infectada
Gredo II-A	no infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta la capsula o hueso
Gredo II-B	infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta la capsula o hueso
Gredo II-C	isquémica, úlcera no infectada que penetra hasta la capsula o hueso
Gredo II-D	úlcera isquémica e infectada que penetra hasta la capsula o hueso
Gredo III-A	no infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta hueso o un absceso profundo
Gredo III-B	infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta hueso o un absceso profundo
Gredo III-C	isquémica, úlcera no infectada que penetra hasta hueso o un absceso profundo
Gredo III-D	úlcera isquémica e infectada que penetra hasta hueso o un absceso profundo

PEDIS

1-No infectado	Úlcera o herida sin signos de infección (sin pus)
2-Levemente	Presencia de al menos dos signos de infección (pus, signos de inflamación, induración); las áreas enrojecidas inferiores a 2 cm alrededor de la úlcera; las alteraciones se limitan a piel y al tejido subcutáneo superficial
3-Moderado	Igual que en grado 2, pero además, uno de los siguiente síntomas: propagación de más de 2 cm del borde de la úlcera, linfangitis, implicación de la musculatura/ tendón; absceso profundo, gangrena; implicación de tendones, articulaciones y hueso
4-Grave	Paciente con síntomas graves de infección sistémica y alteraciones metabólicas (fiebre, esoforitos, taquicardia, hipotensión, obnubilación, vómitos, leucocitosis, hiperglucemia grave, etc.)

CULTIVO
 1ª Fecha: _____ Tres escobillones Tejido aspirado PCR Hemocultivo

Inicio de antibiótico fecha: _____

2ª Fecha: _____ Tres escobillones Tejido aspirado PCR Hemocultivo

Resultado 1: _____

Resultado 2: _____

EVOLUCIÓN:

Revascularización (femal): _____ efectividad: _____

Amputaciones: _____

Otras complicaciones: _____

Cumplimentador al ingreso: _____

Reevaluador: _____

Wagner

Greda 0	Ausencia de úlceras en un pie de alto riesgo.
Greda 1	Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no tejidos subyacentes.
Greda 2	Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos pero no compromete el hueso o la formación de abscesos.
Greda 3	Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.
Greda 4	Gangrena localizada.
Greda 5	Gangrena extensa que compromete todo el pie.

Universidad de Texas

Greda I-A	no infectada, ulceración superficial no isquémica
Greda I-B	infectada, ulceración superficial no isquémica
Greda I-C	isquémica, ulceración superficial no infectada
Greda I-D	isquémica y ulceración superficial infectada
Greda II-A	no infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta la capsula o hueso
Greda II-B	infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta la capsula o hueso
Greda II-C	isquémica, úlcera no infectada que penetra hasta la capsula o hueso
Greda II-D	úlcera isquémica e infectada que penetra hasta la capsula o hueso
Greda III-A	no infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta hueso o un absceso profundo
Greda III-B	infectada, úlcera no isquémica que penetra hasta hueso o un absceso profundo
Greda III-C	isquémica, úlcera no infectada que penetra hasta hueso o un absceso profundo
Greda III-D	úlcera isquémica e infectada que penetra hasta hueso o un absceso profundo

PEDIS

1-No infectado	Úlcera o herida sin signos de infección (sin pus)
2-Levemente	Presencia de al menos dos signos de infección (pus, signos de inflamación, induración); las áreas enrojecidas inferiores a 2 cm alrededor de la úlcera; las alteraciones se limitan a piel y al tejido subcutáneo superficial
3-Moderado	Igual que en grado 2, pero además, uno de los siguiente síntomas: propagación de más de 2 cm del borde de la úlcera, linfangitis, implicación de la musculatura/tejido; absceso profundo, gangrena; implicación de tendones, articulaciones y hueso
4-Grave	Paciente con síntomas graves de infección sistémica y alteraciones metabólicas (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, obnubilación, vómitos, leucocitosis, hiperglucemia grave, etc.)

7.1 Antecedentes generales

La información sobre datos demográficos, analíticos y factores de riesgo asociados fue obtenida de la historia clínica de los pacientes y mediante entrevista directa. Estos datos son los correspondientes a la situación basal de los pacientes. Se incluyeron datos sobre:

- Edad: medida en años
- Sexo: masculino y femenino
- Estatura y peso: medidas en centímetros y kilogramos respectivamente, y calculando posteriormente el índice de masa corporal de los pacientes
- Tipo de diabetes: se diferenciaron en diabéticos tipo 1 y tipo 2, sin incidir en si realizaban tratamiento con insulina o antidiabéticos orales
- Retinopatía: indicando una DM avanzada, con complicaciones microvasculares
- Deformidades óseas: como manifestación de neuropatía diabética
- Consumo excesivo de alcohol: 35 unidades o más a la semana para los hombres, 21 unidades o más para las mujeres
- Tabaquismo: considerando fumadores activos, no fumadores y exfumadores. No se ha considerado en ningún caso la situación de fumador pasivo al no poder obtener datos fiables respecto a esta cuestión. Tampoco se ha considerado el número de cigarrillos consumidos, dado que a lo largo del tiempo de exposición al hábito tabáquico, el consumo ha sido variable.
- Cardiopatía: diferenciando entre coronariopatía, insuficiencia cardiaca y arritmias
- Enfermedad renal: también como complicación de una DM avanzada
- Enfermedad pulmonar: principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- Hipertensión arterial: no se recogió la media de la tensión arterial de los pacientes, sólo si presentaban el antecedente de hipertensión arterial precisando medicación para dicha patología
- Enfermedad cerebrovascular: si los pacientes tenían antecedentes de accidentes cerebrovasculares
- Amputaciones previas: diferenciando si eran de 1 o más dedos, en el pie contralateral o en ambos pies
- Revascularizaciones previas: diferenciando revascularizaciones endovasculares o mediante cirugía de by-pass o si presentaban revascularizaciones en la pierna contralateral
- Datos analíticos: se emplearon la PCR y el conteo de leucocitos como medidas de infección, urea y creatinina como medidas de la función renal y glucemia y HbA1c para valorar el control de la DM. Además se recogieron medidas del colesterol total, albúmina y hemoglobina.

7.2 Antecedentes específicos

Al ingreso se realizó una evaluación exhaustiva de las lesiones. Se clasificaron las mismas como:

- úlceras
- necrosis
- mal perforante plantar (MPP)

evaluando al mismo tiempo si eran lesiones húmedas o secas. Se evaluó la localización de las mismas (talón, planta, dorso o 1 o más dedos y cuáles), el tiempo de evolución, el tipo de curas que se habían ido realizando y el lugar en el que se llevaron a cabo.

Figura 4: Ejemplo de MPP y necrosis.



Se recogió información respecto a la antibioterapia previa y hospitalizaciones recientes, para valorar la probabilidad de infección con cepas resistentes.

Posteriormente se procedía a clasificar el tipo básico de pie diabético, con respecto a la afectación neuropática o grado de isquemia del paciente:

- neuropático
- neuroisquémico
- isquémico

Evaluación del grado de isquemia: mediante exploración vascular completa, palpando la presencia de pulsos en los miembros inferiores y examen hemodinámico no invasivo con la realización de un ITB y ondas volumétricas (Figura 5). En algunos casos se valoró también la realización de arteriografías o angio-RM en función del grado de isquemia.

Figura 5: Ejemplo de ITB y ondas volumétricas realizados a los pacientes.

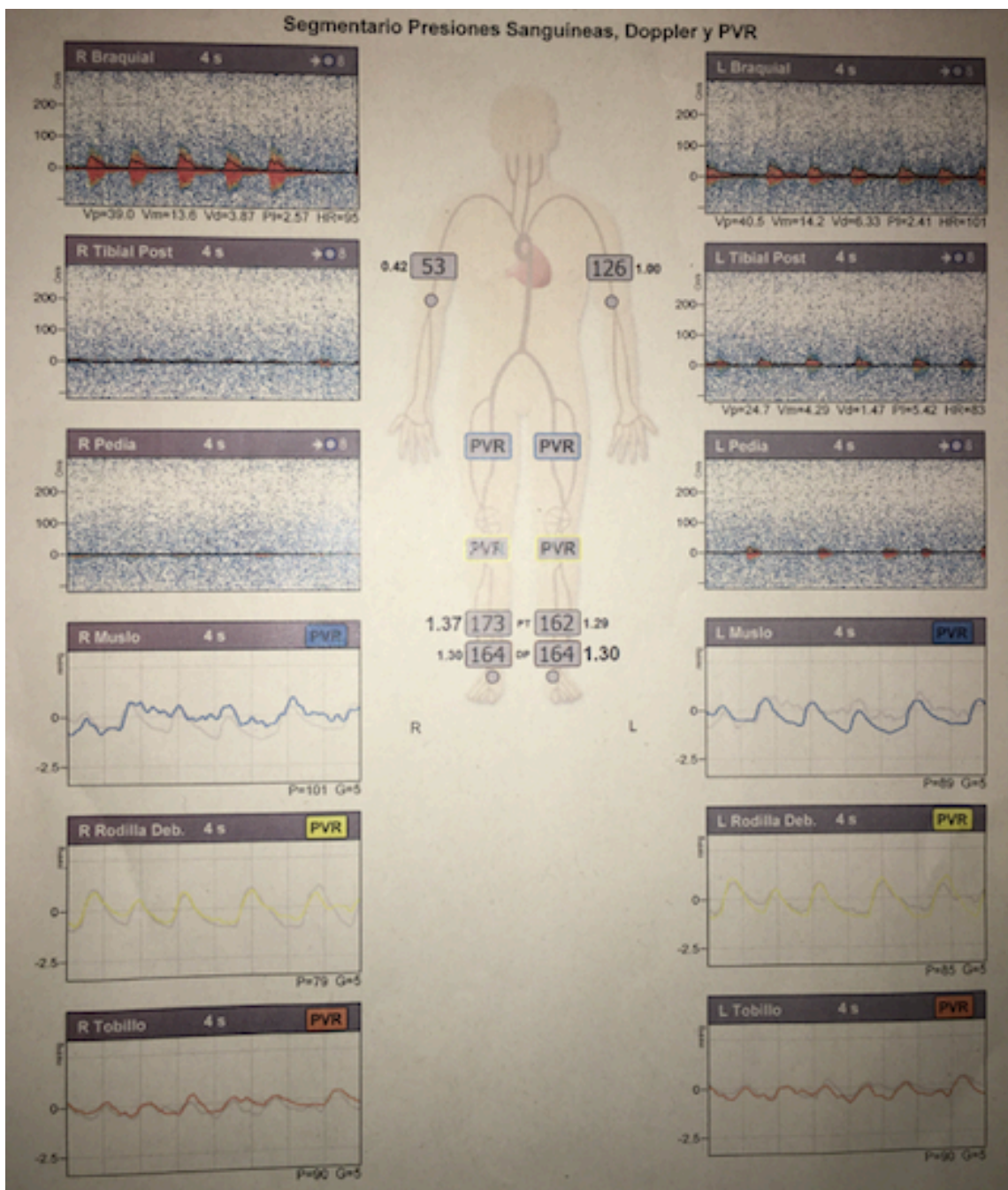
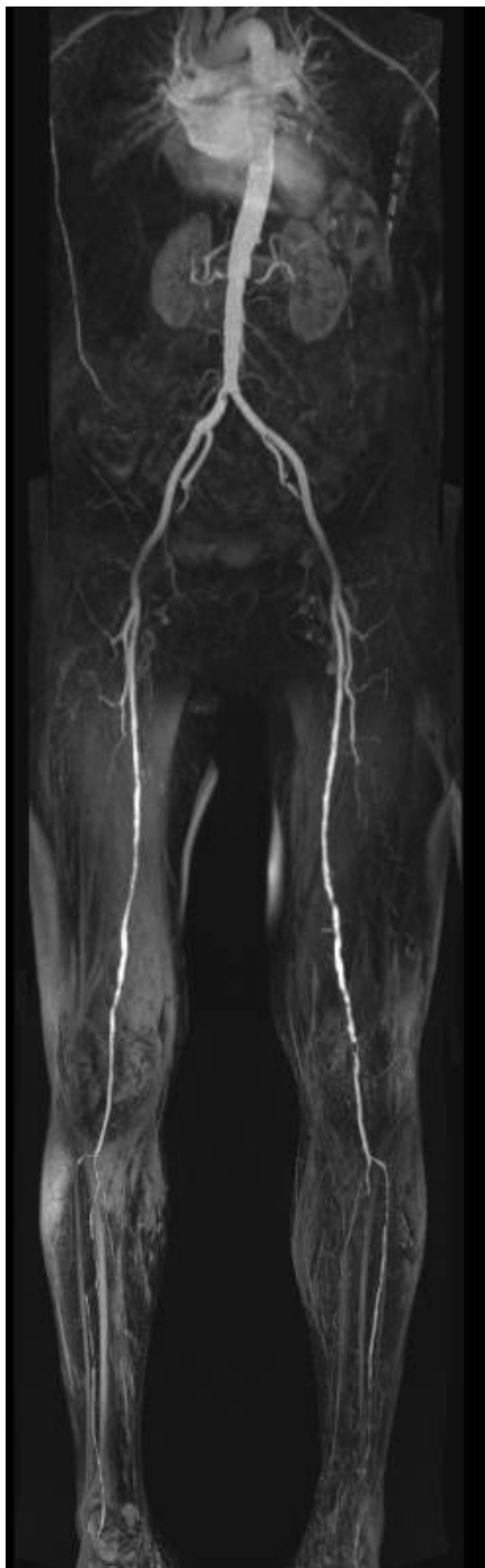
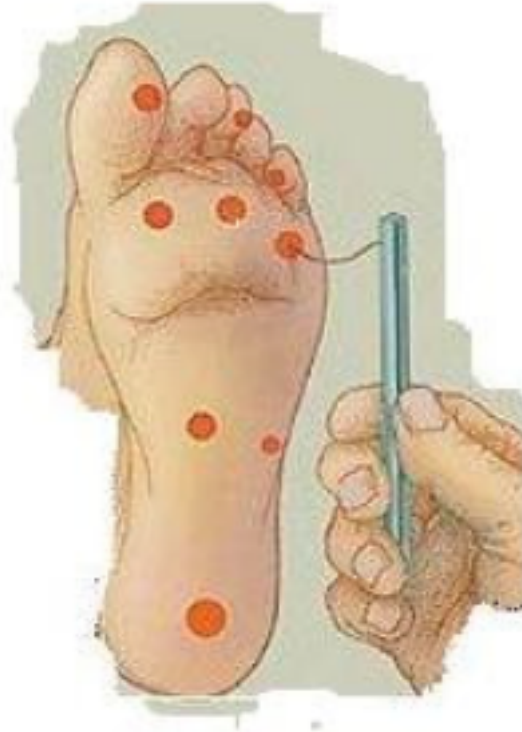


Figura 6: Ejemplo de angioRMN en paciente con patología arterial de vasos distales.



Evaluación de la neuropatía: mediante la prueba del monofilamento de Semmes-Weinstein.

Figura 7: Test del monofilamento de Semmes-Weinstein.



Evaluación de la presencia de osteomielitis: mediante el test del sondaje óseo y radiografías simples, buscando los signos típicos de osteomielitis. Cuando las radiografías no mostraron signos de OM, pero persistía una sospecha de la misma, se realizaron RM.

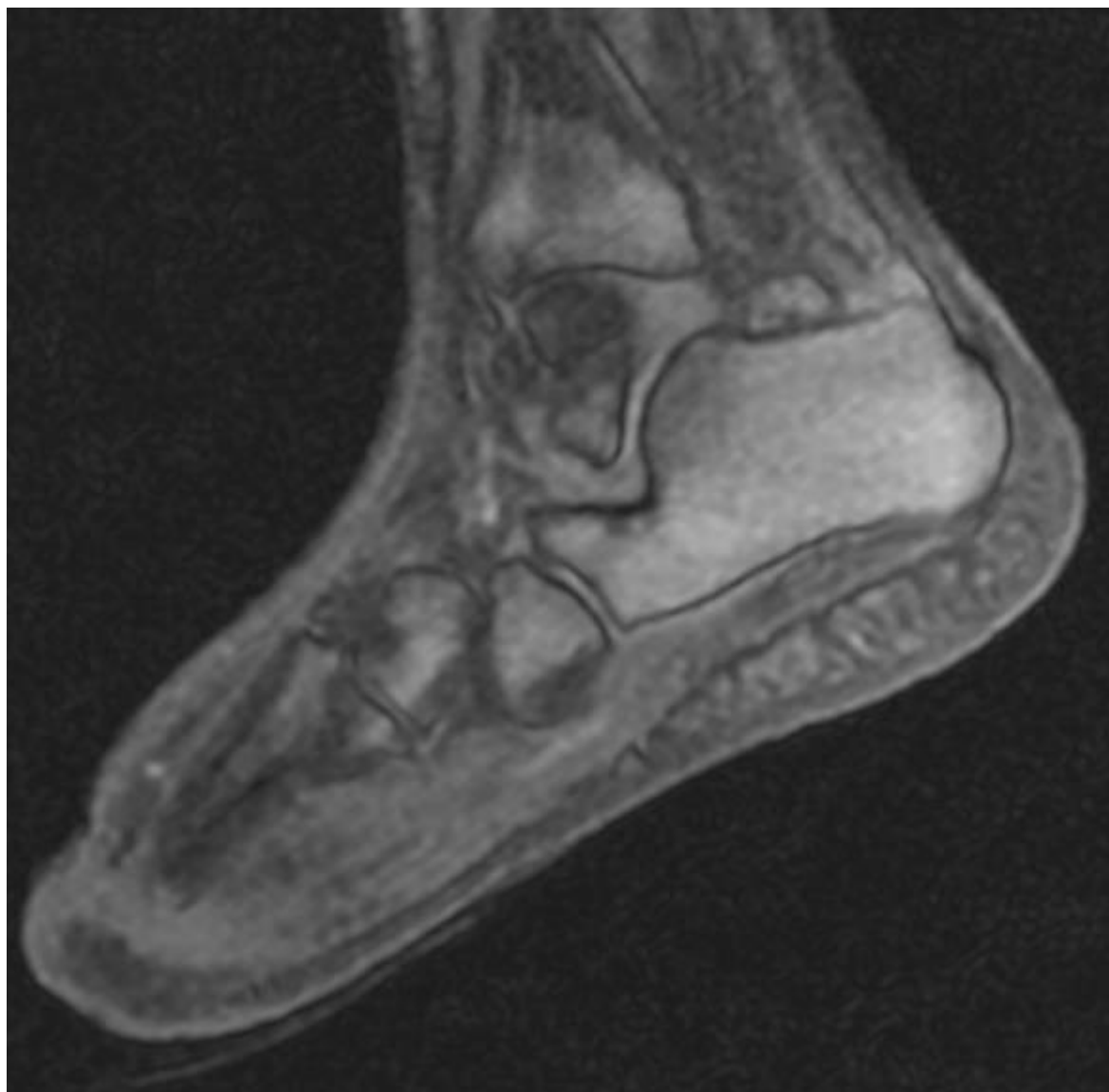
Figura 8: Test del sondaje óseo.



Figura 9: Radiografía simple con imagen de osteomielitis en cabeza de 2° a 5° metatarsianos.



Figura 10: Resonancia magnética con imagen de OM en remanente de 5° metatarsiano en paciente con amputación transmetatarsiana completa.



7.3 Toma de cultivos

Tras la limpieza y asepsia de la herida se tomaron las muestras de tejido infectado. Siempre que fue posible se obtuvieron muestras de biopsia de tejido y/o secreciones purulentas obtenidas mediante aspiración a través de piel sana. Sólo en el caso de no poder obtener una muestra de estas características se tomaron muestras mediante 3 hisopos, confirmando la presencia de los microorganismos infectantes en los 3.

Figura 11: Hisopo de cultivo.

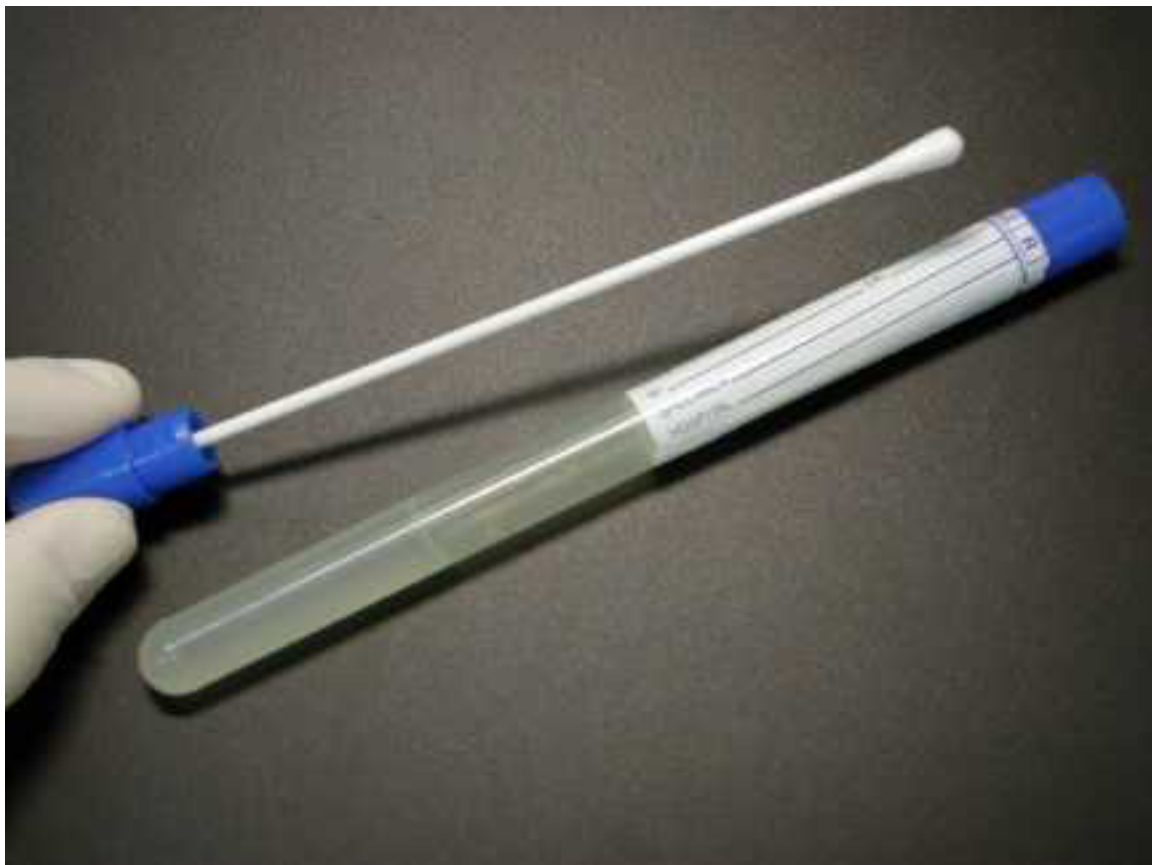


Figura 12: Frasco estéril para recogida de biopsia de tejidos infectados.



Todas las muestras fueron enviadas de inmediato al laboratorio de microbiología.

Los cultivos se repitieron a las 48 horas.

En caso de fiebre termometrada superior a los 38° Celsius se obtuvieron 3 hemocultivos seriados.

Todas las muestras enviadas en el medio de transporte se procesaron de forma ordinaria para cultivo de microorganismos aerobios gram-negativos y gram-positivos. Se realizó además, en todas las muestras, cultivo para microorganismos anaerobios, y en aquellas muestras en las que no se obtuvo crecimiento microbiano se realizó una determinación de ácidos nucleicos bacterianos mediante Septifast®, que se trata de una prueba de ampliación de ácido nucleico in vitro para la detección e identificación de una variedad de bacterias y hongos (especificados en la lista maestra de la prueba) en muestras biológicas humanas.

En el grupo de pacientes que tuvieron una mala evolución definida como reingreso por la reaparición de las lesiones se tomaron nuevamente muestras para cultivo aerobio y anaerobio, así como para realización de Septifast® en los que no se obtuvo crecimiento. Si se repitió el aislamiento inicial en esos pacientes, se consideraron como fracaso al tratamiento inicial, mientras que si se trató de una infección por gérmenes diferentes se consideró como reinfección. En cualquiera de los dos casos el paciente no se volvió incluir como caso.

Se registraron los aislamientos bacterianos encontrados en ambos cultivos y los datos de sensibilidad a distintos antibióticos de cada aislamiento.

7.4 Clasificación de las lesiones

La evaluación de la severidad de las lesiones se realizó utilizando las escalas de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS por el cirujano vascular que ingresó al paciente.

La segunda evaluación se realizó al mismo tiempo si otro cirujano vascular estaba presente al ingreso o 24 h después (el primero y el segundo evaluadores siempre fueron médicos diferentes). Estas evaluaciones siempre se realizaron con las fichas del estudio (ver figura 3) delante, con la descripción de cada categoría de las 3 escalas y utilizando herramientas quirúrgicas para determinar la profundidad de las heridas, y realizando el test de sondaje óseo.

Los miembros de la Unidad de Angiología y Cirugía Vascular (5 residentes y 9 adjuntos) realizaron estas evaluaciones al azar, incluyendo la primera y la segunda evaluación. Tenían en promedio 12 años de experiencia clínica en la evaluación y el tratamiento de las úlceras diabéticas. Este es un centro de referencia para esta patología y muchos pacientes son tratados cada año. Por lo tanto, no consideramos necesario ningún entrenamiento específico para este estudio. Además, dado que todos los médicos involucrados en este estudio clínico pertenecían al mismo equipo, sus criterios con respecto a esta entidad eran homogéneos.

7.5 Evolución

Las posibles evoluciones que tuvieron los pacientes se categorizaron de la siguiente manera:

- Tratamiento médico
- Desbridamiento quirúrgico
- Amputación menor
- Amputación menor de varios dedos
- Amputación transmetatarsiana completa
- Amputación mayor (por debajo y por encima de la rodilla)
- Revascularización
- Revascularización + amputación menor
- Revascularización + amputación mayor
- Éxito

Se registró la estancia hospitalaria de los pacientes en días y se realizó el seguimiento durante un año, registrando los posibles reingresos y la evolución durante los mismos.

8. TIPO DE VARIABLES

Las variables que se han procesado en este estudio han sido agrupadas en 2 categorías: variables predictoras y variables resultado.

8.1 Variables predictoras

- Factores demográficos
- Factores específicos de la úlcera
- Nivel de gravedad en las distintas escalas (1ª y 2ª evaluación)
- Agente microbiológico y antibiograma (al ingreso y a las 48 horas)
- Antibioterapia inicial empírica

8.2 Variables resultado

- Tasa de curación y/o amputación
- Relación escalas de gravedad / amputación / microbiología
- Mortalidad
- Estancia hospitalaria (considerando una estancia prolongada a partir de 20 días)

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se han expresado como media \pm desviación estándar y las variables categóricas se han presentado como porcentajes. La comparación entre las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student para las observaciones no apareadas y la prueba U de Mann-Whitney y para el análisis de las variables cualitativas se han utilizado el test de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

Para el análisis univariante se incluyeron todos los factores de riesgo, datos analíticos, diferentes bacterias que infectaron las heridas, localización de la herida, ITB, ausencia de pulsos distales, presencia de osteomielitis y la gravedad de las heridas según las tres escalas. Para el análisis se separaron como variables resultado las amputaciones menores y mayores y aquellas amputaciones ocurridas durante la estancia hospitalaria y aquellas que ocurrieron durante el seguimiento. Se calcularon puntos de corte para el análisis de las variables continuas, mediante curvas ROC, para una sensibilidad del 95% y especificidad del 90%.

Los factores predictivos se analizaron mediante regresión logística, incluyendo aquellos que fueron estadísticamente significativos en el análisis univariado.

El acuerdo inter-observador de las distintas escalas se calculó como un coeficiente de Kappa (k) Cohen no ponderado. El coeficiente k es una medida de acuerdo más allá del azar. Un valor de k por encima de 0,8 se interpreta como «muy bueno», entre 0,8 y 0,6 es «bueno», entre 0,6 y 0,4 «moderado» y por debajo de 0,4 «pobre» [353].

La significación estadística se estableció en $P < 0.05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 250. La mayoría de los pacientes eran varones (80%), con una edad media de 66 años y una desviación estándar (DE) de 11,3. El 88% de los pacientes tenían diabetes tipo 2 mientras que el 12% restante tenía diabetes tipo 1. El índice de masa corporal medio de la cohorte era de 27,61 kg/m².

Los factores de riesgo típicos de la arteriosclerosis, como el tabaquismo y la hipertensión arterial, estaban presentes en un alto porcentaje de los pacientes. Ciento cincuenta y cuatro (62%) eran fumadores actuales o ex fumadores, 155 (62%) tenían hipertensión arterial, 53 (21%) presentaban enfermedad renal crónica, 15 (6%) tenían enfermedad pulmonar y 23 (9%) padecían enfermedad cerebrovascular. Sesenta y nueve pacientes (27%) presentaban alguna enfermedad cardiológica, siendo más frecuente la coronariopatía (15%). Treinta y dos pacientes (13%), tenían un consumo excesivo de alcohol, 109 (44%) presentaban retinopatía, manifestando así una DM avanzada.

Con respecto a los datos analíticos, la glucemia media fue de 235 mg/dl (DE 108) y la HbA1c de 8,3% (DE 2), indicando una diabetes mal controlada. Los parámetros de función renal medios fueron de 1,2 mg/dl (DE 0,9) de creatinina y 60 mg/dl (DE 33) de urea. El conteo de leucocitos medio fue de 12,6x10⁰⁰⁰/mm³ (DE 4,6) y la PCR media de 10,8 mg/dl (DE9).

En la tabla 13 están resumidas las características demográficas y analíticas y factores de riesgo de la cohorte.

Tabla 13: Características demográficas, factores de riesgo y analíticos de la cohorte.

Nº pacientes	250
Sexo masculino (%)	199 (80%)
Edad	66 años (DE 11.3)
Altura	167 cm (DE 8)
Peso	77 kg (DE 12)
Tipo de diabetes	
Tipo 1 (%)	29 (12%)
Tipo 2 (%)	221 (88%)
Retinopatía (%)	109 (44%)
Deformidades óseas (%)	44 (18%)
Consumo excesivo de alcohol (%)	32 (13%)
Tabaquismo	
Actual (%)	48 (19%)
Ex fumadores (%)	106 (42%)
Enfermedad cardiaca	
Enfermedad coronaria (%)	38 (15%)
Insuficiencia cardiaca (%)	8 (3%)
Arritmia (%)	23 (9%)
Enfermedad renal (%)	53 (21%)
Enfermedad pulmonar (%)	15 (6%)
Hipertensión arterial (%)	155 (62%)
Enfermedad cerebrovascular (%)	23 (9%)
Datos analíticos	
Glucemia	235 mg/dl (DE 108)
Contaje de leucocitos	12.6 x1000/mm ³ (DE 4.6)
Hemoglobina	12.8 g/dl (DE 6)
Creatinina	1.2 mg/dl (DE 0.9)
Urea	60 mg/dl (DE 33)
Colesterol total	137 mg/dl (DE 37)
Albúmina	3.5 g/l (DE 0.5)
PCR	10.8 mg/l (DE 9)
HbA1c	8.3 % (67 mmol/mol) (DE 2)

2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LA LESIÓN

Casi la mitad de la úlceras se clasificaron como neurisquémicas (49%), un 42% como neuropáticas puras y el resto (9%), como úlceras isquémicas puras. Esto refleja la importancia de ambos factores, neuropatía y afectación macrovascular en la etiología de las úlceras de PD.

La localización más frecuente de las úlceras era en el antepie (88%), sólo 82 pacientes (36%) presentaban pulsos distales, siendo la exploración más frecuente la obliteración poplíteo-distal (presente en 109 pacientes, 48%). El ITB medio fue de 0,7 (DE 0,28).

Ciento-seis pacientes (42%) tenían amputaciones previas y sólo 33 pacientes (14%) presentaban alguna revascularización previa, ya fuese por método endovascular o cirugía abierta de by-pass.

En la tabla 14 están resumidas las características específicas de las lesiones.

Tabla 14: Características específicas de la lesión.

Tipo de úlcera	
Neuropática (%)	104 (42%)
Neuroisquémica (%)	122 (49%)
Isquémica (%)	23 (9%)
Sitio de la úlcera	
Antepie (%)	219 (88%)
Mediopie (%)	17 (7%)
Retropie (%)	14 (5%)
Palpación de pulsos	
Pulsos distales	82 (36%)
Obliteración distal a poplítea	109 (48%)
Obliteración femoro-poplítea	35 (15%)
Obliteración proximal	2 (1%)
ITB	0.7 (DE 0.28)
Amputaciones menores previas	
1 dedo (%)	27 (11%)
Varios dedos (%)	29 (12%)
Contralateral (%)	35 (14%)
Bilateral (%)	15 (6%)
Revascularizaciones previas	
Endovascular (%)	7 (3%)
By-pass (%)	9 (4%)
Contralateral (%)	17 (7%)

Se realizaron radiografías simples en el 94% de los pacientes, visualizando signos de osteomielitis en el 44%. Treinta y seis pacientes (14%) tenían una resonancia magnética que diagnosticó osteomielitis en 30 casos (12%).

3. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES Y ACUERDO INTER-OBSERVADOR

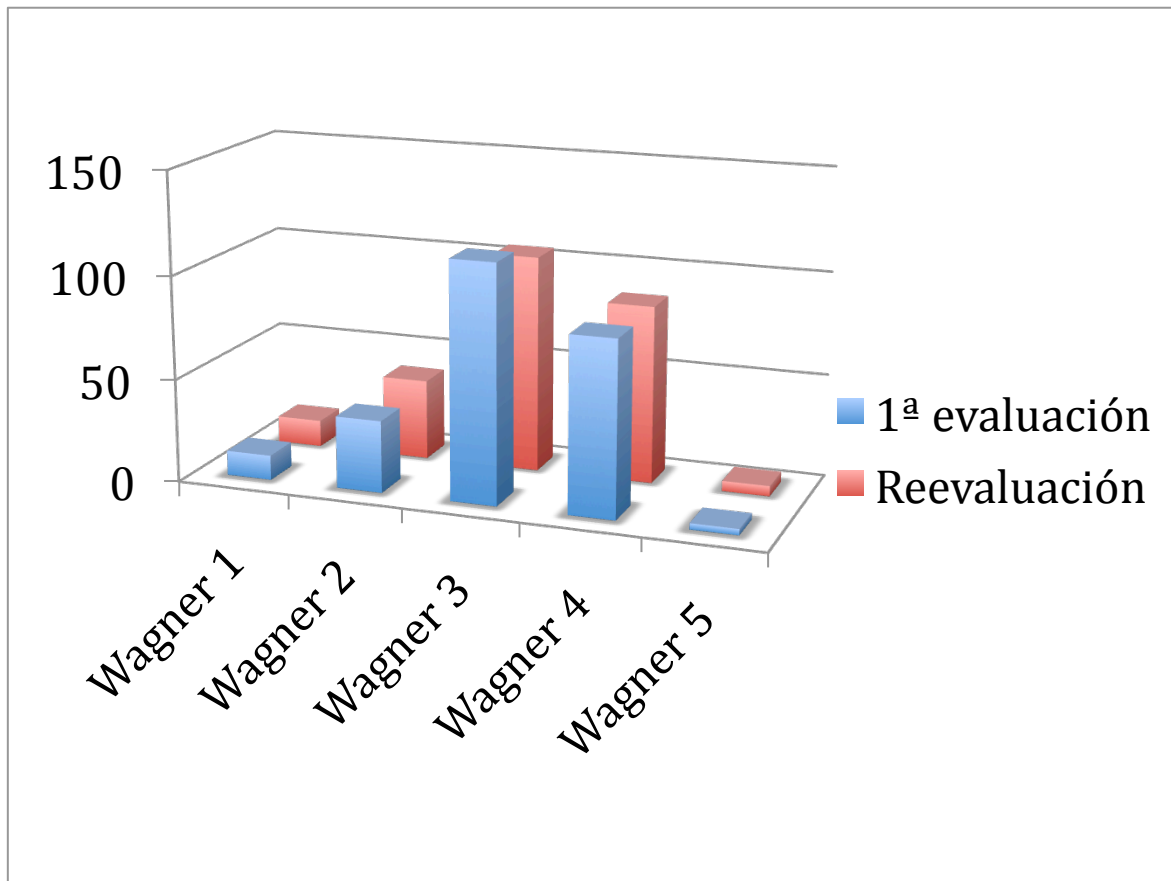
3.1 Escala de Wagner

La clasificación de las lesiones de acuerdo a la escala de Wagner en la primera evaluación y en la reevaluación se muestra en la tabla 15, visualizando la distribución en la figura 9.

Tabla 15: severidad de las lesiones en la escala de Wagner en la primera evaluación y en la reevaluación

WAGNER	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
1ª evaluación	12 (5%)	35 (14%)	115 (46%)	85 (34%)	3 (1%)
Reevaluación	13 (5.2%)	39 (15,7%)	105 (42.3%)	86 (34.7%)	5 (2%)

Figura 13: distribución de la clasificación de Wagner en la primera evaluación y en la reevaluación.



El coeficiente Kappa mostró un acuerdo inter-observador moderado entre la primera evaluación y la reevaluación para la escala de Wagner (Kappa = 0,55; IC del 95%: 0,507- 0,593)

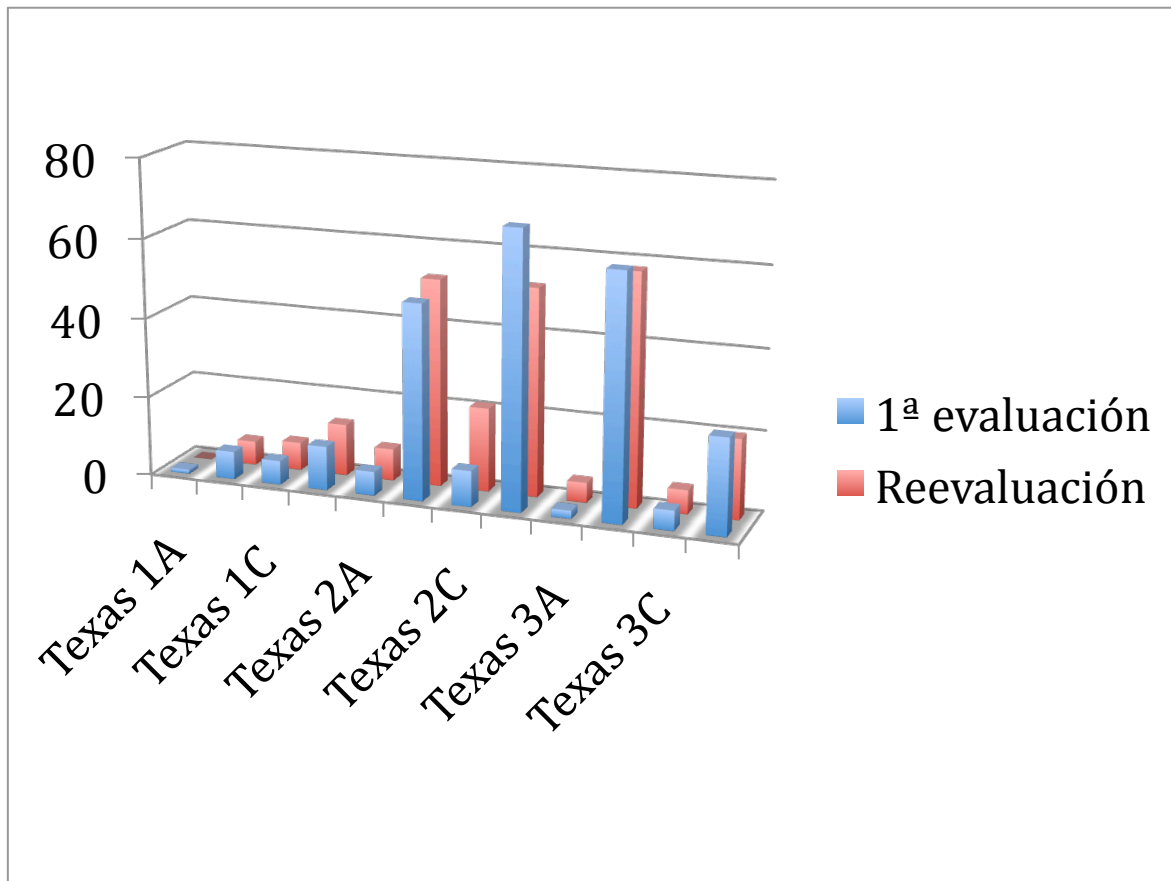
3.2 Clasificación de la Universidad de Texas

La categorización de las lesiones de acuerdo a la clasificación de la Universidad de Texas en la primera evaluación y en la reevaluación se muestra en la tabla 16, visualizando la distribución en la figura 10.

Tabla 16: severidad de las lesiones en la escala de Wagner en la primera evaluación y en la reevaluación.

UNIVERSIDAD DE TEXAS	A	B	C	D
Grado 1	1 (0.4%)	7 (3%)	6 (2%)	11 (4%)
	0 (0%)	6 (2.4%)	7 (2.8%)	13 (5.2%)
Grado 2	6 (2%)	49 (20%)	9 (4%)	69 (28%)
	8 (3.2%)	52 (21%)	21 (8.5%)	52 (21%)
Grado 3	2 (1%)	61 (24%)	5 (2%)	24 (10%)
	5 (2%)	58 (23.4%)	6 (2.4%)	20 (8.1%)

Figura 14: distribución de la clasificación de la Unversidad de Texas en la primera evaluación y en la reevaluación.



El coeficiente Kappa mostró un acuerdo inter-observador moderado entre la primera evaluación y la reevaluación para la clasificación de la Universidad de Texas (Kappa =0.513; 95% CI: 0.463- 0.563).

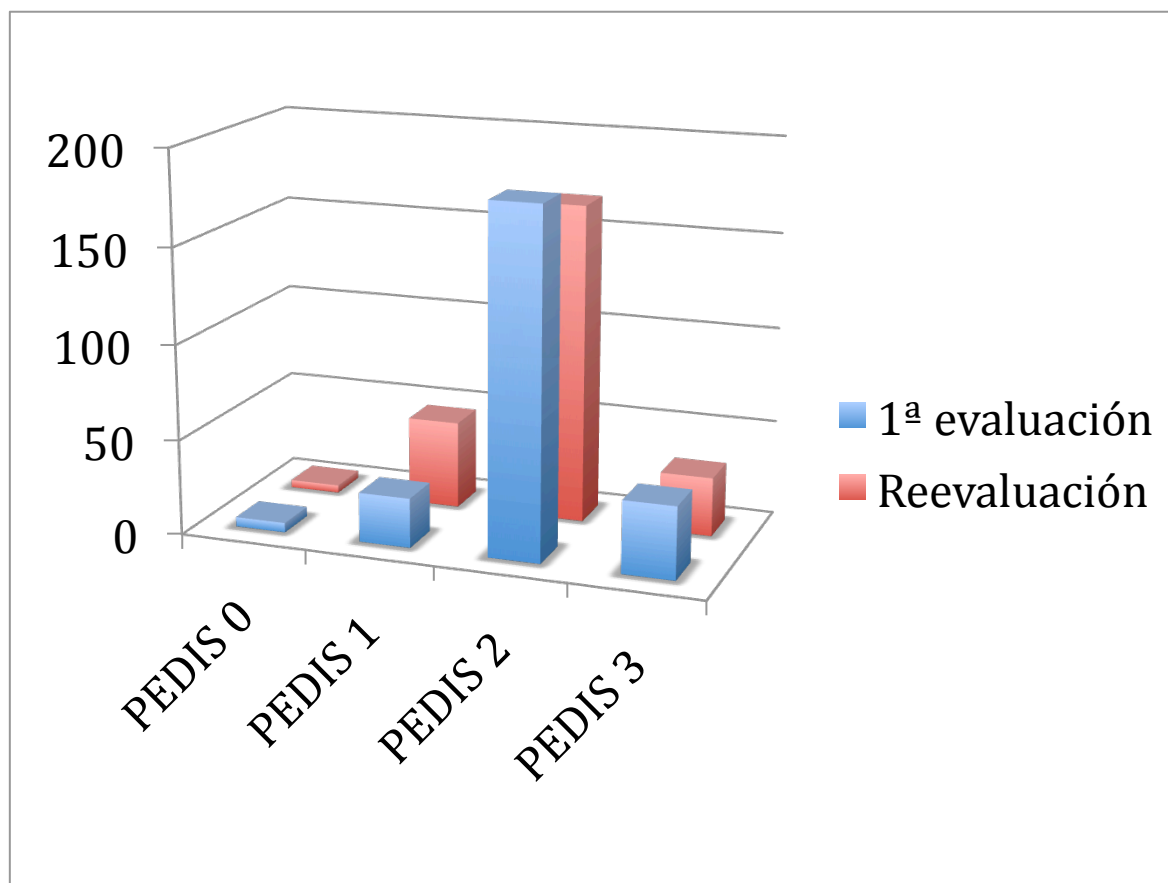
3.3 Escala PEDIS

La clasificación de las lesiones de acuerdo a la escala PEDIS en la primera evaluación y en la reevaluación se muestra en la tabla 17, visualizando la distribución en la figura 11.

Tabla 17: severidad de las lesiones en la escala PEDIS en la primera evaluación y en la reevaluación.

PEDIS	No infectado	Levemente	Moderado	Grave
1ª evaluación	5 (2%)	26 (10%)	181 (72%)	38 (15%)
Reevaluación	4 (2%)	46 (19%)	167 (67%)	31 (13%)

Figura 15: distribución de la clasificación de PEDIS en la primera evaluación y en la reevaluación.



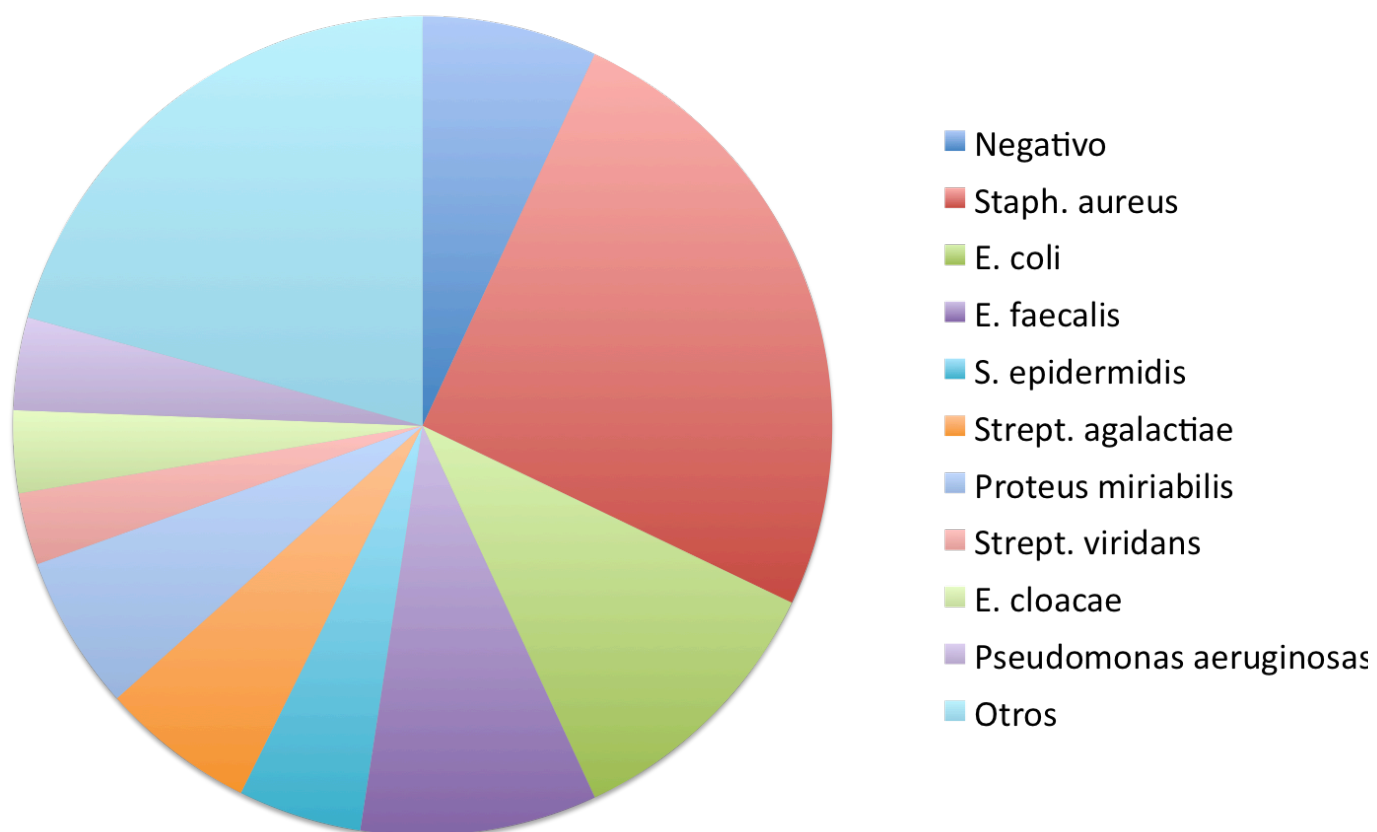
El coeficiente Kappa mostró un acuerdo inter-observador moderado entre la primera evaluación y la reevaluación para la clasificación de PEDIS (Kappa =0.574; 95% CI: 0.522- 0.626).

4. MICROBIOLOGÍA

Las muestras analizadas eran procedentes de biopsia de tejidos en un 38% de los casos, de aspirado de pus en un 3% y de toma con 3 hisopos en los casos restantes (59%).

La infección fue monomicrobiana en 131 pacientes (52%). *Staphylococcus aureus* fue el patógeno más frecuente (76 pacientes, 30%); siendo SARM en el 26% de los casos de infección por *Staphylococcus aureus* (20/76). *Escherichia coli* (13%) y *Enterococcus faecalis* (12%) fueron el segundo y tercer patógeno más frecuentes. Diecisiete pacientes (7%) presentaron cultivo negativo.

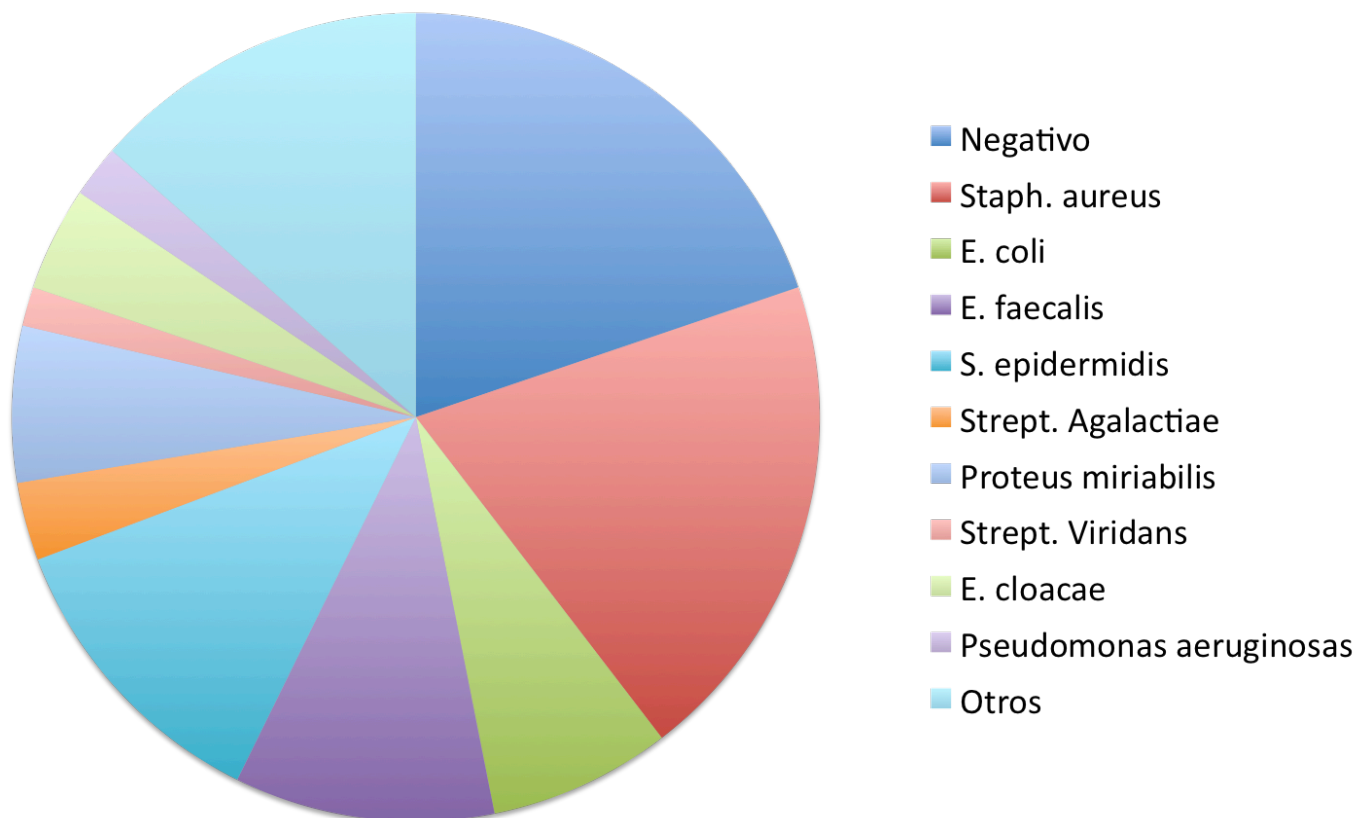
Figura 16: resultado de los cultivos.



En los casos de cultivos polimicrobianos, el 2º y 3º patógenos más frecuentemente aislados fueron *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus viridans*.

En el segundo cultivo, tomado a las 48 horas, la infección fue monomicrobiana en 123 pacientes (49%). Los patógenos más frecuentemente aislados fueron en primer lugar *Staphylococcus aureus* (siendo SARM el 39% de los mismos), seguido de *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecalis*. Cincuenta y tres pacientes presentaron cultivo negativo (21%).

Figura 17: resultado de la segunda toma de cultivos.



Al ingreso, se instauró tratamiento antibiótico empírico de acuerdo con el protocolo establecido en el centro para las infecciones de pie DM. Este protocolo fue elaborado en base a los cultivos previos disponibles de los pacientes con infecciones con pie DM, con la intención de cubrir los gérmenes más frecuentemente aislados en nuestra población. Los antibióticos empleados fueron los siguientes:

- Levofloxacino + clindamicina para las infecciones leves a moderadas
- Vancomicina (o linezolid en caso de insuficiencia renal) + meropenem para las infecciones graves

El 76% de los pacientes recibieron la pauta de levofloxacino + clindamicina y el 14% la de vancomicina + meropenem. El 10% restante recibieron otras pautas antibióticas, incluyendo piperacilina / tazobactan, imipenem, ertapenem, tigeciclina, levofloxacino y vancomicina aislados.

La sensibilidad a los diferentes antibióticos de los microorganismos se puede observar en la tabla 18.

Tabla 18: sensibilidad de los microorganismos aislados a distintos antibióticos.

	Quino	Clinda	Rifam	Cloxa	Vanco	Carba	Cefota	Cefep	Amox/ Clav
SASM	91%	83%	97.8%	100%	97.5%	--	--	--	96.5%
SARM	17%	59%	100%	0%	100%	--	--	--	0%
<i>E. coli</i>	37%	--	--	--	--	100%	100%	87.5%	73%
<i>E. faecalis</i>	--	--	--	--	100%	--	--	--	--
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56%	--	--	--	--	100%	92.6%	100%	--
<i>Staph. epidermidis</i>	42%	67%	100%	42%	100%	--	--	--	40%
<i>Strept. agalactiae</i>	87.5%	71%	--	--	--	--	100%	--	100%
<i>Proteus mirabilis</i>	40%	--	--	--	--	100%	100%	100%	87%
<i>Strept. viridans</i>	83%	67%	--	--	--	--	--	--	--
<i>E. cloacae</i>	87.5%	--	--	--	--	86%	75%	86%	12%

SASM = *Staph. aureus* sensible a la mteicilina; Quino = quinolonas; Clinda = clindamicina; Rifam = rifampicina; Cloxa = cloxacilina; Carba = carbapenemes; Cefota = cefotaxima ; Cefep = cefepime ; Amox /Clav = amoxicilina/clavulánico.

En general, el 74% de los gram positivos eran sensibles a quinolonas y 98% a vancomicina y 90% de gram negativos a cefotaxima y 95% a carbapenemes.

5. EVOLUCIÓN CLÍNICA

Doscientos nueve pacientes (85%) necesitaron amputación, siendo amputación menor en 184 pacientes (75%) y amputación mayor (por encima o por debajo de la rodilla) en 25 pacientes (10%).

En 53 pacientes se realizó una revascularización, con una amputación menor asociada en 39 casos. Cinco de las revascularizaciones fallaron, lo que requirió una amputación mayor.

Siete pacientes (3%) murieron durante la hospitalización (5 por enfermedad cardiaca, 1 por sangrado digestivo y 1 por sepsis).

Tabla 19: evolución de los pacientes.

Tratamiento medico	19 (8%)
Desbridamiento quirúrgico	7 (3%)
Amputación menor	116 (46%)
Amputación menor varios dedos	20 (8%)
Amputación transmetatarsiana completa	8 (3%)
Amputación mayor	20 (8%)
Revascularización	9 (4%)
Revascularización + amputación menor	39 (16%)
Revascularización + amputación mayor	5 (2%)
Éxitus	7 (3%)

La estancia media fue de 19 días (DE 15 días). Al dividir los pacientes entre no amputación, amputación menor y amputación mayor, comprobamos una diferencia significativa ($P = 0.001$) en cuanto a la estancia media, siendo de 13 días (DE 6 días) para los pacientes con tratamiento conservador, 20 días (DE 16) para los pacientes con amputaciones menores y de 26 días (DE 16 para los apcientes con amputaciones mayores).

Después de un año de seguimiento, 73 pacientes (29%) fueron readmitidos por empeoramiento, 58 necesitaron amputación (39 menores y 19 mayores) y 1 falleció.

6. RELACIÓN ENTRE MICROBIOLOGÍA Y ESCALAS DE GRAVEDAD

Ningún microorganismo asoció mayor severidad de acuerdo con las escalas de Wagner, Univerisdad de Texas o PEDIS de forma significativa.

Tabla 20: relación entre microbiología y gravedad en la escala Wagner.

Microorganismo	Wagner ≥ 3		P
	SI	NO	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	69	0.53
SARM	3	23	0.25
<i>E. coli</i>	3	29	0.11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	7	0.73
Bacilos gram-negativos	18	85	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	36	0.25

Tabla 21: relación entre microbiología y gravedad en la escala de la Universidad de Texas.

Microorganismo	Universidad de Texas $\geq 2B$		P
	SI	NO	
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	75	0.68
SARM	2	24	0.49
<i>E. coli</i>	2	30	0.32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	11	0.08
Bacilos gram-negativos	10	93	0.47
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	37	0.94

Tabla 22: relación entre microbiología y gravedad en la escala PEDIS.

Microorganismo	PEDIS ≥ 2		P
	SI	NO	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	78	0.08
SARM	1	25	0.16
<i>E. coli</i>	3	29	0.58
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	12	0.34
Bacilos gram-negativos	12	91	0.94
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	36	0.68

7. AMPUTACIÓN MENOR

7.1 Relación entre la microbiología y amputación menor

Ningún microorganismo se asoció con la amputación menor de forma significativa, aunque *Staphylococcus aureus* y los bacilos gram-negativos estaban presentes en en úlceras que precisaron amputación menor con mayor frecuencia que otros microorganismos.

Tabla 23: riesgo de amputación menor en base a la microbiología.

Microorganismo	N amputaciones	Significación
<i>Staphylococcus aureus</i>	63	0.75
SARM	18	0.55
<i>E. coli</i>	19	0.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	0.12
Bacilos gram-negativos	73	0.29
<i>Enterococcus faecalis</i>	33	0.38

7.2 Relación entre las escalas de severidad y amputación menor

Tras analizar los diferentes grados de severidad de las clasificaciones, se relacionó de forma significativa con mayores tasas de amputación menor las siguientes categorías:

- Wagner ≥ 3 (P = 0.001)
- Universidad de TEXAS $\geq 2B$ (P = 0.007)
- PEDIS ≥ 2 (P = 0.046)

Tabla 24: riesgo de amputación menor en base a la escala de Wagner.

	Wagner			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
No amputación	5	12	21	4
Amputación menor	4	21	85	71
P < 0.05	NS	NS	*	*

NS = no significativo; * = significativo.

Tabla 25: riesgo de amputación menor en base a la escala de la Universidad de Texas.

	Universidad de Texas								
	1B	1C	1D	2B	2C	2D	3B	3C	3D
No amputación	3	3	5	10	2	12	5	0	2
Amputación menor	3	3	5	37	5	52	53	4	14
P < 0.05	NS	NS	NS	*	*	*	*	*	*

Tabla 26: riesgo de amputación menor en base a la clasificación PEDIS.

	PEDIS			
	1	2	3	4
No amputación	2	7	31	2
Amputación menor	2	16	132	33
P < 0.05	NS	*	*	*

7.3 Relación entre factores demográficos y de riesgo y amputación menor

El sexo masculino asoció de forma significativa mayores tasas de amputación menor ($P = 0.018$). El tabaquismo presentaba una tendencia a la significación ($P = 0.054$). El resto de factores (ver tabla 26), no se asociaron con mayores tasas de amputación menor.

Tabla 27: riesgo de amputación menor en base a factores demográficos.

Factor	N amputaciones menores	Significación
Sexo masculino	153	0.018
DM tipo 2	161	0.98
Retinopatía	79	0.82
Deformidades óseas	36	0.16
Consumo excesivo de alcohol	25	0.52
Tabaquismo	120	0.054
Cardiopatía	47	0.37
Enfermedad renal	35	0.18
Enfermedad pulmonar	14	0.37
Hipertensión arterial	111	0.46
Enfermedad cerebrovascular	14	0.16

Tabla 28: riesgo de amputación menor en base a factores demográficos continuos (T de Student).

Factor	Amputación menor	N	Media	Significación
Edad	NO	67	66.2	0.64
	SI	183	65.33	
IMC	NO	53	26.87	0.23
	SI	147	27.73	

7.4 Relación entre factores analíticos y amputación menor

Ningún parámetro analítico se relacionó con mayores tasas de amputación menor.

Tabla 29: riesgo de amputación menor en base a datos analíticos.

Factor	Amputación menor	N	Media	Significación
PCR	NO	66	10.93	0.92
	SI	182	10.8	
Contaje de leucocitos	NO	66	13220	0.2
	SI	183	12391	
Urea	NO	56	65,95	0.13
	SI	143	56.72	
Creatinina	NO	67	1.5	0.07
	SI	183	1.1	
Glucemia	NO	66	225	0.35
	SI	183	239	
HbA1c	NO	48	8.18	0.47
	SI	136	8.42	
Colesterol total	NO	50	141	0.34
	SI	140	135	
Albúmina	NO	46	3.45	0.68
	SI	136	3.49	
Hemoglobina	NO	66	11.9	0.16
	SI	183	13.5	

7.5 Relación entre factores específicos de la lesión y amputación menor

La presencia de osteomielitis ($P = 0.000$) y la localización de la lesión en el antepie ($P = 0.000$) se asociaron de forma estadísticamente significativa con amputación menor.

Tabla 30: riesgo de amputación menor en base a factores específicos de la lesión.

Factor	N amputaciones menores	Significación
Lesiones húmedas	169	0.64
Localización en el antepie	174	0.000
Ausencia de pulsos distales	111	0.23
Presencia de osteomielitis	92	0.000
Amputaciones previas	80	0.36
Revascularizaciones previas	21	0.18

Tabla 31: riesgo de amputación menor en base a factores específicos de la lesión continuos (T de Student).

Factor	Amputación menor	N	Media	Significación
ITB	NO	31	0.63	0.12
	SI	99	0.73	

7.6 Resumen de factores relacionados con amputación menor en el análisis

univariante

En resumen, se ha comprobado que los factores que se relacionan con mayores tasas de amputación menor, de manera estadísticamente significativa, son:

- Wagner ≥ 3
- Universidad de TEXAS $\geq 2B$
- PEDIS ≥ 2
- Sexo masculino
- Localización de la úlcera en el antepie
- Presencia de osteomielitis

Tabla 32: tabla resumen de factores asociados con amputación menor.

Factores asociados con amputación menor			
Wagner ≥ 3	OR = 3.09	IC 95% 1.62-5.86	P = 0.001
Universidad de TEXAS $\geq 2B$	OR = 2.95	IC 95% 1.34-6.52	P = 0.008
PEDIS ≥ 2	OR = 2.21	IC 95% 1.01-4.79	P = 0.046
Sexo masculino	OR = 2.17	IC 95% 1.12-4.17	P = 0.018
Localización de la úlcera en el antepie	OR = 10.1	IC 95% 4.36-23.37	P = 0.000
Osteomielitis	OR = 3.62	IC 95% 1.86-7.04	P = 0.000

8. AMPUTACIÓN MAYOR

8.1 Relación entre la microbiología y amputación mayor

La infección por bacilos gram-negativos ($P = 0.048$) y por *Escherichia coli* sola ($P = 0.026$) asociaron mayores tasas de amputación mayor.

Tabla 33: riesgo de amputación mayor en base a la microbiología.

Microorganismo	N amputaciones	Significación
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	0.55
SARM	4	0.18
<i>E. coli</i>	6	0.026
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.78
Bacilos gram-negativos	12	0.048
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	0.67

8.2 Relación entre las escalas de severidad y amputación mayor

Tras analizar los diferentes grados de severidad de las clasificaciones, ninguna se asoció con mayores tasas de amputación mayor de forma estadísticamente significativa.

Tabla 34: riesgo de amputación mayor en base a la escala de Wagner.

	Wagner			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
No amputación	5	12	21	4
Amputación mayor	2	2	9	8
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

NS = no significativo; * = significativo.

Tabla 35: riesgo de amputación mayor en base a la escala de la Universidad de Texas.

	Universidad de Texas								
	1B	1C	1D	2B	2C	2D	3B	3C	3D
No amputación	3	3	5	10	2	12	5	0	2
Amputación mayor	1	0	1	2	2	5	4	0	6
P < 0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla 36: riesgo de amputación mayor en base a la clasificación PEDIS.

	PEDIS			
	1	2	3	4
No amputación	2	7	31	2
Amputación mayor	0	3	17	2
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

8.3 Relación entre factores demográficos y de riesgo de amputación mayor

Ningún factor demográfico o de riesgo se relacionó con mayores tasas de amputación mayor.

Tabla 37: riesgo de amputación mayor en base a factores demográficos.

Factor	N amputaciones mayores	Significación
Sexo masculino	17	0.73
DM tipo 2	21	0.26
Retinopatía	8	0.47
Deformidades óseas	2	0.26
Consumo excesivo de alcohol	3	0.9
Tabaquismo	11	0.22
Cardiopatía	4	0.32
Enfermedad renal	5	0.85
Enfermedad pulmonar	0	0.43
Hipertensión arterial	14	0.86
Enfermedad cerebrovascular	4	0.12

Tabla 38: riesgo de amputación mayor en base a factores demográficos continuos
(T de Student).

Factor	Amputación mayor	N	Media	Significación
Edad	NO	228	65.3	0.27
	SI	22	68.08	
IMC	NO	183	27.53	0.8
	SI	17	27.27	

8.4 Relación entre factores analíticos y amputación mayor

Los parámetros de infección, PCR (P = 0.001) y leucocitosis (P = 0.009) se relacionaron con mayores tasas de amputación mayor.

Tabla 39: riesgo de amputación mayor en base a datos analíticos.

Factor	Amputación mayor	N	Media	Significación
PCR	NO	226	10.25	0.001
	SI	22	16.84	
Contaje de leucocitos	NO	227	12369	0.009
	SI	22	15105	
Urea	NO	182	59,38	0.93
	SI	17	58.68	
Creatinina	NO	228	1.2	0.26
	SI	22	1.7	
Glucemia	NO	227	237	0.31
	SI	22	213	
HbA1c	NO	167	8.44	0.1
	SI	17	7.61	
Colesterol total	NO	173	138	0.06
	SI	17	120	
Albúmina	NO	169	3.5	0.14
	SI	13	3.2	
Hemoglobina	NO	227	12.9	0.21
	SI	22	11.3	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizaron las variables, estableciendo los siguientes puntos de corte, calculados mediante curvas ROC:

- PCR \geq 10.94 mg/dl
- Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm³

8.5 Relación entre factores específicos de la lesión y amputación mayor

La localización de las úlceras en el medio-retro pie se asoció de forma estadísticamente significativa (P = 0.000) con la necesidad de amputación mayor.

Tabla 40: riesgo de amputación mayor en base a factores específicos de la lesión.

Factor	N amputaciones mayores	Significación
Lesiones húmedas	21	0.61
Localización en el medio-retro pie	9	0.000
Ausencia de pulsos distales	18	0.08
Presencia de osteomielitis	7	0.51
Amputaciones previas	12	0.21
Revascularizaciones previas	5	0.16

Tabla 41: riesgo de amputación mayor en base a factores específicos de la lesión continuos (T de Student).

Factor	Amputación mayor	N	Media	Significación
ITB	NO	120	0.71	0.19
	SI	10	0.59	

8.6 Resumen de factores relacionados con amputación mayor en el análisis

univariante

En resumen, se ha comprobado que los factores que se relacionan con mayores tasas de amputación mayor, de manera estadísticamente significativa, son:

- Infección por bacilos gram-negativos
- Infección por *Escherichia coli*
- PCR \geq 10.94 mg/dl
- Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm³
- Localización de la úlcera en el retro-medio pie

Tabla 42: tabla resumen de factores asociados con amputación mayor.

Factores asociados con amputación mayor			
Infección por bacilos gram-negativos	OR = 2.81	CI 95% 1.02-7.77	P = 0.048
Infección por <i>Escherichia coli</i>	OR = 3.26	CI 95% 1.15-9.23	P = 0.026
PCR \geq 10.94 mg/l	OR = 3.98	CI 95% 1.56-10.18	P = 0.004
Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm ³	OR = 3.72	CI 95% 1.45-9.49	P = 0.006
Localización en el medio-retro pie	OR = 6.17	CI 95% 2.37-16.02	P = 0.000

9. AMPUTACIÓN MENOR DURANTE TODO EL SEGUIMIENTO

9.1 Relación entre la microbiología y amputación menor en el seguimiento

Ningún microorganismo se asoció de forma significativa con las amputaciones menores cuando se incluyeron aquellas realizadas durante el seguimiento en el análisis. De nuevo *Staphylococcus aureus* y los bacilos gram-negativos presentaron mayores tasas de amputación menor.

Tabla 43: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a la microbiología.

Microorganismo	N amputaciones	Significación
<i>Staphylococcus aureus</i>	67	0.46
SARM	19	0.59
<i>E. coli</i>	22	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	0.1
Bacilos gram-negativos	78	0.53
<i>Enterococcus faecalis</i>	34	0.44

9.2 Relación entre las escalas de severidad y amputación menor en el seguimiento

Tras incluir las amputaciones menores ocurridas en todo el seguimiento en el análisis, se relacionaron de forma significativa con mayores tasas de amputación menor las categorías:

- Wagner ≥ 3 (P = 0.001)
- Universidad de TEXAS $\geq 2B$ (P = 0.001)
- PEDIS ≥ 2 (P = 0.012)

Tabla 44: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a la escala de Wagner.

	Wagner			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
No amputación	5	12	21	4
Amputación menor	4	23	91	71
P < 0.05	NS	NS	*	*

NS = no significativo; * = significativo.

Tabla 45: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a la escala de la Universidad de Texas.

	Universidad de Texas								
	1B	1C	1D	2B	2C	2D	3B	3C	3D
No amputación	3	3	5	10	2	12	5	0	2
Amputación menor	3	3	5	40	6	56	53	4	14
P < 0.05	NS	NS	NS	*	*	*	*	*	*

Tabla 46: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a la clasificación PEDIS.

	PEDIS			
	1	2	3	4
No amputación	2	7	31	2
Amputación menor	2	16	140	33
P < 0.05	NS	*	*	*

9.3 Relación entre factores demográficos y de riesgo y amputación menor en el seguimiento

El sexo masculino ($P = 0.021$) y el tabaquismo ($P = 0.043$) asociaron de forma significativa mayores tasas de amputación menor cuando se incluyeron las ocurridas durante el seguimiento.

Tabla 47: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a factores demográficos.

Factor	N amputaciones menores	Significación
Sexo masculino	159	0.021
DM tipo 2	169	0.67
Retinopatía	81	0.49
Deformidades óseas	36	0.33
Consumo excesivo de alcohol	27	0.27
Tabaquismo	125	0.043
Cardiopatía	51	0.75
Enfermedad renal	38	0.36
Enfermedad pulmonar	15	0.23
Hipertensión arterial	118	0.89
Enfermedad cerebrovascular	15	0.18

Tabla 48: riesgo de amputación menor menor en el seguimiento en base a factores demográficos continuos (T de Student).

Factor	Amputación menor	N	Media	Significación
Edad	NO	59	66.85	0.31
	SI	191	65.14	
IMC	NO	47	27.08	0.45
	SI	153	27.64	

9.4 Relación entre factores analíticos y amputación menor en el seguimiento

Ningún parámetro analítico se relacionó con mayores tasas de amputación menor cuando se incluyeron aquellas realizadas en el seguimiento en el análisis.

Tabla 49: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a datos analíticos.

Factor	Amputación menor	N	Media	Significación
PCR	NO	58	11.1	0.8
	SI	190	10.76	
Contaje de leucocitos	NO	58	13052	0.41
	SI	191	12477	
Urea	NO	50	62.4	0.41
	SI	149	58.28	
Creatinina	NO	69	1.52	0.1
	SI	191	1.18	
Glucemia	NO	58	222	0.29
	SI	191	239	
HbA1c	NO	40	8.07	0.29
	SI	144	8.44	
Colesterol total	NO	42	143	0.19
	SI	148	135	
Albúmina	NO	38	3.48	0.98
	SI	144	3.48	
Hemoglobina	NO	58	11.9	0.21
	SI	191	13.1	

9.5 Relación entre factores específicos de la lesión y amputación menor en el seguimiento

La presencia de osteomielitis ($P = 0.000$) y la localización de la lesión en el antepie ($P = 0.001$) se asociaron de forma estadísticamente significativa con amputación menor cuando se incluyeron aquellas realizadas durante el seguimiento en el análisis.

Tabla 50: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a factores específicos de la lesión.

Factor	N amputaciones menores	Significación
Lesiones húmedas	177	0.88
Localización en el antepie	182	0.000
Ausencia de pulsos distales	118	0.07
Presencia de osteomielitis	93	0.001
Amputaciones previas	82	0.59
Revascularizaciones previas	23	0.33

Tabla 51: riesgo de amputación menor en el seguimiento en base a factores específicos de la lesión continuos (T de Student).

Factor	Amputación menor	N	Media	Significación
ITB	NO	26	0.63	0.15
	SI	104	0.72	

9.6 Resumen de factores relacionados con amputación menor en el seguimiento en el análisis univariante

En resumen, se ha comprobado que los factores que se relacionan con mayores tasas de amputación menor, cuando se incluyeron aquellas realizadas durante el seguimiento, de manera estadísticamente significativa, son:

- Wagner ≥ 3
- Universidad de TEXAS $\geq 2B$
- PEDIS ≥ 2
- Sexo masculino
- Localización de la úlcera en el antepie
- Presencia de osteomielitis

Tabla 52: tabla resumen de factores asociados con amputación menor en el seguimiento.

Factores asociados con amputación menor en el seguimiento			
Wagner ≥ 3	OR = 3.19	IC 95% 1.66-6.15	P = 0.001
Universidad de TEXAS $\geq 2B$	OR = 3.65	IC 95% 1.64-8.11	P = 0.001
PEDIS ≥ 2	OR = 2.71	IC 95% 1.24-5.95	P = 0.012
Sexo masculino	OR = 2.18	IC 95% 1.11-4.27	P = 0.021
Localización de la úlcera en el antepie	OR = 12.92	IC 95% 5.52-30.21	P = 0.000
Osteomielitis	OR = 3.23	IC 95% 1.63-6.41	P = 0.001

10. AMPUTACIÓN MAYOR DURANTE TODO EL SEGUIMIENTO

10.1 Relación entre la microbiología y amputación mayor en el seguimiento

Ningún microorganismo asoció mayores tasas de amputación mayor en el análisis cuando se incluyeron las realizadas en el seguimiento. Las infecciones por bacilos gram-negativo presentaron mayores tasas de amputación mayor, con tendencia a la significación (P = 0.051).

Tabla 53: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a la microbiología.

Microorganismo	N amputaciones	Significación
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	0.2
SARM	6	0.31
<i>E. coli</i>	7	0.32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0.77
Bacilos gram-negativos	21	0.051
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	0.95

10.2 Relación entre las escalas de severidad y amputación mayor en el seguimiento

Tras incluir todas las amputaciones mayores realizadas en el seguimiento en el análisis, ninguna escala de gravedad se asoció con mayores tasas de amputación mayor de forma estadísticamente significativa.

Tabla 54: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a la escala de Wagner.

	Wagner			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
No amputación	5	12	21	4
Amputación mayor	4	6	15	15
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

NS = no significativo; * = significativo.

Tabla 55: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a la escala de la Universidad de Texas.

	Universidad de Texas								
	1B	1C	1D	2B	2C	2D	3B	3C	3D
No amputación	3	3	5	10	2	12	5	0	2
Amputación mayor	1	1	2	5	2	11	7	1	10
P < 0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla 56: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a la clasificación PEDIS.

	PEDIS			
	1	2	3	4
No amputación	2	7	31	2
Amputación mayor	0	8	29	4
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

10.3 Relación entre factores demográficos y de riesgo de amputación mayor en el seguimiento

Al incluir en el análisis las amputaciones mayores realizadas durante el reingreso, la presencia de enfermedad cerebrovascular asoció mayores tasas de amputación mayor de forma estadísticamente significativa ($P = 0.012$), al igual que la edad avanzada ($P = 0.04$).

Tabla 57: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a factores demográficos.

Factor	N amputaciones menores	Significación
Sexo masculino	33	0.93
DM tipo 2	38	0.31
Retinopatía	16	0.51
Deformidades óseas	7	0.9
Consumo excesivo de alcohol	5	0.89
Tabaquismo	22	0.22
Cardiopatía	6	0.07
Enfermedad renal	9	0.89
Enfermedad pulmonar	2	0.8
Hipertensión arterial	24	0.61
Enfermedad cerebrovascular	8	0.012

Tabla 58: riesgo de amputación mayor en base a factores demográficos continuos (T de Student).

Factor	Amputación mayor	N	Media	Significación
Edad	NO	209	64.89	0.04
	SI	42	68.83	
IMC	NO	165	27.44	0.68
	SI	35	27.79	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizó la variable edad, estableciendo el siguiente punto de corte, calculado mediante curva ROC:

- Edad \geq 72 años

10.4 Relación entre factores analíticos y amputación mayor en el seguimiento

Al incluir en el análisis las amputaciones mayores realizadas en el seguimiento, los parámetros de infección, PCR (P = 0.007) y leucocitosis (P = 0.029) continuaron relacionándose con mayores tasas de amputación mayor.

Tabla 59: riesgo de amputación mayor en base a datos analíticos.

Factor	Amputación mayor	N	Media	Significación
PCR	NO	207	10.01	0.007
	SI	41	15.04	
Contaje de leucocitos	NO	208	12323	0.029
	SI	41	14071	
Urea	NO	167	59,15	0.87
	SI	32	60.17	
Creatinina	NO	208	1.2	0.22
	SI	41	1.5	
Glucemia	NO	208	240	0.15
	SI	41	213	
HbA1c	NO	155	8.46	0.1
	SI	29	7.81	
Colesterol total	NO	158	140	0.07
	SI	32	122	
Albumina	NO	156	3.5	0.08
	SI	26	3.2	
Hemoglobina	NO	208	13.04	0.21
	SI	41	11.75	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizaron las variables, estableciendo los siguientes puntos de corte, calculados mediante curvas ROC:

- PCR > 10.94 mg/dl
- Contaje de leucocitos > 13.15 x1000/mm³

10.5 Relación entre factores específicos de la lesión y amputación mayor en el seguimiento

La localización de la lesión en el medio-retro pie (P = 0.003), la ausencia de pulsos distales (P = 0.008), la historia de revascularizaciones previas (P = 0.02) y un ITB bajo (P = 0.002) se asociaron con mayores tasas de amputación mayor cuando se incluyeron aquellas realizadas en el seguimiento.

Tabla 60: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a factores específicos de la lesión.

Factor	N amputaciones mayores	Significación
Lesiones húmedas	38	0.97
Localización en el medio-retro pie	11	0.003
Ausencia de pulsos distales	34	0.008
Presencia de osteomielitis	13	0.32
Amputaciones previas	21	0.19
Revascularizaciones previas	10	0.02

Tabla 61: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a factores específicos de la lesión continuos (T de Student).

Factor	Amputación mayor	N	Media	Significación
ITB	NO	102	0.74	0.002
	SI	28	0.56	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizó la variable ITB, estableciendo el siguiente punto de corte, calculado mediante curva ROC:

- ITB < 0.26

10.6 Resumen de factores relacionados con amputación mayor en el seguimiento en el análisis univariante

En resumen, se ha comprobado que los factores que se relacionan con mayores tasas de amputación mayor, cuando se incluyeron aquellas realizadas en el seguimiento en el análisis, de manera estadísticamente significativa, son:

- Enfermedad cerebrovascular
- Edad ≥ 72 años
- PCR ≥ 10.94 mg/dl
- Contaje de leucocitos $\geq 13.15 \times 1000/\text{mm}^3$
- Localización de las lesiones en el medio-retro pie
- Ausencia de pulsos distales
- Revascularizaciones previas
- ITB < 0.26

Tabla 62: tabla resumen de factores asociados con amputación mayor en el seguimiento.

Factores asociados con amputación mayor en el seguimiento			
Enfermedad cerebrovascular	OR = 3.13	IC 95% 1.23-7.97	P = 0.012
Edad \geq 72 años	OR = 2.6	IC 95% 1.31-5.16	P = 0.005
PCR \geq 10.94 mg/l	OR = 2.44	IC 95% 1.24-4.83	P = 0.009
Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm ³	OR = 2.26	IC 95% 1.15-4.46	P = 0.016
Localización de lesiones en medio-retro pie	OR = 3.28	IC 95% 1.43-7.49	P = 0.003
Ausencia de pulsos distales	OR=3.07	IC 95% 1.3-7.26	P = 0.008
Revascularizaciones previas	OR = 2.61	IC 95% 1.13-6.01	P = 0.021
ITB < 0.26	OR=14.18	IC 95% 1.40-142.8	P = 0.022

11. ESTANCIA

11.1 Relación entre la microbiología y la estancia

Ningún microorganismo se asoció con estancias más prolongadas de forma estadísticamente significativa. Las infecciones por SARM presentaron estancias prolongadas, de 25 días, sin alcanzar significación.

Tabla 63: estancia media en base a la microbiología.

Microorganismo	Estancia media (días)	Significación
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	0.17
SARM	11	0.12
<i>E. coli</i>	17	0.41
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	0.83
Bacilos gram-negativos	18	0.57
<i>Enterococcus faecalis</i>	16	0.14

11.2 Relación entre las escalas de severidad y estancia prolongada

Se fijó el punto de corte para considerar una estancia como prolongada en 20 días. Tras analizar las distintas escalas de gravedad, ninguna asoció mayores tasas de estancia prolongada.

Tabla 64: tasas de estancia prolongada en base a la escala de Wagner.

	Wagner			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Estancia < 20	4	22	89	45
Estancia ≥ 20	8	13	26	39
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

NS = no significativo; * = significativo.

Tabla 65: tasas de estancia prolongada en base a la escala de la Universidad de Texas.

	Universidad de Texas								
	1B	1C	1D	2B	2C	2D	3B	3C	3D
Estancia < 20	5	2	6	43	6	33	49	1	11
Estancia ≥ 20	2	4	5	6	3	36	12	3	13
P < 0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla 66: tasas de estancia prolongada en base a la clasificación PEDIS.

	PEDIS			
	1	2	3	4
Estancia < 20	1	17	121	23
Estancia ≥ 20	4	9	59	15
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

11.3 Relación entre factores demográficos y estancia prolongada

Ningún factor demográfico o de riesgo asoció estancias más prolongadas de forma estadísticamente significativa.

Tabla 67: estancia media en base a factores demográficos.

Factor	Estancia media (días)	Significación
Sexo masculino	19	0.71
DM tipo 2	19	0.5
Retinopatía	21	0.14
Deformidades óseas	16	0.08
Consumo excesivo de alcohol	18	0.64
Tabaquismo	20	0.71
Cardiopatía	22	0.07
Enfermedad renal	23	0.055
Enfermedad pulmonar	25	0.32
Hipertensión arterial	21	0.09
Enfermedad cerebrovascular	19	0.97
Edad \geq 72	20	0.53
IMC \geq 30	21	0.97

11.4 Relación entre factores analíticos y estancia prolongada

Los parámetro de infección, PCR (P = 0.036) y leucocitosis (P = 0.016) se relacionaron con estancias prolongadas.

Tabla 68: tasas de estancia prolongada en base a datos analíticos.

Factor	Estancia \geq 20	N	Media	Significación
PCR	NO	160	9.96	0.036
	SI	87	12.54	
Contaje de leucocitos	NO	161	12069	0.016
	SI	87	13635	
Urea	NO	124	56,5	0.13
	SI	74	63.96	
Creatinina	NO	162	1.23	0.53
	SI	87	1.31	
Glucemia	NO	161	230	0.38
	SI	87	243	
HbA1c	NO	112	8.43	0.37
	SI	71	8.17	
Colesterol total	NO	119	140	0.12
	SI	70	131	
Albúmina	NO	113	3.5	0.08
	SI	68	3.3	
Hemoglobina	NO	161	13.27	0.12
	SI	87	12.03	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizaron las variables, estableciendo los siguientes puntos de corte, calculados mediante curvas ROC:

- PCR \geq 14.5 mg/dl
- Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm³

11.5 Relación entre factores específicos de la lesión y estancia prolongada

La ausencia de pulsos distales asoció tasas de estancia más prolongadas de forma estadísticamente significativa (P = 0.000).

Tabla 69: riesgo de amputación mayor en el seguimiento en base a factores específicos de la lesión.

Factor	Estancia media (días)	Significación
Lesiones húmedas	19	0.22
Localización en el antepie	19	0.64
Ausencia de pulsos distales	22	0.000
Presencia de osteomielitis	19	0.91
Amputaciones previas	19	0.5
Revascularizaciones previas	23	0.17
ITB < 0.26	23	0.96

11.6 Resumen de factores relacionados estancias prolongadas en el análisis

univariante

En resumen, se ha comprobado que los factores que se relacionan con estancias prolongadas de manera estadísticamente significativa, son:

- PCR \geq 14.5 mg/dl
- Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm³
- Ausencia de pulsos distales

Tabla 70: tabla resumen de factores asociados con estancia prolongada.

Factores asociados con estancia prolongada (> 20 días)			
PCR \geq 14.5 mg/l	OR = 1.8	IC 95% 1.02-3.17	P = 0.04
Contaje de leucocitos \geq 13.15 x1000/mm ³	OR = 1.88	IC 95% 1.1-3.2	P = 0.019
Ausencia de pulsos distales	OR = 7.15	IC 95% 3.45-14.79	P = 0.000

12. MORTALIDAD

12.1 Relación entre la microbiología y la mortalidad

Ningún microorganismo asoció mayores tasas de mortalidad de forma estadísticamente significativa.

Tabla 71: mortalidad en base a la microbiología.

Microorganismo	N éxitos	Significación
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0.74
SARM	0	0.35
<i>E. coli</i>	1	0.92
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.36
Bacilos gram-negativos	1	0.11
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0.22

12.2 Relación entre las escalas de severidad y la mortalidad

Tras analizar los diferentes grados de severidad de las clasificaciones, ninguna se asoció con mayores tasas de mortalidad de forma estadísticamente significativa.

Tabla 72: mortalidad en base a la escala de Wagner.

	Wagner			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Sobreviven	12	33	113	82
Éxitus	0	2	2	3
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

NS = no significativo; * = significativo.

Tabla 73: mortalidad en base a la escala de la Universidad de Texas.

	Universidad de Texas								
	1B	1C	1D	2B	2C	2D	3B	3C	3D
Sobreviven	7	6	8	49	9	68	61	4	22
Éxitus	0	0	3	0	0	2	0	0	2
P < 0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla 74: mortalidad en base a la clasificación PEDIS.

	PEDIS			
	1	2	3	4
Sobreviven	5	25	175	38
Éxitus	0	1	6	0
P < 0.05	NS	NS	NS	NS

12.3 Relación entre factores demográficos y de riesgo y mortalidad

El sexo femenino ($P = 0.001$), la historia de cardiopatía ($P = 0.000$) y la edad avanzada ($P = 0.005$) asociaron mayor mortalidad.

Tabla 75: mortalidad en base a factores demográficos.

Factor	Éxitus	Significación
Sexo femenino	5	0.001
DM tipo 2	6	0.85
Retinopatía	4	0.46
Deformidades óseas	0	0.21
Consumo excesivo de alcohol	0	0.3
Tabaquismo	2	0.06
Cardiopatía	6	0.000
Enfermedad renal	3	0.15
Enfermedad pulmonar	0	0.78
Hipertensión arterial	4	0.78
Enfermedad cerebrovascular	1	0.63

Tabla 76: mortalidad en base a factores demográficos continuos (T de Student).

Factor	Éxito	N	Media	Significación
Edad	NO	243	65.2	0.005
	SI	7	77.29	
IMC	NO	195	27.46	0.39
	SI	5	29.2	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizó la variable edad, estableciendo el siguiente punto de corte, calculado mediante curva ROC:

- Edad \geq 73 años

12.4 Relación entre factores analíticos y mortalidad

El parámetro de leucocitosis (P = 0.014) se relacionó con mayor mortalidad.

Tabla 77: mortalidad en base a datos analíticos.

Factor	Éxito	N	Media	Significación
PCR	NO	241	10.78	0.55
	SI	7	12.87	
Contaje de leucocitos	NO	242	12487	0.014
	SI	7	16891	
Urea	NO	192	58.42	0.07
	SI	7	83.9	
Creatinina	NO	243	1.26	0.87
	SI	7	1.31	
Glucemia	NO	242	234	0.38
	SI	7	271	
HbA1c	NO	180	8.3	0.43
	SI	4	7.6	
Colesterol total	NO	185	137	0.76
	SI	5	132	
Albúmina	NO	178	3.48	0.26
	SI	4	3.2	
Hemoglobina	NO	242	12.86	0.66
	SI	7	11.84	

Para facilitar el posterior análisis multivariante, se categorizó la variable, estableciendo el siguiente punto de corte, calculado mediante curva ROC:

- Contaje de leucocitos $\geq 15.00 \times 1000/\text{mm}^3$

12.5 Relación entre factores específicos de la lesión y mortalidad

La ausencia de pulsos distales se asoció de forma estadísticamente significativa ($P = 0.000$) con la mortalidad.

Tabla 78: mortalidad en base a factores específicos de la lesión.

Factor	Éxitus	Significación
Lesiones húmedas	7	0.45
Localización en el antepie	5	0.2
Ausencia de pulsos distales	7	0.048
Presencia de osteomielitis	2	0.4
Amputaciones previas	0	0.22
Revascularizaciones previas	1	0.93

Tabla 79: mortalidad en base a factores específicos de la lesión continuos (T de Student).

Factor	Éxitus	N	Media	Significación
ITB	NO	126	0.7	0.37
	SI	4	0.83	

12.6 Resumen de factores relacionados con la mortalidad

En resumen, se ha comprobado que los factores que se relacionan con mortalidad, de manera estadísticamente significativa, son:

- Sexo femenino
- Cardiopatía
- Edad \geq 73 años
- Contaje de leucocitos \geq 15.00 x1000/mm³
- Ausencia de pulsos distales

Tabla 80: tabla resumen de factores asociados con mortalidad.

Factores asociados con mortalidad			
Sexo femenino	OR = 11	CI 95% 2.06-58.51	P = 0.001
Cardiopatía	OR = 17.51	CI 95% 2.06-148.36	P = 0.000
Edad \geq 73 años	OR = 7.14	CI 95% 1.35-37.74	P = 0.008
Contaje de leucocitos \geq 15.00 x1000/mm ³	OR = 6.66	CI 95% 1.26-35.2	P = 0.011
Ausencia de pulsos distales	OR = 1.045	CI 95% 1.01-1.08	P = 0.048

13. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

13.1 Predictores de amputación menor

Empleando la regresión logística binaria encontramos los siguientes predictores de amputación menor, entre aquellos factores que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante:

- Localización de la úlcera en el antepie
- Presencia de osteomielitis

Tabla 81: predictores de amputación menor en el análisis multivariante.

Predictores de amputación menor			
Localización de la úlcera en el antepie	OR = 7.14	IC 95% 2.86-17.83	P = 0.000
Presencia de osteomielitis	OR = 2.93	CI 95% 1.39-6.2	P = 0.005

13.2 Predictores de amputación mayor

Empleando la regresión logística binaria encontramos los siguientes predictores de amputación mayor, entre aquellos factores que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante:

- Localización de la úlcera en el retro-medio pie

Tabla 82: predictores de amputación mayor en el análisis multivariante.

Predictores de amputación mayor			
Localización de la úlcera en el retro-medio pie	OR = 4.84	CI 95% 1.55-15.05	P = 0.006

La PCR > 10.94 mg/dl presentó una tendencia a la significación (P = 0.054; IC 95% 0.98-11.33).

13.3 Predictores de amputación menor en el seguimiento

Empleando la regresión logística binaria encontramos los siguientes predictores de amputación menor, cuando se incluyeron aquellas realizadas en seguimiento, entre aquellos factores que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante:

- Localización de la úlcera en el antepie
- Presencia de osteomielitis

Tabla 83: predictores de amputación menor en el seguimiento en el análisis multivariante.

Predictores de amputación menor en el seguimiento			
Localización de la úlcera en el antepie	OR = 9.33	IC 95% 3.71-23.46	P = 0.000
Presencia de osteomielitis	OR = 2.44	CI 95% 1.11-5.36	P = 0.026

13.4 Predictores de amputación mayor en el seguimiento

Empleando la regresión logística binaria encontramos los siguientes predictores de amputación mayor, cuando se incluyeron aquellas realizadas en seguimiento, entre aquellos factores que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante:

- ITB < 0.26

Tabla 84: predictores de amputación mayor en el seguimiento en el análisis multivariante.

Predictores de amputación mayor en el seguimiento			
ITB < 0.26	OR = 19.87	IC 95% 1.79-219.9	P = 0.015

13.5 Predictores de estancia prolongada

Empleando la regresión logística binaria encontramos los siguientes predictores de estancia prolongada, entre aquellos factores que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante:

- Ausencia de pulsos distales

Tabla 85: predictores de estancia prolongada en el análisis multivariante.

Predictores de estancia prolongada			
Ausencia de pulsos distales	OR = 7.64	IC 95% 3.63-16.04	P = 0.000

13.6 Predictores de mortalidad

Empleando la regresión logística binaria encontramos los siguientes predictores de mortalidad, entre aquellos factores que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante:

- Sexo femenino
- Cardiopatía
- Contaje de leucocitos $\geq 15.00 \times 1000/\text{mm}^3$

Tabla 86: predictores mortalidad en el análisis multivariante.

Predictores de mortalidad			
Sexo femenino	OR = 12.58	CI 95% 1.71-92.65	P = 0.013
Cardiopatía	OR = 22.47	CI 95% 1.87-269	P = 0.014
Contaje de leucocitos $\geq 15.00 \times 1000/\text{mm}^3$	OR = 9.49	CI 95% 1.16-77.16	P = 0.035

DISCUSIÓN

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La diabetes mellitus es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes, alcanzando una magnitud epidémica de 8.4% de prevalencia en todo el mundo, afectando a 371 millones de personas, y con un número creciente globalmente [4].

Las úlceras de PD son una de las complicaciones más graves y costosas [278-280], lo que representa una amenaza para el bienestar y la supervivencia de los pacientes [349]. Hay de 15 a 40 veces mayor riesgo de amputación de extremidades inferiores en pacientes con diabetes en comparación con aquellos sin dicha patología [279], con una incidencia de amputación del miembro contralateral superior al 50% en los tres años siguientes [354]. Además, la mortalidad a los 6 años después de una amputación menor es del 35% y, después de una amputación mayor, puede llegar hasta el 75% [355].

La úlcera de PD es el principal factor predisponente para la amputación no traumática en pacientes con DM, precediendo alrededor del 85% de las mismas [354]. La presencia de neuropatía, deformidad de los pies, isquemia e infección son la causa principal de la aparición de la úlcera de pie diabético y la posterior amputación [278-281].

En este contexto, nuestro estudio es pertinente porque un mejor conocimiento de la microbiología del PD y la gravedad al ingreso nos puede hacer valorar los factores cruciales en este proceso y mejorar el tratamiento, pudiendo contribuir a la reducción en la tasa de amputación de estos pacientes y a la mejora en la supervivencia.

1.1 Escalas de clasificación

Hay diversas escalas para evaluar el grado de severidad de una úlcera diabética que analizan las características de la úlcera, la isquemia y la infección. Las escalas más utilizadas y globalmente aceptadas son la escala de Wagner, la Universidad de Texas y PEDIS [344-351]. Estas escalas han demostrado su utilidad al correlacionar su nivel de gravedad con el riesgo de amputación [344-351]. La escala de Wagner es fácil de usar y evalúa la profundidad de la herida, con presencia de osteítis en estadios intermedios y gangrena en estadios avanzados. No evalúa específicamente la isquemia, pero la gangrena puede deberse a la infección o isquemia en las etapas avanzadas. La escala de la Universidad de Texas es un poco más compleja, evaluando la presencia de isquemia e infección con la profundidad de la herida. La escala PEDIS es la más centrada en la infección [351].

En nuestro estudio, hemos analizado tres clasificaciones de úlceras de PD comúnmente usadas y demostrado que están asociadas con amputación menor. Además en nuestros objetivos incluimos un estudio del acuerdo inter-observador para estas clasificaciones.

Debido a la diversidad en la presentación de las úlceras del PD, la selección de la estrategia de tratamiento depende de la experiencia y la habilidad del equipo médico para clasificar la herida [356]. Las variaciones inter-observador en la clasificación de las heridas puede dar lugar a interpretaciones erróneas [357]. Por lo tanto, cualquier sistema de clasificación clínica debe tener una alta reproducibilidad en términos de acuerdo interobservador (es decir, las mediciones repetidas de una característica estable producen resultados similares cuando son evaluados por diferentes observadores) y exactitud, es decir la habilidad de establecer el verdadero estado de la herida [358].

1.2 Microbiología

La infección no suele ser la causa de la úlcera, sin embargo, va a determinar en gran manera tanto el pronóstico como el tratamiento de cualquier lesión del pie, especialmente si se asocia a isquemia. La solución de continuidad de la piel que supone una úlcera en el pie es una puerta de entrada para microorganismos.

Hay numerosos estudios sobre la microbiología del PD publicados [267,271,272]. Estos estudios se centran en describir los microorganismos encontrados, mostrando las diferencias en la microbiota existentes según la localización geográfica, severidad de la infección o el tiempo, pero no analizan su potencial asociación con la gravedad y la evolución de las lesiones.

Por otro lado, en las guías de práctica clínica sobre PD, la elección del antibiótico y la necesidad de cirugía de desbridamiento dependen de la gravedad de la infección: leves, moderadas o graves y basan la elección del antibiótico en la vía de administración y el espectro microbiológico que cubren [278-280,307]. En estas guías se tiene en cuenta la microbiota “habitual” en las infecciones de PD, pero no pueden analizarse las variaciones que potencialmente existen en cada área.

Por lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo hemos analizado la microbiología de las úlceras en nuestra área para establecer la mejor terapia antibiótica empírica, a la par que hemos analizado su potencial asociación con la evolución y las escalas de gravedad.

2. JUSTIFICACIÓN DEL MODELO

El diseño del estudio es de cohorte prospectivo, lo cual nos permitió seguir a los pacientes con úlceras de PD durante un largo periodo de tiempo, evaluando extensivamente los factores predictores de amputación en un entorno de la clínica habitual.

2.1 Estratificación de las lesiones

La clasificación de las lesiones, de acuerdo a las escalas de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS se realizó siempre por 2 observadores distintos, pero siempre por miembros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, de forma aleatoria. Aunque el equipo está formado por personal con distinta experiencia (desde residentes a adjuntos con diferente número de años trabajando), al pertenecer al mismo servicio, los criterios de evaluación de las úlceras de PD eran homogéneos.

Las evaluaciones se realizaron siempre con las descripciones de cada categoría de las 3 escalas delante y con todas las herramientas necesarias para una adecuada exploración de las lesiones. Siempre que fue posible, se realizaron las 2 evaluaciones de forma simultánea y en caso de que esto no ocurriese, la segunda evaluación se realizó en un máximo de 24 horas después. Todo esto se realizó con la intención de que no hubiese excesiva heterogeneidad en las valoraciones, al no dar margen a que cambiase en exceso el aspecto de las lesiones por el comienzo del tratamiento antibiótico o evolución desfavorable con progresión de las lesiones.

2.2 Toma de cultivos

Los resultados de un cultivo de heridas son útiles sólo si la muestra se recoge y se trata adecuadamente. Aunque los exudados de heridas abiertas son fáciles de recoger mediante hisopos, varios estudios han demostrado claramente que los resultados del cultivo con estos especímenes son menos sensibles y específicos que los especímenes de tejido. Los especímenes de tejidos profundos obtenidos asépticamente generalmente sólo contienen patógenos verdaderos, mientras que los cultivos de lesiones superficiales a menudo producen una mezcla de patógenos, organismos colonizadores y contaminantes, y pierden organismos facultativos y anaerobios [278]. El curetaje (raspado de tejidos) con una cureta o bisturí de la base de una úlcera desbridada, la biopsia mediante punzón o la aspiración con aguja de secreciones purulentas, generalmente proporcionan resultados más precisos que la obtención de exudados frotando las heridas [307]. Si los exudados obtenidos con torundas son el único método disponible, deben ser tomados sólo después de desbridar y de limpiar la herida. Los especímenes de tejido blando o hueso deben enviarse al laboratorio rápidamente, en recipientes de transporte estériles adecuados.

A pesar de que la muestra más apropiada para cultivo de las úlceras de PD es la biopsia, sólo se pudieron obtener este tipo de muestras en un 38% de los casos. En el 59% de los casos, la muestra se obtuvo mediante hisopos estériles. A pesar de ser este método el menos adecuado, ya que es menos sensible y específico que las muestras de tejido [307], siempre se tomaron las muestras después de una limpieza y asepsia adecuada de las heridas para evitar la contaminación cutánea en lo posible, exprimiendo bien los tejidos y obteniendo 3 muestras distintas para poder comprobar la presencia de los mismos microorganismos en todas las muestras enviadas para análisis microbiológico.

2.3 Método

Nuestro modelo es válido y adecuado para los objetivos del estudio. Se pueden destacar varias características que justifican estas afirmaciones:

- El hecho de que todos los pacientes tuviesen que ser evaluados por un miembro del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular de un mismo centro ha permitido que los criterios de selección se aplicaran de forma homogénea. Así mismo, la evaluación de las distintas clasificaciones también se realizó por estos profesionales, con criterios uniformes, al igual que la recogida de las muestras.

- Todas las muestras microbiológicas fueron analizadas en el mismo laboratorio, evitando variaciones derivadas de estudios en distintos laboratorios o por el traslado.

- Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 1 año, lo cual nos permitió poder analizar múltiples factores con su potencial asociación con la evolución. El problema del abandono estaría minimizado dado que normalmente los pacientes no son dados de alta hasta que alcancen alguno de los siguientes resultados: curación completa, amputación menor, amputación mayor o muerte. Así mismo, por la naturaleza de la enfermedad de estos pacientes suelen tener seguimiento en consultas externas de endocrinología, cardiología, medicina interna, neumología y/o nefrología, y dado que nuestro hospital dispone de un sistema informatizado para la historia clínica del paciente se pudieron rescatar aquellos pacientes que faltaron a alguna visita de seguimiento en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

No hay muchos estudios longitudinales que establezcan la potencia de las clasificaciones de las úlceras de PD asociadas con la microbiología para predecir la evolución de las mismas. La mayoría estudian por separado los factores asociados con la evolución de las úlceras de PD, incluyendo las escalas de clasificación, mientras que otros estudios investigan solamente la microbiología. Así, el estudio de Lipsky et al. [359] pretendía desarrollar y validar una escala de riesgo para amputación de extremidades inferiores en pacientes hospitalizados por infección de PD. Los pacientes fueron seleccionados de una base de datos inter-centros, incluyéndose en el estudio pacientes con diagnóstico de DM y diagnóstico secundario de infección de piel y partes blandas. Se incluyeron 3.018 pacientes y se dividieron en 2 grupos, uno para la derivación del modelo (el 75% de los casos) y otro para la validación de la misma (el 25% de los casos). Los datos analizados correspondían a las siguientes categorías: clínica (incluyendo diagnóstico y signo vitales), laboratorio (bioquímica, hematología y microbiología) y administrativa (datos demográficos, tiempo de hospitalización y estatus al alta). En el análisis univariante, los factores asociados a amputación fueron: edad avanzada; sexo masculino; traslado de otro hospital o residencia; amputación previa; enfermedad vascular coronaria, renal o periférica; bajos niveles de albúmina sérica; valores elevados de leucocitos, tiempo de protrombina o creatinina; temperatura corporal elevada; la presencia de una úlcera en el pie; y la presencia de una infección de piel y tejidos blandos. En el análisis multivariante encontraron 11 factores independientes predictores de amputación, entre los cuales, los más altamente significativos ($P < 0.0001$) fueron la infección de piel y tejidos blandos, vasculopatía, amputación previa y recuento de leucocitos > 11.000 por mm^3 .

Las diferencias más significativas con respecto a nuestro estudio es que aunque se analiza la microbiología, mencionando que la mayor parte de los cultivos fueron polimicrobianos, no queda claro si no se incluye en el análisis univariante o no se menciona al no obtener resultados positivos y que no se analiza ninguna escala de gravedad, además de que es un estudio retrospectivo que extrae los pacientes de una base de datos.

Sun et al. [346] en otro trabajo, concluye que el grado en la clasificación de Wagner influye en los factores de riesgo para amputación de miembros inferiores. En este estudio se incluyeron 789 pacientes tratados en un centro multidisciplinario para pie diabético, de forma retrospectiva, divididos en 3 grupos: amputación mayor, amputación menor y no amputación y también agrupados de acuerdo a la clasificación de Wagner, excluyendo los casos que se incluían en las gradaciones extremas 0 y 5. Se recogieron variables demográficas, de laboratorio y factores de riesgo. Para cuantificar la asociación entre los distintos factores y el riesgo de amputación se llevó a cabo un análisis de regresión logística, obteniendo los siguientes factores como predictores de amputación: conteo de leucocitos y clasificación de Wagner. Con el ITB, la albúmina en suero y la hemoglobina relacionadas de forma negativa con la amputación. Ante estos resultados, decidieron volver a realizar el análisis multivariante estratificado según la clasificación de Wagner, obteniendo que los factores asociados con amputación fueron: en el grado 2, la leucocitosis; en el grado 3, un ITB bajo, niveles bajos de albúmina sérica, un bajo filtrado glomerular y la leucocitosis se asociaron significativamente con el riesgo de amputación; en el grado 4, los niveles bajos de hemoglobina y la leucocitosis fueron los principales factores de riesgo para la amputación.

Este estudio concuerda con el nuestro en la relación de la clasificación de Wagner con el riesgo de amputación, pero aunque separa amputaciones menores y mayores al inicio, al realizar la regresión logística las vuelve a combinar. Nosotros pensamos que son entidades diferentes, con factores de riesgo diferenciados, que siempre deberían estar separadas en el análisis.

3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

3.1 Características demográficas y de la lesión

Los datos demográficos y factores de riesgo de nuestra cohorte son similares a los de estudios epidemiológicos sobre úlceras de PD [346,360], sólo que nuestros pacientes eran ligeramente mayores con una edad media de 66 años, había un gran predominio del sexo masculino y de fumadores o ex fumadores.

La mayor parte de las úlceras eran neuropáticas o neuroisquémicas, estaban localizadas en el antepie y sólo un 36% presentaban pulsos distales. Alrededor de un tercio de los pacientes habían sufrido amputaciones previas y alrededor de un 15%, revascularizaciones previas. Estos datos concuerdan con datos de otros estudios epidemiológicos [346,360], salvo porque los pacientes incluidos en nuestro trabajo presentaban mayores casos con ausencia de pulsos distales y de úlceras neuroisquémicas por encima de úlceras neuropáticas.

3.2 Escalas de gravedad y acuerdo interobservador

La mayor parte de las úlceras de nuestros pacientes se clasificaron de moderadas a severas de acuerdo con las escalas de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS. Esto se puede justificar por el hecho de que todos los pacientes incluidos en el estudio fueron ingresados en un Servicio de Angiología y Cirugía Vascular para su adecuado tratamiento y los pacientes tratados de forma ambulatoria por presentar lesiones leves, no fueron incluidos en el estudio.

Existen muchos sistemas de clasificación para la clasificación de la ulceración del pie diabético, pocos de los cuales han sido validados. Las escalas validadas han demostrado la asociación significativa del tamaño, la profundidad y la ubicación de la úlcera y la importancia de la infección y la isquemia con la curación [345]. Una mayor importancia de la neuropatía se ha demostrado en las poblaciones de Tanzania con una menor carga de EAP que los sujetos europeos [348], lo que refleja la importancia de adaptar la elección del sistema de clasificación a la población en estudio. La elección de la escala también puede verse influenciada por el contexto para el que se necesita, desde la práctica clínica hasta la auditoría o la investigación, y en los entornos de atención primaria, secundaria o terciaria. Algunas clasificaciones ofrecen un uso fácil en el contexto clínico a través de la suma lineal de elementos dicotómicos, aunque la simplificación de los datos se asocia con la pérdida de precisión y especificidad para la predicción de resultados. Las puntuaciones más detalladas ofrecen una mayor especificidad en la predicción de los resultados, pero pueden ser más adecuadas para la auditoría y la investigación que para el uso clínico. Los sistemas detallados de clasificación ofrecen un método valioso para la comparación de datos de diferentes centros de tratamiento de úlceras de PD. Pueden utilizarse escalas simplistas en la práctica clínica y la elección del sistema de calificación debe ser determinado por la población estudiada.

En este trabajo decidimos utilizar las escalas de clasificación de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS por ser 3 clasificaciones validadas, ampliamente empleadas en nuestro entorno y de forma global, con características interesantes en cada una de ellas: la escala de Wagner es la más simple de utilizar, la escala PEDIS es la más centrada en la infección y la escala de la Universidad de Texas se beneficia de criterios objetivos para la definición de isquemia, mejorando su reproducibilidad.

El coeficiente Kappa mostró un acuerdo inter-observador moderado entre la primera evaluación y la reevaluación en las 3 escalas de clasificación evaluadas.

No hemos encontrado ningún estudio que compare el acuerdo inter-observador de estas 3 clasificaciones.

El trabajo de Santema et al. [358], establece el acuerdo inter-observador de las escalas de Wagner y de la Universidad de Texas usando 20 fotografías digitales de úlceras de PD, seleccionadas por un panel de expertos (2 cirujanos vasculares, 2 enfermeras especializadas y un médico especialista en úlceras). Estas fotografías se mostraron a médicos pertenecientes al Departamento de Cirugía del Academic Medical Center de Amsterdam, a médicos del Centro Experto en Úlceras del Medical Center Haaglander de La Haya y enfermeras especialistas en úlceras durante un congreso anual sobre úlceras. Al final los evaluadores fueron 95:

- 75 enfermeras: 63 especializadas en tratamiento de úlceras, 4 enfermeras de planta y 8 enfermeras sin especialidad involucradas en el pie DM
- 20 médicos: 9 cirujanos vasculares, 3 residentes de cirugía vascular, 5 residentes de cirugía general y 3 rehabilitadores especializados en la clínica del pie DM

El acuerdo interobservador en este estudio fue igualmente moderado, tanto en las clasificación de Wagner como en la escala de la Universidad de Texas, y tanto al valorar todos los observadores en conjunto (coeficiente Kappa de 0.415 para la escala de Wagner y =.447 para la escala de la Universidad de Texas), como al separar médicos (coeficiente Kappa de 0.404 y 0.462 respectivamente para cada clasificación) y enfermería (coeficiente Kappa de 0.423 y 0.451 respectivamente).

A pesar de que este trabajo es un estudio de corte, empleando fotografías en lugar de la valoración directa de las lesiones, con una N muy inferior a la de nuestro estudio y con observadores heterogéneos, los resultados son muy similares a los nuestros.

Los resultados de este estudio y de nuestro propio trabajo indican que los sistemas de clasificación no son tan consistentes y no deben utilizarse como una herramienta única para seleccionar opciones de en las úlceras de PD y siempre debe utilizarse en combinación con información clínica adicional.

Otro estudio reciente de Forsythe et al. [361], investigó el acuerdo interobservador de las clasificaciones PEDIS, Universidad de Texas y SINBAD. Se trata de un estudio prospectivo, realizando en un solo centro, en el cual se evaluaron 51 úlceras en 37 pacientes por 12 profesionales:

- Cirujanos vasculares: 2 especialistas y 2 residentes
- 4 podólogos especializados en diabetes
- Especialistas en diabetología: 3 facultativos y 1 residente

Las úlceras fueron evaluadas al menos por un profesional de cada especialidad, pero en muchos casos por más de uno.

Se analizó la confiabilidad de las observaciones únicas, siendo esta moderada para las 3 escalas, pero al analizar el acuerdo-interobservador de las observaciones múltiples, el estadístico Kappa mostró un acuerdo casi perfecto en las 3 clasificaciones.

Los autores concluyen que al evaluar a los pacientes con úlceras de PD utilizando sistemas de clasificación, la confiabilidad de observador único es deficiente. Esto puede reflejar que tales sistemas de clasificación, aunque hayan sido validados, pueden no ser tan útiles en el contexto clínico (por ejemplo, cuando un clínico evalúa a un paciente aislado o utiliza la puntuación para hacer referencia a otra especialidad). Sin embargo, la fiabilidad de las calificaciones promedio de los observadores múltiples fue casi perfecta, lo que puede justificar el uso de sistemas de clasificación para fines de investigación o auditoría y pueden justificar su uso para realizar comparaciones entre centros.

Estos resultados arrojan la duda de que si en nuestro estudio hubiésemos realizado evaluaciones por más de 2 observadores se hubiesen modificado los resultados, pero las conclusiones con respecto al uso en la clínica de estas clasificaciones no se modifica.

3.3 Microbiología

Alrededor de la mitad de la cohorte tenía una infección monomicrobiana, con *Staphylococcus aureus* como patógeno más frecuente, seguido por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*.

Existen diversos estudios sobre la microbiología de las úlceras, pero los resultados son a menudo variados y contradictorios. En la mayoría de los estudios, el patógeno más frecuente es *Staphylococcus aureus*, pero el porcentaje de cepas de SARM es diferente en todas las investigaciones.

Así, en el estudio de Martínez-Gómez et al. [267] se investigó de forma prospectiva la microbiología de 84 úlceras pertenecientes a 62 sujetos diabéticos. El 59% de los casos presentaban una infección monomicrobiana. El patógeno más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus*, en un 33% de los casos, siendo SARM en un 38% de los casos de *Staph. aureus*.

En el estudio epidemiológico sobre la microbiota de las úlceras de PD en Portugal de Mendes et al. [362], encontraron también que el patógeno más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus*, en un 51% de los casos. En este caso el aislamiento de SARM fue mucho menos frecuente, encontrándose solamente en el 24.5% de los casos de *Staphylococcus aureus*.

En el estudio que llevaron a cabo sobre la microbiología de las infecciones de PD en Kuwait Al Benwan et al. [363], el patógeno más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus*, aunque esta vez solamente fue en el 18.5% de los casos, seguido de cerca en frecuencia por *Pseudomonas aeruginosa* (17.4%). En este estudio, el porcentaje de SARM es muy elevado, llegando 71% de los *Staphylococcus aureus*. En nuestro trabajo, encontramos resultados intermedios con respecto a los estudios previamente comentados: *Staphylococcus aureus* fue el patógeno más frecuente (76 pacientes, 30%); siendo SARM en el 26% de los casos de infección por *Staphylococcus aureus* (20/76).

En un estudio realizado en la India, realizado por Shanmugan et al. [363] el patógeno más frecuentemente aislado fue *Pseudomonas spp*, dejando en este caso a *Staphylococcus aureus* en tercer lugar de frecuencia tras *Escherichia coli*. Sólo se pueden realizar especulaciones sobre este hallazgo de mayor frecuencia de cepas de *Pseudomonas* en este estudio, al igual que en el estudio previamente comentado de Al Benwan et al. realizado en Kuwait, pero puede pensarse en la influencia de un clima templado y húmedo, que propicie la sudoración del pie, especialmente con el uso de calzado inadecuado y las malas condiciones higiénicas.

El segundo y el tercer patógeno más frecuente es también diferente en las diferentes investigaciones. Fueron *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *Enterococcus spp.* (9%) en el estudio de Martínez-Gómez [267], *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Staphylococcus epidermidis* en el estudio de Mendes [362], *Pseudomonas aeruginosa* (17.4%) y anaerobios (15.3%) en el trabajo de Al Benwan [363] y *Escherichia coli* (14.6%) y *Staphylococcus aureus* (13.3%) en la investigación de Shanmugam [364].

Estas discrepancias pueden deberse a las diferencias entre los microorganismos causantes que ocurren dependiendo del tiempo, las variaciones geográficas y la gravedad de la infección. Es por eso que consideramos de suma importancia estudiar la microbiología de cada región constantemente para usarla como guía para la terapia antibiótica empírica. Las guías de práctica clínica [278,279,307] recomiendan unas pautas antibióticas atendiendo a la gravedad de la infección, así, un documento de consenso para el tratamiento de las úlceras diabéticas español [279] recomienda:

- Amoxicilina/ clavulánico para infecciones leves
- Ertapenem +/- daptomicina o linezolid o vancomicina en las infecciones moderadas-graves
- Carbapenem antipseudomónico o piperacilina/tazobactam + daptomicina o linezolid o vancomicina en las infecciones graves

Sin embargo, nosotros creemos que debe investigarse la microbiología de cada región para poder establecer la pauta antibiótica empírica más adecuada, tras demostrar que la microbiota de las úlceras de PD no es homogénea ni constante en diferentes zonas geográficas.

En nuestra cohorte, una combinación de vancomicina y carbapenem resultaría en la cobertura de la mayoría de los patógenos involucrados en las infecciones de PD, pero decidimos usar una combinación de levofloxacino más clindamicina para infecciones de leve a moderada, ya que cubría los patógenos más frecuentemente aislados y podría ser administrada bien por vía intravenosa o por vía oral, lo que permite un manejo más sencillo (por lo que también podría ser utilizado para los pacientes tratados de forma ambulatoria) reservando la combinación de vancomicina y de un carbapenem para infecciones graves, donde se desea asegurar de que los antibióticos no dejan ningún posible patógeno sin cubrir.

3.4 Evolución clínica

El 75% de los pacientes de nuestra cohorte precisaron una amputación menor y el 10%, una amputación mayor (por encima o por debajo de la rodilla).

En un trabajo publicado por Benkhadoura et al. [271], en el cual se recogía el perfil clínico y el tratamiento quirúrgico de 542 pacientes ingresados por úlceras de PD, se produjeron amputaciones menores en un 24% de los pacientes y mayores en un 10% de los mismos. Llama la atención al compararlo con nuestro estudio, que a pesar de presentar una tasa similar de amputaciones mayores, la tasa de amputaciones menores es mucho mayor en nuestro caso. En dicho trabajo también se recoge la gravedad de las lesiones con respecto a la escala de Wagner: grado I 23%, grado II 25%, grado III 31%, grado IV 17%, grado V 4%. La mayoría de nuestros pacientes tenían heridas moderadas a severas según las clasificaciones de Wagner, University of Texas y PEDIS, lo cual puede ser la razón por la que tuvimos una mayor tasa de amputaciones menores en comparación con este estudio.

Saltoglu et al. [365] llevaron a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo en Turquía, en el cual se incluyeron 455 pacientes con úlceras de PD que fueron seguidos de forma ambulatoria o ingresados (75%). En este estudio se produjeron amputaciones menores en un 18% de los pacientes y mayores en un 10%. Igual que en el estudio anterior, la tasa de amputaciones menores es sustancialmente superior a la producida en nuestro trabajo, sin embargo cabe destacar que el 25% de los pacientes no precisaron ingreso para el tratamiento de sus lesiones. En esta investigación también se recogió la gravedad de las lesiones con respecto a la clasificación de PEDIS: grado 2. 30%, grado 3. 58% y grado 4. 10% y al igual que en el anterior trabajo comentado, las lesiones presentaban menor severidad que en nuestro trabajo.

El trabajo de van Battum et al. [366] se investigó esta diferencia en tasas de amputación menor en Europa, empleando el estudio Eurodiale [210]. El estudio Eurodiale incluyó 1232 pacientes con úlceras de PD tratados en 14 centros europeos, los cuales fueron seguidos hasta la curación del pie, amputación mayor, éxitos o durante 1 año. Se analizaron diversos potenciales determinantes de amputación menor: edad, sexo, duración de la DM, características específicas de la úlcera (tamaño, profundidad, localización, edema, infección, perfusión y revascularización) y comorbilidades. Dentro del seguimiento de 1 año, 194 (18%) pacientes sufrieron una amputación menor. La tasa de curación para la población total estudiada fue del 76,9%; las tasas de curación no difirieron entre los pacientes que se sometieron en comparación con los que no sufrieron una amputación menor (74,7% versus 77,4%, respectivamente, $P = 0,425$). Las tasas de amputación mayor (4,6%) fueron ligeramente mayores en los pacientes que tuvieron una amputación menor previa en comparación con los que no sufrieron una amputación menor (7,2 frente a 4,0%, respectivamente, $P = 0,054$). Se llevó a cabo un algoritmo para calcular la severidad de las úlceras en base a los factores asociados con este desenlace. Las tasas de amputación

menor se diferenciaron claramente entre los centros de estudio, oscilando entre 2,4% y 34%. De la misma manera, las puntuaciones de severidad de las úlceras de los pacientes en base al algoritmo desarrollado variaban entre los centros, entre 9,5% y 23,6%, existiendo una fuerte correlación ($r = 75$, $R^2 = 0,57$) entre las puntuaciones medias de la gravedad de las úlceras de los pacientes y las respectivas tasas de amputación. Se concluye por tanto, que gran parte de las variaciones en las tasas de amputaciones menores ocurridas entre centros pueden ser explicadas por la diferente severidad de las úlceras de los pacientes en su presentación.

La población de pacientes con diabetes que presentan una ulceración del pie es heterogénea. La complejidad del PD requiere un conocimiento profundo de la fisiopatología subyacente y un enfoque multifactorial [367]. La EAP se considera la limitación más importante para la curación de las úlceras del PD isquémico o neuroisquémico [278,279,307]. A pesar de que este estudio no está centrado en el papel de la isquemia en el PD, al estar basado en un entorno de la práctica clínica habitual, se han recogido algunos datos al respecto. En 53 pacientes se realizó una revascularización, cinco de las cuales fallaron, lo que requirió una amputación mayor.

3.5 Relación entre microbiología y escalas de gravedad

En el presente estudio no conseguimos demostrar una asociación entre ningún microorganismo concreto y mayor severidad de ninguna de las 3 escalas estudiadas.

Un estudio llevado a cabo en la India en 1998 [368] en el que se investigaron los microorganismos asociados a los distintos grados de severidad en la escala de Wagner, se encontró que entre un total de 775 aislamientos bacterianos, el 71,09% eran aerobios, mientras que el 28,91% eran patógenos anaerobios. Los organismos gram-positivos como *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* formaron casi el 50% de los aislamientos bacterianos en los dos primeros grados y se redujeron a menos de un cuarto del total de organismos en los dos últimos grados. Este hecho asociaba un aumento significativo de los organismos gram-negativos y anaerobios en los dos últimos grados. No hemos encontrado ningún artículo más reciente con el que comparar estos resultados, que sugieren una asociación entre los bacilos gram-negativos y mayor gravedad en la escala de Wagner.

3.6 Factores asociados con amputación menor

En la mayor parte de los estudios sobre la evolución de pie diabético, no se diferencia entre amputación mayor y menor en el análisis de los factores contribuyentes a este desenlace. Nosotros decidimos separar la amputación menor y mayor en nuestra investigación porque hay una gran diferencia en la calidad de vida, ya que una amputación menor preserva el estado ambulatorio preoperatorio de los pacientes y una amputación mayor requeriría la adaptación de una prótesis y fisioterapia para recuperar el estado ambulatorio, lo cual no es posible en numerosos casos. Además de esto, una amputación mayor lleva asociada una mayor mortalidad.

En un trabajo sobre mortalidad hospitalaria ocurrida en los 30 primeros días tras amputaciones por encima y por debajo de la rodilla, Feinglass et al. [369] registraron una mortalidad del 6.3% entre 1909 pacientes tras una amputación infracondílea y del 13.3% entre 2152 pacientes tras una amputación supracondílea. Una revisión sistemática de la literatura publicada en 2016 por Thorud et al. [370], reporta una mortalidad a los 5 años entre el 52% y el 80% en pacientes con una amputación mayor. En la serie de Pollard et al. [371], la mortalidad postoperatoria a los 30 días de las amputaciones menores fue del 1.98%.

En el presente trabajo, hemos comprobado que las 3 escalas de severidad se asocian con mayores tasas de amputación menor, lo cual confirma el resultado de numerosos trabajos previos. En un trabajo publicado por Gul et al. [372], en el que se incluyeron 200 pacientes con úlceras de pie diabético, demostraron que los pacientes presentaban una probabilidad 46 veces mayor de sufrir una amputación si se clasificaban en los grados 4 o 5 de Wagner en comparación con el grado 1. Al analizar la clasificación e la Universidad de Texas, en comparación con el grado 1, los pacientes presentaban 3 veces más riesgo de amputación en el grado 2 y 9 veces más riesgo en el grado 3. A pesar de que en la metodología de este trabajo indican que diferencian amputación mayor y menor, esto no queda claro en el análisis.

Monteiro-Soares et al. [373] publicaron un trabajo cuyo objetivo fue validar y comparar los sistemas de clasificación de úlceras de PD existentes en base al riesgo de amputación de extremidad inferior consecuente. Para ello realizaron un estudio de cohortes prospectivo en el cual incluyeron 293 pacientes tratados por úlceras de PD en una clínica especializada de forma ambulatoria. Entre todas las escalas de clasificación analizadas, se incluyó la clasificación de Wagner y se demostró su asociación con el riesgo de

amputación (de nuevo, en este estudio tampoco se analizó el riesgo de amputación menor por separado).

En el estudio de Parisi et al. [374] se comparan tres sistemas de clasificación de úlcera de PD como predictores del resultado: los sistemas de Wagner, la Universidad de Texas y el S(AD)SAD. Se recogieron de forma prospectiva 105 pacientes tratados por úlceras de PD en una clínica especializada en Brasil y posteriormente fueron seguidos durante 6 meses. Un 12.2% de la cohorte sufrió una amputación menor sin presentar ninguna amputación mayor. Se demostró una menor probabilidad de curación de las úlceras asociada con una mayor gravedad en las 3 escalas estudiadas.

Al analizar el resto de factores de riesgo y específicos de las úlceras de la cohorte, el sexo masculino, la localización de la úlcera en el antepie y la presencia de osteomielitis se asociaron con mayores tasas de amputación menor.

Cuando se decide realizar una amputación menor, se tiene en cuenta la presencia de osteítis, el estatus vascular y la gravedad de la infección en combinación. Una vez que se ha realizado el diagnóstico de osteomielitis y la decisión de tratar, actualmente no existe una opinión consensuada basada en la evidencia sobre la mejor manera de manejar la osteomielitis en el pie diabético. En términos generales, el enfoque es conservador o quirúrgico. Recientemente, se ha propugnado un enfoque principalmente médico, con la idea de que los tratamientos antibióticos y adyuvantes apropiados pueden evitar la necesidad de cirugía [337-341]. El tratamiento médico no está exento de problemas. La duración media de la terapia con antibióticos en algunas series [375] fue de 61 días, mientras que otros han sugerido que el tratamiento durante 6 meses es requerido en hasta el 50% de los casos [376]. Tales cursos prolongados de antibióticos potencian los efectos secundarios, desalientan el cumplimiento y fomentan el desarrollo de organismos resistentes a los fármacos. Hay poca evidencia que respalde el caso de una intervención

quirúrgica temprana, pero tampoco hay datos comparativos robustos para concluir que hay una diferencia significativa en el resultado después de una intervención quirúrgica o conservadora [377]. En nuestra experiencia el tratamiento conservador no evita la necesidad de una amputación menor a largo plazo o incluso podría poner al paciente en riesgo de una amputación mayor, por lo tanto nuestra tendencia es a tratar las osteomielitis de forma quirúrgica, lo cual es otra explicación para nuestras altas tasas de amputación menor.

El estudio previamente comentado de van Battum et al. [366] evaluó los factores asociados con amputación menor para elaborar su algoritmo de gravedad, entre los cuales se encontraba, al igual que en nuestro trabajo, el sexo masculino. Este hecho se ha corroborado en otros diversos estudios [378,379].

La presencia de osteomielitis también es un factor asociado a amputación menor frecuentemente encontrado en otros estudios [373,380].

Tras analizar las amputaciones menores en el seguimiento, los mismos factores se asocian con este deslace, es decir, la gravedad de las lesiones representada a través de las escalas de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS, el sexo masculino, la localización de las lesiones en el antepie y la presencia de osteomielitis. Aunque la infección consiga controlarse mediante el tratamiento antibiótico y/o desbridamiento, el hecho de que una úlcera fuese clasificada como grave en el ingreso sigue confiriendo riesgo de amputación menor a largo plazo.

Del mismo modo, el haber tenido un diagnóstico de osteomielitis, a pesar de haber conseguido evitar una amputación menor en el momento agudo, sigue confiriendo riesgo de amputación menor a largo plazo en nuestro estudio.

3.7 Factores predictores de amputación menor

En el análisis multivariante, la localización de la úlcera en el antepie y la presencia de osteomielitis fueron factores predictores de amputación menor, tanto durante el ingreso como en el seguimiento. Los pacientes que presentan úlceras en el antepie, con afectación de tejidos blandos y con posible osteomielitis en falanges o cabezas de metatarsianos son óptimamente tratados con una amputación menor, que permite atajar la infección y reducir el potencial riesgo de amputación mayor.

En nuestro estudio, a diferencia de otros trabajos [372-374], las escalas de gravedad de las úlceras de pie DM no resultaron ser factores predictores de amputación menor.

Al igual que los resultados de acuerdo inter-observador indican que las escalas no deben ser usadas como herramientas únicas para la toma de decisiones con respecto a las úlceras de PD, son útiles para indicar qué úlceras van a precisar un tratamiento más intenso por su gravedad, pero no llegan a predecir el riesgo de amputación menor.

3.8 Factores asociados con amputación mayor

Aunque a menudo se considera como un fracaso del tratamiento, la amputación mayor debe considerarse reconstructiva, cuando sea posible, y una opción de tratamiento definitiva. La convergencia de varios factores importantes, incluyendo el aumento de la esperanza de vida de la población y las epidemias de DM y la EAP, sugiere que las amputaciones seguirán siendo un problema importante para los pacientes y cirujanos.

El objetivo de la amputación es eliminar todo tejido infectado, gangrenado e isquémico y proporcionar al paciente la extremidad funcional lo más larga posible. La prevención de amputaciones repetidas y la previsión de curación sin complicaciones de las heridas quirúrgicas son cruciales para la recuperación óptima del paciente y la mejor rehabilitación o paliación funcional [381].

En nuestro estudio, las infecciones por bacilos gram-negativos y concretamente, la infección por *Escherichia coli* asociaron mayores tasas de amputación mayor. Un hecho similar se encontró en el estudio previamente comentado de Saltoglu et al. [365], en el cual se encontraron altas tasas de bacilos gram negativos en los pacientes amputados, específicamente *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las tasas de pérdida de extremidad fueron similares en los pacientes en que se aislaron organismos productores de BLEE, en comparación con los pacientes que no presentaban microorganismos con resistencias a antibióticos.

Estos resultados contrastan con los encontrados en el estudio de Nather et al. [382]. Este trabajo prospectivo recogió 202 pacientes tratados por un equipo multidisciplinario para el tratamiento de problemas de PD con el objetivo de evaluar la epidemiología de las úlceras de PD y los factores predictores de amputación mayor. Todas las úlceras se clasificaron de acuerdo a la escala de Wagner, encontrándose todas entre los grados 1 y 3, sin que se incluyera en el estudio ningún paciente en los grados 4 o 5. El 27% de los pacientes sufrió una amputación mayor. Entre los factores asociados con mayores tasas de amputación mayor, al analizar la microbiología, encontraron que *Staphylococcus aureus* y SARM eran predictores de amputación mayor, en contraste con lo encontrado en nuestro estudio.

En nuestro trabajo, los niveles elevados de PCR y de leucocitos se asociaron de forma significativa con amputación mayor, los cuales pueden interpretarse como marcadores de infección severa. Además, la localización de las úlceras en el medio o retropie, también asociaron mayores tasas de amputación mayor. Todas estas variables nos indican que se trataban de infecciones severas, con afectación de biomarcadores de infección sistémica y con úlceras localizadas en zonas atípicas para el PD, que suele localizar las lesiones en los dedos, más que en la zona posterior del pie, que también es indicativo de infecciones avanzadas con gran afectación de tejidos blandos.

En el trabajo de Lipsky et al. [383] se investigaron los factores específicos asociados a amputaciones de extremidades inferiores (aunque sin diferenciar entre amputaciones menores y amputaciones mayores) por úlceras de PD, desarrollando una escala de puntuación de riesgo de amputación. Se recogieron más de 3000 pacientes incluidos en una base de datos de más de 96 centros hospitalarios, que fueron diagnosticados de DM con úlceras en los pies, recogiendo datos demográficos, analíticos y factores de riesgo. Entre los factores asociados a amputación, se incluía la presencia de úlceras infectadas y el conteo de leucocitos $> 11.00 \times 1000/\text{mm}^3$.

Al incluir en el análisis las amputaciones mayores realizadas durante todo el seguimiento, los niveles elevados de PCR y leucocitos y la localización de las lesiones en el medio y retropie se seguían asociando de forma significativa con mayores tasas de este desenlace. Una infección controlada, puede volver a reproducirse en un paciente diabético con úlceras aún sin cicatrizar, y poner en riesgo la viabilidad del miembro, especialmente en pacientes con edad avanzada y enfermedad arterial periférica. La edad avanzada, la enfermedad cerebrovascular, la ausencia de pulsos distales la presencia de revascularizaciones previas y el ITB < 0.26 , estos 3 últimos factores como indicadores de

enfermedad arterial periférica, también eran factores asociados con mayores tasas de amputación mayor en el seguimiento.

En el trabajo previamente comentado de Lipsky et al. [383] otros factores asociados con mayores tasas de amputación fueron la edad avanzada y la historia de enfermedad arterial periférica. Este trabajo incluía un número elevado de pacientes, con distinto tiempo de evolución de las lesiones y diferentes severidades, que asociaron diversos factores con amputación mayor, pero con la infección y la presencia de enfermedad arterial periférica como predictores más potentes de amputación.

A pesar de que el ITB es menos fiable en pacientes diabéticos [384], si se interpreta con cuidado todavía es un fuerte indicador de la EAP. Este resultado demuestra la gran importancia de la EAP en la evolución de las úlceras de PD, al igual que el trabajo de Campbell et al. [385], en el que se siguieron a largo plazo pacientes con cirugía local en los pie por úlceras de PD. A largo plazo, el 52% de los pacientes con EAP precisaron una amputación mayor, en comparación con solo el 18% de los pacientes que no presentaban EAP.

En base a estos resultados, pensamos que estos pacientes deben ser examinados por un cirujano vascular en un equipo multidisciplinario, con la intención de que se traten todas las comorbilidades así como la úlcera y la posible isquemia para mejorar el pronóstico de los pacientes. Esto se ha respaldado con los resultados de diversos estudios, entre ellos el trabajo de Hedetoft et al. [386], en el cual se compararon las amputaciones producidas en pacientes con úlceras por PD seguidos en un entorno multidisciplinario en comparación con pacientes que sólo se seguían por una unidad de traumatología. Se encontró que los pacientes que no fueron seguidos por un equipo multidisciplinario presentaron una tasa de amputación que duplicaba la de los pacientes seguidos por el

equipo multidisciplinar. Además, casi todos los pacientes que sufrieron una amputación mayor presentaban EAP severa en ambos grupos.

El estudio de Rogers et al. [387] introdujo el concepto de “toe and flow”, según el cual la vía más común que conduce a la amputación en una persona con diabetes comienza con una simple úlcera neuropática del pie, frecuentemente complicada por la infección y la isquemia debida a la EAP. El equipo de atención ideal debe incluir especialistas con experiencia en estas disciplinas para ser más eficaces. El podólogo y el cirujano vascular son especialmente adecuados para asociarse clínicamente en el establecimiento de programas integrales dirigidos a prevenir la pérdida de extremidades. Esto podría conducir a reducciones en las amputaciones mayores y las complicaciones del pie con la colaboración multidisciplinaria.

3.9 Factores predictores de amputación mayor

En el análisis multivariante, el único predictor de amputación mayor fue la localización de la úlcera en el medio y retropie. Estas úlceras representan infecciones avanzadas, con afectación de partes blandas en zonas atípicas y que cuando presentan osteomielitis, indican extremidades con muy mal pronóstico. La escala WifI [388], desarrollada por la Society for Vascular Surgery para clasificar el riesgo en miembros con isquemia crítica en base a lesiones (Wound), isquemia (Ischemia) e infección (foot Infection), describe las lesiones que afectan al mediopie o al talón, como lesiones con pérdida de tejidos extensa, con extremidades sólo salvables con reconstrucciones complejas o no tradicionales del pie, cobertura con flaps y manejo complejo de las úlceras por dejectos de tejido amplios.

Los niveles de PCR >10.94 mg/dl presetaron tendencia a la significación ($P = 0.054$), remarcando la importancia de la infección en el momento agudo como marcador de mal pronóstico de la viabilidad del miembro.

En el seguimiento, los marcadores de infección no determinaron la amputación mayor, y esta vez fueron los marcadores de la isquemia, con un ITB < 0.26 , el que resultó ser un predictor de amputación mayor en el análisis multivariante. A largo plazo, la infección está bajo control y ya no determina la amputación, por lo que ahora el principal riesgo de amputación es la presencia de isquemia. Como se ha comentado previamente, la presencia de isquemia siempre debe ser investigada de forma intensiva en los pacientes diabéticos con úlceras en sus pies, ya que se trata de un factor que va a determinar la buena o mala evolución de las úlceras a largo plazo y podrían evitarse muchas amputación mayores mediante la realización de una revascularización a tiempo.

3.10 Factores asociados con estancia prolongada

Las úlceras de PD se relacionan con estancias prolongadas, aumento de los costes del tratamiento y empeoramiento de la calidad de vida [389,390]. La estancia media de los pacientes incluidos en el presente trabajo fue de 19 días con una DE de 15 días y los factores asociados con estancias prolongadas fueron la leucocitosis y la elevación de la PCR, representando infecciones severas y la ausencia de pulsos distales, como indicativo de EAP.

En el estudio de Tabur et al. [391] se investigaron los predictores de amputación y estancia prolongada en pacientes diabéticos con úlceras agudas en los pies. Para ello se realizó un estudio prospectivo en el que se enrolaron 55 pacientes ingresados por infecciones de pie diabético, clasificando las lesiones de acuerdo a las clasificaciones de la IDSA y de Wagner. Se recogieron datos demográficos, factores de riesgo y datos analíticos. Diez pacientes sufrieron una amputación de miembro inferior, demostrando que los pacientes que presentaron este desenlace presentaban lesiones más graves de acuerdo con la clasificación de Wagner e infecciones más severas. La estancia media fue de 16 días con una DE de 7.7 días, pero al diferenciar por grupos de pacientes que sufrieron o no una amputación, se vio que los pacientes con una amputación presentaron una estancia media prolongada de 24 días, frente a los 14 días de estancia media que presentaron los pacientes que no tuvieron una amputación. En el análisis de correlación, la severidad de la infección y la elevación de leucocitos y PCR se asociaron de forma significativa con estancias más prolongadas, al igual que los grados avanzados de la clasificación de Wagner.

En nuestro trabajo también asociaron estancias más prolongadas los pacientes que presentaron amputaciones frente a los que tuvieron un tratamiento conservador (estancia de 13 días de media), siendo a su vez estancias más prolongadas entre los pacientes que precisaron amputaciones mayores (26 días de estancia media) que entre los pacientes con amputaciones menores (20 días), lo cual refleja, que las lesiones más graves, con infecciones más severas y/o isquemia, que acaban precisando amputación, también asocian estancias más prolongadas, aumentando los costes.

En el estudio de Driver et al. [392] se realizó un análisis de los factores relacionados con los costes de las úlceras de PD. Para ello se revisaron diversos estudios económicos sobre el PD en los que se constató que las estancias prolongadas suponen una parte importante del coste del tratamiento de las úlceras del PD. Se objetivó que las lesiones con mayor gravedad, de acuerdo con la escala de Wagner y con isquemia arterial de miembros inferiores, no solo asociaban mayores tasas de amputación, sino que asociaban mayor gasto debido a mayores tasas de hospitalización con estancias más prolongadas.

El trabajo de Kim et al. [393] también estudió los factores relacionados con la estancia hospitalaria y la mortalidad en los pacientes con úlceras de PD. Para ello realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 79 pacientes ingresados por úlceras de PD, clasificadas de acuerdo con la escala de Wagner, incluyendo solo aquellos pacientes con úlceras grado 3 en adelante. Se recogieron datos demográficos, factores de riesgo y datos analíticos. La estancia media fue de 37.8 días (DE 30.5). En el análisis de regresión lineal múltiple, encontraron que los factores que afectaron de forma independiente la estancia hospitalaria fueron el índice de masa corporal, la presencia de enfermedad vascular, evidenciada por enfermedad arterial coronaria o enfermedad cerebrovascular, los niveles elevados de HbA1c y la velocidad de sedimentación de los eritrocitos, representando una reacción inflamatoria derivada de la infección.

Los resultados de estos estudios concuerdan con los hallados en nuestro trabajo e indican que las lesiones con infecciones más severas y con isquemia, asocian estancias hospitalarias más prolongadas. Estos pacientes van a precisar probablemente mayor número de cirugías, ya sea de drenaje o amputación (ya sea menor o mayor), para tratar de controlar la infección, además de cirugías de revascularización, ya sea mediante cirugía abierta de by-pass o endovascular, para intentar mejorar la perfusión del miembro para que puedan curar las úlceras.

3.11 Factores predictores de estancia prolongada

En el análisis multivariante, el único predictor de estancia prolongada fue la ausencia de pulsos distales, que puede interpretarse como una representación de la EAP. Las úlceras de PD en pacientes con una EAP presentan una evolución desfavorable, mientras que no se diagnostique la isquemia a tiempo y se pueda realizar una revascularización, por lo que van a precisar estancias más prolongadas hasta conseguir la curación, con mayor necesidad de cirugías.

Una estancia prolongada aumenta de forma importante el gasto de todo el proceso, por lo tanto es crucial la presencia de cirujanos vasculares en los equipos de atención a los pacientes con úlceras de PD, como se mencionó previamente, para intentar conseguir una reducción en el número de amputaciones mayores, pero también para intentar reducir gastos asociados con las estancias prolongadas.

3.12 Factores asociados con mortalidad

Existen fuertes evidencias epidemiológicas de incremento de la mortalidad en asociación con las úlceras de PD. En comparación con los pacientes diabéticos sin úlceras, la mortalidad de los pacientes con úlceras de PD es mayor del doble, independientemente de la edad, el tipo y la duración de la DM, el tratamiento de la DM, la concentración de HbA_{1c}, la historia de amputación de las extremidades inferiores y el tabaquismo [394].

En nuestro trabajo fallecieron 7 pacientes (3%) durante la hospitalización, 5 por enfermedad cardíaca, 1 por sangrado digestivo y 1 por sepsis. Los factores asociados de forma significativa con la mortalidad fueron el sexo femenino, la edad avanzada, la cardiopatía, la ausencia de pulsos distales y la leucocitosis.

En el trabajo previamente comentado de Kim et al. [393] también se estudió la mortalidad en los pacientes con úlceras de PD. Durante el período de seguimiento, 10 pacientes (12,7%) fallecieron. La causa de las muertes fueron neumonía en tres pacientes, accidente cerebro vascular en dos, insuficiencia cardíaca en dos, enfermedad coronaria en uno, sepsis en uno y cáncer de pulmón en uno. Mediante regresión de Cox demostraron que la edad avanzada y los niveles elevados de urea, indicando patología renal, eran factores independientes de riesgo para mortalidad.

El estudio de Hambleton et al. [395] investigó la mortalidad de los pacientes diabéticos con amputaciones (mayores y menores) por úlceras de PD en un estudio de casos y controles, siendo los controles pacientes diabéticos sin amputaciones, con seguimiento a 5 años. Se produjeron 145 muertes, 112 en pacientes con amputaciones y 33 entre los controles. La mortalidad en los pacientes con amputaciones mayores fue el doble que en los pacientes con amputaciones menores y 7 veces mayor que en los controles. Las causas principales de mortalidad tanto en los casos como en los controles, fueron sepsis, enfermedad cardíaca, ictus, neumonía y enfermedad renal.

La causa fundamental de muerte en nuestra cohorte y en los estudios comentados fue la enfermedad cardíaca, cuyos factores contribuyentes son ampliamente conocidos: DM, edad avanzada, arteriosclerosis, que puede manifestarse mediante EAP, enfermedad coronaria o patología cerebrovascular. Por lo tanto, es lógico pensar que estos factores estén asociados con la mortalidad en los pacientes con úlceras de PD.

Otra causa importante de éxitus en estos pacientes es la infección. Los pacientes que ingresan con una infección avanzada en el pie, con sepsis sistémica, tiene un elevado riesgo de muerte a pesar de un tratamiento agresivo temprano.

El estudio de Moulik et al. [396] examinó la evolución de los pacientes con úlceras de PD con respecto a amputaciones y mortalidad. Se reclutaron 185 pacientes con úlceras de PD de reciente diagnóstico atendidos en una clínica de PD. Se clasificaron las úlceras en neuropáticas, neuroisquémicas e isquémicas y se recogieron los datos de evolución durante un periodo de seguimiento medio de 28 meses. En este periodo fallecieron 52 pacientes, la mayoría por enfermedad cardíaca y cerebrovascular, seguido por neumonía, enfisema, neoplasia, septicemia y fallo renal. En el análisis multivariante, solo la edad predijo la mortalidad en este estudio.

3.13 Factores predictores de mortalidad

En el análisis multivariante, los predictores de muerte fueron el sexo femenino, la cardiopatía y la leucocitosis.

De los 7 éxitos que se produjeron en nuestro estudio, 5 fueron en mujeres, sin embargo no hemos encontrado datos en la bibliografía que asocien el sexo con la mortalidad en los pacientes con úlceras de PD.

La cardiopatía es la principal causa de mortalidad en estos pacientes, que además de DM, suelen asociar otros factores de riesgo típicos de la arteriosclerosis, como son los HTA, tabaquismo y edad avanzada. Esto destaca la importancia de un buen tratamiento médico para estos pacientes, con una atención integral dirigida a un buen control de todos los factores de riesgo.

Aunque sea en menor medida, la infección también condiciona el pronóstico vital de estos pacientes, al igual que también condiciona la viabilidad del miembro. El PD se asocia con una mayor duración de la DM con mayor probabilidad de enfermedad multisistémica y micro y macroangiopatía y las consecuencias de la ulceración en el corto plazo puede incluir la sepsis [397], por eso es fundamental el tratamiento antibiótico temprano y el drenaje quirúrgico del foco de infección.

CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto concluimos lo siguiente:

1. Las escalas de Wagner, Universidad de Texas y PEDIS son herramientas validadas para la clasificación de las úlceras de pie diabético, pero no son fiables cuando se evalúan por varios observadores, al presentar un acuerdo inter-observador moderado.
2. El patógeno más frecuentemente aislado en las úlceras de nuestra cohorte fue *Staphylococcus aureus*, pero esto puede variar según la localización geográfica, el tiempo y la gravedad de las lesiones. Es por eso que consideramos de suma importancia estudiar la microbiología de cada región constantemente para usarla como guía para la terapia antibiótica empírica.
3. En nuestra cohorte, el tratamiento empírico con una combinación de vancomicina y carbapenem resultaría en la cobertura de la mayoría de los patógenos involucrados en las infecciones de PD.
4. Los factores predictores de amputación menor son la localización de la úlcera en el antepie y la presencia de osteomielitis. Estos factores siguen prediciendo este desenlace en el seguimiento.

5. El factor predictor de amputación mayor es la localización de la úlcera en el medio y retropié. En el seguimiento el ITB < 0.26 es el predictor de amputación mayor.
6. La ausencia de pulsos distales es predictora de estancias hospitalarias prolongadas en los pacientes con úlceras de PD.
7. Los factores predictores de mortalidad en estos pacientes son el sexo femenino, la cardiopatía y el recuento de leucocitos $\geq 15.00 \times 1000/\text{mm}^3$.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 16^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2005.
2. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
4. World diabetes atlas, Brussels, 2011, International Diabetes Federation.
5. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-1046.
6. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):287-294.
7. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA*. 2014;312(12):1218-1226.
8. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. *Ann Intern Med*. 2014;160(8):517-525.
9. Menke A, Orchard TJ, Imperatore G, Bullard KM, Mayer-Davis, Cowie CC. The prevalence of type 1 diabetes in the United States. *Epidemiology*. 2013;24(5):773-774.
10. Soriano Perera P, de Pablos Velasco PL. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(Supl 3):2-7.

11. Gil Montalbán E, Zorrillas Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. *Gac Sanit.* 2010;24(3):233–240.
12. Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a metaanalysis. *Vasc Med.* 1999;4:67-75.
13. Muller WA. Diabetes mellitus-Long time survival. *J Insur Med.* 1998; 30:17-27.
14. Regidor E. Evolución de la mortalidad por las principales enfermedades crónicas en España. *Med Clin (Barc).* 1992;99:725-8.
15. Orozco D, Gil V, Picó JA, Tobías J, Quirce F, Merino J. Mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis comparativo entre las provincias españolas en el período 1981-1986. *Aten Primaria.* 1995;15:349-56.
16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S13–S22.
17. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, et al. New onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:474–479.
18. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics.* 2014;133:e938-e45.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.

20. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
21. Schneider H, Shaw J, Zimmet P. Guidelines for the detection of diabetes mellitus--diagnostic criteria and rationale for screening. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(3):77-80.
22. Little RR. Glycated hemoglobin standardization--National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(9):1191-8.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
24. Gubitosi-Klug RA, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions. *Diabetes Care*. 2014;37:44–9.
25. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33:562–8.
26. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34:1306–11.
27. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med*. 2010;152:770–7.

28. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, et al. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2832–5.
29. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med.* 2011;154:303–9.
30. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycosylated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care.* 2013;36:2995–3001.
31. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183–97.
32. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26: 3160–7.
33. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med.* 2004;19:1175–80.
34. Inoue K, Matsumoto M, Kobayashi Y. The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:451–8.
35. Kolberg JA, Jørgensen T, Gerwien RW, Hamren S, McKenna MP, Moler E, et al. Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter99 cohort. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1207–12.

36. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33:1665–73.
37. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362: 800–11.
38. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobina A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med*. 2011;40:11–7.
39. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69–82.
40. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016;92:63–69.
41. Conget I. Diagnóstico, clasificaciónn y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:528-38.
42. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2403–7.
43. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev*. 1994;15:516-42.
44. Tuomi T, Carlsoon A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 Diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48:150-7.
45. el-Nawaway A, Soliman T, el-Azzouni O, Abbassy AA, Massoud MN, Marzouk S, et al. Interleukin-1-beta, tumor necrosis factor-alpha, insulin secretion and oral glucose tolerance in non-diabetic siblings of children with IDDM. *Indian J Pediatr*. 1998;65(3):455-60.

46. Silva DG, Daley SR, Hogan J, Lee SK, Teh CE, Hu DY, et al. Anti-islet autoantibodies trigger autoimmune diabetes in the presence of an increased frequency of islet-reactive CD4 T cells. *Diabetes*. 2011;60(8): 2102–11.
47. Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281:1-15.
48. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;222(4630):1337–9.
49. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347(6289):151–6.
50. Bonifacio E, Lampasona V, Genovese S, Ferrari M, Bosi E. Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA2 (islet cell antigen 512) as the insulin-dependent diabetes-related 37/40K autoantigen and a target of islet-cell antibodies. *J. Immunol*. 1995;155:5419–26.
51. Wenzlau JM, Juhl K, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(43):17040–5.
52. Vidal J, Fernández M, Sesmilo G, Aguilera E, Casamitjana R, Gomis R, et al. Effects of nicotinamide and intravenous insulin therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:360-4.
53. Aguilera E, Morínigo R, Recasens M, Casamitjana R, Conget I. Autoantibody levels during the early course of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1864-5.

54. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet.* 1996;59(5):1134–48.
55. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia.* 1996;39(7):807–12.
56. Bonifacio EM, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler AG. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2695–700.
57. Hagopian WA, Erlich H, Lernmark A, Rewers M, Ziegler AG, Simell O, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): genetic criteria and international diabetes risk screening of 421000 infants. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(8):733–43.
58. Valdes AM, Erlich HA, Carlson J, Varney M, Moonsamy PV, Noble JA. Use of class I and class II HLA loci for predicting age at onset of type 1 diabetes in multiple populations. *Diabetologia.* 2012;55(9): 2394–401.
59. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszeko J, Field SF, Stevens HE, et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature.* 2007;450(7171):887–92.
60. Tait BD, Colman PG, Morahan G, Marchinovska L, Dore E, Gellert S, et al. HLA genes associated with autoimmunity and progression to disease in type 1 diabetes. *Tissue Antigens.* 2003;61(2):146–53.
61. Bergholdt R, Brorsson C, Palleja A, Berchtold LA, Fløyel T, Bang-Bertelsen CH, et al. Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide

- association Data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. *Diabetes*. 2012;61(4):954–62.
62. Fradin D, Le Fur S, Mille C, Naoui N, Groves C, Zelenika D, et al. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PloS One*. 2012;7(5):1–8.
63. Rakyan VK, Beyan H, Down TA, Hawa MI, Maslau S, Aden D, et al. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet*. 2011;7(9): e1002300.
64. Miao F, Chen Z, Zhang L, Liu Z, Wu X, Yuan YC, et al. Profiles of epigenetic histone post-translational modifications at type 1 diabetes susceptible genes. *J Biol Chem*. 2012;287(20): 16335–45.
65. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetes Med*. 2006;23:857–66.
66. Rewers M, LaPorte RE, Walczak M, Dmochowski K, Bogaczynska E. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes*. 1987;36(1): 106–13.
67. Fleegler FM, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL, Travis LB, Court JM. Age, sex, and season of onset of juvenile diabetes in different geographic areas. *Pediatrics*. 1979;63(3):374–9.
68. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a populationbased cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 1992;35(11):1060–7.
69. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease

- concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes*. 1993;42(9):1351–63.
70. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, Miao D, Yu L, Hutton JC, et al. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1397–9.
71. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003;290(13):1721-8.
72. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann NY Acad Sci*. 2008;150:1–13
73. Norris JM. Infant and childhood diet and type 1 diabetes risk: recent advances and prospects. *Curr Diab Rep*. 2010;10:345–9.
74. Norris, JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;290(13):171320.
75. Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, et al. 2001. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*. 2001;44(1):63–9.
76. TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabet*. 2007;8:117–37.
77. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia*. 2005;48(5):829–37.

- 78.** Knip M, Virtanen SM, Becker D, Dupré J, Krischer JP, Åkerblom HK, et al. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6): 1814S–20S.
- 79.** Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of Diabetes-related antibodies. *N Engl J Med.* 2000;342:301-7.
- 80.** Piñero-Pilona A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 Diabetes in Dallas, Texas. *Diabetes Care.* 2001;24:1014-8.
- 81.** DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes.* 1997;5:177–269.
- 82.** DeFronzo RA. Lecture Lilly. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988;37:667–87.
- 83.** Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med.* 1996;334:777–83.
- 84.** Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia.* 1995;38:992–7.
- 85.** DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am.* 2004;88:787–835.
- 86.** Gastadelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:S60-5.
- 87.** Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116:1802–12.

88. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41: 679–92.
89. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000; 49: 2208–11.
90. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010; 42: 579–89.
91. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet*. 2010; 42: 105–16.
92. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2008; 40: 638–45.
93. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, Tanaka T, Pankow JS, Vollenweider P, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet*. 2010; 42: 142–48.
94. O’Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 2009;462:307–14.
95. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:200–13.
96. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14: 1085–91.

97. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes*. 1988;37:622–8.
98. Franks PW, Looker HC, Kobes S, Touger L, Tataranni PA, Hanson RL, et al. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes*. 2006;55:460–5.
99. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008;51: 29–38.
100. Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lamichhane AP, et al. Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2008; 31: 470–75.
101. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:671–81.
102. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:527–39.
103. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135–62
104. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277–84.
105. Dunstan DW, Salmon J, Healy GN, Shaw JE, Jolley D, Zimmet PZ et al. Association of television viewing with fasting and 2-h postchallenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:516–22.
106. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27:129–33.

107. Williams ED, Tapp RJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Oldenburg BF. Health behaviours, socioeconomic status and diabetes incidence: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetologia*. 2010;53:2538–45.
108. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 253–61.
109. Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F. An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment. *Regul Pept* 2008;146:4–11.
110. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102–10.
111. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3–19.
112. Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia*. 2004;47:943–56.
113. Cersosimo E, Gastaldelli A, Cervera A, Wajsborg E, Sriwijilkamol A, Fernandez M, et al. Effect of Exenatide on Splanchnic and Peripheral Glucose Metabolism in Type 2 Diabetic Subjects. *J Clin Endocr Metab*. 2011;96(6):1763-70.
114. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667–87.
115. Iozzo P, Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Naum GA, Viljanen A, et al. Quantification of liver glucose metabolism by positron emission tomography: validation study in pigs. *Gastroenterology*. 2007;132:531–42.
116. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-

- activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:463–78.
- 117.** Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes.* 2001;50:1612–7.
- 118.** Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283:E12–9.
- 119.** Bergman RN, Mittelman SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9:205–21.
- 120.** Gastaldelli A, Toschi E, Pettiti M, Frascerra S, Quiñones- Galvan A, Sironi AM, et al. Effect of physiological hyperinsulinemia on gluconeogenesis in nondiabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2001;50:1807–12.
- 121.** Gastaldelli A, Casolaro A, Pettiti M, Nannipieri M, Ciociaro D, Frascerra S, et al. Effect of pioglitazone on the metabolic and hormonal response to a mixed meal in type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:205–12.
- 122.** Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* 2000;49:1367–73.
- 123.** Paquot N, Scheen AJ, Dirlewanger M, Lefebvre PJ, Tappy L. Hepatic insulin resistance in obese non-diabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Obes Res.* 2002;10:129–34.
- 124.** Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology.* 2007;133:496–506.

- 125.** Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996;45:633–8.
- 126.** Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48:634–42.
- 127.** Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 Suppl 3:14–23.
- 128.** Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5098–103.
- 129.** Ferrannini E, Sironi AM, Iozzo P, Gastaldelli A. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk. *Eur Heart J. Suppl* 2008;10:B4–10.
- 130.** Moro C, Bajpeyi S, Smith SR. Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: implications for insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E203–13.
- 131.** Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135:122–30.
- 132.** Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004;113:1582–8.
- 133.** Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004;36:775–81.

- 134.** Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4070–6.
- 135.** Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JH, Schindhelm RK, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2916–21.
- 136.** Hattersley AT, Ellard S, Shepherd M, Frayling TM, Bulman M, Ballantyne L, et al. Phenotype-Genotype relationships in Maturity-Onset Diabetes of the young. En: Matschinsky FM, Magnuson MA, editors. *Molecular Pathogenesis of MODYs*. Karger, 2000;p. 16-35.
- 137.** Costa A, Bescós M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:380-6.
- 138.** American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3-21.
- 139.** American Diabetes Association. Foundations of care and comprehensive medical evaluation. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S23–S35.
- 140.** Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):336–47.
- 141.** Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, Quinn M, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry do not meet American Diabetes Association or International

- Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035–7.
- 142.** Kmiotowicz Z. Insulin pumps improve control and reduce complications in children with type 1 diabetes. *BMJ*. 2013;347:f5154
- 143.** Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013;368:824–833.
- 144.** Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*. 2013;36:810–6.
- 145.** Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–2653
- 146.** DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulina therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254–64.
- 147.** Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: ameta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:950–5.
- 148.** American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S52–S9.
- 149.** American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:935.

- 150.** Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010;53:809–20.
- 151.** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
- 152.** Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668-75.
- 153.** Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9.
- 154.** Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602–13.
- 155.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
- 156.** Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients’ risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1227–34.
- 157.** Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Hemmelgarn B, Moher D, Hutton B, et al. Safety, effectiveness, and cost of long-acting versus intermediate-acting insulin for type 1 diabetes: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2013;2:73.

- 158.** Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007;30:162–72.
- 159.** Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.
- 160.** American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S60–S71.
- 161.** Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD008277.
- 162.** Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulindependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:645–52
- 163.** Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;55:253–59.
- 164.** Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78.
- 165.** Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581–90.

- 166.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
- 167.** Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren Wm, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
- 168.** Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864–83.
- 169.** Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37:226–34.
- 170.** Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002;7:35–43.
- 171.** Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42:617–22.
- 172.** Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic

- kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137–47.
- 173.** Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
- 174.** National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850–86.
- 175.** The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995;47:1703–20.
- 176.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854–65.
- 177.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–53.
- 178.** Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woddward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
- 179.** Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al.; ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–30.

- 180.** UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–13.
- 181.** Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.
- 182.** Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–85.
- 183.** American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S72–S80.
- 184.** Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258–68.
- 185.** Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:947–53.
- 186.** Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112:799–805.
- 187.** Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121:2443–51.

- 188.** Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(Suppl. 2):S1–S30, S31–S54.
- 189.** Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:233–44.
- 190.** The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol.* 1976;81:383–96.
- 191.** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796–806.
- 192.** Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33:1578–84.
- 193.** Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes alter screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1547–55.
- 194.** Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol.* 1995;38:869–80.
- 195.** Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac

- autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119:2886–93.
- 196.** Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007543.
- 197.** Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010; 33:983–90.
- 198.** Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:79–92.
- 199.** Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14:167–84.
- 200.** Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956–62.
- 201.** International Working Group on the Diabetic Foot (1999) In: International consensus on the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot, The Netherlands, pp 20–96.
- 202.** Nouvong A, Armstrong DG. Diabetic foot ulcers. En: Cronenwett JL, Johnston W, editors. *Rutherford's Vascular Surgery*. 8th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2014.

- 203.** Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, MaCurdy T, de Nava KL, et al. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #2. Data Points Publication Series [Internet], Rockville, Md, 2011, Agency for Healthcare Research and Quality.
- 204.** Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer?. *Int Wound J.* 2007;4(4):286-7.
- 205.** Hunt NA, Liu GT, Lavery LA. The economics of limb salvage in diabetes. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(Suppl 1):289S–95S.
- 206.** Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(Suppl 1):S75–S83.
- 207.** Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care.* 2008;31:99–101.
- 208.** Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366:1719–24.
- 209.** Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:382–7.
- 210.** Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51:747–55.
- 211.** Helm PA, Walker SC, Pullium GF. Recurrence of neuropathic ulcerations following healing in a total contact cast. *Arch Phys Med Rehabil.* 1991;72:967–70.

- 212.** Pound N, Chipchase S, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Ulcer-free survival following management of foot ulcers in diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:1293–4.
- 213.** Jeffcoate W, Bakker K. World Diabetes Day: footing the bill. *Lancet.* 2005;365:1527.
- 214.** Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med.* 1993;233:485–91.
- 215.** Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Suppl 2):S132–S9.
- 216.** Faris I. Mechanisms for the development of foot lesions. En: Faris I, editor. *The management of the Diabetic Foot.* 2nd ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1991. p. 5-8.
- 217.** Ploeg AJ, Lardenoye JW, Vrancken Peeters MP, Breslau PJ. Contemporary series of morbidity and mortality after lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:633–7.
- 218.** Murdoch DP, Armstrong DG, Dacus JB, Laughlin TJ, Morgan CB, Lavery LA. The natural history of great toe amputations. *J Foot Ankle Surg.* 1997;36:204–8; discussion 256.
- 219.** Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998;158:157–62.
- 220.** Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJ. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1991;14:8–11.
- 221.** Grant WP, Foreman EJ, Wilson AS, Jacobus DA, Kukla RM. Evaluation of Young's modulus in Achilles tendons with diabetic neuroarthropathy. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2005;95:242–6.

- 222.** Edmonds ME. The neuropathic foot in diabetes. Part I: Blood flow. *Diabet Med.* 1986;3:111-5.
- 223.** Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabet Med.* 1995;12:298-301.
- 224.** Purewal TS, Goss DE, Watkins PJ, Edmonds ME. Lower limb pressure in diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1995;18:37-81.
- 225.** Faris I. Mechanisms for the development of foot lesions. En: Faris I, editor. *The management of the Diabetic Foot.* 2nd ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1991. p. 5-8.
- 226.** Edmonds ME. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. En: Connor H, Boulton AJM, Ward JD, editores. *The foot in diabetes.* 1st ed. Chichester: Wiley & Sons; 1987. p. 121-33.
- 227.** Thomson F, Veves A, Ashe H, Knowles EA, Gem J, Walker MG, et al. A team approach to diabetic foot care: the Manchester experience. *Foot (Edinb).* 1991;1:75-82.
- 228.** Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med.* 1986;3:335-7.
- 229.** Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study. *Am J Med.* 1990;88: 376-81.
- 230.** Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freemann DV, Burgess AM, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 1995;21:375-84.

- 231.** McIntyre KE. Control of infection in the diabetic foot: the role of microbiology, immunopathy, antibiotics and guillotine amputation. *J Vasc Surg.* 1987;5:787-91.
- 232.** Brand PW. Repetitive stress in the development of diabetic foot ulcers. En: Levin ME, O'Neal LW, editores. *The diabetic foot.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1988. p. 83-90.
- 233.** Vamos EP, Bottle A, Majeed A, Millett C. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:275–82.
- 234.** Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: a 10-year observation. *Diabetes Care.* 2006;29:566–70.
- 235.** TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC): Management of Peripherals arterial disease (PAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:208-90.
- 236.** Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern.* 1998;158:289–92.
- 237.** Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:453–60.
- 238.** Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohorte study. *Diabet Med.* 2008;25:700–7.
- 239.** Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50:18–25.

- 240.** Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)—summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1383–97; quiz 1398.
- 241.** LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med.* 1984;311:1615–9.
- 242.** Jorreskog G, Brismar K, Fagrell B. Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bad metabolic control. *Diabetologia.* 1998; 41:410-5.
- 243.** Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S40–4.
- 244.** Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine.* 2012;41:384–97.
- 245.** Ruiters MS, van Golde JM, Schaper NC, Stehouwer CD, Huijberts MS. Diabetes impairs arteriogenesis in the Peripherals circulation: review of molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 2010;119:225– 38.
- 246.** Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52:398–407.

- 247.** Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S181– 7.
- 248.** Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis.* 1996; 23:286– 91.
- 249.** Armstrong DG, Lavery LA. Elevated peak plantar pressures in patients who have Charcot arthropathy. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:365–9.
- 250.** Veves A, MD, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski and the Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a Human Skin Equivalent, Is Effective in the Management of Noninfected Neuropathic Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes care.* 2001;24:290-5.
- 251.** Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, patho- physiology, and management. *JAMA.* 2002; 287:2570–81.
- 252.** McCartan B, Dinah T. The use of split-thickness skin grafts on diabetic foot ulcerations: A literature review. *Plast Surg Int.* 2012:715273.
- 253.** Kalbermatten D, Kalbermatten N, Haug M, Schäfer D, Pierre G. Use of a combined pedicled toe fillet flap. *J Plast Reconstr SurgHand Surg.* 2004;38;301-5.
- 254.** Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2008;31(4):631-6.
- 255.** Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for

- Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):3s-21s.
- 256.** Bus SA. Priorities in offloading the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):54-9.
- 257.** Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD002302.
- 258.** Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell JL, Boulton AJ. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population based diabetes disease management program. *Diabetes Care.* 2003;26:1069-73.
- 259.** Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):119-41.
- 260.** Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlavacek P, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S162-80.
- 261.** Waaijman R, Keukenkamp R, de Haart M, Polomski WP, Nollet F, Bus SA. Adherence to wearing prescription custom-made footwear in patients with diabetes at high risk for plantar foot ulceration. *Diabetes Care.* 2013;36:1613-8.
- 262.** Faglia E, Caravaggi C, Clerici G, Sganzaroli A, Curci V, Vailati W, et al. Effectiveness of removable walker cast versus nonremovable fiberglass off-bearing cast in the healing of diabetic plantar foot ulcer: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2010;33:1419-23.
- 263.** Caravaggi C, Sganzaroli A, Fabbi M, Cavaiani P, Pogliaghi I, Ferraresi R, et al. Nonwindowed nonremovable fiberglass off-loading cast versus removable pneumatic

- cast (AircastXP Diabetic Walker) in the treatment of neuropathic noninfected plantar ulcers: a randomized prospective trial. *Diabetes Care*. 2007;30:2577-8.
- 264.** Armstrong DG, et al: Classifying diabetic foot surgery: toward a rational definition. *Diabet Med*. 2003;20:329–31.
- 265.** Citron DM, Goldstein EJC, Merriam VC, Lipsky BA. Bacteriology of moderate to severe diabetic foot infections and invitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2819–28.
- 266.** Uçkay I, Aragón-Sánchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infeccions: what have we learned in the past 30 years? *Int J Infect Dis*. 2015;40:89-91.
- 267.** Alcalá Martínez-Gómez D, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales–Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:317-21.
- 268.** Varaiya AY, Dogra JD, Kulkarni MH, Bhalekar PN. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic foot infections. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51:370-2.
- 269.** Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect*. 2007;54:439-45.
- 270.** Umadevi S, Kumar S, Joseph NM, Easow JM, Kandhakumari G, Srirangaraj S, et al. Microbiological Study of Diabetic Foot Infections. *Indian J Medical Specialities IJMS*. 2011;2:12-7.
- 271.** Benkhadoura M, Alswahly M, Elbarsha A. Clinical profile and surgical management of diabetic foot in Benghazi, Libya. *Foot Ankle Surg*. 2016;22(1):55-8.
- 272.** Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi VO. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. *J Infect Public Health*. 2012;5(1):1-8.

- 273.** Matsuura GT, Barg N. Update on the antimicrobial management of foot infections in patients with diabetes. *Clinical Diabetes*. 2013;31(2):59–65.
- 274.** Charles PG, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe* 2015;34:8–13.
- 275.** Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections: prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005;366:1695–703.
- 276.** Farnworth E, Roberts A, Rangaraj A, Minhas U, Holloway S, Harding K. Tetanus in patients with chronic wounds - are we aware? *Int Wound J*. 2012;9:93–9.
- 277.** Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeehan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *Plos One*. 2008;3:3326.
- 278.** Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *CID*. 2012;54(12):132-73.
- 279.** Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología*. 2012;64(1):31-59.
- 280.** Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39:885-910.
- 281.** SPILF. Management of diabetic foot infections. *Med Mal Infect*. 2007;37:14-25.
- 282.** Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2000;17:814-5.
- 283.** Chakraborti C, Le C, Yanofsky A. Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds. *J Hosp Med*. 2010;5:415-20.

- 284.** Sotto A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Schuldiner S, Bouziges N, et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2010;53:2249-55.
- 285.** Lavigne JP, Sotto A, Dunyach-Remy C, Lipsky BA. New molecular techniques to study the skin microbiota of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care*. 2015;4:38–49.
- 286.** Barberán J. Infecciones en el pie diabético: importancia de las resistencias bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:315-6.
- 287.** Ratliff C, Rodeheaver G. Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds. *Wounds*. 2002;14:329-33.
- 288.** Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes*. 2011;2:24-32.
- 289.** Dinh T, Snyder G, Veves A. Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010;9:24-30.
- 290.** Leon C, et al., Grupo de trabajo de sepsis. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31:375-87.
- 291.** Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloods- tream infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1855-7.
- 292.** Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg*. 1999; 178:399–402.
- 293.** O’Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systemic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg*. 2001; 88:4–21.

- 294.** Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhöfer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med.* 1996; 13:156–9.
- 295.** Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy.* 1992; 38:275–80.
- 296.** Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med.* 1999;16:767-7.
- 297.** Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JBL, Conemans JMH, Diepersloot RJA. Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot Ankle Int.* 1998; 19:38–40.
- 298.** Muller M, Brunner M, Hollenstein U, Joukhadar C, Schmid R, Minar E, et al. Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin- dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43:2056–8.
- 299.** el Sherif el Sarky M: Local intravenous therapy in chronic inflammatory and vascular disorders of the foot. *Int Surg.* 1997;82:175-81.
- 300.** de Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:2693-8.
- 301.** Dorigo B, Cameli AM, Trapani M, Raspanti D, Torri M, Mosconi G. Efficacy of femoral intra-arterial administration of teicoplanin in gram-positive diabetic foot infections. *Angiology.* 1995;46:1115-22.

- 302.** Connolly JE, Wrobel JS, Anderson RF. Primary closure of infected diabetic foot wounds. A report of closed instillation in 30 cases. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2000;90:175-82.
- 303.** Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, Gupta S: Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J.* 2008;5:399-413.
- 304.** Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Powers KA, Hung RW, et al. The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:709-16.
- 305.** Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Lehner B, Willy C, et al. Negative-pressure wound therapy with instillation: international consensus guidelines. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:1569-79.
- 306.** Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1541-9.
- 307.** Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes : development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):2-6.
- 308.** Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet.* 2005;366:1695-703.

- 309.** Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Bakker K, Boyko EJ, Diggle M, et al. A systematic review of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):142-62.
- 310.** Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diab Res Clin Pract.* 2008;80:344-51.
- 311.** Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg.* 2000;39:253-7.
- 312.** Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *PharmacoEconomics.* 2000;18:225-38.
- 313.** Papini M, Cicoletti M, Fabrizi V, Landucci P. Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148:603-8.
- 314.** Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7:101-7.
- 315.** Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL. Activity of daptomycin or linezolid in combination with rifampin or gentamicin against biofilm-forming *Enterococcus faecalis* or *E. faecium* in an in vitro pharmacodynamic model using simulated endocardial vegetations and an in vivo survival assay using *Galleria mellonella* larvae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:4612-20.
- 316.** Mihailescu R, Furustrand TU, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2547-53.

- 317.** Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1990;150:790-7.
- 318.** Mackintosh CL, White HA, Seaton RA: Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:408-15.
- 319.** Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:528-30.
- 320.** Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1318-26.
- 321.** Berendt AR, Lipsky B. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep.* 2004;4:424-9.
- 322.** Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Senneville E, Teh J, Valk GD: Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):145-61.
- 323.** Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care.* 2007;30:270-4.
- 324.** Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragón-Sánchez J, Garcia-Morales E, Garcia- Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Prac.* 2014;105:e3-5.
- 325.** Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med.* 2011;28:191-4.

- 326.** Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, Michail O, Tentolouris N: The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12:94-9.
- 327.** Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg*. 2009;48:39-46.
- 328.** Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, Rezai K, Shamma AR, Kathol MH, et al. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152:795-800.
- 329.** Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:519-27.
- 330.** Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:125-32.
- 331.** Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg*. 2011;9:214-6.
- 332.** Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98:290-5.
- 333.** Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:497-50.

- 334.** Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Cabrera-Galvan JJ Additional information on the role of histopathology in diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med.* 2014;31:113-6.
- 335.** Lesens O, Desbiez F, Vidal M, Robin F, Descamps S, Beytout J, et al. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:285-91.
- 336.** Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, Mahmoud SM, Abdelmageed AE, Ahmed ME. Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3.
- 337.** Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care.* 2014;37:789-95.
- 338.** Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care.* 2014;37:593-5.
- 339.** Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:393-407.
- 340.** Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2008;31:637-42.
- 341.** Roeder B, Van Gils CC, Maling S. Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg.* 2000;39:124-30.
- 342.** Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012;102:223-32.

- 343.** Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K: Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop.* 1998;22:247-51.
- 344.** Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Classification systems for lower extremity amputation prediction in subjects with active diabetic foot ulcer: a systematic review and meta- analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:410–622.
- 345.** Karthikesalingam A, Holt PJE, Moxey P, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2010;27:544–9.
- 346.** Sun J-H, Tsai J-S, Huang C-H, Lin C-H, Yang H-M, Chan Y-S, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95(3):358–63.
- 347.** Oyibo SO, Jude EB, Trawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJM. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care.* 2001;24 (1):84–8.
- 348.** Abbas ZG, Lutale JK, Game FL, Jeffcoate WJ. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabet Med.* 2008;25(2):134– 7.
- 349.** Van Acker K, De Block C, Abrams P, Bouten A, De Leeuw I, Droste J, et al. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome. *Wounds.* 2002;14:16–25.
- 350.** Parisi MCR, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:417–22.

- 351.** Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855–9.
- 352.** Ali SM, Basit A, Fawwad A, Ahmedani MY, Miyan Z, Malik RA. Presentation and outcome of diabetic foot at a tertiary care unit. *Pak J Med Sci*. 2008;24(5):651–6.
- 353.** Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33:363–74.
- 354.** Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JR, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006; 45(Suppl 5): S1–S66.
- 355.** Faglia E, Favales F, Morabito A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993. *Diab Care*. 2001; 24(1): 78–83.
- 356.** Treece KA, Macfarlane RM, Pound N, Game FL, Jeffcoate WJ. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004;21:987–91.
- 357.** Defloor T, Schoonhoven L. Inter-rater reliability of the EPUAP pressure ulcer classification system using photographs. *J Clin Nurs*. 2004;13:952–9.
- 358.** Santema BT, Lenselink TA, Balm R, Ubbink DT. Comparing the Meggitt–Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. *Int Wound J*. 2015;13:1137-41.
- 359.** Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection. *Diabetes Care*. 2011;34:1695-1700.

- 360.** Altindas M, Kilic A, Cinar C, Bingol UA, Ozturk G. The epidemiology of foot wounds in patients with diabetes: a description of 600 consecutive patients in Turkey. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50:146-52.
- 361.** Forsythe RO, Ozdemir BA, Chemla ES, Jones KG, Hinchliffe RJ. Interobserver Reliability of Three Validated Scoring Systems in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15(3):213-9.
- 362.** Mendes JJ, Marques-Costa A, Vilela C, Neves J, Candeias N, Cavaco-Silva P, et al. Clinical and bacteriological survey of diabetic foot infections in Lisbon. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95:153–61.
- 363.** Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi VO. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. *J Infect Public Health.* 2012;5:1–8.
- 364.** Shanmugam PMJ, Susan SL. The bacteriology of diabetic foot ulcers, with a special reference to multidrug resistant strains. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:441–5.
- 365.** Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanali A, Karagoz G, Batirel A, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational Retrospective Multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2015:659–64.
- 366.** Van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet Med* 2011;28:199–205.
- 367.** Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL, Armstrong DG. Toe and flow: essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg.* 2010;52:23S–7S.

- 368.** Pathare NA, Bal A, Talvalkar GV, Antani DU. Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol.* 1998;41(4):437-41.
- 369.** Feinglass J, Pearce WH, Martin GJ, Gibbs J, Cowper D, Sorensen M et al. Postoperative and late survival outcomes after major amputation: findings from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. *Surgery.* 2001;130:21-9.
- 370.** Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: a systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55:591-9.
- 371.** Pollard J, Hamilton GA, Rush SM, Ford LA. Mortality and morbidity after transmetatarsal amputation: retrospective review of 101 cases. *J Foot Ankle Surg.* 2006;45(2):91-7.
- 372.** Gul A, Basit A, Ali SM, Ahmadani MY, Miyan Z. Role of wound classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcer. *J Pak Med Assoc.* 2006;56:444–7.
- 373.** Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb amputation following foot ulcers in patients with diabetes: classification systems, external validation and comparative analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:515–29.
- 374.** Parisi MCR, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:417–22.
- 375.** Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:962–7.

- 376.** Valabhji J, Oliver N, Samarasinghe D et al. Conservative management of diabetic forefoot ulceration complicated by underlying osteomyelitis: the benefits of magnetic resonance imaging. *Diabet Med.* 2009;26:1127–34.
- 377.** Game F. Management of osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:43–7.
- 378.** Resnick HE, Carter EA, Sosenko JM, Henley SJ, Fabsitz RR, Ness F K, et al. Incidence of lower-extremity amputation in American Indians: The Strong Heart Study. *Diabetes Care.* 2008;27(8):1885–91.
- 379.** Hennis AJM, Fraser HS, Jonnalagadda R, Fuller J, Chaturvedi N. Explanations for the high risk of diabetes-related amputation in a Caribbean population of Black African descent and potential for prevention. *Diabetes Care.* 2004;27:2636–41.
- 380.** Verrone Quilici MT, Del Fiol FDS, Franzin Vieira AE, Toledo MI. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *J Diabetes Res* 2016;2016:8931508.
- 381.** Bianchi C, Abou-Zamzam AM Jr. Lower extremity amputations: general considerations. En: Cronenwett JL, Johnston W, editors. *Rutherford's Vascular Surgery.* 8th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2014.
- 382.** Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JLL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications.* 2008;22:77–82.
- 383.** Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. *Diabetes Care.* 2011;34:1695–700.
- 384.** Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:110–6.

- 385.** Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:174–7.
- 386.** Hedetoft C, Rasmussen A, Fabrin J, Kølendorf K. Four-fold increase in foot ulcers in type 2 diabetic subjects without an increase in major amputations by a multidisciplinary setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:353–7.
- 387.** Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL, Armstrong DG. Toe and flow: essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg.* 2010;52:23S–7S.
- 388.** Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014;59:220-34.
- 389.** Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes care.* 2004;16(2):2129-34.
- 390.** Ribu L, Hanestad BR, Moum T, Birkeland K, Ruston T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a non-diabetes group from the general population. *Qual Life Res.* 2007;16(2):179-89.
- 391.** Tabur S, Eren MA, Çelik Y, Dag OM, Sabuncu T, Sayiner ZA et al. The major predictor of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wine Kalin Wochenschr.* 2015;127:45-50.
- 392.** Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg.* 2010;52:17S–22S.

- 393.** Kim TG, Moon SY, Park MS, Kwon SS, Jung KJ, Lee T, et al. Factors affecting length of hospital stay and mortality in infected diabetic foot ulcers undergoing surgical drainage without major amputation. *J Korean Med Sci.* 2016;31:120–4.
- 394.** Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med.* 1996;13(11):967-72.
- 395.** Hambleton IR, Jonnalagadda R, Davis CR, Fraser HS, Chaturvedi N, Hennis AJ. All-cause mortality after diabetes-related amputation in barbados: A prospective case-control study. *Diabetes Care.* 2009;32:306–7.
- 396.** Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care.* 2003;26:491–4.
- 397.** Brownrigg JRW, Griffin M, Hughes CO, Jones KG, Patel N, Thompson MM, et al. Influence of foot ulceration on cause-specific mortality in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2014;60:982–6.

