

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y**  
**PODOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Relación entre las mediciones de TcPO<sub>2</sub> en los angiosomas  
del pie pre y postrevascularización en pacientes con pie  
diabético**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Víctor Rodríguez Sáenz de Buruaga**

DIRECTORES

**José Luis Lázaro Martínez**  
**Gabriel Rivera San Martín**

Madrid



**Universidad Complutense de Madrid**

**Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología**

---

**RELACIÓN ENTRE LAS MEDICIONES DE TcPO<sub>2</sub>  
EN LOS ANGIOSOMAS DEL PIE PRE Y  
POSTREVASCULARIZACIÓN EN PACIENTES  
CON PIE DIABÉTICO**

---

**TESIS DOCTORAL**

**VÍCTOR RODRÍGUEZ SÁENZ DE BURUAGA**

**Directores:**

Dr. José Luis Lázaro Martínez

Dr. Gabriel Rivera San Martín

**Madrid, 2020**

**A mis abuelos**



# **AGRADECIMIENTOS**

---

Mi mayor gratitud para todas las personas que me han ayudado a poder culminar este proyecto.

A José Luis Lázaro Martínez por su guía, apoyo, confianza y dedicación.

A Gabriel Rivera San Martín, sin el cuál este trabajo no sería posible.

A José María Egaña Barrenechea por animarme siempre a mejorar.

A mis padres y hermana por estar a mi lado y creer en mi incondicionalmente.

A Sara por todo.



# ÍNDICE

---

Resumen.....	9
I. Introducción.....	17
1. Diabetes Mellitus.....	18
1.1. Definición de la Diabetes Mellitus.....	18
1.2. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus.....	18
1.3. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus.....	20
1.4. Epidemiología: prevalencia e incidencia de la Diabetes Mellitus...21	
1.5. Costes de la Diabetes Mellitus.....	22
1.6. Complicaciones de la Diabetes Mellitus.....	22
1.6.1. Síndrome del pie diabético .....	22
1.6.1.1. Definición de pie diabético.....	22
1.6.1.2. Etiopatogenia del pie diabético .....	22
1.6.1.3. Infección en las úlceras de pie diabético .....	23
1.6.1.3.1. Diagnóstico/Clasificación de las infecciones en el pie diabético .....	24
1.6.1.3.2. Tratamiento de las infecciones en el pie diabético.....	25
1.6.1.3.2.1. Tratamiento médico.....	25
1.6.1.3.2.2. Tratamiento quirúrgico.....	29
1.6.1.4 Clasificación de las úlceras de pie diabético .....	29
1.6.2. Complicaciones microvasculares.....	34
1.6.2.1. Retinopatía diabética .....	34
1.6.2.2. Nefropatía diabética .....	35
1.6.2.3. Neuropatía diabética .....	36
1.6.2.3.1. Clasificación de la neuropatía diabética .....	37
1.6.2.3.2. Prevalencia de la neuropatía diabética .....	38
1.6.2.3.3. Fisiopatología de la neuropatía diabética .....	38
1.6.2.3.4. Neuropatía diabética y úlceras de pie diabético .....	40
1.6.2.3.5. Diagnóstico de la neuropatía diabética .....	40
1.6.2.3.6. Tratamiento de la neuropatía diabética .....	42
1.6.3. Complicaciones macrovasculares.....	44

1.6.3.1. Enfermedad arterial periférica .....	45
1.6.3.1.1. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica.....	45
1.6.3.1.2. Patogénesis de la aterosclerosis.....	46
1.6.3.1.3. Factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial periférica. .....	48
1.6.3.1.4. Diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.....	51
1.6.3.1.5. Tratamiento de la enfermedad arterial periférica.....	61
1.6.3.1.5.1. Tratamiento médico.....	62
1.6.3.1.5.2. Tratamiento quirúrgico.....	65
II. Justificación.....	73
III. Hipótesis.....	75
IV. Objetivos.....	77
V. Material y método.....	79
1. Descripción del estudio. ....	80
2. Población del estudio.....	80
3. Criterios de inclusión.....	80
4. Criterios de exclusión.....	80
5. Variables recogidas en el estudio.....	81
6. Análisis estadístico.....	92
7. Aspectos éticos y consentimiento informado.....	93
VI. Resultados.....	95
1. Resultados de la revascularización recibida. ....	96
2. Resultados de las variables clínicas de seguimiento. ....	96
3. Resultados de las variables descriptivas de la muestra en función de la revascularización recibida. ....	97
4. Resultados de las variables clínicas en función de la revascularización recibida .....	101
5. Resultados de las variables clínicas en función de la arteria revascularizada.....	103

6. Resultados de las variables clínicas en función de la presencia de arco plantar.....	106
7. Resultados de las pruebas de laboratorio en función de la revascularización recibida.....	109
8. Resultados de la exploración de la presión de oxígeno.....	111
9. Análisis pormenorizado de las arterias revascularizadas y de la presencia de arco plantar.....	115
VII. Discusión.....	119
1. Resultados de las mediciones de TcPO2 en el angiosoma tibial anterior en función del tipo de revascularización. ....	121
2. Resultados de las variables clínicas y analíticas en función del tipo de revascularización. ....	128
3. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	133
VIII. Conclusiones.....	135
IX. Bibliografía.....	137
X. Anexos .....	159





# RESUMEN

Desde 1980, la prevalencia mundial de diabetes mellitus (DM) ha ascendido a casi el doble, del 4,7% al 8,5% en la población adulta, y según el octavo atlas de la International Diabetes Federation (IDF), se calcula que alrededor de 425 millones de personas en todo el mundo sufren DM. Si estas tendencias continúan, para el año 2045, 629 millones de personas sufrirán DM.

La DM es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad arterial periférica (EAP) y dependiendo de su definición, la EAP puede afectar del 10-40% de la población de pacientes con DM, llegando al 49% en pacientes con pie diabético. La combinación de DM y EAP es devastadora, con una mortalidad a 5 años que se aproxima al 50%.

Es indiscutible el papel de la revascularización en el tratamiento del pie diabético isquémico y neuroisquémico sin importar la técnica utilizada. Para ello, enfocar el diagnóstico correctamente es clave para la obtención de buenos resultados. Así mismo, son conocidas las dificultades en el diagnóstico por la calcificación de la capa media arterial y su falta de compresibilidad, la presencia de úlceras en los dedos o su ausencia, restando valor a los resultados del índice tobillo brazo (ITB) y del índice dedo brazo (IDB), y en ocasiones imposibilitando su realización. Por otro lado, debemos tener en cuenta que las características clínicas y morfológicas de los pacientes diabéticos difieren de aquellos que no lo son.

Una alternativa para el diagnóstico, es la utilización de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>), ya que ha demostrado ser más precisa que el ITB y el IDB para el diagnóstico de EAP en pacientes diabéticos porque no se ve afectada por la calcificación arterial. Existe experiencia en la utilización de esta técnica para evaluar los resultados de la revascularización y su seguimiento a corto plazo.

En cuanto a la revascularización del pie diabético existe actualmente un debate sobre las técnicas quirúrgicas disponibles, su selección en este grupo de pacientes y la utilidad o no de la revascularización guiada por angiosomas.

Mediante este estudio hemos evaluado las fluctuaciones de los valores de TcPO<sub>2</sub> en un grupo de pacientes diabéticos con lesión en el pie. Las mediciones se realizaron desde el

diagnóstico y para el seguimiento tras la revascularización endovascular, midiendo siempre la presión de O<sub>2</sub> en el territorio del angiosoma tibial anterior. De esta manera, pudimos extraer información sobre el impacto metabólico de la revascularización en los tejidos y su relación con las arterias tratadas en el pie.

### **Objetivos Generales:**

1. Analizar si la revascularización directa del angiosoma evaluado se asocia a un aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con la indirecta.
2. Definir si la revascularización directa del angiosoma evaluado se asocia con mejores resultados clínicos en base a la supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación, que la indirecta.

### **Objetivos Específicos:**

1. Evaluar la asociación entre el aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> y la presencia o ausencia de arco plantar, tras un procedimiento de revascularización endovascular.
2. Evaluar si la presencia o ausencia de arco plantar se asocia con los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación.
3. Evaluar la asociación entre el aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> y la arteria tibial revascularizada.
4. Evaluar la asociación entre la arteria tibial revascularizada y los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación.
5. Evaluar los valores analíticos previos a la revascularización y analizar su relación con los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación y amputación mayor.

Según nuestro estudio, los pacientes que recibieron una revascularización directa (RD) del angiosoma evaluado presentaron un mayor aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con una revascularización indirecta (RI). De igual manera, los pacientes que recibieron una RI con un arco plantar permeable alcanzaron valores de la TcPO<sub>2</sub> similares a aquellos con una RD. Finalmente los pacientes con un arco plantar

permeable presentaron mejores resultados en lo relativo al salvamento de extremidad.

Las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

- Los pacientes sometidos a un procedimiento de RD del angiosoma evaluado mostraron un mayor aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con los pacientes sometidos a una RI.
- No se encontraron diferencias en base a la supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación en los pacientes sometidos a un procedimiento de RD del angiosoma en comparación con los pacientes sometidos a RI.
- Los pacientes que presentaron un arco plantar permeable tras una RI obtuvieron un aumento en los valores de la TcPO<sub>2</sub> similares a los pacientes que recibieron una RD. El 100% de los pacientes con un arco plantar permeable salvaron la extremidad en un período de seguimiento a 1 año.
- Los pacientes sometidos a revascularización del angiosoma de la arteria tibial anterior obtuvieron un mayor aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con los sometidos a revascularización del angiosoma de la arteria tibial posterior y peronea.
- Los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación fueron independientes a la arteria tibial revascularizada.
- Valores elevados de creatinina se asociaron con un aumento del riesgo de sufrir un evento adverso (amputación mayor o muerte), mientras que los pacientes con valores normales de hemoglobina mostraron una reducción del riesgo en el desarrollo de un acontecimiento adverso.

Since 1980, the global cases of Diabetes Mellitus (DM) among the adult population have raised almost to the double, from 4,7 % to 8,5 %, and according to the eighth atlas of the International Diabetes Federation (IDF), around 425 millions of people all over the world are diagnosed from DM. If this tendency remains, it is estimated that 629 millions of people will suffer from DM.

DM becomes a higher risk factor for the development of Peripheral Artery Disease (PAD), and according to its definition, between 10 % and 40 % of patients with DM can be affected by the disease, reaching up to the 49%, taking account patients with Diabetic Foot. Also, the combination of DM with PAD has a mortality that approaches to 50 % over a period of 5 years.

Despite the procedure that is used, the revascularization becomes a significant key for the treatment of the Ischaemic and Neuroischaemic Diabetic Foot. Therefore, focusing the diagnosis correctly is meaningful to obtain favorable results. In the same way, it is known that there are some difficulties to obtain a successful diagnosis which can be a lack of stiffness of the medial arterial layer or the presence of calcification. Also the measurement of the Ankle Brachial Index (ABI) as well as the Toe Brachial Index (TBI) can be affected or even impossible to measure by the presence of ulcers in toes. It is always important to have in mind that patients with diabetes have some clinical and morphology differences comparing to the ones that are not diabetic.

Once PAD is needed to be diagnosed in patients without signs of arterial calcification, the Transcutaneous Pressure of Oxygen (TcPO<sub>2</sub>) shows up as an alternative for diagnosis. It has been proved to be more precise than ABI and TBI, and is used to evaluate results in revascularization as well as a tool to make short term following up of the cases.

Nowadays, there is a wide discussion around the selection of patients with Diabetic Foot, the current revascularization techniques that are used and also about the fact of using an angiosome-guided revascularization.

This study is to evaluate how the TcPO<sub>2</sub> has fluctuated in a group of revascularized diabetic patients with diabetic foot ulcer. The measurements of the O<sub>2</sub> pressure had

been always taken on the anterior tibial angiosome territory from the first diagnosis, and after having endovascular revascularization, so it was easy to get information about how the metabolic impact was on the tissues and its connection with the arteries treated in the foot.

**General objectives:**

1. To analyse in the angiosome whether the increase of TcPO<sub>2</sub> values is associated with a direct revascularization (DR) in comparison to indirect revascularization (IR).
2. To define if DR of the evaluated angiosome is associated with better clinical outcomes based on survival, amputation free survival, wound healing, healing time and major amputation, everything comparing to IR.

**Specific Objectives:**

1. To evaluate the association between the increase in TcPO<sub>2</sub> values and the presence or absence of plantar arch, after an endovascular revascularization procedure.
2. To evaluate whether the presence or absence of plantar arch is associated with clinical outcomes based on survival, amputation free survival, wound healing, healing time and major amputation.
3. To analyze the association between the increase of TcPO<sub>2</sub> values and the revascularized tibial artery.
4. To evaluate the relationship between the revascularized tibial artery and the clinical results based on survival, amputation free survival, healing time, wound healing, and mayor amputation.
5. To evaluate the analytical values prior to revascularization and to analyze relationship or those values with clinical outcomes based on survival, amputation free survival and major amputation.

According to the study, patients treated with DR of the evaluated angiosome had a greater increase in TcPO<sub>2</sub> values compared to IR. Also, patients who received an IR with a permeable plantar arch reached TcPO<sub>2</sub> values similar to those with an DR.

Finally, patients with a permeable plantar arch presented better results regarding limb salvage.

The conclusions of the current study are the followings:

- Patients with an angiosome treated with DR had shown an increase in TcPO<sub>2</sub> values in comparison to those treated with IR.
- Taking account survival, amputation free survival, wound healing, healing time and major amputation, there are no differences between patients treated with a DR or IR of the angiosome.
- Patients who had presented a permeable plantar arch after an IR obtained an increase in TcPO<sub>2</sub> values similar to patients who had received an RD. The 100% of patients with a permeable plantar arch saved the limb after 1 year follow up period.
- Patients under treatment of the revascularization of the anterior tibial artery angiosome obtained a greater increase in TcPO<sub>2</sub> values compared to those who had received a revascularization of the posterior and peroneal tibial artery angiosome.
- The clinical results based on survival, amputation free survival, wound healing, healing time and major amputation were independent of the revascularized tibial artery.
- High creatinine values were associated with an increased risk of suffering a complication (major amputation or death), while patients with normal hemoglobin values showed a reduced risk to develop a clinical complication.





# INTRODUCCIÓN

## **I. INTRODUCCIÓN:**

### **1. Diabetes Mellitus**

#### **1.1. Definición de la Diabetes Mellitus**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe mundial sobre la diabetes mellitus (DM) de 2016, la define como una enfermedad crónica grave que sobreviene cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce (1).

En el año 2019 la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), define la DM como una enfermedad crónica y compleja que requiere atención médica continua con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control glucémico. La educación y el apoyo continuo para el autocontrol del paciente, son fundamentales para prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo (2).

La DM engloba un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con complicaciones visuales, renales, cardíacas y circulatorias pudiendo provocar un fallo de diferentes órganos (3).

En los inicios del siglo XXI, la DM supone uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, tanto por su alta mortalidad y morbilidad como por la gran carga económica que genera, afectando de una manera más directa a los países en vías de desarrollo (4, 5). La DM está entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial y junto con las otras tres principales enfermedades no transmisibles (ENT) (enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias) representan más del 80% de todas las muertes prematuras por ENT (6). En 2015, 39,5 millones de los 56,4 millones de muertes en todo el mundo se debieron a ENT. Uno de los principales potenciadores del problema de la DM es que entre un 30% y un 80% de las personas que la padecen no están diagnosticadas (7).

## 1.2. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus

La clasificación de la DM incluye diversos tipos en función del mecanismo que la desarrolla (8):

- DM tipo 1, representa el 5-10% (debida a la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, llevando habitualmente a un déficit absoluto de insulina).
- DM tipo 2, representa el 90-95% (debida a la pérdida progresiva de secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas en el contexto de resistencia a la insulina).
- DM gestacional (diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre de embarazo sin evidencia de DM antes del embarazo).
- DM en situaciones específicas, representa el 1-3%: síndromes monogénicos, enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística y pancreatitis) y iatrogénicos (uso de glucocorticoides, tratamiento del VIH o tras el trasplante de órganos).

Actualmente, las clasificaciones tradicionales que simplificaban el diagnóstico generalizando que la DM tipo 2 corresponde al adulto y la DM tipo 1 al niño, no son precisas ya que ambas se pueden presentar en los dos grupos de edad (2).

Tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2, diversos factores genéticos y ambientales pueden derivar en la pérdida progresiva de masa de células beta pancreáticas y/o de su función, que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez se produce la hiperglucemia, todas las etiologías de la DM están en riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir (9).

En niños afectados por DM tipo 1, el debut suele presentarse con los síntomas distintivos de poliuria y polidipsia, y aproximadamente un tercio se presenta con cetoacidosis diabética. El comienzo de la DM tipo 1 puede ser más variable en los adultos y no presentar los síntomas clásicos que se observan en los niños (10).

La DM tipo 2, se asocia principalmente con defectos en la secreción de insulina relacionados con la inflamación, el estrés metabólico y factores genéticos (9).

### 1.3. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus

El diagnóstico de la DM se puede realizar según los valores de glucosa en plasma: glucosa en plasma en ayunas (FPG), glucosa en plasma pasadas 2 h (2-h GP) tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (OGTT), o los criterios de hemoglobina glicosilada (HbA1C) (11). Tabla 1. En general, todas son igualmente apropiadas para el diagnóstico.

<b>CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DM</b>
<b>FPG<math>\geq</math>126 mg/dL (7.0 mmol/L). Ayuno definido como la no ingesta calórica durante las últimas 8 horas. *</b>
<b>O</b>
<b>2-h GP<math>\geq</math>200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante la OGTT. Test descrito por la OMS utilizando 75 g de glucosa disuelta en agua. *</b>
<b>O</b>
<b>HbA1C<math>\geq</math>6.5% (48 mmol/mol). Test de laboratorio certificado y estandarizado por la NGSP (national glycohemoglobin standardization program) y la DCCT (diabetes control and complications trial). *</b>
<b>O</b>
<b>Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y un valor aleatorio de glucosa en plasma<math>\geq</math> 200 mg/dL (11.1 mmol/L).</b>
<b>* En ausencia de una hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados alterados de la misma muestra o en dos muestras separadas.</b>

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la DM según la ADA 2019 (2).

Salvo en el caso que exista un diagnóstico clínico claro (por ejemplo, paciente con crisis hiperglucémica o con síntomas clásicos de hiperglucemia y una glucosa plasmática aleatoria  $\geq$  200 mg/dL [11.1 mmol/L]), el diagnóstico requiere dos resultados alterados de la misma muestra (12) o en dos muestras separadas. Si se utilizan dos muestras distintas, se recomienda que la segunda prueba (independientemente de la que

utilicemos), se realice sin demora (2).

Las mismas pruebas pueden usarse para cribar, diagnosticar la DM y para detectar personas con prediabetes. De esta manera, las podremos utilizar en los siguientes escenarios clínicos: personas de bajo riesgo que se someten a la prueba de la glucosa, evaluación del riesgo de diabetes y en pacientes sintomáticos (2).

#### 1.4. Epidemiología: prevalencia e incidencia de la Diabetes Mellitus

Según el octavo atlas de la International Diabetes Federation (IDF) (13), se calcula que alrededor de 425 millones de personas en todo el mundo (adultos de 20 a 79 años) tienen DM. Alrededor del 79% vive en países de ingresos bajos y medios.

Si estas tendencias continúan, para el año 2045, 629 millones de personas de 20 a 79 años tendrán DM (13).

Desde 1980, la prevalencia mundial de DM ha ascendido a casi el doble, del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Esto se corresponde con un aumento de sus factores de riesgo, tales como el sobrepeso y la obesidad. En el último decenio, la prevalencia de DM ha aumentado con más rapidez en los países con ingresos medios que en los de ingresos altos(1).

No existen cálculos por separado de la frecuencia mundial de DM de tipo 1 y tipo 2, debido a la necesidad de usar pruebas de laboratorio complejas para distinguir entre los dos tipos (1).

En el estudio diabet.es, se realizó un análisis poblacional transversal durante los años 2009-10, con una población objetivo de todos los españoles y una muestra de 5,072 individuos con una edad  $\geq 18$  años. Los resultados mostraron que la prevalencia de DM ajustada por edad y sexo fue del 13.8% (de los cuáles el 6% desconoce que padecen la enfermedad) y aproximadamente el 30% de la población a estudio presentó alguna alteración de la glucemia (14).

Durante el congreso de la SED 2018 celebrado en Oviedo del 18-20 de abril, se presentaron los datos del estudio diabet.es II sobre incidencia de la DM en España, con los siguientes resultados: 11,58 casos/1000 personas-año y 386.003 casos nuevos (15).

## 1.5. Costes de la Diabetes Mellitus

En 2017, la IDF calcula que el gasto sanitario total en diabetes (20 a 79 años) alcanzará los 727.000 millones de dólares americanos, lo cual representa un aumento del 8% en comparación con los cálculos de 2015. De media, en Europa se gasta el 9.1% del presupuesto sanitario total en la DM (13).

Los costes de la DM para el sistema nacional de salud (SNS) en España, ascendieron a 5.809 millones de euros. Esta cantidad equivaldría al 8,2% del gasto sanitario total. Considerando que la prevalencia DM afecta a 3.282.790 pacientes, el coste anual por paciente diabético sería de 1.770 euros (16).

Teniendo en cuenta el elevado infradiagnóstico de la DM (14), el costo podría ascender a 8.787 millones de euros (12.5% del gasto sanitario) (16).

## 1.6. Complicaciones de la Diabetes Mellitus

### 1.6.1. Síndrome del pie diabético

#### 1.6.1.1. Definición de pie diabético

El International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) define el pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de los tejidos del pie asociada a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica en la extremidad inferior de las personas con diabetes (17).

#### 1.6.1.2. Etiopatogenia del pie diabético

Un mal control glucémico contribuye al desarrollo de neuropatía y arteriopatía en pacientes diabéticos a través de complejas cascadas metabólicas.

Isquemia, neuropatía e infección son los tres componentes patológicos principales que llevan al pie diabético hacia sus complicaciones y frecuentemente se desarrollan de

manera simultánea como una triada etiológica. Siendo la neuropatía y la isquemia factores iniciadores y la infección una consecuencia de las primeras (18).

### 1.6.1.3. Infección en las úlceras de pie diabético

La infección del pie diabético (IPD), se define clínicamente como la presencia de un proceso inflamatorio en cualquier tejido por debajo del maléolo en una persona con DM. Sin embargo, en las personas con complicaciones del pie diabético, los signos y síntomas de inflamación pueden enmascarse por la presencia de neuropatía periférica, enfermedad arterial periférica (EAP) o disfunción inmune (19).

La IPD sigue siendo la complicación de la DM que más frecuentemente requiere hospitalización y el evento desencadenante más común que conduce a la amputación de la extremidad inferior (20-22). Los resultados en pacientes con IPD son malos: en un gran estudio prospectivo a un año, la úlcera había cicatrizado solo en el 46% (10% recidivaron), mortalidad del 15% y el 17% de amputaciones de la extremidad inferior (21).

Aunque rara vez es la causa principal de las úlceras del pie, la presencia de isquemia de las extremidades aumenta el riesgo de infección de una úlcera (20, 23-25), y afecta negativamente el resultado de la infección (20, 26, 27).

Los factores que predisponen a la infección del pie son: úlcera profunda de larga evolución o recurrente, etiología traumática, alteraciones inmunológicas relacionadas con la diabetes (disfunción de neutrófilos) o IRC (23, 25, 28-31).

Los síntomas sistémicos de infección (fiebre, escalofríos...), leucocitosis marcada o trastornos metabólicos importantes son poco frecuentes en pacientes con IPD, pero su presencia denota una infección grave, que pone en riesgo la extremidad inferior y la vida del paciente (20, 32, 33).

### 1.6.1.3.1. Diagnóstico/Clasificación de las infecciones en el pie diabético

Según las guías del IWGDF sobre IPD (19), recomiendan realizar un diagnóstico clínico de la infección de partes blandas en función de la presencia de signos y síntomas locales o sistémicos de inflamación, y evaluar la gravedad de cualquier IPD utilizando la clasificación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA)/IWGDF (tabla 2).

<b>CLASIFICACIÓN CLÍNICA INFECCIÓN</b>	<b>Clasificación IWGDF</b>
<b>No infectada.</b>	
Ausencia de signos y síntomas de infección locales o sistémicos.	1 No infectada
<b>Infectada</b>	
<p>Al menos dos de estos elementos están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinchazón o induración local.</li> <li>• Eritema &gt; 0.5 cm * alrededor de la herida.</li> <li>• Sensibilidad o dolor local.</li> <li>• Aumento de calor local.</li> <li>• Descarga purulenta.</li> </ul> <p>Y ninguna otra causa de respuesta inflamatoria de la piel (traumatismo, gota, neuroartrosis aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venoso)</p>	
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas (ver más abajo), y que implica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo la piel o el tejido subcutáneo y cualquier eritema presente no se extiende &gt; 2 cm ** alrededor de la herida.</li> </ul>	2 Infección leve
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas, y que implica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema que se extiende <math>\geq 2</math> cm * desde el margen de la herida, y/o tejido más profundo que la piel y los tejidos subcutáneos (tendón, músculo, articulación, hueso,)</li> </ul>	3 Infección moderada

<p>Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]), <math>\geq 2</math> de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>&gt; 38^{\circ} \text{C}</math> o <math>&lt; 36^{\circ} \text{C}</math>.</li> <li>• Frecuencia cardíaca <math>&gt; 90</math> latidos / minuto</li> <li>• Frecuencia respiratoria <math>&gt; 20</math> respiraciones / minuto o <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32 \text{mmHg}</math>.</li> <li>• Recuento de glóbulos blancos <math>&gt; 12,000 / \text{mm}^3</math>, o <math>&lt; 4,000 / \text{mm}^3</math>, o <math>&gt; 10\%</math> formas inmaduras.</li> </ul>	<p>4 Infección severa</p>
<p>Infección que afecta hueso (osteomielitis) agregue "(O)" después de 3 o 4 ***</p>	

Tabla 2. Sistema de clasificación para definir la presencia y la gravedad en una IPD (19).

\* La infección se refiere a cualquier parte del pie, no sólo de una herida o una úlcera.

\*\* En cualquier dirección desde el borde de la herida.

\*\*\* Si la osteomielitis se demuestra en ausencia de  $\geq 2$  signos/síntomas de inflamación local o sistémica, clasifique el pie como grado 3 (O) (si  $< 2$  criterios SIRS) o grado 4 (O) si  $\geq 2$  criterios SIRS ).

La clasificación IWGDF/IDSA tiene varias ventajas, incluida la validación de su uso. Es relativamente fácil de usar para el clínico, ya que sólo requiere un examen clínico, pruebas de sangre y de imagen estándar. Ayuda a tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas directas sobre la infección (19).

### 1.6.1.3.2. Tratamiento de las infecciones en el pie diabético

#### 1.6.1.3.2.1. Tratamiento médico

El tratamiento antibiótico, se requiere en prácticamente todos los pacientes con una IPD con afectación de tejidos blandos. Para infecciones leves y moderadas, el tratamiento con antibióticos con buena absorción oral es generalmente efectivo. En pacientes con una infección más grave (algunos IWGDF 3 y la mayoría IWGDF 4), es preferible el tratamiento antibiótico parenteral inicial para lograr niveles séricos elevados de manera

inmediata, generalmente se puede cambiar a vía oral tras una semana de tratamiento (19).

La terapia empírica (tabla 3) debe basarse en la estimación de los posibles patógenos causales y sus susceptibilidades a los antibióticos locales, junto con otros factores (antecedentes de alergias a medicamentos, hospitalización reciente, comorbilidades del paciente, probabilidad de eventos adversos o posibles interacciones farmacológicas, disponibilidad y costes). Por su complejidad y, a menudo, la naturaleza polimicrobiana de las IPD, el tratamiento definitivo debe basarse en los principios de administración de antibióticos (preferiblemente seleccionando, cuando sea apropiado, con el espectro más estrecho, la duración más corta, la menor cantidad de efectos adversos, la ruta más segura y menos costosa). Los cultivos de un IPD son a menudo polimicrobianos; mientras que los patógenos virulentos (p. ej., *Staphylococcus aureus* o estreptococos betahemolíticos) aislados deben tratarse, algunos menos virulentos (p. ej., corinebacterias o estafilococos coagulasa negativos) a menudo son contaminantes o colonizadores que pueden no necesitar un tratamiento antibiótico dirigido (19).

La duración del tratamiento antibiótico será de la menor duración para conseguir buenos resultados (34, 35). Un tratamiento prolongado se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos, una mayor interrupción del microbioma del huésped y mayores costes (19).

El tratamiento antibiótico inicial para la mayoría de los pacientes con IPD será empírico. El objetivo es cubrir los posibles patógenos sin prescribir un antibiótico de amplio espectro innecesario. La terapia definitiva, debe adaptarse a la respuesta clínica al tratamiento empírico y los resultados de los cultivos de muestras recogidas adecuadamente. Durante décadas, los estudios (casi exclusivamente en América del Norte y Europa) demostraron que los patógenos más comunes en IPD son los cocos aerobios grampositivos, especialmente *S. aureus*, y en menor medida los estreptococos y los estafilococos coagulasa negativos (19).

Los anaerobios pueden estar presentes especialmente en extremidades isquémicas y abscesos (36, 37).

SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN	FACTORES ADICIONALES	PATÓGENOS HABITUALES <sup>a</sup>	TRATAMIENTO EMPÍRICO <sup>b</sup>
Leve	Sin complicaciones	Cocos gram positivos (CGP)	S-S pen; cef 1era gen
	Alergia o intolerancia a $\beta$ -lactámicos	CGP	Clindamicina; FQ; T/S; macrólido; doxi
	Tratamiento reciente con antibióticos	CGP+gram negativos (GN)	$\beta$ -L-ase-1; T/S; FQ
	Alto riesgo para SARM (estafilococo aureus resistente a meticilina)	SARM	Linezolid; T/S; doxi; macrólido
Moderada o severa <sup>c</sup>	Sin complicaciones	CGP $\pm$ GN	$\beta$ -L-ase 1; cef 2 <sup>a</sup> /3 <sup>a</sup> gen
	Tratamiento reciente con antibióticos	CGP $\pm$ GN	$\beta$ -L-ase 2; cef 3 <sup>a</sup> gen; carbapenem grupo 1(en función de tratamiento previo).
	Úlcera macerada	GN, incluyendo <i>Pseudomonas</i>	$\beta$ -L-ase 2; S-S pen + ceftazidima; S-S pen + cipro; carbapenem grupo 2
	Isquemia, necrosis o gas	CGP $\pm$ GN $\pm$ Anaerobios	$\beta$ -L-ase 1 o 2; carbapenem grupo 1 o 2; cef 2 <sup>a</sup> /3 <sup>a</sup> gen + clindamicina o metronidazol.
	Factores de riesgo para SARM	SARM	Considerar agregar o sustituir con: glicopéptidos; linezolid; daptomicina; ácido fusídico T/S ( $\pm$ rif)**; doxiciclina.

	Factores de riesgo para GN resistentes	ESBL (organismos productores de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido)	Carbapenems; FQ; aminoglicósido y colistina.
--	--	--	--

Tabla 3. Selección del tratamiento antibiótico empírico para las IPD\*

Nota: \* Las recomendaciones se basan en consideraciones teóricas y resultados de ensayos clínicos.

Abreviaciones:

S-S pen: penicilinas semisintéticas; Oxaciclina, Dicloxacilina y Nafcilina.

$\beta$ -L-ase 1: amoxicilina/clavulánico y ampicilina/sulbactam.

$\beta$ -L-ase 2: ticarcilina/clavulánico y piperacilina/tazobactam.

doxi: doxiciclina.

Carbapenem grupo 1: ertapenem.

Carbapenem grupo 2: imipenem, meropenem, doripenem.

cef: cefalosporina; gen: generación;

Pip/tazo: piperacilina/tazobactam.

FQ: fluoroquinolona con buena actividad frente cocos aerobios gram positivos (levofloxacino o moxifloxacino).

cipro: fluoroquinolona antipseudomónica, p.e., ciprofloxacino.

T/S: trimetoprima/sulfametoxazol.

rif: rifampicina.

\*\* Rifampicina: debido a que está asociado con un mayor riesgo de eventos adversos y su uso está restringido en algunos países, puede usarse de manera más apropiada para tratar la osteomielitis o las infecciones relacionadas con implantes metálicos.

a Se refiere a cultivo en una IPD, no a la colonización en otro sitio.

b Administrada a las dosis recomendadas habitualmente para infecciones graves. Cuando se enumera más de un agente, sólo se debe recetar uno de ellos, a menos que se indique lo contrario. Considere modificar las dosis o los agentes seleccionados para pacientes con comorbilidades como ERC, disfunción hepática u obesidad.

c Los antibióticos orales, generalmente no deben usarse para infecciones graves, excepto como tratamiento a continuación de la terapia parenteral inicial.

#### 1.6.1.3.2.2. Tratamiento quirúrgico

Si bien la terapia con antibióticos es necesaria para las IPD, a menudo no es suficiente. La mayoría de los pacientes con IPD requieren tratamiento quirúrgico para solucionar el proceso, que va desde desbridamiento, drenaje de colecciones, resección de tejido profundo infectado, drenaje de abscesos o compartimentos infectados, resección de hueso necrótico o infectado. Si bien algunos de estos procedimientos se pueden programar, otros requieren cirugía urgente. La presencia o gravedad de una infección profunda a menudo es difícil de evaluar y sólo puede identificarse durante la cirugía (19).

Según el estudio de Lázaro Martínez et al (38), que comparó de manera prospectiva y randomizada dos grupos de pacientes con diagnóstico de UPD complicada con osteomielitis en pacientes neuropáticos, sin isquemia, necrosis ni infección de partes blandas tratados con antibióticos o con cirugía. Al concluir el estudio los dos grupos alcanzaron resultados similares en términos de cicatrización, tiempo de cicatrización y complicaciones corto plazo.

#### 1.6.1.4 Clasificación de las úlceras de pie diabético

Existen diferentes maneras para clasificar las úlceras en pie diabético (UPD) que nos pueden ayudar a desarrollar un método estandarizado de descripción. Estos sistemas de clasificación pueden basarse en multitud de hallazgos. Los factores que requieren una revisión urgente incluyen el tamaño de la úlcera (área y profundidad), presencia de infección e isquemia. Por lo tanto, cualquier sistema de clasificación, deberá incluir estos criterios sin la necesidad de mediciones que requieran equipos especializados (por ejemplo, presión del dedo o TcPO<sub>2</sub>) (39).

Los sistemas de clasificación, validados externamente, para predicción de la curación de úlceras y amputaciones mayores, son los siguientes: Meggitt-Wagner, SINBAD, Universidad de Texas y Wifl (39).

La clasificación de Meggitt-Wagner no permite la identificación de EAP o infección, y aunque se ha validado tanto para la curación de úlceras como para amputaciones mayores (40, 41), existen dudas con respecto a su consistencia (42). Por lo tanto, su uso como herramienta de triaje es limitado (39).

La clasificación WIfI requiere el uso de material especializado para la evaluación de la perfusión del pie y, a pesar de ser una gran herramienta para el triaje de pacientes con UPD, no es la clasificación ideal para su uso en atención primaria (39).

La clasificación de la Universidad de Texas clasifica las UPD según la profundidad (Grado 0, 1, 2, 3) y la presencia de infección (categoría B), isquemia (categoría C) o ambas (categoría D) (43). Tabla 4.

<b>Estadio/Grado</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>A</b>	Lesión preulcerosa completamente epitelizada.	Úlcera superficial. No afecta tendón, cápsula o hueso.	Úlcera que penetra hasta tendón o cápsula.	Úlcera que penetra hasta hueso o articulación.
<b>B</b>	Infección	Infección	Infección	Infección
<b>C</b>	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
<b>D</b>	Infección + isquemia	Infección + isquemia	Infección + isquemia	Infección + isquemia

Tabla 4. Clasificación de la Universidad de Texas.

La clasificación SINBAD (tabla 5) es la recomendada en la última guía del IWGDF para la comunicación entre profesionales sanitarios sobre las características de la úlcera. Evalúa el área, la profundidad, la localización, la infección, la isquemia y la neuropatía como 0 o 1 punto, creando un sistema fácil de usar que puede alcanzar un máximo de 6 puntos (44). Es simple y rápida, no requiere equipo especializado y contiene la información necesaria para realizar el triaje del paciente (39).

<b>CATEGORÍA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
Localización	Antepié	0
	Mediopié o retropié	1
Isquemia	Perfusión intacta del pie: por lo menos un pulso palpable	0
	Evidencia clínica de perfusión del pie disminuida	1
Neuropatía	Sensibilidad protectora intacta	0
	Sensibilidad protectora afectada	1
Infección bacteriana	No	0
	Si	1
Área	Úlcera < 1cm <sup>2</sup>	0
	Úlcera ≥ 1cm <sup>2</sup>	1
Profundidad	Úlcera que afecta a piel y tejido subcutáneo	0
	Úlcera que afecta a músculo, tendón o mayor profundidad	1
Puntuación total posible		6

Tabla 5. Clasificación SINBAD.

El IWGDF recomienda el uso de la clasificación IWGDF/IDSA de la infección en UPD para caracterizar y guiar el tratamiento de la infección (39).

La clasificación IWGDF/ISDA consta de cuatro grados de severidad para la infección en pie diabético (Tabla 6). Es un fuerte predictor de la necesidad de hospitalización (20). También se ha validado para el riesgo de amputación mayor y menor (41, 42).

<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>	<b>SEVERIDAD INFECCIÓN</b>	<b>GRADO PEDIS</b>
Úlcera sin drenaje purulento ni inflamación.	No infección	1
Presencia de $\geq 2$ manifestaciones de inflamación (pus, eritema, dolor, calor o induración). Celulitis o eritema que se extiende $\leq 2$ cm alrededor de la úlcera con infección que se limita a la piel o los tejidos subcutáneos superficiales, sin otra complicación local o afectación sistémica.	Leve	2
Infección sin afectación sistémica y metabólicamente estable pero que tiene $\geq 1$ de las siguientes características: celulitis que se extiende $> 2$ cm, linfangitis, diseminación por debajo de la fascia superficial, absceso de tejido profundo, gangrena y afectación del músculo, tendón, articulación o hueso.	Moderado	3
Infección con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (p. ej.,: fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, hiperglucemia severa o insuficiencia renal).	Severo	4

Tabla 6. Clasificación IWGDF/IDSA

Por último, la IWGDF recomienda el uso de la clasificación WIfI (tabla 7), en el contexto de un manejo adecuado de la EAP, para ayudar en la toma de decisiones y sobre los beneficios de la revascularización (39).

La clasificación WIfI, utiliza una combinación de puntuaciones tras la evaluación de la úlcera (profundidad de la úlcera o gangrena), la isquemia (según la presión del tobillo, la presión del dedo del pie o TcPO<sub>2</sub>) y la infección (según los criterios IWGDF/IDSA). Si bien esta clasificación, no ha sido sujeta a una evaluación de reproducibilidad en una cohorte de UPD, tiene una gran reproducibilidad en pacientes con EAP (45). Se ha validado en solo una cohorte de pacientes con UPD. Demostrándose en múltiples estudios de validación que predice resultados relevantes para este grupo clínico, como la curación, el tiempo de curación, la necesidad de revascularización, amputación mayor, supervivencia libre de amputación y mortalidad (46, 47). Tanto la necesidad como el

momento de la revascularización, pueden guiarse por la combinación de la estimación del riesgo de amputación y de beneficios de la revascularización.

<b>Puntuación úlceras</b>	<b>UPD</b>	<b>Gangrena</b>	
0	No <i>Descripción clínica: pérdida menor de tejido. Rescatable con amputación digital simple (1 o 2 dígitos) o cobertura de la piel</i>	No	
1	Úlceras pequeñas y poco profundas en la pierna (distal) o pie; no hueso expuesto, salvo falange distal. <i>Descripción clínica: pérdida menor de tejido. Rescatable con amputación digital simple (1 o 2 dígitos) o cobertura de la piel</i>	No	
2	Úlceras más profundas con hueso expuesto, articulación o tendón; generalmente no involucra el talón; úlcera de talón poco profunda, sin calcáneo afecto. <i>Descripción clínica: pérdida importante de tejido recuperable con múltiples (<math>\geq 3</math>) amputaciones digitales o amputación transmetatarsiana (TMT) estándar <math>\pm</math> cobertura de la piel.</i>	Gangrena limitada falanges	
3	Úlceras extensas y profundas que involucran el antepié y / o mediopié; úlcera de talón profunda y de espesor completo $\pm$ afectación del calcáneo. <i>Descripción clínica: pérdida extensa de tejido recuperable sólo con una reconstrucción compleja del pie o TMT no reglada (Chopart o Lisfranc); cobertura con colgajo o manejo complejo de heridas para grandes defectos de tejidos blandos</i>	Gangrena extensa que involucra el antepié y/o mediopié; necrosis del talón con afectación del calcáneo.	
<b>Grado Isquemia</b>	<b>ITB</b>	<b>Presión sistólica tobillo (mmHg)</b>	<b>Presión dedo, TcPO2 (mmHg)</b>
0	$\geq 0.80$	$>100$	$\geq 60$
1	0.6-0.79	70-100	40-59
2	0.4-0.59	50-70	30-39
3	$\leq 0.39$	$<50$	$<30$

<b>Grado infección</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
0	No signos ni síntomas de infección. Infección presente definida por dos o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinchazón o induración local.</li> <li>• Eritema &gt; 0.5 cm pero ≤ 2 cm alrededor de la herida.</li> <li>• Sensibilidad o dolor local.</li> <li>• Aumento de calor local.</li> <li>• Descarga purulenta.</li> </ul>
1	Infección local que afecta sólo a la piel y al tejido subcutáneo (sin afectación de tejidos más profundos y sin signos sistémicos). Excluir otras causas de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, traumatismo, gota, Charcot agudo, fractura, trombosis o estasis venoso).
2	Infección local (como se describió anteriormente) con eritema > 2 cm o que afecta estructuras más profundas que (p. ej., abscesos, osteomielitis, artritis séptica, fascitis) y sin signos de respuesta inflamatoria sistémica (como se describe a continuación)
3	Infección local (como se describió anteriormente) con signos de SIRS, y ≥ 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura &gt; 38 ° C o &lt; 36 ° C.</li> <li>• Frecuencia cardíaca &gt; 90 latidos / minuto.</li> <li>• Frecuencia respiratoria &gt; 20 respiraciones / minuto o PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg.</li> <li>• Recuento de glóbulos blancos &gt; 12,000 / mm<sup>3</sup>, o &lt; 4,000 / mm<sup>3</sup>, o &gt; 10% formas inmaduras.</li> </ul>

Tabla 7. Clasificación WIfI

## 1.6.2. Complicaciones microvasculares

### 1.6.2.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una complicación neurovascular altamente específica de la DM, cuya prevalencia mantiene una fuerte relación con la duración de la DM y el

control glucémico (48), siendo la principal causa de pérdida de visión en adultos en edad laboral (de 20 a 65 años). Aproximadamente, una de cada tres personas que viven con diabetes tiene algún grado de RD y una de cada diez, la desarrollará y pondrá en peligro su vista (13).

Un metaanálisis que incluyó 35 estudios realizados en todo el mundo, desde 1980 hasta 2008, estimó que la prevalencia global de cualquier RD y retinopatía diabética proliferativa (RDP) entre los pacientes fue de 35,4% y 7,5%, respectivamente (49).

En general, la retinopatía avanza a partir de anomalías leves no proliferativas, caracterizadas por un mayor número de microaneurismas. A medida que avanza, los vasos sanguíneos aumentan su permeabilidad y la posibilidad de trombosarse, progresando de una DR no proliferativa moderada y grave a una RDP, caracterizada por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina y la superficie posterior del vítreo (48).

Para los pacientes diabéticos, el seguimiento regular con detección y tratamiento precoz de la RD que amenaza la visión, permite la prevención de hasta el 98% de la pérdida visual debida a la RD (50).

A pesar del correcto tratamiento médico de los factores de riesgo (glucosa en sangre, tensión arterial y dislipemia) y controles periódicos, una proporción significativa de los afectados por RD serán intervenidos mediante fotocoagulación láser o inyección de anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (48).

#### 1.6.2.2. Nefropatía diabética

La DM es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) en los países desarrollados (51) representando aproximadamente el 50% de los casos (52). Las personas con DM y ERC presentan una mayor mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular e insuficiencia renal terminal (53).

La ERC atribuida a la diabetes o nefropatía diabética (ND), se presenta en el 40% de los pacientes con DM (54). La ND es la causa principal de ERC en fase terminal (que precisa diálisis o trasplante renal) en los EEUU (55).

Según diversos estudios retrospectivos con biopsias renales de pacientes con DM tipo 2 (56, 57), se pueden identificar características clínicas (tabla 8) para diferenciar la nefropatía atribuida a la DM y la causada por otras enfermedades.

<b>Característica Clínica</b>	<b>Nefropatía no Diabética</b>	<b>Nefropatía Diabética</b>
Inicio proteinuria	Rápida	Gradual
Progresión ERC	Rápida	Gradual
Duración DM	<5 años	>10 años
Urianálisis	Positivo (hematuria, piuria)	Negativo
Retinopatía	Ausente	Presente

Tabla 8. Diferencias clínicas ERC atribuida o no a DM.

La ND se desarrolla típicamente tras 10 años de evolución de la DM tipo 1, pero puede estar presente en el momento del diagnóstico de la DM tipo 2 (2).

El diagnóstico de ND habitualmente es clínico, basándose en la presencia de albuminuria y/o reducción del filtrado glomerular renal (FGR) en ausencia de signos o síntomas de otras causas primarias de enfermedad renal. Se considera que la presentación típica de la ND incluye: DM de larga duración, RD, albuminuria sin hematuria y pérdida progresiva de valores de FGR (2).

La descripción clásica de ND implica una evolución progresiva que va desde la hiperfiltración glomerular, microalbuminuria, proteinuria manifiesta y una disminución del FGR, que finalmente puede acabar en diálisis (58).

### 1.6.2.3. Neuropatía diabética

La neuropatía diabética (NED) puede definirse como una polineuropatía crónica, simétrica, sensitivomotora y longitud dependiente (59). Según la conferencia de consenso de San Antonio: “la neuropatía diabética es un término descriptivo que se traduce en un trastorno demostrable, ya sea clínicamente evidente o subclínico, que se presenta en el contexto de la DM sin otras causas de neuropatía periférica. El trastorno neuropático incluye manifestaciones en las partes somática y/o autónoma del sistema nervioso periférico (60).

### 1.6.2.3.1. Clasificación de la neuropatía diabética

Dentro de las múltiples presentaciones de la NED, la polineuropatía simétrica distal (PNSD) y la neuropatía autonómica (NAD), particularmente la neuropatía cardiovascular autonómica (NCA), son las más estudiadas (61, 62).

La tabla 9 muestra una clasificación esquemática de la NED.

CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA	
<b>A. NEUROPATÍA DIFUSA</b>	
<u>PNSD</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropatía primaria de fibras cortas</li><li>• Neuropatía primaria de fibras largas</li><li>• <b><u>Mixto con afectación de fibras largas y cortas (más común)</u></b></li></ul>	
<u>AUTONÓMICA</u>	
1. Cardiovascular	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Disminución de la frecuencia cardíaca</li><li>• Taquicardia en reposo</li><li>• Hipotensión ortostática</li><li>• Muerte súbita (arritmia maligna)</li></ul>	
2. Gastrointestinal	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastroparesia diabética (gastropatía)</li><li>• Enteropatía diabética (diarrea)</li><li>• Hipomotilidad colónica (estreñimiento)</li></ul>	
3. Urogenital	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cistopatía diabética (vejiga neurógena)</li><li>• Disfunción eréctil</li><li>• Disfunción sexual femenina</li></ul>	
4. Disfunción sudomotora	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anhidrosis/hipohidrosis distal</li><li>• Sudoración gustativa</li></ul>	
5. Hipoglucemia no conocida	
6. Función pupilar anormal	

<p><b>B. MONONEUROPATÍA</b> (formas atípicas)</p> <p>Afectación asilada de pares craneales o nervios periféricos</p> <p>Mononeuritis múltiple</p>
<p><b>RADICULOPATÍA O POLIRADICULOPATÍA</b> (formas atípicas)</p> <p>Radiculopatía con afectación de plexos nerviosos (lumbosacra, amiotrofia proximal motora)</p> <p>Radiculopatía torácica</p>

Tabla 9. Modificada de Pop Busui et al. (62)

#### 1.6.2.3.2. Prevalencia de la neuropatía diabética

La prevalencia de PNSD en DM tipo 1 es de al menos el 20% tras 20 años de evolución de la enfermedad. La PNSD puede estar presente en al menos el 10% –15% de los pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2 (63, 64), con tasas que aumentan al 50% después de 10 años de evolución de la enfermedad (65, 66).

Los estudios de incidencia y prevalencia de la NAD presentan una gran variabilidad del 7.7%-90%, ya que los estudios de investigación utilizan distintas poblaciones (comunidad, primaria y hospitales terciarios), falta de test estandarizados y por diferencias diagnósticas (61).

#### 1.6.2.3.3. Fisiopatología de la neuropatía diabética

Los mecanismos específicos que contribuyen al desarrollo de la PNSD no se entienden completamente. En general, se acepta que la patogenia es multifactorial, e involucra interacciones complejas entre el grado de control glucémico, la duración de la diabetes, el desgaste neuronal relacionado con la edad y otros factores como la presión arterial, los niveles de lípidos y el peso (67-69).

Evidencia experimental muestra que la hiperglucemia, la glucotoxicidad y la señalización de insulina alterada actúan en conjunto con otros factores de riesgo, activando varias vías bioquímicas que afectan al metabolismo celular. Estas alteraciones promueven cambios estructurales como la desmielinización segmentaria, la degeneración de Waller (desestructuración del axón y de su vaina de mielina tras una

lesión en la parte proximal del axón o del soma neuronal) y la microangiopatía, e inducen la apoptosis neuronal de los ganglios de la raíz dorsal, lo que resulta en un daño posterior y pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas (70-72).

La hiperglucemia induce un aumento de la producción mitocondrial de radicales libres (73), que en combinación con cantidades de antioxidantes inadecuadas son responsables de la activación de vías dañinas adicionales (73-76). Estos mecanismos adicionales incluyen una mayor formación de productos finales de glicación avanzada (75, 76), regulación a la baja del receptor soluble para productos finales de glicación avanzada (77), activación de la señalización de la poliol aldosa reductasa con acumulación de proteína quinasa C (73, 78), activación de ciclooxigenasa 2 (79), disfunción endotelial (75), peroxinitrito y nitración de proteínas (80), y función alterada de la bomba de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasa}$  (75, 81). Todos estos mecanismos van a tener un impacto directo en la actividad neuronal, la función mitocondrial, la permeabilidad de la membrana y la función endotelial.

La hiperglucemia también induce estrés en el retículo endoplasmático (RE) y provoca la acumulación de proteínas desplegadas o mal plegadas dentro de la luz del RE. Estas proteínas provocan una cascada de señalización responsable de restablecer la función normal del RE. En momentos de estrés extremo o prolongado, la respuesta de la proteína desplegada puede ser insuficiente, desdenando varios procesos apoptóticos (71). Estos incluyen el factor 2 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis, liberación de reservas de calcio en el citosol, despolarización de la membrana mitocondrial, liberación del citocromo c (82) y escisión de la procaspasa 12 (71, 76).

Mecanismos adicionales incluyen alteración de la perfusión nerviosa (81, 83), alteración de las vías de señalización relacionadas con el péptido C (84), dislipemia con aumentos en los niveles de ácidos grasos insaturados y altos niveles de ácidos grasos circulantes (76, 85), disminución de los niveles de intermediarios del ciclo del ácido glicolítico y tricarboxílico (86), alteración del equilibrio reducción-oxidación y perturbación del equilibrio del calcio (71, 76).

#### 1.6.2.3.4. Neuropatía diabética y úlceras de pie diabético

La PNSD es la causa más importante en el desarrollo de úlceras en pie diabético y un requisito para la aparición de la neuroartropatía de Charcot (NC). El pie ulcerado y la NC son complicaciones a largo plazo de la PNSD (87).

En un estudio prospectivo de Boyko et al. (88), se demostró el efecto de la NAD en el riesgo de desarrollar una úlcera en el pie independientemente de otras medidas de neuropatía sensorial.

#### 1.6.2.3.5. Diagnóstico de la neuropatía diabética

Los datos longitudinales de la cohorte de Rochester, apoyan la afirmación de que la duración y la gravedad de la exposición a la hiperglucemia están relacionadas solo con la severidad de la neuropatía (89).

Los pacientes con DM tipo 1 con una evolución superior o igual a 5 años y todos los pacientes con DM tipo 2 deben ser evaluados anualmente para detectar PNSD utilizando el historial médico y pruebas clínicas simples. Hasta el 50% de los pacientes pueden experimentar síntomas de PNSD (tabla9), mientras que el resto son asintomáticos (62).

Los síntomas varían según la clase de fibras sensoriales involucradas. Los síntomas tempranos más comunes son los provocados por las fibras pequeñas e incluyen dolor y disestesias (90-93). El dolor neuropático puede ser el primer síntoma que incita a los pacientes a buscar atención médica y está presente en hasta el 25% de las personas con PNSD (94-96).

El dolor característico es definido como ardor, lancinante, hormigueo o como una descarga eléctrica, también se acompaña de parestesias presentando diferentes combinaciones y empeora de manera típica durante la noche. El dolor neuropático puede ir acompañado de una respuesta exagerada a los estímulos dolorosos (hiperalgesia) y al dolor provocado por el contacto, por ejemplo, con calcetines, zapatos y ropa de cama (alodinia). El dolor neuropático puede conducir a la interferencia con las

actividades diarias, la discapacidad, el deterioro psicosocial y la reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (97, 98). La carga económica directa e indirecta asociada con el dolor neuropático es sustancial (99-101).

La participación de fibras grandes puede causar entumecimiento, hormigueo sin dolor y pérdida de la sensación táctil o protectora. La pérdida de la sensación táctil indica la presencia de PNSD y es un factor de riesgo para la ulceración del pie diabético. Los pacientes también pueden presentar inicialmente un pie insensible y adormecido debido a la pérdida de fibras grandes. Los pacientes frecuentemente afirman que sienten sus pies como si estuvieran envueltos en lana o caminando sobre calcetines gruesos (62).

Las siguientes pruebas clínicas se pueden usar para evaluar la función de las fibras grandes y pequeñas de distal a proximal:

1. Función de pequeña fibra: pinchazo con alfiler y sensación de temperatura (frío y calor).
2. Función de fibra grande: percepción vibratoria (se puede utilizar un diapasón de 128 Hz), propiocepción, monofilamento de 10 g y los reflejos del tobillo.

El monofilamento de 10 g es una herramienta clínica útil, principalmente para detectar neuropatías más avanzadas e identificar pacientes con mayor riesgo de ulceración y amputación (102).

Las evaluaciones deben seguir el patrón típico de PNSD, comenzando distalmente (aspecto dorsal del hallux) en ambos lados y progresar de manera proximal hasta que se identifique un umbral sensorial (102). La combinación de al menos dos exámenes aumentará la sensibilidad y la especificidad de la detección de PNSD (66, 103-105).

El diagnóstico de PNSD es principalmente clínico (tabla 10). Una combinación de sintomatología típica y pérdida sensorial distal simétrica o signos típicos en la ausencia de síntomas en un paciente con diabetes es altamente sugestiva de PNSD y puede que no requiera una nueva evaluación o derivación a otro especialista (62).

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PNSD		
	Fibras nerviosas mielinizadas largas	Fibras nerviosas mielinizadas cortas
Función	Presión y equilibrio	Nocicepción
Síntomas	Entumecimiento, hormigueo, desequilibrio	Dolor: quemazón, descargas eléctricas, pinchazos.
Exploración clínica**	Reflejos tobillo: reducido/ausente Percepción vibratoria: reducido/ausente Monofilamento 10 g: reducido/ausente Propiocepción: reducido/ausente	Discriminación térmica: reducido/ausente ** Prueba alfiler: reducido/ausente **
**Exploración simétrica realizada de distal a proximal.		

Tabla 10. Adaptada de Pop-Busui et al (62).

#### 1.6.2.3.6. Tratamiento de la neuropatía diabética

A pesar de los avances en el entendimiento de la patogenia de la neuropatía diabética, existe un vacío de tratamiento que se centre de manera efectiva en la historia natural de la PNSD (106) o en revertir la situación una vez la neuropatía está establecida.

#### CONTROL GLUCÉMICO

Se ha demostrado que un control glucémico estricto, implementado en las fases iniciales de la DM, retrasa o previene de manera efectiva el desarrollo de PNPD y NCA en pacientes con DM tipo 1 (107-110). Aunque la evidencia sobre el beneficio del control glucémico estricto (evaluar el riesgo/beneficio del tratamiento debido a los episodios de hipoglucemia) no es tan claro para la DM tipo 2, algunos estudios han demostrado una modesta disminución de la progresión siendo irreversible la pérdida neuronal (111, 112).

#### DOLOR NEUROPÁTICO:

Una evidencia científica amplia, apoya el tratamiento farmacológico del dolor neuropático en la NED, según lo documentan varias guías recientes y revisiones sistemáticas (113-117).

### *PREGABALINA*

Según las recomendaciones de la ADA: “Considere la posibilidad de pregabalina o duloxetina como enfoque inicial en el tratamiento sintomático para el dolor neuropático en la DM” Nivel de evidencia A (62).

La pregabalina, un ligando de la subunidad  $\alpha 2\text{-d}$  del canal de calcio, es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático asociado con PNSD. Es el fármaco más ampliamente estudiado para esta patología y la mayoría de los estudios demuestran que la proporción de pacientes respondedores a la mejoría del dolor fue de al menos un 30-50% (113, 116, 118-120). También hay algunas pruebas que sugieren una respuesta dosis dependiente, con un efecto más débil con 300 vs. 600 mg/día (118). Sin embargo, no todos los ensayos con pregabalina han demostrado su utilidad (113, 116, 121, 122), especialmente en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada y dolor refractario (120). La pregabalina, en contraste con la gabapentina, tiene una absorción lineal proporcional a la dosis (en el rango de dosis terapéutica de 150–600 mg/día) (118). Además, la pregabalina tiene un inicio de acción más rápido y un rango de dosificación más limitado que requiere una titulación mínima. Los efectos adversos pueden ser más graves en pacientes de edad avanzada (123) y pueden atenuarse con dosis iniciales más bajas y una titulación gradual.

### *DULOXETINA:*

Según las recomendaciones de la ADA: “Considere la posibilidad de pregabalina o duloxetina como enfoque inicial en el tratamiento sintomático para el dolor neuropático en la DM” Nivel de evidencia A (62).

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las dosis de 60 y 120 mg/día mostraron eficacia en el tratamiento del dolor asociado con PNSD en ensayos aleatorizados multicéntricos, aunque algunos de ellos tuvieron una tasa de abandono bastante alta (113, 116, 122, 124-126). También se sugirió que la duloxetina podría inducir una mejoría en la calidad de vida relacionada con la neuropatía (126). En estudios a largo plazo, se informó un pequeño aumento de la HbA1C en pacientes diabéticos tratados con duloxetina en comparación con placebo (127). Los eventos adversos son más graves en las personas mayores, pero pueden atenuarse con dosis más bajas y con una dosificación progresiva.

### *GABAPENTINA:*

Según las recomendaciones de la ADA: “La gabapentina se puede utilizar como un enfoque inicial efectivo, teniendo en cuenta el estado socioeconómico de los pacientes, las comorbilidades y las posibles interacciones con otros medicamentos” Nivel de evidencia B (62).

La gabapentina, al igual que la pregabalina, también se une a la subunidad  $\alpha 2$ -d del canal de calcio y ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos para tratar el dolor asociado con la PNSD (113, 116, 122, 128-131).

Dado su perfil farmacocinético, la gabapentina requiere una titulación gradual y, en general, se necesitan dosis de hasta 1.800–3.600 mg para ser clínicamente eficaces (122, 128-130). Los efectos adversos pueden ser más graves en pacientes mayores (123).

### *ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS:*

Según las recomendaciones de la ADA: “Aunque no están aprobados por la FDA de EE. UU., los antidepresivos tricíclicos también son efectivos para el dolor neuropático en la DM, pero se deben usar con precaución debido al mayor riesgo de efectos secundarios graves” Nivel de evidencia B (62).

### *OPIÁCEOS:*

Según las recomendaciones de la ADA: “Dado el alto riesgo de adicción y otras complicaciones, el uso de opioides, incluido el tapentadol o el tramadol, no se recomienda como agentes de primera o segunda línea para tratar el dolor asociado con la PNSD” Nivel de evidencia E (62).

#### *1.6.3. Complicaciones macrovasculares*

La DM y la enfermedad cardiovascular (ECV) se desarrollan conjuntamente con anomalías metabólicas que se reflejan y causan cambios en el sistema circulatorio. Más de la mitad de la mortalidad y una gran parte de morbilidad en las personas con DM está relacionada con la ECV (132).

### 1.6.3.1. Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como una enfermedad oclusiva producida por aterosclerosis y que cursa de manera crónica en las extremidades inferiores. Se ha convertido en un importante problema de salud mundial, en gran parte secundario al envejecimiento de la población, combinado con la creciente prevalencia de factores de riesgo como la DM, tabaquismo, hipertensión y dislipemia (133).

La EAP de los pacientes con DM presenta ciertas características en comparación con los pacientes no DM (134) (tabla 11).

Mayor prevalencia.
Afectación arterial distal.
Afecta a individuos más jóvenes.
Más calcificación de la capa media.
Afectación de la circulación colateral.
Afectación arterial multisegmentaria y bilateral.
Evolución más rápida y alto riesgo de amputación.

Tabla 11. Características de la EAP en pacientes DM.

#### 1.6.3.1.1. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica

Estudios epidemiológicos han estimado que más de 200 millones de personas presentan EAP en todo el mundo (135), afectando de manera desproporcionada a las personas que viven en países de ingresos bajos y medios (136, 137). Esta tasa de prevalencia ha aumentado aproximadamente un 25% durante la última década.

Es especialmente preocupante, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en niños y adultos jóvenes (138, 139). Un estilo de vida sedentario, la obesidad abdominal y las dietas deficientes contribuyen a la dislipemia, hipertensión arterial y diabetes. Dos estudios a partir de autopsias (Bogalusa Heart Study y el Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study) demuestran que las lesiones ateroscleróticas se forman en la primera infancia, aumentan con la edad y que la cantidad y gravedad de las lesiones tempranas, están directamente relacionadas con

factores de riesgo cardiovascular conocidos (138, 140-142).

La relación entre DM y EAP es compleja. La DM es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de EAP y dependiendo de su definición, la EAP puede afectar del 10-40% de la población de pacientes con DM (143), llegando al 49% en pacientes con pie diabético (144). La combinación de DM y EAP es devastadora, con una mortalidad a 5 años que se aproxima al 50%, siendo superior a muchos tipos de cáncer (145). La mortalidad de un paciente con EAP y diabetes que sufre una amputación mayor es del 50% a 2 años.

#### 1.6.3.1.2. Patogénesis de la aterosclerosis

##### **ANATOMÍA DE LA PARED ARTERIAL:**

La pared arterial presenta una misma estructura en todo el cuerpo, aunque las proporciones de sus componentes puedan variar en las diferentes regiones del organismo. La pared arterial está compuesta por tres capas o láminas de más interna a externa: íntima, media y adventicia (133).

- **Endotelio (lámina íntima):** El endotelio vascular es una capa continua de células poligonales planas en contacto directo con el flujo sanguíneo. El endotelio participa en procesos fisiológicos y patológicos y reacciona a las fuerzas físicas, las señales químicas y los mediadores inmunológicos (146). Es un importante regulador del tono vasomotor, el equilibrio hemostático, la permeabilidad, la proliferación celular y la inmunidad (147).
- **Lámina media:** formada por musculatura lisa, elastina y fibras de colágeno dispuestas de una manera altamente organizada (148) que controlan el tono vascular (149).
- **Lámina adventicia:** contiene vasa vasorum y nervios, que proporcionan nutrientes a la adventicia y la media, contribuyendo a la regulación de la función del músculo liso de la media. Las fibras nerviosas vasomotoras inducen vasoconstricción o vasodilatación a través de receptores adrenérgicos. Los vasa vasorum se componen de pequeñas arterias, arteriolas, capilares y canales venosos, así como de nervios que median en la regulación del tono muscular liso (133).

La aterogénesis, podría verse como un continuo dinámico con diferentes niveles evolutivos que implican: disfunción endotelial, inflamación subendotelial y una respuesta alterada por parte de las células musculares lisas (CML) (150).

- Disfunción endotelial: alteración entre el equilibrio de moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras, generando una pérdida de la vasodilatación endotelio dependiente mediada por la pérdida de la actividad biológica del óxido nítrico (NO). Además de su acción vasodilatadora, el NO también inhibe la adhesión leucocitaria al endotelio, inhibe la agregación plaquetaria y mantiene a las CML en estado no proliferativo (150).
- Inflamación subendotelial: la disminución de la disponibilidad del NO, se acompaña de un aumento de la expresión de moléculas de adhesión que unen al endotelio plaquetas, monocitos, linfocitos T y favorece la acumulación de LDL mínimamente oxidadas, que estimulan a las células endoteliales (CE) superpuestas a producir varias moléculas proinflamatorias, que incluyen moléculas de adhesión y factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Esto inicia un proceso inflamatorio que finalmente lleva a la formación de la placa de ateroma. La entrada de monocitos y LDL en el espacio subendotelial representan un paso limitante en la aterogénesis. Los LDL difunden de manera pasiva a través de las uniones de las CE quedando retenidas por interacciones entre la apolipoproteína B de los LDL y los proteoglicanos de matriz (151). Estas partículas atrapadas sufren modificaciones, incluidas la oxidación, la lipólisis, la proteólisis y la agregación, y dichas modificaciones contribuyen a la inflamación, así como a la formación de células espumosas. Una de las modificaciones más significativas para la formación temprana de lesiones es la oxidación de lípidos. Los LDL deben modificarse y pasar a su forma altamente oxidada antes de que los macrófagos puedan absorberlas con la suficiente rapidez para formar células espumosas. Esta modificación probablemente involucra especies reactivas de oxígeno producidas por CE y macrófagos, pero también se cree que están involucradas varias enzimas, incluyendo: mieloperoxidasa, esfingomielinasa y una fosfolipasa secretora, todas las cuales se producen en lesiones ateroscleróticas humanas (150).

La DM puede promover la inflamación por la formación de productos finales avanzados de la glicación que interactúan con los receptores endoteliales (152).

- Proliferación CML: el ambiente inflamatorio (promovido por las citocinas y los factores de crecimiento secretados por los macrófagos y las células T) generado en la placa de ateroma, estimula la migración de las CML a la íntima, provocando un cambio fenotípico celular (disminución de las proteínas contráctiles y aumento de las organelas celulares). Asimismo estos cambios estimulan la migración de nuevas CML y su proliferación.

#### 1.6.3.1.3. Factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial periférica

La EAP es una manifestación crónica de la aterosclerosis sistémica en las arterias de las extremidades inferiores. Como tal, comparte muchos factores de riesgo con otras patologías ateroscleróticas como la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la enfermedad cerebrovascular (ECV). Sin embargo, se han caracterizado las diferencias en el perfil de los pacientes con EAP, EAC y ECV, y la fuerza en la asociación de los factores de riesgo específicos varía en los síndromes clínicos, así como en los patrones anatómicos (133).

##### EDAD

La edad es el factor de riesgo más potente para el desarrollo de EAP. Las manifestaciones de la enfermedad arterial son edad dependientes, siendo poco común entre los menores de 50 años y llegando a superar el 20% en los mayores de 80 años (153-158).

##### TABACO

El consumo de tabaco genera múltiples cambios a nivel de la pared vascular: disfunción endotelial, estado protombótico y proinflamatorio. La nicotina por si sola ya juega un papel importante por su efecto simpaticomimético (que aumenta la presión arterial), se asocia a la resistencia a la insulina, altera el metabolismo lipídico y provoca disfunción endotelial (159).

El tabaquismo es un fuerte predictor independiente de la EAP en la población. Varios estudios han demostrado que fumar aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de desarrollar EAP (135, 156, 160).

Según han sugerido Norgren et al (161), la asociación entre fumar y la EAP puede ser incluso más fuerte que entre el tabaquismo y la EAC. Además, se realiza el diagnóstico de EAP aproximadamente una década antes en fumadores que en no fumadores. La severidad de la EAP tiende a aumentar con el número de cigarrillos fumados.

## DIABETES MELLITUS

La DM conduce a un aumento de la enfermedad vascular aterosclerótica por varios mecanismos, que incluyen: trastornos metabólicos, hipercoagulabilidad, inflamación, disfunción endotelial y neuropatía. Estas alteraciones, dan lugar a un cambio fenotípico en el vaso sanguíneo, desde la homeostasis a un fenotipo aterogénico caracterizado por disfunción de las CE, estrés oxidativo mediado por el aumento de la producción de radicales libres y disfunción del músculo liso vascular (132, 162).

El riesgo de desarrollar EAP aumenta de 2 a 4 veces con la DM, de manera similar al tabaco (153).

Esta asociación se modifica con la edad y la duración de la DM, de esta manera el mayor riesgo lo presentan las personas mayores con antecedentes de diabetes de más de 10 años de duración. La combinación de DM y tabaquismo agrava la situación, presentando un alto riesgo de amputación y mortalidad atribuida a la EAP. Múltiples estudios han demostrado que la presencia de DM influye negativamente en los resultados a largo plazo de la EAP, lo que incluye una reducción de la supervivencia y un aumento de cinco veces en la tasa de pérdida de extremidad (163).

El control metabólico también es de crucial importancia, ya que por cada 1% de incremento en los valores de HbA1c, se corresponde con un aumento de riesgo del 26% de desarrollar EAP (164).

## HIPERTENSIÓN

La hipertensión se asocia con todas las formas de enfermedad cardiovascular, incluyendo la EAP. Sin embargo, el riesgo relativo de desarrollar EAP es menor para la hipertensión que para la diabetes o el tabaco (161).

## DISLIPEMIA

Los niveles elevados de colesterol total (CT) y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se han asociado con EAP en varios estudios (133, 161). Según el San Diego population study (165) y el Physician's Health Study la proporción de CT/HDL fue un predictor fuerte para el desarrollo de EAP (166). Algunos estudios han demostrado una relación entre los niveles elevados de triglicéridos y la EAP (167).

## OBESIDAD

Los datos que relacionan específicamente obesidad con EAP no son concluyentes. Algunos estudios sugieren una relación en forma de U (168, 169). La distribución de la grasa corporal puede ser de mayor relevancia, siendo la obesidad central la que parece guardar una relación más consistente con la diabetes y el síndrome metabólico (obesidad central, hipertensión, triglicéridos elevados, HDL bajo, glucosa en sangre en ayunas elevada) (170, 171).

## INFLAMACIÓN

Los biomarcadores de inflamación sistémica, se han asociado de manera continuada con la aterosclerosis en general y con la EAP específicamente. Los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y fibrinógeno han mostrado asociaciones consistentes con EAP (153, 172). Las citoquinas circulantes, como la interleucina-6 y las moléculas de adhesión (molécula soluble de adhesión intercelular-1, molécula soluble de adhesión de células vasculares -1) también están elevadas en pacientes con EAP (173). El valor predictivo y la utilidad clínica de estos marcadores, así como otros biomarcadores (dímero D, la  $\beta$ 2-macroglobulina, la dimetilarginina asimétrica y la cistatina C), permanecen indefinidos (174-176).

## HOMOCISTEINA

Varios estudios han demostrado una relación estadística entre los niveles plasmáticos elevados de homocisteína y EAP (177). Sin embargo, la fuerza de la asociación es moderada cuando se controlan el resto de factores de riesgo (166).

## ESTATUS SOCIOECONÓMICO

La EAP se ha asociado con un nivel socioeconómico más bajo, incluidos niveles más bajos de ingreso y educación. Este aumento en el riesgo, se podría atribuir al incremento

de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en estas poblaciones y a un peor acceso a los servicios sanitarios (178, 179).

#### 1.6.3.1.4. Diagnóstico de la enfermedad arterial periférica

##### **ESCENARIO CLÍNICO:**

La EAP tiene varias presentaciones clínicas diferentes, categorizadas de acuerdo a las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (tabla 12). Incluso con una extensión y nivel de enfermedad similar, la progresión, los síntomas y su intensidad pueden variar de un paciente a otro (180).

FONTAINE			RUTHERFORD		
Estadio	síntomas		grado	categoría	síntomas
I	Asintomático		0	0	Asintomático
II	IIa	Claudicación no invalidante	I	1	Claudicación leve
			I	2	Claudicación moderada
	IIb	Claudicación invalidante	I	3	Claudicación severa
III	Dolor en reposo		II	4	Dolor en reposo
IV	Úlcera o gangrena		III	5	Pérdida de tejido menor
			III	6	Pérdida de tejido mayor

Tabla 12. Clasificación de Fontaine y Rutherford.

La mayoría de los pacientes con EAP son asintomáticos, llegando a representar el 66% (181), detectados ya sea por un índice tobillo brazo (ITB) ambulatorio bajo (<0,90) o pérdida del pulso. Dentro de los pacientes asintomáticos, existe un subgrupo que presenta una enfermedad arterial grave enmascarada porque el paciente no puede caminar de manera adecuada por otras patologías (p.e fallo cardiaco) y/o por reducción de la sensibilidad (p.e neuropatía diabética) (180). En un estudio de 460 pacientes con EAP, un tercio de los pacientes asintomáticos no pudieron caminar más de 500 metros debido a este enmascaramiento (182).

En el metaanálisis de Sigvant et al (183), la mayoría de pacientes con claudicación intermitente presentaron un aumento acumulado a 5 años de morbilidad cardiovascular

del 13% vs 5% en la población de referencia. Con respecto a la viabilidad de la extremidad a 5 años, el 21% progresó hacia una isquemia crítica, de los cuales 4-27% sufrieron una amputación (161).

#### ISQUEMIA CRÓNICA AMENAZANTE DE LA EXTREMIDAD (CLTI)

La nueva guía publicada por el Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia (184), intenta actualizar las definiciones clásicas de isquemia en MMII, caracterizadas por las clasificaciones de Fontaine y Rutherford(180), porque estas clasificaciones fueron desarrolladas cuando el factor de riesgo predominante era el consumo de tabaco y por lo tanto define un modelo donde se evalúa fundamentalmente la isquemia. Actualmente, dado que los pacientes con DM constituyen la mayoría de los pacientes con CLTI, la isquemia debe considerarse en el contexto de la neuropatía, las características de la herida y la infección.

La CLTI se define como la presencia de EAP documentada objetivamente (ITB<0.4, presión arterial pierna <50 mm Hg, presión dedo <30 mm Hg o presión parcial de oxígeno transcutánea (TcPO<sub>2</sub>) <30 mm Hg) y cualquiera de los siguientes síntomas o signos clínicos:

- Dolor isquémico en reposo.
- Úlcera de pie diabético (UPD) o cualquier ulceración de las extremidades inferiores presente durante al menos 2 semanas.
- Gangrena que involucra cualquier porción de la extremidad inferior o pie.

## **EXPLORACIÓN FÍSICA**

La exploración física debe realizarse de manera sistemática, a pesar de su baja sensibilidad y reproductibilidad (180). Tabla 13

<b>EXPLORACIÓN FÍSICA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA</b>
<b>Palpación de pulsos: abdominal, femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior.</b>
<b>Inspección minuciosa de MMII, incluyendo pies (color, integridad piel...). Atención pérdida de vello y atrofia muscular.</b>
<b>Evaluación neuropatía en caso de diabetes. Monofilamento y diapasón.</b>

Tabla 13. Exploración física EAP (180).

En la extremidad inferior se examinan: los pulsos femoral común, poplíteo, pedio y tibial posterior (133).

La EAP significativa puede estar asociada con la atrofia de los músculos de la pantorrilla, la pérdida de crecimiento del vello en la parte inferior de la pierna y el pie y el engrosamiento de las uñas. A medida que la isquemia de los tejidos progresa, se observa atrofia de la piel (disminución en el tejido subcutáneo), adquiriendo un aspecto frágil y brillante. Con isquemia severa, se observa rubor en la parte distal de la pierna, el pie y los dedos pueden aparecer rojizos (a este signo se le conoce como eritrosis). Al elevar la extremidad inferior, la apariencia rojiza se reemplaza por palidez (133).

## **ÍNDICE TOBILLO BRAZO**

El principio de medición del índice tobillo brazo (ITB) es comparar la presión arterial en las extremidades inferiores con la presión arterial central. Esto se lleva a cabo comparando la presión arterial sistólica entre el brazo (que representa una aproximación de la presión central aórtica) y las extremidades inferiores. El ITB se calcula midiendo la presión arterial sistólica mediante el uso de un Doppler de mano en los brazos (arteria braquial) y en las piernas (arterias tibial posterior y pedia). El paciente se coloca en posición supina y se le permite descansar durante 10 minutos antes de iniciar las mediciones. La presión arterial sistólica se mide en las arterias braquiales en ambos

brazos con un esfigmomanómetro de tamaño apropiado y un Doppler de mano, y se toma el valor más alto. Lo mismo se aplica a las extremidades inferiores para medir la presión arterial sistólica de la arteria tibial posterior y pedia. Ambos valores se dividen entre sí para obtener un cociente (185).

La fórmula para calcular el ITB es la siguiente:

$$\text{ITB} = \frac{\text{Presión arterial sistólica arteria tibial posterior o pedia}}{\text{Presión arterial sistólica arteria braquial}}$$

La base teórica para medir el ITB es simple. La prueba se basa en el hecho de que, en circunstancias normales, la presión arterial sistólica en las extremidades inferiores debe ser igual a la presión arterial sistólica central en la aorta, así como a la presión arterial sistólica en las extremidades superiores. Esto significa que la relación entre los dos valores debe ser 1. En los casos de estenosis o insuficiencia arterial periférica, la presión arterial sistólica en las extremidades inferiores será más baja que la presión arterial de las extremidades superiores, obteniendo una relación inferior a 1 (186).

Según el Consenso entre las Sociedades para el Manejo de la Enfermedad Arterial Periférica (TASC II), los valores de ITB entre 1.0 y 1.4 se consideran normales (161).

La EAP límite se diagnostica cuando los valores del ITB están entre 0,91 y 0,99. Un valor inferior a 0,9 indica estenosis. Los valores inferiores a 0,4 indican EAP grave y los valores superiores a 1,4 sugieren paredes arteriales rígidas y no compresibles por calcificación (187) (tabla 14).

El ITB es considerado como el método no invasivo más simple para documentar la presencia de EAP (188), con una alta sensibilidad y especificidad. En el estudio de Chaudru et al (189), concluyeron que con un  $\text{ITB} \leq 0.9$  la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de EAP eran del 100 y del 95% respectivamente.

<b>INTERPRETACIÓN ITB</b>	
<b>&gt;1.4</b>	<b>NO COMPRESIBLE</b>
<b>1-1.4</b>	<b>NORMAL</b>
<b>0.91-0.99</b>	<b>INTERMEDIO</b>
<b>0.41-0.90</b>	<b>EAP leve-moderada</b>
<b>0.0-0.40</b>	<b>EAP severa</b>

Tabla 14. Interpretación de los valores del ITB (161).

Por lo tanto, el ITB representa una prueba objetiva, fiable y simple para ayudar a confirmar el diagnóstico de EAP (185).

La principal limitación del ITB es la calcificación arterial, que proporcionarían valores normales o altos en paciente con EAP (190). Los factores de riesgo que pueden llevar a valores alterados del ITB son la DM, la edad avanzada y una estenosis arterial moderada y distal. Valores de ITB entre 0,9 y 1,4 se considerarían erróneamente como normales y podrían subestimar la prevalencia de EAP, especialmente en pacientes con neuropatía, úlceras de pie diabético o calcificación arterial radiográfica (190).

Se estima que en más del 50% de los pacientes diabéticos con neuropatía periférica y valores de ITB entre 0.9 y 1.3 padecen EAP (191). Para aquellos con ABI  $\geq$  1.4, la prevalencia de EAP alcanza el 85% (191). Por lo tanto, valores por debajo de 0.9 y valores por encima de 1.4 actualmente se consideran indicadores de EAP entre los pacientes diabéticos, principalmente cuando existe neuropatía periférica (185).

La ADA recomienda que todas las personas con DM se realicen mediciones con ITB a partir de los 50 años (192), y todas las personas con DM y una herida en el pie deben ser evaluadas mediante ITB y la presión del dedo del pie o la presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) (193).

Un ITB  $<$ 0,8 aumenta el riesgo de amputación en presencia de una úlcera en pie diabético (194).

## **ÍNDICE DEDO BRAZO**

La presión en un dedo se puede medir de la misma manera que las mediciones de brazo y tobillo. Alrededor de la base del dedo se coloca un manguito de presión del tamaño adecuado, añadiendo un detector de flujo para determinar el retorno cuando el manguito se desinfla lentamente. Las más utilizadas son las sondas de fotopleletismografía (FPG) y los detectores Doppler de onda continua colocados en la falange distal (133), las sondas de láser Doppler también se han utilizado y pueden ser más sensibles a flujos extremadamente bajos (195).

Las arterias digitales se calcifican con menos frecuencia que las arterias tibiales, por lo tanto los valores de presión de los dedos de los pies son más útiles en pacientes propensos a la calcificación arterial, como los diabéticos y los pacientes con ERC. Incluso, algunos autores recomiendan reemplazar la presión del tobillo por la del dedo (196) con una sensibilidad para diagnosticar EAP del 100% para la presión del dedo y del 58% para la del tobillo (197). La presión del dedo también ofrece datos sobre la patología a nivel del arco plantar y de las arterias interdigitales que no son detectables en las mediciones a nivel del tobillo (198).

La presión normal del dedo del pie es de 20 a 40 mmHg menos que la presión del tobillo, posiblemente debido a la técnica de medición. Un índice dedo brazo inferior a 0.7 se considera anormal. Las presiones  $\leq 30$  mmHg se asocian con síntomas isquémicos (184, 199).

Sin embargo, incluso las arterias digitales pueden estar calcificadas y no ser compresibles, o que falten los dedos del pie por amputaciones previas, en cuyo caso, otras mediciones como la presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) pueden ser necesarias (133, 184).

## **PRESIÓN TRANSCUTÁNEA DE OXÍGENO**

La determinación de presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) es una técnica no invasiva, que permite realizar una estimación de la presión parcial de oxígeno transcutáneo en la superficie de la piel mediante la utilización de un electrodo no invasivo (200), reflejando la perfusión arterial de la macro y microcirculación (201) y la liberación de oxígeno en la piel (202-204). Entre sus utilidades destaca la determinación

de niveles apropiados de amputación, conocer el potencial de curación de las heridas y la permeabilidad tras revascularización (202).

La TcPO<sub>2</sub> ha demostrado ser más precisa que el ITB y el índice dedo brazo (IDB) para el diagnóstico de EAP en pacientes diabéticos (201, 204) porque no se ve afectada por la calcificación arterial (180). Diversos estudios han utilizado esta herramienta para evaluar los resultados tras la revascularización endovascular en pacientes con pie diabético (205, 206).

El estudio se realiza mediante el uso de electrodos con sensor tipo Clark, que pueden colocarse sobre la piel en el dorso del pie, la cara anteromedial de la pantorrilla 10 cm por debajo de la rótula y el muslo a 10 cm por encima de la rótula, en función de la zona de interés para el estudio (207). La región subclavicular del tórax se ha utilizado como muestra de referencia para calcular el índice de perfusión regional (IPR) que se emplea para evitar los efectos de las variaciones en la presión arterial parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) y el gasto cardíaco (208), ofreciendo un índice preciso y apto de la oxigenación local de las extremidades (209).

La fórmula para calcular el IPR es la siguiente:

$$IPR = \frac{TcPO_2 \text{ Tórax}}{TcPO_2 \text{ Pie}}$$

Durante la medición, el electrodo eleva la temperatura de la piel entre 43 y 45° C para lograr un flujo sanguíneo óptimo y la difusión de oxígeno, generando vasodilatación, aumento de la PO<sub>2</sub> capilar, la licuefacción de los lípidos en el estrato córneo y un desplazamiento de la curva de oxihemoglobina hacia la derecha para una liberación más rápida de oxígeno. El oxígeno que se difunde a la superficie de la piel se reduce en el cátodo para producir una corriente proporcional a la PO<sub>2</sub> dentro del sensor que se mide electroquímicamente (133, 210).

Los valores normales se expresan en la siguiente tabla que diferencia dos grupos: el primero formado por adultos jóvenes de 20-35 años y el segundo por adultos de 55-65 años (209) (tabla 15).

	<b>ADULTOS JÓVENES</b>	<b>ADULTOS</b>
<b>TÓRAX</b>	78.8±2.5	63.5±2.7
<b>PIE</b>	69.8±1.5	58.9±3
<b>IPR</b>	100.1±3.3	107±2.6

Tabla 15. Valores normales de TcPO<sub>2</sub>.

Están descritos diferentes valores de corte de TcPO<sub>2</sub> a partir de los cuáles la cicatrización se ve alterada, que varían en función de los autores: según Kalani et al (201), el 86% de los pacientes con una TcPO<sub>2</sub><30 mmHg presentaron un empeoramiento de las úlceras, mientras que el 94% con una TcPO<sub>2</sub>> 30 mmHg mejoraron. Ningún paciente con una TcPO<sub>2</sub><13 mmHg mejoró y ninguno con una TcPO<sub>2</sub>> 38 mmHg empeoró, dejando un intervalo dónde es difícil predecir la curación de la úlcera (201). Por otro lado, el grupo de Faglia et al (211), sostiene que una TcPO<sub>2</sub><34 mmHg indica una necesidad incuestionable de revascularización, mientras que para valores comprendidos entre 34-39 mmHg esta necesidad parece menos apremiante, manteniendo una probabilidad considerable de amputación. Los niveles de TcPO<sub>2</sub> superiores a 40 mmHg sugieren que la revascularización es opcional, dependiendo de la gravedad de la úlcera y la posible morbilidad causada por el procedimiento. Sólo para valores > 50 mmHg la probabilidad de amputación es inferior al 1% y no es necesaria la revascularización (211).

La TcPO<sub>2</sub> también se considera un método útil para decidir el manejo conservador de las úlceras que no precisan revascularización (211, 212). En este sentido, los valores >40 mmHg permitirán realizar un tratamiento conservador consiguiendo cicatrizar el 90% de las úlceras (211, 213). Mientras que con valores < 30 mmHg la cicatrización se ve severamente afectada (214).

En las últimas guías del IWGDF sobre EAP y pie diabético (215), recomiendan valores de TcPO<sub>2</sub>≥25 mmHg incrementando la probabilidad pretest de cicatrización de las heridas hasta en un 25%.

La medición de TcPO<sub>2</sub> puede verse interferida por algunos factores: temperatura cutánea, tono simpático, temperatura corporal, celulitis, hiperqueratosis, obesidad, edema, aumento presión venosa y edad avanzada (133).

### **ULTRASONIDO DÚPLEX**

Los sistemas de ultrasonido dúplex (UD) utilizan transductores fabricados a partir de cristales piezoeléctricos para convertir la actividad eléctrica en energía mecánica (ultrasonido) y viceversa, lo que permite que el mismo dispositivo transmita y reciba señales de ultrasonido hacia y desde el paciente para producir imágenes de la anatomía del tejido y para estudiar el flujo sanguíneo (133, 216).

El UD es un componente integral de las pruebas de diagnóstico para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad arterial, siendo a menudo el primer paso en la evaluación vascular tanto para la detección como para el diagnóstico (180). Esta tecnología aporta información hemodinámica (análisis espectral Doppler pulsado) e información anatómica (modo B y Doppler color) (133).

La exploración dúplex de las arterias de las extremidades inferiores es una técnica bien establecida y proporciona resultados equiparables a la arteriografía. En la mayoría de los casos, permitiendo al cirujano vascular formular un plan de tratamiento (217).

### **ARTERIOGRAFÍA**

La arteriografía sigue siendo el gold estándar (184), aunque en muchos escenarios ha sido reemplazada por la ARM y ATC que son menos invasivas (133, 180).

Actualmente la arteriografía se reserva para los casos en que existe discrepancia entre las herramientas de imágenes no invasivas y para la revascularización de la extremidad inferior, ya que proporciona la información y las imágenes adecuadas de las arterias femoropoplíteas y sobre todo tibiales, para garantizar la decisión clínica óptima (133, 180, 184).

La arteriografía es un procedimiento invasivo con una mortalidad perioperatoria del 0-4.3% con una media del 0.5% (143).

Pasos previos a la realización de una arteriografía (218):

1. Evaluar la existencia de enfermedad arterial iliaca o femoral.
2. Verificar la función renal y valorar la capacidad del paciente para tolerar el contraste yodado (ver nefropatía inducida por contraste más adelante).

Pasos recomendados para la realización de una arteriografía en pacientes con pie diabético (218):

1. Realizar una punción femoral anterógrada (en el lado de la lesión isquémica del pie) guiada por ecografía.
2. Estudio angiográfico desde la arteria femoral hasta la circulación del pie.
3. Planificación del tratamiento para conseguir un flujo de sangre directo al pie.

### **ANGIOGRAFÍA-TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA**

La angiografía-tomografía computerizada (ATC) tiene un tiempo de examen corto, con artefactos de movimiento y respiración reducidos mientras toma imágenes de vasos y órganos. Las ventajas de la prueba incluyen, la adquisición de imágenes de manera rápida y no invasiva, la amplia disponibilidad, la alta resolución y el reformateo 3D. Al igual que la angiografía y la angiografía por resonancia magnética (ARM), muestra una hoja de ruta de la circulación, esencial para determinar las estrategias de intervención quirúrgica. Las limitaciones de la prueba incluyen, la falta de información funcional y hemodinámica, la exposición a radiación ionizante y las asociadas al uso de agentes de contraste yodado (180).

La dosis de radiación debida al ATC debe ser tenida en cuenta por su mayor frecuencia de uso y por los riesgos de desarrollar cáncer (219).

La nefropatía inducida por contraste (NIC) yodado, conlleva una morbilidad y mortalidad significativas y sigue siendo la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados (220, 221). Se han identificado muchos factores de riesgo para el desarrollo de NIC, de los cuales la enfermedad renal preexistente sigue siendo el más importante (222).

La incidencia de NIC en pacientes con función renal normal es sólo del 1-2%. El riesgo para pacientes con ERC y DM es aproximadamente del 9% (222), además tienen menos

probabilidades de recuperarse que los no DM con ERC, y tienen un mayor riesgo de precisar diálisis de forma permanente (223).

Los pacientes DM que toman metformina (hipoglucemiante oral), requieren una consideración especial al recibir contraste yodado, ya que su combinación en el contexto de una ERC puede provocar acidosis láctica (133).

Para la prevención de la NIC la hidratación intravenosa parece ser la herramienta más efectiva (224). Otra medida que puede ofrecer protección en pacientes con ERC es el antioxidante N-acetilcisteína (225, 226).

### **ANGIOGRAFÍA-RESONANCIA MAGNÉTICA**

La angiografía-resonancia magnética (ARM) permite la evaluación del sistema vascular sin radiación ionizante con contraste (gadolinio) o sin contraste en pacientes con contraindicaciones (133). También aporta mayor resolución de tejidos blandos y es una alternativa valiosa en pacientes con ERC leve y moderada (180).

Las contraindicaciones de esta prueba incluyen, pacientes portadores de marcapasos y desfibriladores cardioversores implantables, claustrofobia y ERC grave. La complicación más grave es la fibrosis nefrogénica sistémica con una incidencia del 3-5% en pacientes con un FGR<30 ml/min (227).

#### **1.6.3.1.5. Tratamiento de la enfermedad arterial periférica**

La prevención general del riesgo CV es de suma importancia y la gestión debe ser multidisciplinar. La mejor terapia médica, ampliamente conocida con sus siglas BMT del inglés *best medical treatment*, incluyen el manejo de los factores de riesgo CV, incluida la terapia farmacológica y medidas no farmacológicas como dejar de fumar, seguir una dieta saludable, pérdida de peso y ejercicio físico regular (228, 229). El componente farmacológico del BMT incluye antihipertensivos, estatinas y antitrombóticos. En pacientes diabéticos, se debe obtener un control óptimo del nivel de glucosa (132).

#### 1.6.3.1.5.1. Tratamiento médico.

##### CONTROL GLUCÉMICO

Los estudios controlados aleatorios proporcionan una evidencia suficiente de que las complicaciones microvasculares de la DM se reducen mediante el control estricto de la glucemia (64, 230, 231). Aunque existe una fuerte relación entre la glucemia y la enfermedad microvascular, la situación con respecto a los trastornos macrovasculares es menos clara (132).

En el metaanálisis de Turnbull et al (232), se demostró que una reducción de HbA1c de 1% se asoció con un 15% de reducción de riesgo relativo (RRR) de infarto de miocardio no fatal, pero sin beneficios en accidente cerebrovascular o la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, en los pacientes con una corta duración de DM tipo 2, la HbA1c basal más baja en la aleatorización y sin antecedentes de ECV parecieron beneficiarse de estrategias más intensivas para reducir la glucosa (132).

Según los resultados de los estudios UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (233) y DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (234) demostraron que, para DM tipo 1 y 2 el control glucémico es importante para reducir las complicaciones microvasculares y cardiovasculares a largo plazo, pero se requiere un período de seguimiento muy largo para demostrar su efecto y el control de la glucosa durante el inicio de la enfermedad es importante por el efecto de la memoria metabólica.

El consenso fija una HbA1c de  $\leq 7\%$ , siempre teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente. Idealmente se iniciará un control más estricto (HbA1c 6.0–6.5%) en aquellos pacientes jóvenes y sin comorbilidades siempre y cuando se pueda lograr sin hipoglucemia u otros efectos adversos (132). La elección del agente farmacológico, las combinaciones empleadas y los posibles efectos secundarios están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco (132).

Los tratamientos farmacológicos que forman parte del manejo de la hiperglucemia, pueden caracterizarse en general como pertenecientes a uno de estos tres grupos (132):

I. Liberadores de insulina: insulina, sulfonilureas, meglitinidas, agonistas GLP-1

- (péptido similar al glucagón), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4).
- II. Disminución de la concentración de glucosa en sangre (síntesis hepática y utilización por parte de los tejidos): metformina y pioglitazona.
- III. Inhibidores de la absorción de glucosa: inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2).

FÁRMACO	EFEECTO	CAMBIO PESO	HIPOGLUCEMIA (MONOTERAPIA)	COMENTARIOS
<b>Metformina</b>	Disminución producción hepática glucosa	=/↓	No	Efectos 2arios gastrointestinales, acidosis láctica y déficit vit. B12. Contraindicaciones: bajo FGR, hipoxia y deshidratación.
<b>Sulfonilurea</b>	Incremento secreción insulina	↑	Si	Alergia Riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso
<b>Meglitinidas</b>	Incremento secreción insulina	↑	Si	Dosis frecuentes Riesgo de hipoglucemia
<b>Inhibidores α-glucosidasa</b>	Disminución absorción intestino	=	No	Efectos 2arios gastrointestinales Dosis frecuentes
<b>Pioglitazona</b>	Incremento utilización periférica de glucosa	↑	No	Fallo cardiaco, edema, fracturas, cáncer vesical
<b>Agonistas GLP-I</b>	↑insulina ↓glucagón	↓	No	Efectos 2arios gastrointestinales Pancreatitis Inyectable
<b>Inhibidor DDP-4</b>	↑insulina ↓glucagón	=	No	Pancreatitis
<b>Insulina</b>	Aumento niveles insulina	↑	Si	Inyectable Riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso
<b>Inhibidor SGLT2</b>	Bloqueo reabsorción glucosa nefrona	↓	No	Infecciones urinarias

Tabla 16. Tratamiento médico de la hiperglucemia (132) .

GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; DDP: Diabetes Prevention Program; SGLT2: cotransportador de sodio y glucosa 2.

## TENSIÓN ARTERIAL

El objetivo principal cuando se trata la hipertensión arterial en pacientes con DM debe ser reducir la presión arterial hasta alcanzar valores inferiores a 140/85 mm Hg. A pesar de estos objetivos, el tratamiento se implementará siempre de manera individualizada (132).

La prevalencia de HTA es mayor en pacientes con DM tipo 1 que en la población general (hasta 49%) (235, 236) y más del 60% de los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 son hipertensos (237). Si bien el desarrollo de DM tipo 2 duplica el riesgo cardiovascular en los hombres y lo triplica en las mujeres, la hipertensión provoca un aumento de cuatro veces el riesgo cardiovascular en las personas con DM (238, 239).

El tratamiento de la tensión arterial se fundamenta en una intervención sobre el estilo de vida y un tratamiento farmacológico (132).

Los cambios en el estilo de vida incluyen, restricción de sal y pérdida de peso. Para el tratamiento farmacológico, parece que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona por medio de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (ARA2), es de particular valor especialmente cuando se trata la HTA en pacientes DM con alto riesgo cardiovascular (240-243). La evidencia científica, también respalda la eficacia de un IECA en lugar de un bloqueador del canal de calcio como terapia inicial, cuando la intención es prevenir o retardar la aparición de microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM (244).

En el metaanálisis de Turnbull et al, se enfatizó la prioridad en la reducción de la presión arterial sobre la elección de la clase de fármaco (245).

## DISLIPEMIA

El tratamiento con estatinas, se recomienda en pacientes con DM tipo 2 con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (sin ningún otro factor de riesgo CV y sin daño de órganos diana) con un objetivo de LDL-C de <100 mg/dL (246, 247).

El tratamiento con estatinas, se recomienda en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 con muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV documentada, ERC grave o con

uno o más factores de riesgo CV y/o daño de órganos diana) con un objetivo de LDL-C de <70 mg/dL o al menos una reducción de LDL-C  $\geq$ 50% si no se puede alcanzar este objetivo (246-248).

## FUNCIÓN PLAQUETAR

La activación plaquetaria desempeña un papel fundamental en el inicio y la progresión de la ateromatosis (249). Tanto la hiperglucemia postprandial como la hiperglucemia persistente, se han identificado como determinantes principales de la activación plaquetaria en las fases iniciales y tardías de la historia natural de la DM de tipo 2 (250, 251).

La aspirina (fármaco antiagregante) en una dosis de 75-160 mg/día, se recomienda como prevención secundaria en la DM (132).

### 1.6.3.1.5.2. Tratamiento quirúrgico.

La elección de la técnica quirúrgica abierta (endarterectomía con o sin bypass), endovascular (angioplastia con o sin stent) o híbrida (abierta y endovascular) para el tratamiento de revascularización de los miembros inferiores, está sujeta a la extensión y severidad de las lesiones arteriales, comorbilidades del paciente y la disponibilidad de la vena safena grande para su uso como conducto para la realización del bypass (252).

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la EAP se divide en dos grupos dependiendo de la severidad y de la presentación de los síntomas. El primero, para los pacientes que presentan una claudicación intermitente con afectación severa de su calidad de vida, y el segundo para pacientes con riesgo de perder la extremidad (180). El término isquemia crónica amenazante de la extremidad (CLTI) es el preferido actualmente para este grupo de pacientes en substitución del anterior que hacía referencia como isquemia crítica de las extremidades (133, 180, 184).

La mayoría de los estudios sobre los resultados del tratamiento de la EAP no incluyen un subgrupo de pacientes con DM, aunque es probable que muchos de los pacientes incluidos la padezcan. Además, muchos estudios sobre EAP y diabetes incluyen sólo pacientes con pies intactos, o no describen adecuadamente la presencia de neuropatía, úlcera, infección u otros factores que contribuyen a los malos resultados (253).

No hay duda de que los pacientes con diabetes y EAP representan un subgrupo especial y tienden a tener una presentación clínica, historia natural y resultados diferentes. Los pacientes frecuentemente se presentan con pérdida severa de tejido sin síntomas significativos, que pueden progresar rápidamente a pérdida de la extremidad. En opinión de Hinchliffe et al (215), es necesario realizar más investigaciones sobre este subgrupo único de pacientes con DM, ulceración del pie y EAP para que podamos mejorar los resultados en todo el mundo.

Como se ha comentado anteriormente, todos los pacientes con CLTI deben recibir el mejor tratamiento médico (BMT) con corrección de factores de riesgo, y en los pacientes con DM, el control glucémico es particularmente importante para disminuir las tasas de amputación y aumentar la permeabilidad tras la revascularización (254, 255). Se debe iniciar el cuidado adecuado de la herida, así como el uso de calzado adaptado, tratamiento de la infección y el control del dolor. La revascularización debe intentarse tanto como sea posible (180).

Para la toma de decisiones del tratamiento de revascularización a escoger en pacientes con CLTI disponemos del estudio BASIL-1 (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg), el único ensayo randomizado multicéntrico, que compara el bypass con vena safena grande por encima y por debajo de la rodilla, grupo “cirugía primero”, con angioplastia transluminal percutánea (ATP) grupo “endovascular primero”. Los resultados del estudio arrojan: igualdad entre cirugía abierta y endovascular en cuanto a la supervivencia libre de amputación a 6 meses, y que la cirugía endovascular ofrece menos morbilidad y costes con los mismos resultados en cuanto a mejoría de calidad de vida (256). Un subanálisis posterior determinó que en los pacientes que vivieron durante más de 2 años (aproximadamente el 70%), hubo un aumento de 7 meses en la supervivencia general para el grupo de cirugía abierta sin una diferencia significativa en la supervivencia libre de amputación. Un análisis por tratamiento recibido mostró que los bypass protésicos obtuvieron un mal resultado (peor que ATP), y que los pacientes que recibieron un bypass tras una ATP fallida tuvieron una disminución de supervivencia general y en el tiempo libre de amputación en comparación con aquellos pacientes que recibieron un bypass como su primer tratamiento (257).

Los rápidos avances en la tecnología endovascular, la mejora de las imágenes diagnósticas y la adquisición de habilidades por parte de los equipos quirúrgicos con el enfoque endovascular permiten el tratamiento de las anatomías más complejas. Esta evolución ha desplazado el tratamiento de la CLTI hacia una estrategia "endovascular primero" mientras que el número de pacientes tratados mediante revascularización quirúrgica abierta ha disminuido significativamente (184, 258). Además, la mayoría de los pacientes diabéticos con CLTI, pérdida de tejido en el pie y otras comorbilidades son considerados como frágiles y para ellos la realización de una intervención lo menos invasiva posible conduce a una hospitalización más corta y una rehabilitación más rápida (259).

El estado actual de la evidencia en CLTI sigue siendo muy limitado, particularmente para evaluar los resultados del tratamiento endovascular en los patrones de enfermedad arterial compleja (especialmente distales). Los datos sugieren tasas similares de mortalidad, amputación y tiempo libre de amputación para el tratamiento endovascular y de bypass a un año, con una mejor permeabilidad para el bypass usando vena safena grande en comparación con las intervenciones endovasculares o los bypass protésicos a más de un año (184).

El bypass quirúrgico infrapoplíteo con conductos no autólogos en CLTI ofrecen malos resultados. De manera similar, las tasas de permeabilidad para el tratamiento endovascular son pobres en situaciones de enfermedad tibial difusa, oclusiones poplíteas y de trifurcación, y disminuyen en arterias pequeñas con enfermedad difusa o muy calcificadas (184).

Varios estudios sugieren que los resultados del tratamiento endovascular en CLTI con pérdida importante de tejido son peores y presentan altas tasas de amputación mayor (260, 261).

Un enfoque "endovascular primero" no selectivo conlleva ciertos riesgos en el tratamiento y costes clínicamente ineficaces generando potenciales complicaciones.

A pesar de que un significativo porcentaje de pacientes con CLTI son candidatos apropiados para la intervención endovascular, aquellos con anatomías complejas y estadios clínicos más avanzados pueden no ser bien tratados mediante un enfoque no

selectivo por varias razones: la revascularización ineficaz puede conducir a un alivio deficiente de los síntomas, una durabilidad limitada del procedimiento, una cicatrización tardía de la herida o la progresión de las lesiones en el pie. Otra consideración importante es el efecto negativo que genera un tratamiento endovascular fallido respecto a la cirugía de bypass secundaria en CLTI. Los resultados inferiores asociados con el bypass secundario son similares si el fracaso inicial fue percutáneo o un injerto de bypass previo (184).

Por el contrario, la opción del bypass quirúrgico no selectivo puede incurrir en una morbilidad y mortalidad significativas a pesar del atractivo potencial de una mayor durabilidad (184).

#### REVASCULARIZACIÓN ENDOVASCULAR GUIADA POR ANGIOSOMAS.

Un angiosoma es una unidad tridimensional de tejido alimentado por una arteria principal. El aporte arterial del pie es recibido a partir de tres arterias infrageniculares: la arteria tibial anterior, tibial posterior y peronea. A su vez estas arterias se dividen en 6 regiones arteriales que irrigan 6 angiosomas (262, 263). Figura 1. Los angiosomas están interconectados por colaterales arterio-arteriales, de las cuáles las más importantes son el arco plantar y las ramas distales de la arteria peronea, y por una red de colaterales de menor tamaño conocidas como vasos *choke* (264). Estos mecanismos compensatorios están presentes en situaciones de no enfermedad, mientras que la aterosclerosis severa y la diabetes pueden afectarlos (265).

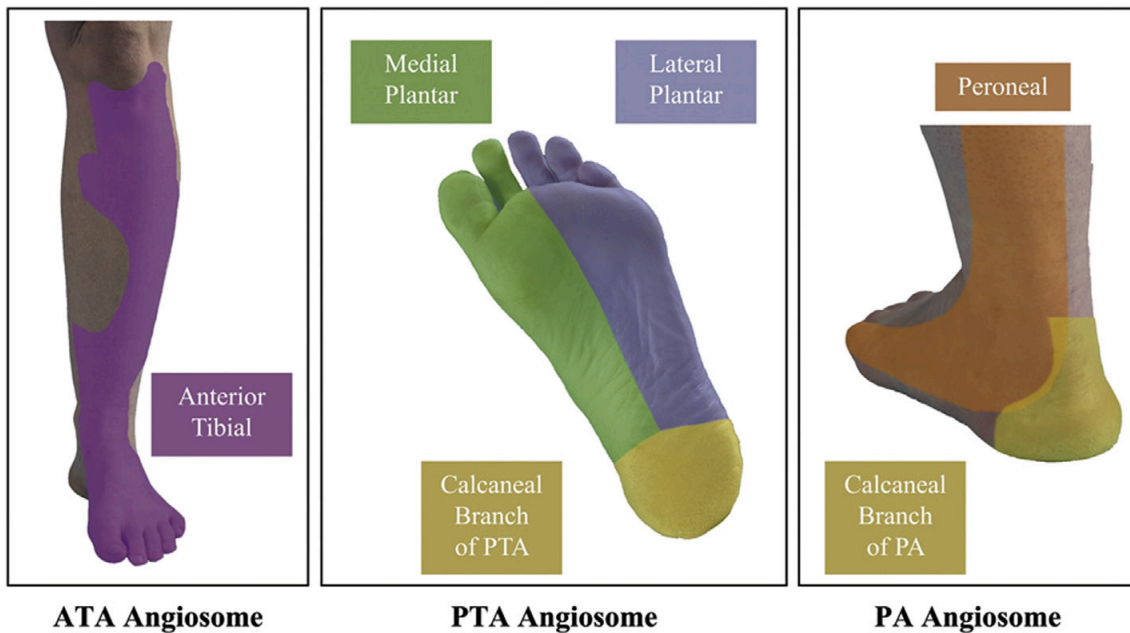


Figura 1. Concepto de angiosoma; tomada de: Iida. O, et al (2011) (266).

#### Circulación arterial del pie:

**Arteria tibial anterior:** irriga la región anterior de la pantorrilla y sobrepasado el tobillo continúa como arteria pedia, la cuál irriga el dorso del pie. Genera colaterales como la arteria tarsal lateral y la arteria arcuata. Es importante recordar que en el 12% de los individuos la arteria pedia puede estar ausente o ser de escasa entidad (263).

**Arteria tibial posterior** se divide en tres ramas principales:

- Rama para el calcáneo, que a su vez se divide en múltiples ramas para irrigar la zona media y plantar del talón.
- Arteria lateral plantar para la irrigación de la parte externa de la planta del pie.
- Arteria medial plantar para la irrigación de la parte interna de la planta del pie

**Arteria peronea** se divide en dos ramas:

- La rama perforante anterior irriga la parte externa del pie y de la pantorrilla.
- Rama calcánea para la irrigación plantar y externa del talón.

El concepto de revascularización directa (RD) según angiosoma, se define como la revascularización de la arteria que irriga el angiosoma afectado por la pérdida de tejido, con la excepción de las lesiones localizadas en el retropié o el talón. Para un defecto de tejido ubicado en el antepié, la RD incluye la arteria tibial anterior/pedia o la arteria tibial posterior/arterias plantares. Para las lesiones en el talón se considera RD la arteria tibial posterior o peronea. De manera contraria, la revascularización indirecta (RI) no

lleva sangre de manera directa a los tejidos isquémicos (267-269).

A pesar de que difícilmente rechazaríamos maximizar la perfusión en los tejidos isquémicos, existe un debate considerable sobre la utilidad de la revascularización guiada por angiosomas (263, 270).

La asignación inequívoca de las heridas del pie a un angiosoma determinado es posible en solo una minoría de casos (271). Las lesiones del dedo del pie, que típicamente representan más de la mitad, tienen un aporte de sangre doble (tibial anterior y posterior), aunque para lesiones más proximales del pie, se puede lograr una asignación única de angiosomas en hasta 75% a 80% de los pacientes (184).

En el estudio de Spillerová et al (259) sobre revascularización endovascular y quirúrgica guiada por angiosoma en pacientes diabéticos, se compararon cuatro grupos: revascularización quirúrgica directa e indirecta y revascularización endovascular directa e indirecta. En cada grupo de revascularización, endovascular y quirúrgico, los pacientes se dividieron en tres grupos según la presencia o ausencia de colaterales y el angiosoma revascularizado: revascularización directa, revascularización indirecta con buenas colaterales y revascularización indirecta sin colaterales. Los resultados mostraron que la revascularización directa o indirecta es de poca importancia para la cirugía de bypass, mientras que los pacientes que recibieron un tratamiento endovascular indirecto presentaron peores resultados en cuanto a la cicatrización de las heridas y el salvamento de extremidad, presentando una tendencia hacia una mejor cicatrización de heridas en el grupo indirecto con buenas colaterales. Sin embargo, la cicatrización de heridas fue mejor con una revascularización guiada por angiosomas (RD).

En el meta análisis de Jongsma et al (272) sobre revascularización directa e indirecta en CLTI, se realizó una revisión comparando los resultados después de RD abierta y endovascular de arterias infrapoplíteas en comparación con RI, en particular, con o sin la presencia de colaterales. Los resultados mostraron que el grupo de pacientes con RD endovascular mejoraron significativamente la curación de heridas y las tasas de amputación. En presencia de colaterales, los resultados de la RI son similares a los de RD.

Según la Global vascular guidelines on the management of CLTI (184), la revascularización guiada por angiosomas puede ser importante en el contexto de la intervención endovascular para las lesiones del mediopié y del retropié, pero es probable que sea irrelevante para el dolor isquémico en reposo y de valor marginal para la mayoría de las lesiones del antepié y úlceras menores.





# **JUSTIFICACIÓN**

Las últimas guías sobre CLTI del año 2019, ofrecen una recomendación con un grado de evidencia 2C para la revascularización guiada por angiosomas. Aunque existen controversias, ya que estas recomendaciones están hechas en base a metaanálisis que evalúan estudios retrospectivos y no randomizados (solo un metaanálisis evalúa el tratamiento endovascular en pacientes con pie diabético), mientras que en sus conclusiones apoyan la revascularización guiada por angiosomas. Además de las dudas sobre el papel de la revascularización directa o indirecta en pacientes con pie diabético, se le añade la importancia de la presencia de colaterales de buena calidad en el pie para obtener mejores resultados clínicos.

Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio que evalúe el efecto que tiene la revascularización guiada por angiosomas en pacientes con pie diabético, en términos de aumento de TcPO<sub>2</sub> en función de las arterias revascularizadas, de la presencia o no de arco plantar y sus resultados clínicos, y por este motivo nos planteamos la realización de la presente tesis, que nos permita cubrir las lagunas de los estudios previos y la valoración más funcional, en lugar de la anatómica, en pacientes sometidos a procedimientos de revascularización endovascular.

# HIPÓTESIS

La revascularización endovascular directa se asocia con un mayor aumento de la TcPO<sub>2</sub> y con mejores resultados clínicos en relación con la supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización y amputación mayor que la revascularización indirecta.



# **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales:**

1. Analizar si la revascularización directa del angiosoma evaluado se asocia a un aumento de los valores de la TcPO2 en comparación con la indirecta.
2. Definir si la revascularización directa del angiosoma evaluado se asocia con mejores resultados clínicos en base a la supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación, que la indirecta.

### **Objetivos Específicos:**

1. Evaluar la asociación entre el aumento de los valores de la TcPO2 y la presencia o ausencia de arco plantar, tras un procedimiento de revascularización endovascular.
2. Evaluar si la presencia o ausencia de arco plantar se asocia con los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación.
3. Evaluar la asociación entre el aumento de los valores de la TcPO2 y la arteria tibial revascularizada.
4. Evaluar la asociación entre la arteria tibial revascularizada y los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación.
5. Evaluar los valores analíticos previos a la revascularización y analizar su relación con los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación y amputación mayor.



# MATERIAL Y MÉTODO

## **1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

Estudio de carácter prospectivo de cohortes, unicéntrico, de pacientes con pie diabético, que acudieron al servicio de Cirugía Vascular del Hospital Universitario Donostia durante un periodo comprendido entre enero del 2016 y septiembre del 2018, en el que se realizó un seguimiento de 12 meses, tras la realización de un procedimiento de revascularización endovascular.

## **2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.**

Se reclutaron 46 pacientes, a los que se estudiaron 47 extremidades, con diagnóstico de pie diabético isquémico o neuroisquémico, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión y que firmaron el consentimiento informado.

## **3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Diagnóstico previo de DM tipo 1 o tipo 2.
- Pacientes diabéticos >18 años.
- Pacientes con el diagnóstico de pie diabético que presenten lesiones tróficas en el pie de etiología isquémica o neuroisquémica.
- Pacientes que otorguen el consentimiento informado para participar en el estudio.

## **4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Esperanza de vida < 6 meses.
- Pie diabético neuropático.
- Paciente que presente una neuroatropía de Charcot, diagnosticada por examen clínico y/o radiográfico.
- Lesión trófica en las zonas de medición de la TcPO<sub>2</sub>.
- Presencia de linfedema.
- Paciente que presenta una neoplasia en tratamiento.
- Paciente que haya sufrido un episodio isquémico agudo (IAM o AVC) dentro de los 3 meses anteriores a su inclusión.
- IRC en hemodiálisis.
- Imposibilidad para deambular.
- Extremidad inviable.

- Incapacidad física o psíquica para participar en el estudio.

## **5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES A ANALIZAR Y MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS.**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les cumplimentó una hoja de recogida de datos (Anexo II), donde se incluyeron:

- Datos generales (código del paciente, fecha de inclusión, número de historia clínica, fecha de nacimiento y sexo).
- Antecedentes médicos personales (tipo de DM, años de evolución, hemoglobina glicosilada, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, arritmia cardíaca por fibrilación auricular (AC\*FA), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), ERC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), consumo de tabaco y medicación habitual).
- Datos y características de la úlcera (localización, clasificación de Texas, fecha de curación y fecha de amputación mayor).
- Datos de la exploración vascular: (palpación de pulso femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio y presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) en el tórax, dorso del pie y cálculo del índice de perfusión regional (IPR).
- Datos analíticos (creatinina, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, colesterol total, HDL y LDL).
- Datos de la revascularización endovascular (fecha del procedimiento, arteria tratada, revascularización directa o indirecta, presencia de arco plantar).
- Consultas post-revascularización (TcPO<sub>2</sub> en el tórax, dorso del pie, cálculo del IPR y cicatrización de la úlcera).
- Durante el periodo de seguimiento se incluyeron los datos referentes a la fecha de cicatrización de la úlcera, fecha de amputación mayor y de éxitus.
- Se consideró diagnóstico de CLTI cuando se evidenció una alteración en la exploración de pulsos, la presencia de ulceración o gangrena y un valor de TcPO<sub>2</sub> < 30 mm Hg (184).
- Se consideró como pie diabético neuroisquémico el diagnóstico de CLTI en base a los mismos criterios que para los pacientes isquémicos, y de neuropatía cuando existía una falta de sensibilidad al diapasón de 128 Hz y al monofilamento de 10

g en 4 puntos o más sobre 10 testados en el pie (62).

- Se consideró como cicatrización de la úlcera cuando el paciente presentó una epitelización completa de la o las lesiones en el pie, y esta se mantuvo durante 2 semanas posteriores a la cicatrización.
- Los pacientes recibieron cura seca antes de la revascularización y del control de los signos de infección locales en el pie, y cura en ambiente húmedo después de la revascularización y del control de los signos de infección locales en el pie, de acuerdo al protocolo de curas según práctica habitual del centro, realizándose el seguimiento tanto en atención primaria como en el propio hospital.
- Las curas se programaron en el Centro de Atención Primaria cada 48 horas y en la consulta de la Unidad de Pie Diabético del Hospital Universitario Donostia entre 1 y 3 semanas en función de las necesidades que presentaba cada paciente.
- Se consideró amputación mayor, como aquellas que se realizaron a nivel transtibial y por encima de la rodilla.
- Los datos de *éxitus letalis*, cicatrización y amputación mayor se extrajeron de manera periódica tras la revisión de la Historia Clínica electrónica del paciente y a través del servidor de acceso del Hospital Universitario Donostia por parte del investigador principal, hasta cumplir un año de seguimiento.

## **EXPLORACIÓN VASCULAR**

La exploración vascular se realizó mediante la palpación de pulsos y la medición de la TcPO<sub>2</sub> (184).

### **1. Palpación de pulsos en la extremidad inferior**

La palpación de los pulsos debe realizarse de manera sistematizada y completa. Comparando los pulso de ambas extremidades inferiores. En la extremidad inferior, se examinan los pulsos femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior (133).

La interpretación de los pulsos en la exploración vascular fue: positiva ++ cuando se palpó un pulso normal, positiva + cuando se palpo un pulso disminuido y negativa – cuando no se pudo palpar el pulso.

- **Arteria femoral común:**

El pulso de la arteria femoral común, generalmente se puede encontrar en el aspecto medial de la ingle, justo debajo del ligamento inguinal en el punto medio entre la espina iliaca antero superior y la sínfisis pubiana (figura 2). Se puede evaluar con una palpación leve en una persona delgada, siendo necesaria una palpación más profunda en un individuo obeso.



Figura 2. Palpación del pulso femoral.

- **Arteria poplítea:**

El pulso de la arteria poplítea es más difíciles de palpar, porque generalmente está ubicado lateralmente a la fosa poplítea. La rodilla del paciente debe estar parcialmente flexionada y relajada para permitir que el examinador evalúe el pulso. Se requiere una presión firme con la rodilla flexionada 90°, con las dos manos y un poco por fuera de la línea media (figura 3).



Figura 3. Palpación del pulso poplíteo.

- **Arteria tibial posterior:**

El pulso de la arteria tibial posterior se encuentra típicamente en el hueco posterior situado entre el maléolo interno y el tendón de Aquiles (figura 4). Por lo general, una presión suave permite la palpación adecuada.



Figura 4. Palpación del pulso tibial posterior.

- **Arteria pedis:**

El pulso pedio, generalmente se encuentra en el dorso del pie entre los huesos primer y segundo metatarsianos, por fuera del tendón del extensor largo del dedo gordo en la parte superior del espacio metatarsal (figura 5). En el 10% de los pacientes, el pulso pedio está ausente de manera congénita (133).



Figura 5. Palpación del pulso pedio.

## **2. Presión transcutánea de oxígeno**

La medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) se realizó utilizando un monitor transcutáneo (TCM4, Radiometer Medical, Brønshøj, Dinamarca) (figura 6), con el paciente en decúbito supino colocando un electrodo en la zona dorsal del pie y en el tórax a nivel infraclavicular (Figuras 7 y 8). Previamente se calibró el sensor y se preparó el sitio de medición en la piel limpiándolo con alcohol. Se esperaron veinte minutos hasta el resultado de la presión (tiempo de estabilización fisiológica), medida en milímetros de mercurio (mmHg).

Las mediciones se realizaron antes de la revascularización (V1), 7-9 días tras la revascularización (V3), 3 semanas (V5), 5 semanas (V9) y 9 semanas (V15) tras la revascularización.

Se mantuvieron las siguientes condiciones estándar para obtener resultados comparables:

- Temperatura ambiente 21 - 23 °C
- Evitar fumar antes de la prueba.
- Evitar el consumo de cafeína antes de la prueba.
- Paciente en situación estable y confortable.



Figura 6. Monitor para la medición de TcPO<sub>2</sub>.

Las mediciones del estudio se realizaron en el dorso del pie para analizar el impacto de la revascularización en el angiosoma tibial anterior (denominando a esta medición como revascularización directa angiosoma) y el tórax para poder calcular el IPR.



Figura 7. Medición de TcPO<sub>2</sub> en el angiosoma tibial anterior mediante la colocación de un electrodo en el dorso del pie.



Figura 8. Medición de TcPO<sub>2</sub> mediante la colocación de un electrodo en el tórax.

Se consideró que los pacientes presentaban CLTI cuando cumplían las siguientes características (184):

- Ausencia de pulsos en la exploración física de la extremidad inferior y del pie.
- Presencia de ulceración o gangrena en el pie.
- Valores de TcPO<sub>2</sub> < 30 mm Hg en el dorso del pie.

### **EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA**

Valoramos el umbral de percepción cutánea mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 de 10g, manteniendo el monofilamento perpendicular a la piel y palpando sobre 10 puntos del pie: 9 situados en la planta, que se corresponderán con el primero, tercero y quinto dedos, primera, tercera y quinta cabezas metatarsales, un punto en el arco interno y otro en el externo y en el talón. El último punto se sitúa en el dorso del pie, justo a nivel interdigital en el primer espacio intermetatarsal (273).

El estado de la percepción a la vibración se explora mediante un diapasón de 128 Hz. Se debe colocar sobre las prominencias óseas del pie y tobillo, empezando por el pulpejo y base del hallux, para seguir con los dedos menores, las cabezas metatarsales y los maléolos externo e interno (273).

Se consideró que los pacientes presentaban neuropatía cuando cumplían las siguientes características:

- Ausencia de percepción al monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 de 10g en 4 o más puntos de los 10 testados (274).
- Insensibilidad al diapasón de 128 Hz (274).

### **SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO**

Para la categorización de las úlceras utilizamos la clasificación de la Universidad de Texas (269).

La clasificación de la Universidad de Texas diferencia las úlceras de pie diabético según la profundidad (Grado 0, 1, 2, 3) y la presencia de infección (categoría B), isquemia (categoría C) o ambas (categoría D)(43). Tabla 13.

<b>Estadio/Grado</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>A</b>	Lesión preulcerosa completamente epitelizada.	Úlcera superficial. No afecta tendón, cápsula o hueso.	Úlcera que penetra hasta tendón o cápsula.	Úlcera que penetra hasta hueso o articulación.
<b>B</b>	Infección	Infección	Infección	Infección
<b>C</b>	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
<b>D</b>	Infección + isquemia	Infección + isquemia	Infección + isquemia	Infección + isquemia

Tabla 4. Clasificación de la Universidad de Texas.

### **LOCALIZACIÓN DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO**

Las localizaciones de las úlceras se agruparon en:

- 1er dedo.
- 2º dedo.
- 3er dedo.
- 4º dedo.
- 5º dedo.
- Afectación de 2 dedos.
- Afectación de 3 dedos.
- Afectación de 4 dedos.
- Talón (retropié).

### **REALIZACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ANGIOGRÁFICOS**

Las revascularizaciones endovasculares se realizaron por un mismo grupo de cirujanos vasculares dedicados al tratamiento de este tipo de patología, en las mismas instalaciones e intentando conseguir un flujo directo al pie, seleccionando siempre que fuera posible la arteria tibial anterior o posterior, de acuerdo con la permeabilidad de las arterias plantar o pedia. En el resto de los casos se recanalizó la arteria peronea cuando fue posible.

### **REVISIÓN ANGIOGRAFÍAS**

Tras la intervención, el investigador principal, revisó las angiografías para determinar la arteria revascularizada, el tipo de revascularización directa o indirecta y la presencia o no de un arco plantar permeable (figura 9).

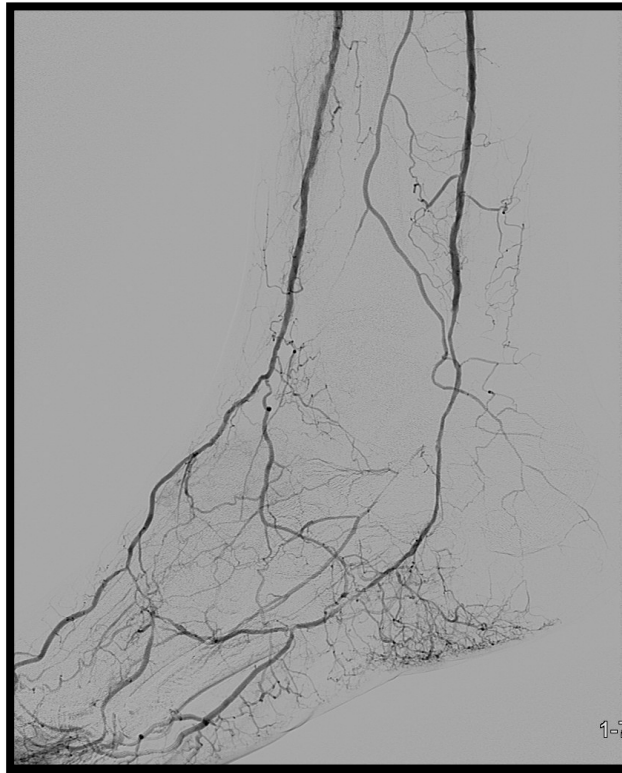


Figura 9. Arco plantar permeable.

### DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA MUESTRA

En las tablas que se exponen a continuación, se detallan: las características demográficas (tabla 16), los antecedentes personales relacionados con el riesgo cardiovascular (tabla 17), los valores analíticos previos a la revascularización (tabla 18), la exploración arterial (tabla 19), la clasificación de las úlceras en función del sistema de la Universidad de Texas (tabla 20) y la localización de las ulceraciones (tabla 21).

Sexo	Mujeres 7 (15%)
	Hombres 39 (85%)
Edad	75.4 ± 7.86 años

Tabla 17. Características demográficas.

	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>DM tipo II</b>	46	100
<b>HTA</b>	41	89
<b>DLP</b>	25	54
<b>AC*FA</b>	13	28
<b>Cardiopatía isquémica</b>	17	37
<b>Exfumador</b>	16	35
<b>Fumador</b>	4	9
<b>IRC</b>	10	22
<b>ICC</b>	10	22
<b>ACV</b>	6	13
<b>EPOC</b>	2	4

Tabla 18. Antecedentes personales relacionados con el riesgo cardiovascular.

<b>Creatinina</b>	1.16 ± 0.38 mg/dl
<b>Hemoglobina glicosilada</b>	7.6 ± 1.54 %
<b>Hemoglobina</b>	12.1 ± 1.84 g/dl
<b>Colesterol total</b>	150.8 ± 36.44 mg/dl
<b>Colesterol HDL</b>	40.7 ± 13.54 mg/dl
<b>Colesterol LDL</b>	82.98 ± 30.12 mg/dl

Tabla 19. Valores analíticos

	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Pulso femoral</b>	11	23
<b>Pulso poplíteo</b>	35	75
<b>Pulso pedio</b>	1	2

Tabla 20. Pulsos exploración física.

TEXAS	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
IC	8	17
ID	1	2
IID	3	6.5
IIC	3	6.5
IIIB	1	2
IIIC	5	11
IIID	26	55

Tabla 21. Características lesiones clasificación de Texas.

LOCALIZACIÓN LESIONES	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1er dedo	15	32
2° dedo	4	8.5
4° dedo	4	8.5
5° dedo	5	11
2 dedos	10	21
3 dedos	3	6
4 dedos	5	11
Talón	1	2

Tabla 22. Localización de las lesiones.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo a través del paquete de software informático Stata® versión 15.1 para Windows.

Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas mediante su media, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo.

Para el análisis de las variables cualitativas y los grupos de estudio se realizó un análisis univariante con la prueba  $\chi^2$  (cuando la frecuencia fue menor a 5 en más de una celda se aplicó el test exacto de Fisher), mientras que para las variables cuantitativas se realizó un análisis con la prueba t de Student para dos muestras independientes.

Se realizaron Curvas de Kaplan-Meier para analizar los eventos de complicación durante el seguimiento a 12 meses de los pacientes, con el software informático SPSS® versión 23 para Windows.

Para estudiar las variables analíticas y su impacto en la supervivencia se realizó una regresión de Cox.

Para analizar las diferencias entre las arterias tratadas se realizaron los tests no paramétricos de Bonferroni y Kruskal-Wallis.

Se asumieron diferencias significativas con valores de  $\alpha=0.05$ , rechazando la hipótesis nula para un intervalo de confianza del 95%, y valores de  $\beta=0.2$  que establecen una potencia del estudio del 80%.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Previa aprobación del comité ético hospitalario, se inicio el registro de datos el día de la primera consulta, explicando previamente al paciente todo el procedimiento establecido en la metodología del proyecto, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 4.11 del Reglamento (UE) 2016/679 y la ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, se entiende por consentimiento del afectado toda manifestación de voluntad libre, específica, informada e inequívoca por la que este acepta, ya sea mediante una declaración o una clara acción afirmativa, el tratamiento de datos personales que le conciernen (Anexo I).



# RESULTADOS

## RESULTADOS DE LA REVASCULARIZACIÓN RECIBIDA.

En las siguientes tablas se muestran los resultados del tipo de revascularización recibida, la arteria tratada y la presencia de arco plantar.

TIPO DE REVASCULARIZACIÓN	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
DIRECTA ANGIOSOMA	25	53.19
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	46.81

Tabla 23 A. Tipo de revascularización recibida.

ARTERIA REVASCULARIZADA	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
TIBIAL ANTERIOR	25	53
TIBIAL POSTERIOR	15	32
PERONEA	7	15

Tabla 23 B. Arteria revascularizada.

ARCO PLANTAR ARTERIAL	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
SI	23	49
NO	24	51

Tabla 23 C. Presencia de arco plantar en la arteriografía.

## RESULTADOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO.

En las siguientes tablas se muestran los resultados del seguimiento a un año del número de amputaciones mayores, *éxitus letalis* y curación.

AMPUTACIÓN MAYOR	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
SI	5	10.7
NO	42	89.3

Tabla 24 A. Amputaciones mayores durante el periodo de seguimiento.

EXITUS LETALIS	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
SI	6	13
NO	40	87

Tabla 24 B. *Éxitus letalis* durante el periodo de seguimiento.

<b>CURACIÓN</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
SI	28	59.57
NO	19	40.43

Tabla 24 C. Curación de las úlceras en seguimiento al final del estudio.

<b>CURACIÓN (semanas)</b>	<b>Media</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
	17.2	1.1	41.1

Tabla 24 D. Tiempo de curación.

### **RESULTADOS DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN RECIBIDA.**

En las siguientes tablas se muestran los resultados de la comparación entre las variables demográficas y antecedentes personales con el tipo de revascularización recibida.

<b>REVASCULARIZACIÓN</b>	<b>SEXO</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>HOMBRE</b>	<b>MUJER</b>	
<b>DIRECTA ANGIOSOMA</b>	20	5	25
<b>INDIRECTA ANGIOSOMA</b>	20	2	22
<b>TOTAL</b>	40	7	47
<b>P. VALUE</b>			0.295

Tabla 25 A. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y sexo.

<b>REVASCULARIZACIÓN</b>	<b>n</b>	<b>MEDIA (años)</b>	<b>DS</b>	<b>P. VALUE</b>
<b>DIRECTA ANGIOSOMA</b>	25	74.8	7.4	
<b>INDIRECTA ANGIOSOMA</b>	22	76	8.5	

Tabla 25 B. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y edad.

REVASCULARIZACIÓN	HTA		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	22	3	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	19	3	22
TOTAL	41	6	47
P. VALUE			<i>1</i>

Tabla 25 C. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de HTA.

REVASCULARIZACIÓN	DISLIPEMIA		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	15	10	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	10	12	22
TOTAL	25	22	47
P. VALUE			<i>0.319</i>

Tabla 25 D. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de dislipemia.

REVASCULARIZACIÓN	AC*FA		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	9	16	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	4	18	22
TOTAL	13	34	47
P. VALUE			<i>0.173</i>

Tabla 25 E. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de AC\*FA.

REVASCULARIZACIÓN	CARDIOPATÍA ISQUÉMICA		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	10	15	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	7	15	22
TOTAL	17	30	47
P. VALUE			<i>0.560</i>

Tabla 25 F. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de cardiopatía isquémica.

REVASCULARIZACIÓN	EXFUMADOR		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	9	16	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	7	15	22
TOTAL	16	31	47
P. VALUE			<i>0.763</i>

Tabla 25 G. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y antecedente de exfumador.

REVASCULARIZACIÓN	FUMADOR		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	1	24	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	3	19	22
TOTAL	4	43	47
P. VALUE			<i>0.237</i>

Tabla 25 H. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y antecedente de fumador.

REVASCULARIZACIÓN	ERC		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	2	23	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	8	14	22
TOTAL	10	37	47
P. VALUE			<i>0.018(*)</i>

Tabla 25 I. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de ERC. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

REVASCULARIZACIÓN	ICC		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	7	18	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	3	19	22
TOTAL	10	37	47
P. VALUE			<i>0.23</i>

Tabla 25 J. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de ICC.

REVASCULARIZACIÓN	ACVA		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	3	22	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	3	19	22
TOTAL	6	41	47
P. VALUE			<i>0.867</i>

Tabla 25 K. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de ACVA.

REVASCULARIZACIÓN	EPOC		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	2	23	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	0	22	22
TOTAL	2	45	47
P. VALUE			<i>0.175</i>

Tabla 25 L. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y diagnóstico previo de EPOC.

### RESULTADOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN FUNCIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN RECIBIDA.

En las siguientes tablas y figuras se muestran los resultados de la comparación entre variables clínicas, relativas a los resultados, con el tipo de revascularización recibida. Se diferencian 2 grupos, el primero está formado por los pacientes que recibieron una revascularización directa del angiosoma estudiado y los pacientes con una revascularización indirecta del angiosoma estudiado.

REVASCULARIZACIÓN	CURACIÓN		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	14	11	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	14	8	22
TOTAL	28	19	47
P. VALUE			<i>0.157</i>

Tabla 26 A. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y curación de la úlcera durante el periodo de seguimiento.

REVASCULARIZACIÓN	AMPUTACIÓN MAYOR		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	2	23	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	3	19	22
TOTAL	5	42	47
P. VALUE			<i>0.654</i>

Tabla 26 B. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y tratamiento mediante amputación mayor durante el periodo de seguimiento.

REVASCULARIZACIÓN	EXITUS LETALIS		TOTAL
	SI	NO	
DIRECTA ANGIOSOMA	3	22	25
INDIRECTA ANGIOSOMA	3	19	22
TOTAL	6	38	47
P. VALUE			1

Tabla 26 C. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y pacientes con certificado de *éxitus letalis* durante el periodo de seguimiento.

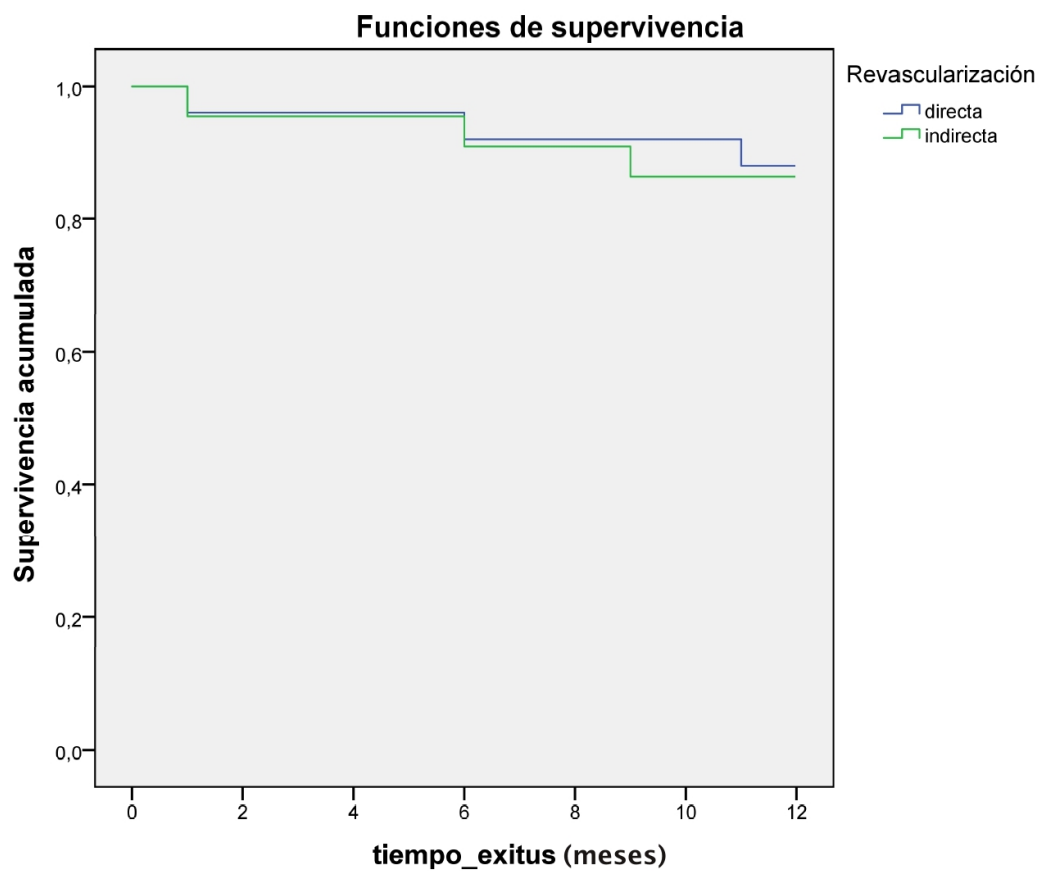


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier a un año de seguimiento. Supervivencia estimada a 1 año RD 88% frente a RI 86% p= 0,861.

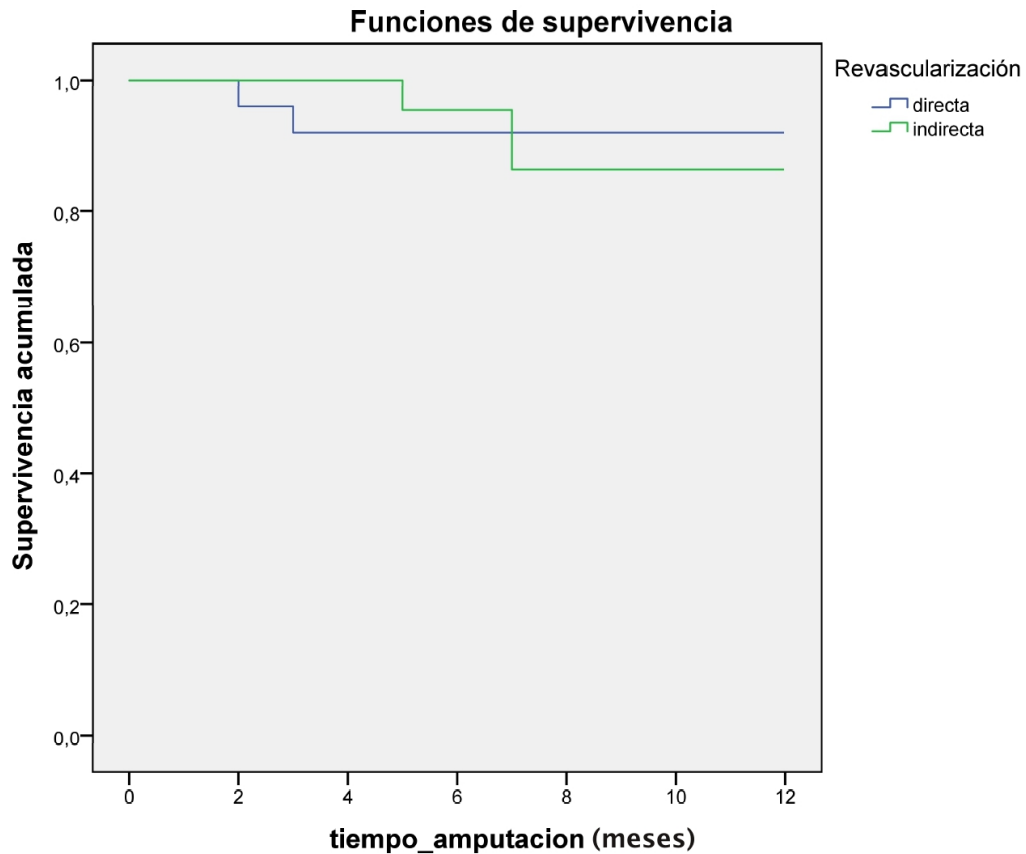


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier a un año de seguimiento. Salvamento de extremidad estimado a 1 año RD 92% frente a RI 86%  $p= 0,583$ .

### **RESULTADOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN FUNCIÓN DE LA ARTERIA REVASCULARIZADA.**

En las siguientes tablas y figuras se muestran los resultados de la comparación entre variables clínicas, relativas a los resultados, con el tipo de revascularización recibida. Se diferencian 2 grupos, el primero está formado por los pacientes que recibieron una revascularización de la arteria peronea (revascularización indirecta) y los pacientes con una revascularización de la arteria tibial anterior o posterior (revascularización directa).

REVASCULARIZACIÓN	EXITUS LETALIS		TOTAL
	SI	NO	
PERONEA	1	6	7
TIBIAL ANTERIOR Y POSTERIOR	5	35	40
TOTAL	6	41	1
P. VALUE			0.89

Tabla 27 A. Comparación de la arteria revascularizada con el número de *éxitus letalis*.

REVASCULARIZACIÓN	AMPUTACIÓN MAYOR		TOTAL
	SI	NO	
PERONEA	0	7	7
TIBIAL ANTERIOR Y POSTERIOR	5	35	40
TOTAL	5	42	47
P. VALUE			0.32

Tabla 27 B. Comparación de la arteria revascularizada con el número de amputaciones mayores.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE AMPUTACIÓN	EVENTOS OBSERVADOS	P. VALUE
PERONEA	1	0.624
TIBIAL ANTERIOR Y POSTERIOR	9	

Tabla 27 C. Comparación de la arteria revascularizada con la supervivencia libre de amputación.

REVASCULARIZACIÓN	CURACIÓN		TOTAL
	SI	NO	
PERONEA	6	1	7
TIBIAL ANTERIOR Y POSTERIOR	22	18	40
TOTAL	28	19	47
P. VALUE			0.12

Tabla 27 D. Comparación de la arteria revascularizada con la curación de las lesiones.

CURACIÓN	n	MEDIA (semanas)	DS	P. VALUE
PERONEA	6	14	7.47	0.44
TIBIAL ANTERIOR Y POSTERIOR	22	18	12.14	

Tabla 27 E. Comparación de la arteria revascularizada con el tiempo de curación.

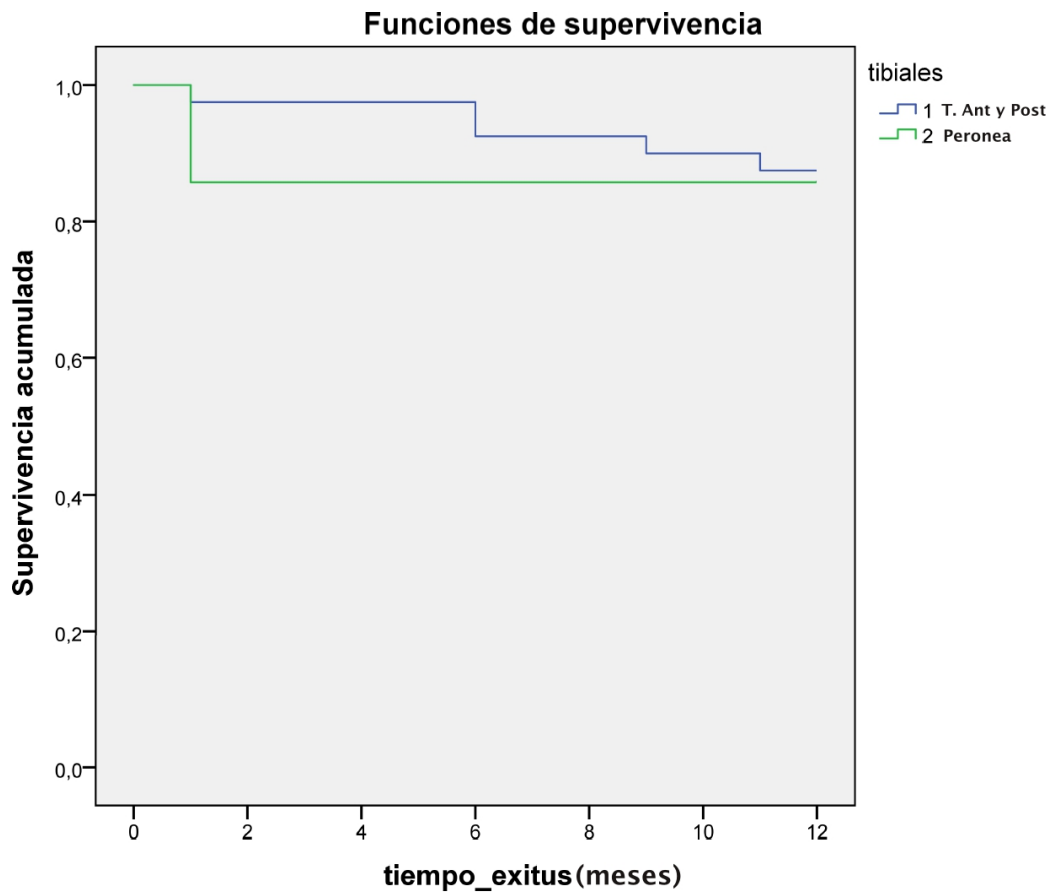


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier a un año de seguimiento. Supervivencia estimada a 1 año grupo tibial anterior y posterior 87,5% frente al grupo peronea 85,7%  $p= 0,856$ .

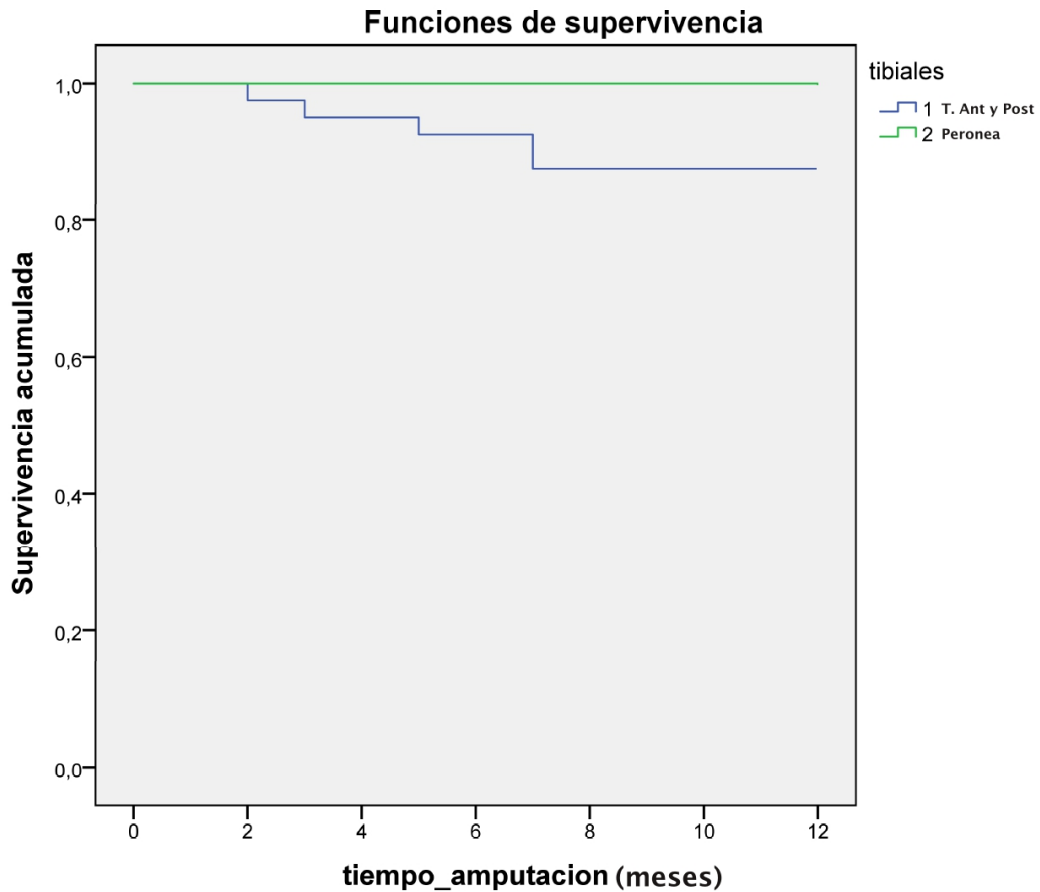


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier a un año de seguimiento. Salvamento de extremidad estimado a 1 año grupo tibial anterior y posterior 87,5% frente al grupo peronea 100%  $p= 0,336$ .

**RESULTADOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE ARCO PLANTAR.**

En las siguientes tablas e imágenes se muestran los resultados de la comparación entre variables clínicas, relativas a los resultados, con la presencia o no de arco plantar al finalizar el procedimiento.

ARCO PLANTAR	EXITUS LETALIS		TOTAL
	SI	NO	
SI	3	20	23
NO	3	21	24
TOTAL	6	41	47
P. VALUE			1

Tabla 28 A. Comparación de la presencia de arco plantar con el número de *éxitus letalis*.

ARCO PLANTAR	AMPUTACIÓN MAYOR		TOTAL
	SI	NO	
SI	0	23	23
NO	5	19	24
TOTAL	5	42	47
P. VALUE			<b>0.021(*)</b>

Tabla 28 B. Comparación de la presencia de arco plantar con el número de amputaciones mayores. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE AMPUTACIÓN	EVENTOS OBSERVADOS	P. VALUE
ARCO PLANTAR SI	3	0.17
ARCO PLANTAR NO	7	

Tabla 28 C. Comparación de la presencia de arco plantar con la supervivencia libre de amputación.

ARCO PLANTAR	CURACIÓN		TOTAL
	SI	NO	
SI	16	7	23
NO	12	12	24
TOTAL	28	19	47
P. VALUE			0.17

Tabla 28 D. Comparación de la presencia de arco plantar con la curación de las lesiones.

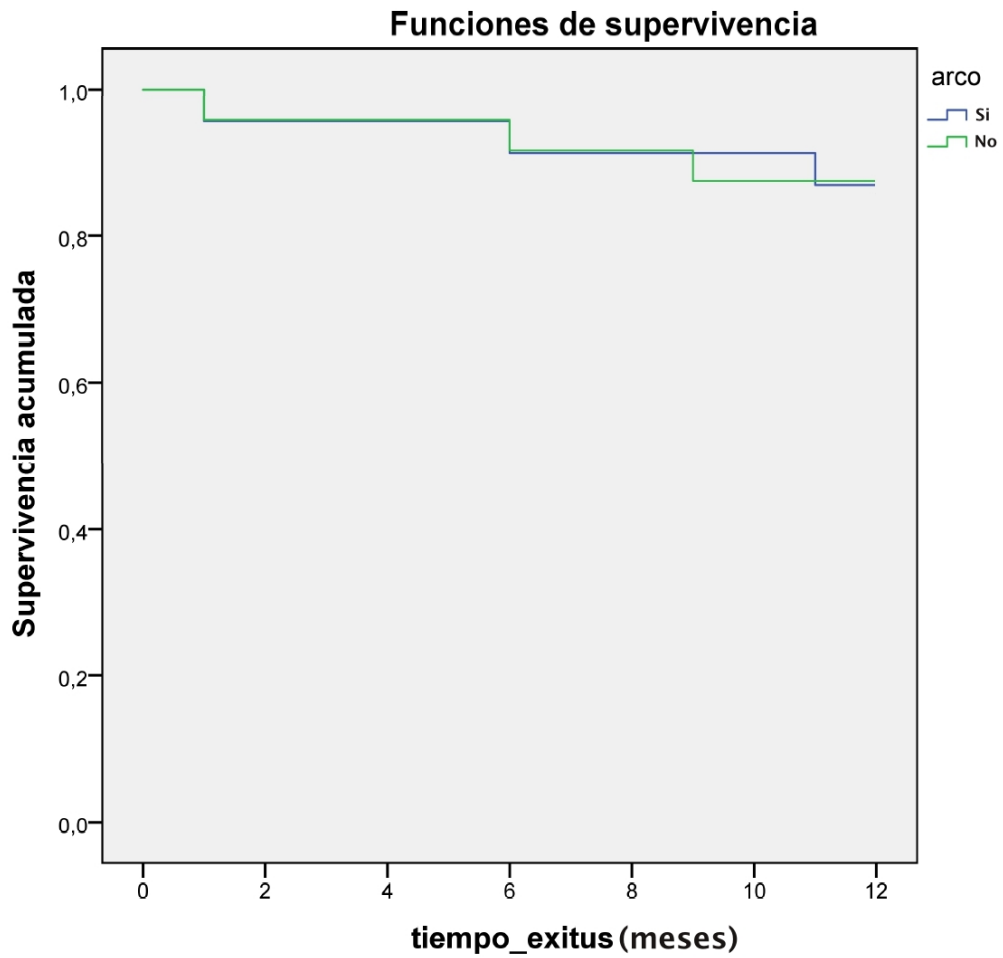


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier a un año de seguimiento. Supervivencia estimada a 1 año grupo con arco plantar permeable 87% frente al grupo sin arco plantar permeable 87,5%  $p= 0,964$ .

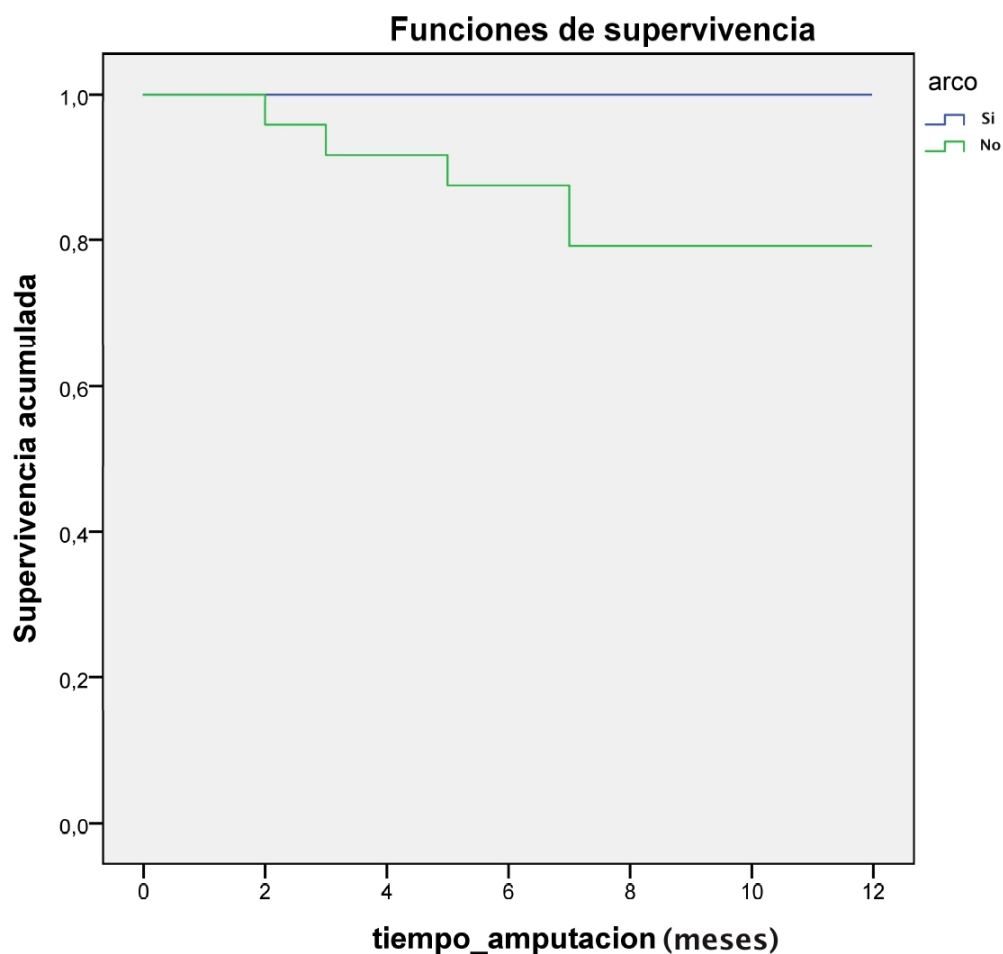


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier a un año de seguimiento. Salvamento de extremidad estimado a 1 año grupo con arco plantar permeable 100% frente al grupo sin arco plantar permeable 79%  $p= 0,022$ .

### RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN FUNCIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN RECIBIDA.

En las siguientes tablas se muestran los resultados de la comparación entre los valores analíticos previos a la revascularización en los dos grupos evaluados.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mg/dl)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	25	1	0.32	0.12
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	1.25	0.44	

Tabla 29 A. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y valores de creatinina.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (%)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	24	7.33	1	0.25
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	7.86	1.9	

Tabla 29 B. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y valores de HbA1C.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (g/dl)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	25	12.4	2	0.21
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	11.74	1.6	

Tabla 29 C. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y valores de hemoglobina.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mg/dl)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	24	148.8	35.9	0.71
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	152.8	37.7	

Tabla 29 D. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y valores de colesterol.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mg/dl)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	24	41.12	13.24	0.82
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	40.22	14.15	

Tabla 29 E. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y valores de colesterol HDL.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mg/dl)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	24	82.6	29.35	0.94
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	83.3	31.61	

Tabla 29 F. Comparación de los grupos por tipo de revascularización y valores de colesterol LDL.

En las siguiente tabla se muestran los resultados de la comparación entre las variables analíticas y el riesgo de sufrir un evento adverso (amputación mayor o *éxitus letalis*).

VARIABLE ANALÍTICA	HAZARD RATIO	P. VALUE
CREATININA	4.68	<b>0.041(*)</b>
HbA1C	0.6	0.083
Hb	0.7	<b>0.029(*)</b>
COLESTEROL TOTAL	1	0.6
COLESTEROL HDL	0.97	0.3
COLESTEROL LDL	1	0.7

Tabla 30. Riesgo relativo de presentar un efecto adverso en función de las alteraciones analíticas. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

## RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN DE LA PRESIÓN DE OXÍGENO.

### CURACIÓN:

En las siguientes tablas se muestran los resultados de la comparación entre las medias en las mediciones de TcPO<sub>2</sub> entre pacientes curados y no curados.

CURACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
SI	28	20.5	15.4	0.68
NO	19	22.4	15	

Tabla 31 A. Diferencias entre V3-V1

CURACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
SI	28	21.8	16	0.34
NO	18	17	8	

Tabla 31 B. Diferencias entre V5-V1

CURACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
SI	24	20	18	0.91
NO	16	19	19	

Tabla 31 C. Diferencias entre V9-V1

CURACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
SI	17	23	13	0.5
NO	13	18	19	

Tabla 31 D. Diferencias entre V15-V1

En las siguientes tablas se muestran los resultados de la comparación entre los pacientes curados y los valores del IPR.

CURACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
SI	28	0.33	0.22	0.15
NO	19	0.45	0.36	

Tabla 32 A. Diferencias IPR entre V3-V1

CURACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
SI	28	0.38	0.4	0.64
NO	18	0.33	0.36	

Tabla 32 B. Diferencias IPR entre V5-V1

CURACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
SI	24	0.37	0.3	0.95
NO	16	0.36	0.35	

Tabla 32 C. Diferencias IPR entre V9-V1

CURACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
SI	17	0.36	0.22	0.62
NO	13	0.31	0.33	

Tabla 32 D. Diferencias IPR entre V15-V1

### REVASCULARIZACIÓN:

En las siguientes tablas se muestran las diferencias en las mediciones de TcPO<sub>2</sub> en pacientes que recibieron una revascularización directa vs una revascularización indirecta del angiosoma evaluado.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	25	14.7	13.8	0.74
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	13.5	11.5	

Tabla 33 A. Valores medios de TcPO<sub>2</sub> antes de la revascularización.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	25	28	12	0.0009(*)
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	14	15	

Tabla 33 B. Diferencias entre V3-V1. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	24	22.5	17	0.26
INDIRECTA ANGIOSOMA	22	17	15	

Tabla 33 C. Diferencias entre V5-V1

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	22	23	19	0.27
INDIRECTA ANGIOSOMA	18	16	17	

Tabla 33 D. Diferencias entre V9-V1.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA (mmHg)	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSOMA	18	22	17	0.76
INDIRECTA ANGIOSOMA	12	20	14	

Tabla 33 E. Diferencias entre V15-V1.

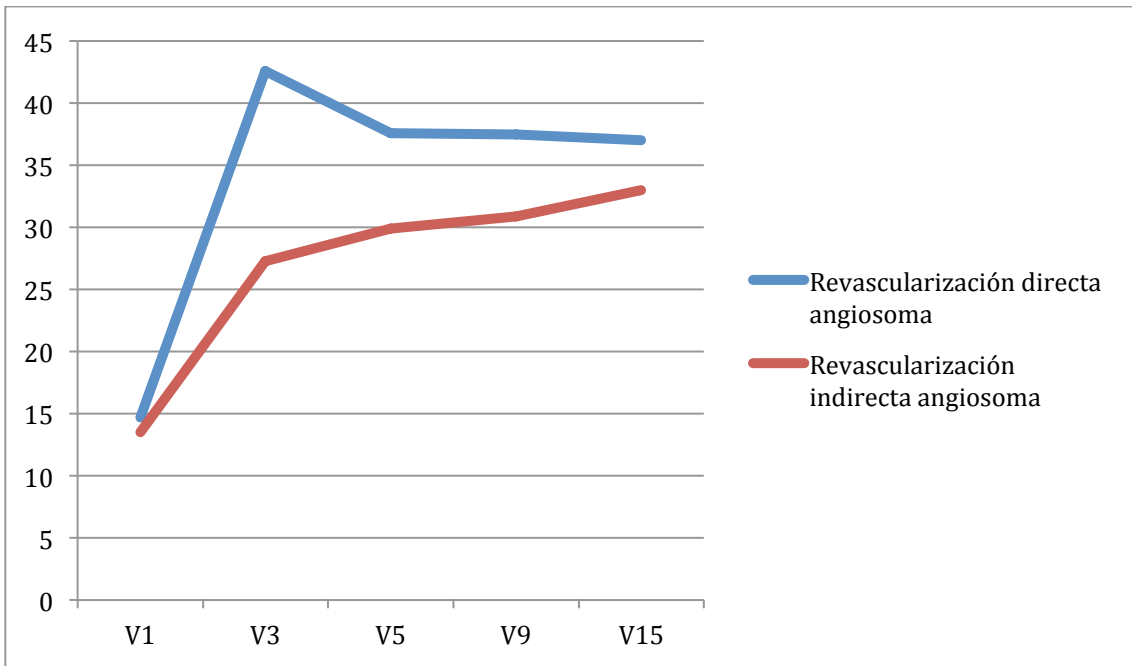


Figura 16. Variaciones de los valores de la media de TcPO2 en los 2 grupos evaluados a lo largo del estudio.

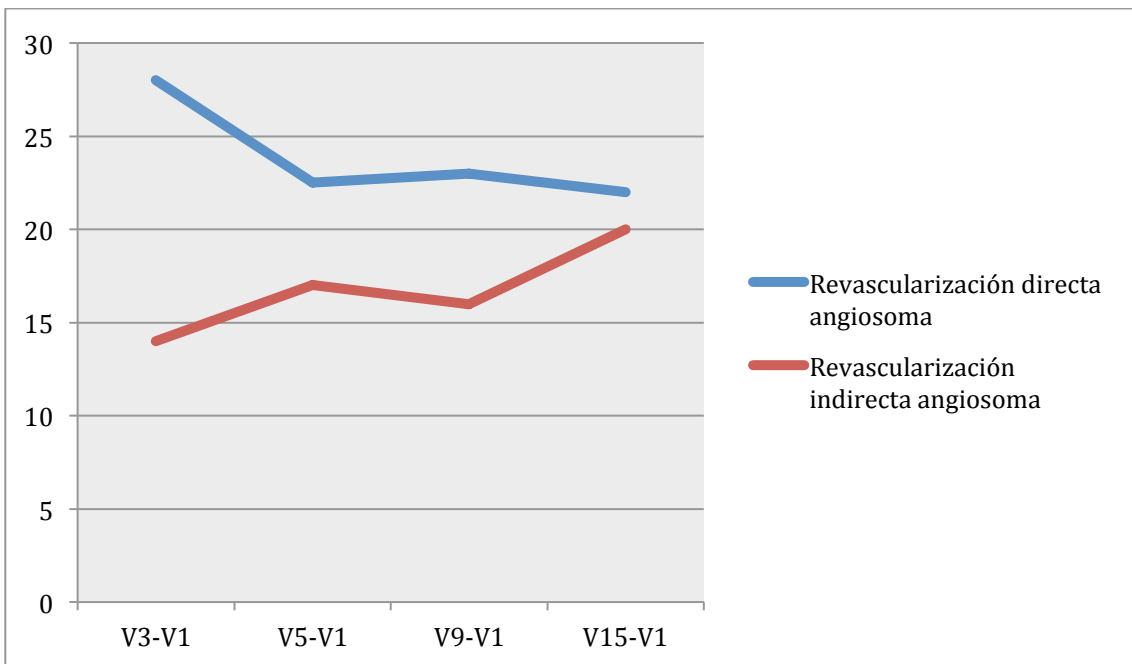


Figura 17. Variaciones de los valores de las diferencias entre las medias de TcPO2 en los 2 grupos evaluados a lo largo del estudio.

En las siguientes tablas se muestran las diferencias entre los resultados del IPR y el tipo de revascularización recibida.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSONA	25	0.47	0.3	<i>0.017(*)</i>
INDIRECTA ANGIOSONA	22	0.27	0.24	

Tabla 34 A. Diferencias IPR entre V3-V1. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSONA	24	0.4	0.32	<i>0.55</i>
INDIRECTA ANGIOSONA	22	0.33	0.44	

Tabla 34 B. Diferencias IPR entre V5-V1.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSONA	22	0.46	0.3	<i>0.03(*)</i>
INDIRECTA ANGIOSONA	18	0.25	0.3	

Tabla 34 C. Diferencias IPR entre V9-V1. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

REVASCULARIZACIÓN	n	MEDIA	DS	P. VALUE
DIRECTA ANGIOSONA	18	0.35	0.26	<i>0.69</i>
INDIRECTA ANGIOSONA	12	0.31	0.29	

Tabla 34 D. Diferencias IPR entre V15-V1.

### ANÁLISIS PORMENORIZADO DE LAS ARTERIAS REVASCULARIZADAS Y DE LA PRESENCIA DE ARCO PLANTAR.

En las siguientes tablas se muestran los resultados de TcPO<sub>2</sub> en función de las arterias revascularizadas y la presencia de arco plantar.

ARTERIA REVASCULARIZADA	n	P. VALUE
TIBIAL ANTERIOR	25	<b>0.0005(*)</b>
TIBIAL POSTERIOR	15	
PERONEA	7	

Tabla 35 A. Diferencias entre las arterias revascularizadas en V3. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

ARTERIA REVASCULARIZADA	MEDIA V3-V1 (mmHg)	MEDIANA
TIBIAL ANTERIOR	28	31.5
TIBIAL POSTERIOR	16.5	15.5
PERONEA	6	3

Tabla 35 B. Valores medios de TcPO<sub>2</sub> V3-V1.

	TIBIAL POSTERIOR	PERONEA
TIBIAL ANTERIOR	<b>0.013(*)</b>	<b>0.0006(*)</b>
TIBIAL POSTERIOR		0.26

Tabla 35 C. Comparación entre las arterias revascularizadas. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

ARCO PLANTAR	n	MEDIA V3-V1(mmHg)	DS	P. VALUE
SI	23	25.8	14	<b>0.039(*)</b>
NO	24	16.8	15	

Tabla 35 D. Comparación entre la presencia de arco plantar y los valores de TcPO<sub>2</sub> V3-V1. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

ARCO PLANTAR. T POST	n	MEDIA V3-V1 (mmHg)	MEDIANA	P. VALUE
SI	7	27.5	24	<b>0.028(*)</b>
NO	8	8.3	7	

Tabla 35 E. Comparación entre la presencia de arco plantar en pacientes con revascularización de la arteria tibial posterior y los valores de TcPO<sub>2</sub> V3-V1. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

ARTERIA REVASCULARIZADA	n	P. VALUE
TIBIAL ANTERIOR	24	<b>0.04(*)</b>
TIBIAL POSTERIOR	15	
PERONEA	7	

Tabla 35 F. Diferencias entre las arterias revascularizadas en V5. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

ARTERIA REVASCULARIZADA	MEDIA V5-V1 (mmHg)	MEDIANA
TIBIAL ANTERIOR	23.5	26
TIBIAL POSTERIOR	19.5	18
PERONEA	8.3	3

Tabla 35 G. Valores medios de TcPO2 V5-V1.

	TIBIAL POSTERIOR	PERONEA
TIBIAL ANTERIOR	0.5	<b>0.02(*)</b>
TIBIAL POSTERIOR		0.17

Tabla 35 H. Comparación entre las arterias revascularizadas. (\*) Valores de  $p < 0.05$  tienen significación estadística.

ARCO PLANTAR	n	MEDIA V5-V1(mmHg)	DS	P. VALUE
SI	22	23	17	0.22
NO	24	17	14.9	

Tabla 35 I. Comparación entre la presencia de arco plantar y los valores de TcPO2 V5-V1.

ARCO PLANTAR. T POST	n	MEDIA V5-V1 (mmHg)	MEDIANA	P. VALUE
SI	7	26	25.5	0.12
NO	8	14.6	11.5	

Tabla 35 J. Comparación entre la presencia de arco plantar en pacientes con revascularización de la arteria tibial posterior y los valores de TcPO2 V5-V1.

ARTERIA REVASCULARIZADA	n	P. VALUE
TIBIAL ANTERIOR	23	<i>0.23</i>
TIBIAL POSTERIOR	13	
PERONEA	4	

Tabla 35 K. Diferencias entre las arterias revascularizadas en V9.

ARTERIA REVASCULARIZADA	n	P. VALUE
TIBIAL ANTERIOR	18	<i>0.25</i>
TIBIAL POSTERIOR	11	
PERONEA	1	

Tabla 35 L. Diferencias entre las arterias revascularizadas en V15.

# DISCUSIÓN

Según nuestro estudio, los pacientes que recibieron una revascularización directa (RD) del angiosoma evaluado presentaron un mayor aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con una revascularización indirecta (RI). De igual manera, los pacientes que recibieron una RI con un arco plantar permeable alcanzaron valores de la TcPO<sub>2</sub> similares a aquellos con una RD. Finalmente los pacientes con un arco plantar permeable presentaron mejores resultados en lo relativo al salvamento de extremidad.

Es indiscutible el papel de la revascularización en el tratamiento del pie diabético isquémico y neuroisquémico sin importar la técnica utilizada (184). Para ello enfocar el diagnóstico correctamente es clave para la obtención de buenos resultados. Así mismo, son conocidas las dificultades en el diagnóstico por la calcificación de la capa media arterial y su falta de compresibilidad, la presencia de úlceras en los dedos o su ausencia, restando valor a los resultados del ITB y del IDB, y en ocasiones imposibilitando su realización (184, 190). Por otro lado, debemos tener en cuenta que las características clínicas y morfológicas de los pacientes diabéticos difieren profundamente de aquellos que no lo son (134).

Una alternativa para el diagnóstico, es la utilización de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>), ya que ha demostrado ser más precisa que el ITB y el IDB para el diagnóstico de EAP en pacientes diabéticos (201, 204) porque no se ve afectada por la calcificación arterial (180). Los principales estudios proponen el punto de corte en >30 mmHg para conseguir una correcta cicatrización (161, 201), mientras que en la última guía del IWGDF sobre EAP y úlcera en pie diabético proponen  $\geq 25$  mmHg (215). Existe experiencia en la utilización de esta técnica para evaluar los resultados de la revascularización y su seguimiento a corto plazo (205, 206, 211).

Como ya hemos comentado previamente, la revascularización forma parte indiscutible del tratamiento del pie diabético existiendo actualmente un debate sobre las técnicas quirúrgicas disponibles, su selección en este grupo de pacientes y la utilidad o no de la revascularización guiada por angiosomas.

Mediante este estudio hemos evaluado las fluctuaciones de los valores de TcPO<sub>2</sub> en un grupo de pacientes diabéticos con lesión. Las mediciones se realizaron desde el diagnóstico y para el seguimiento tras la revascularización endovascular, midiendo

siempre la presión de O<sub>2</sub> en el territorio del angiosoma tibial anterior. De esta manera, pudimos extraer información sobre el impacto metabólico de la revascularización en los tejidos y su relación con las arterias tratadas en el pie.

## 1. RESULTADOS DE LAS MEDICIONES DE TcPO<sub>2</sub> EN EL ANGIOSOMA TIBIAL ANTERIOR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE REVASCULARIZACIÓN

Cuando comparamos la revascularización directa (RD) frente a la indirecta (RI) del angiosoma evaluado, nuestros resultados muestran un mayor aumento en mmHg en las mediciones realizadas en pacientes que recibieron una RD. Estas mediciones solo presentaron una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.0009$  durante la V<sub>3</sub>, desapareciendo en el resto de visitas.

Durante el seguimiento, se observa que los pacientes que recibieron una RD presentaron unos valores medios de TcPO<sub>2</sub> superiores a 40 mmHg en la primera medición tras la V<sub>3</sub>, siendo éste valor compatible con un estatus arterial adecuado para la cicatrización en la zona tratada (201, 211). En el resto de mediciones del estudio V<sub>5</sub>-V<sub>15</sub> de la RD guiada por angiosomas, los valores medios se mantuvieron en 37 mmHg. Estos resultados van a precisar un seguimiento más estrecho, ya que la evolución clínica va a determinar la necesidad de nuevas revascularizaciones (211). Sin embargo, según las últimas guías, que marcan el límite en valores iguales o por encima de 25mmHg, nuestros valores serían compatibles con un estatus que no precisaría de nuevas revascularizaciones (215).

Por otro lado, los resultados de TcPO<sub>2</sub> de la RI, aumentaron de manera lenta a lo largo del seguimiento alcanzando valores medios entorno a 30 mmHg, siendo valores para los cuales existen discrepancias ante la necesidad de una nueva revascularización. Según Kalanai et al (201), el 94% de los pacientes con una TcPO<sub>2</sub> >30 mmHg mejoraron, mientras que según Faglia et al (211), una medición de TcPO<sub>2</sub> <34 mmHg indica una necesidad incuestionable de revascularización. Igualmente ocurre con la referencia de las últimas guías (215) y por encima de 25 mmHg no haría falta revascularizar.

Los valores de la TcPO<sub>2</sub> recogidos en la V3 (resultados figura 16), se pueden comparar con los del grupo de Faglia (211) (figura 12) que midieron la TcPO<sub>2</sub> al 5º día tras la revascularización, agrupando los resultados por cada 10 mmHg y por salvamento o amputación supracondilea de la extremidad. Sus resultados muestran que el mayor número de pacientes se agrupan en los intervalos comprendidos entre 31-40, 41-50 y >50 mmHg. En comparación con la V3 observamos que los valores de la RD son muy parecidos a los resultados de la derecha de la gráfica, donde se encuentra el mayor número de pacientes y con los aumentos superiores de TcPO<sub>2</sub>, mientras que la RI se ve desplazada hacia la izquierda con peores resultados y más riesgo de pérdida de la extremidad.

También podemos comparar nuestros resultados en la V3 con los del grupo de Ferraresi (205), que realizaron mediciones de TcPO<sub>2</sub> al día siguiente (T1) de la revascularización exponiendo valores medios de TcPO<sub>2</sub> de 39,6 mmHg. Nuestros datos muestran unos valores de TcPO<sub>2</sub> superiores en la RD e inferiores en la RI guiadas por angiosomas.

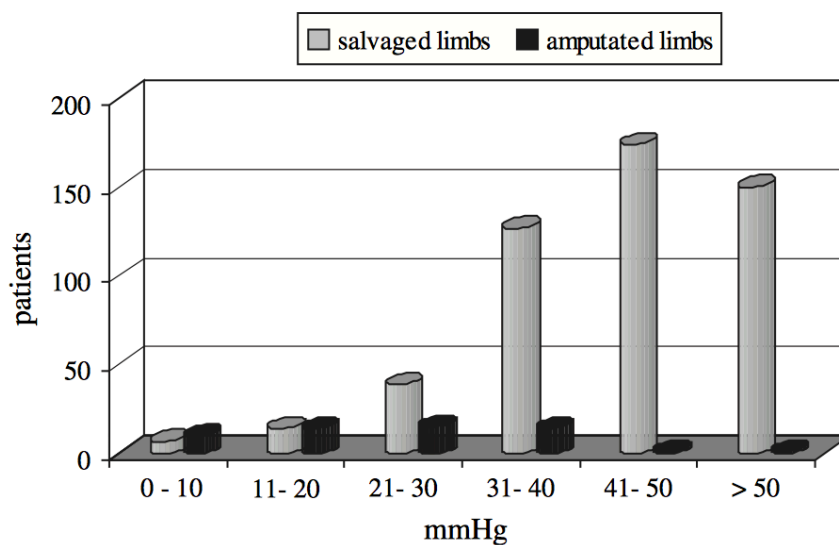


Figura 18. Valores de TcPO<sub>2</sub> por grupos de 10 mmHg después de la revascularización en piernas salvadas o amputadas por encima de la rodilla; tomada de: Faglia. E, et al (211).

Los valores de la TcPO<sub>2</sub> recogidos en la V5 (resultados figura 16), también se pueden comparar con los del grupo de Ferraresi (205), que realizaron mediciones de TcPO<sub>2</sub> al mes (T2) de la revascularización exponiendo valores medios de TcPO<sub>2</sub> de 58,2 mmHg,

mostrando unos resultados de TcPO2 superiores a los nuestros tanto en la RD como en la RI.

Las dificultades para comparar nuestro estudio con el del grupo de Faglia está en primer lugar en que incluye a pacientes diabéticos revascularizados mediante técnicas endovasculares, de bypass y no candidatos a revascularización, y en segundo lugar que las mediciones de TcPO2 se realizaron en el angiosoma tibial anterior antes del tratamiento y 5 días más tarde sin datos pormenorizados por grupos ni valores medios del aumento de TcPO2 conseguidos después del tratamiento médico o quirúrgico para la revascularización.

Por otro lado, Ferraresi et al (205) realizaron un estudio retrospectivo comparando una cohorte de pacientes diabéticos tratados mediante tratamiento endovascular realizando mediciones antes de la revascularización, el día después y un mes más tarde. Sus resultados muestran mejores resultados que en nuestro estudio comparando T2 *Vs.* V5. Uno de los motivos podría ser que evalúan un grupo de estudio más joven (presentando una media de edad de 65,9 años mientras que en nuestro estudio es de 75,4 años) y con menos comorbilidades (Tabla 36).

ANTECEDENTES MÉDICOS	FERRARESI (%)	RODRÍGUEZ (%)
HTA	50%	89%
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	28%	37%
ACVA	4%	13%

Tabla 36. Comparación de antecedentes médicos.

En el estudio de Caselli et al (275), se analizaron de manera retrospectiva los valores de TcPO2 en pacientes diabéticos con lesiones, que iban a someterse a una revascularización endovascular. Las mediciones se realizaron el día previo a la intervención, el día siguiente, a los 7, 14, 21 y 28 días. Para dicho estudio separaron a los pacientes en dos grupos: el primero denominado como revascularización exitosa y el segundo revascularización no exitosa (pacientes que presentaron una amputación por encima del nivel metatarsal o la muerte).

Los resultados de este estudio (figura 13) muestran un aumento inmediato de la TcPO2

tras la revascularización y un incremento progresivo a lo largo de las semanas en el grupo de revascularización exitosa, mientras que en el grupo de no éxito tras la angioplastia aumentan los valores de TcPO2 para mantenerse estables e incluso descender a lo largo de las semanas.

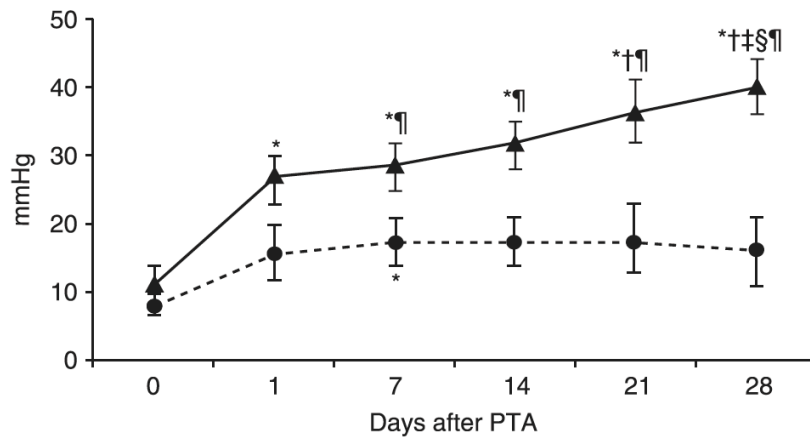


Figura 19. Evolución de la TcPO2 antes y después de la angioplastia percutánea (PTA). Grupo de pacientes con una revascularización exitosa (▲) y grupo de revascularización no exitosa (●); tomada de: Caselli. A, et al (275).

Nuestros resultados muestran un aumento máximo en la RD en la V3, para disminuir paulatinamente en el resto de mediciones, mientras que en la RI el aumento es menos acusado y progresivo.

Los estudios no son comparables porque nuestro análisis se centra en evaluar la RD y RI, mientras que el estudio de Caselli et al (275) comparan los pacientes que han presentado o no complicaciones durante el seguimiento, sin diferenciar tipos de revascularización.

En nuestro estudio, a pesar de la falta de significación estadística durante el seguimiento en la V5, V9 y V15, se registraron valores superiores en mmHg en la RD, con tendencia a igualarse a los valores de la RI (siempre por debajo de los resultados de la RD) que fueron aumentando paulatinamente durante el seguimiento.

Estos resultados, podrían deberse a la recidiva de la enfermedad arterial tras el

tratamiento endovascular (angioplastia simple) en la RD guiada por angiosomas, ya que las reestenosis en lesiones arteriales largas pueden llegar hasta el 75% y las oclusiones al 55% a 1 año en pacientes diabéticos con CLTI(276), que se expresaría con un descenso gradual de los valores de TcPO2. En el caso de la RI guiada por angiosomas, el reclutamiento de colaterales hibernadas como consecuencia de la estimulación del capital arterial silente, debido a la falta de presión, y que se recupera lentamente tras la revascularización, podría provocar un aumento progresivo de los valores de TcPO2 con la recuperación de vasos *choke*.

Cabe destacar que durante el periodo de seguimiento los valores medios de TcPO2 en la RI se mantuvieron estables mientras que en la RD los valores medios descendían. El seguimiento en la V9 y V15 podrían compararse con los resultados del estudio de Fossaceca et al (206), que realizaron un estudio retrospectivo para analizar la eficacia del tratamiento endovascular, y la fiabilidad del tratamiento en función de los angiosomas en una cohorte de 201 pacientes con pie diabético utilizando la TcPO2. Las mediciones se realizaron al mes, 6 meses y 12 meses tras la revascularización, diferenciando dos grupos en función de que la revascularización recibida fuera o no guiada por angiosomas (RD y RI). Los resultados del citado estudio en comparación con los nuestros (tabla 37).

Aunque los periodos de seguimiento no son los mismos, podemos observar como guardan una tendencia similar al alcanzar unos valores de TcPO2 en cada uno de los grupos y mantenerse estable a lo largo de las mediciones.

<b>RD</b>	BASAL	1 MES	6 MESES	12 MESES
	25.1	40.8	41.6	42
	BASAL	V5 (3 semanas)	V9 (5 semanas)	V15 (9semanas)
	14.7	37.6	37.5	37
<b>RI</b>	BASAL	1 MES	6 MESES	12 MESES
	25.1	40.6	39.9	38.2
	BASAL	V5 (3 semanas)	V9 (5 semanas)	V15 (9semanas)
	13.5	29.9	30.9	33

Tabla 37. Resultados del seguimiento mediante TcPO2 en RD y RI de Fossaceca et al. en comparación con el presente estudio.

En primer lugar, los resultados del análisis de Fossaceca et al. (206) parecen mejores en los dos grupos analizados, posiblemente porque parten de unos valores de TcPO2 más elevados, e incluso se puede ver como el beneficio es menor si realizamos la diferencia de la TcPO2 de seguimiento y la basal en comparación con nuestros datos (tabla 38). En segundo lugar, se trata de un estudio retrospectivo, donde no se especifican las características de las mediciones de TcPO2. Por último, es importante resaltar que no reflejan diferencias entre los grupos de tratamiento y podría deberse a las desigualdades del tamaño de la muestra de los dos grupos, teniendo la RD 167 pacientes y 34 la RI.

<b>RD</b>	1 MES	6 MESES	12 MESES
	15.7	16.5	16.9
	V5 (3 semanas)	V9 (5 semanas)	V15 (9semanas)
	22.9	22.8	22.3
<b>RI</b>	1 MES	6 MESES	12 MESES
	15.5	14.8	13.1
	V5 (3 semanas)	V9 (5 semanas)	V15 (9semanas)
	16.4	17.4	19.5

Tabla 38. Aumento medio de TcPO2 en RD y RI de Fossaceca et al. en comparación con el presente estudio.

Otro detalle que cabe mencionar es el análisis de la medición del IPR, que se emplean para evitar los efectos de las variaciones en la presión arterial parcial de oxígeno (PO2) y el gasto cardíaco (208), ofreciendo un índice preciso y apto de la oxigenación local de las extremidades (209). Los resultados del estudio muestran valores superiores de IPR en la RD respecto a la RI con diferencias estadísticamente significativas con una  $p=0.017$  en la V3, y en V9 con una  $p=0.03$ . En nuestra opinión, los valores de la V3 están en consonancia con el resto del estudio mostrando un mayor aporte de oxígeno en las RD, mientras que los resultados en la V9 podrían estar artefactados por la pérdida de pacientes durante el seguimiento en este punto. Estos resultados no son comparables, ya que no hemos encontrado ningún trabajo que analice el IPR para medir los resultados de la revascularización endovascular en pacientes diabéticos.

Debido a la importancia que representa el arco plantar en la vascularización del pie, se analizó el papel que desempeñaban las colaterales de mediano calibre (arco plantar). De esta manera, se compararon los pacientes que recibían una revascularización a través de la arteria tibial posterior y presentaban un arco plantar permeable (RI arco permeable), que a su vez irrigaba a través de colaterales el angiosoma estudiado, y los pacientes con una tibial posterior sin arco plantar (RI arco no permeable). Los resultados muestran un aumento de los valores de TcPO<sub>2</sub> en la V3 para los pacientes que recibieron una RI con arco permeable, frente a los que no presentaban arco plantar, con una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.039$ . Y al igual que en las diferencias entre RD y RI, en este caso, la significación estadística también se pierde en las siguientes visitas. Adicionalmente, destaca que el aumento medio en V3-V1 con una RD y con una RI con arco permeable son prácticamente los mismos (28 mmHg *Vs.* 25.8 mmHg). No hemos podido comparar nuestro datos porque no hemos encontrado referencias que analizaran este supuesto.

En este sentido, en la literatura científica se le da importancia a la circulación colateral en la revascularización endovascular. Así, según Troisi et al (277), que realizaron un estudio prospectivo con 93 pacientes con pie diabético que recibieron un tratamiento endovascular, diferenciando entre RD y RI y la presencia de arco plantar completo, incompleto o ausente. Sus resultados no encontraron diferencias entre RD y RI para cicatrización, salvamento de extremidad y mortalidad, mientras que si lo hicieron para los diferentes grupos de arco plantar. En el mismo sentido, en el estudio de Spillerová et al (259), en el grupo de tratamiento endovascular con una RI los pacientes presentaron una mejor cicatrización y mejores resultados en salvamiento de extremidad cuando presentaban una buena red de colaterales en el pie. Sin embargo, en el estudio no se hace referencia a las relaciones entre las colaterales y las áreas isquémicas, realizando el seguimiento mediante variables clínicas. Según varios estudios, el tratamiento mediante una RI con una red de colaterales de tamaño intermedio (arco plantar o ramas distales de la arteria peronea) proporcionan resultados clínicos similares a una RD en términos de curación y salvamiento de extremidad (265, 269). Estos resultados se ven respaldados por el metaanálisis de Jongsma et al (272).

En resumen, cuando existe una red de colaterales adecuadas, los resultados de una RI son comparables a los que se podrían conseguir con una RD (278).

Nuestros resultados son capaces de respaldar la importancia del papel de las colaterales arterio-arteriales de tamaño intermedio, mostrando que pacientes tratados mediante una RI con arco presentaron valores de TcPO<sub>2</sub> muy similares a los pacientes con una RD. Es necesario subrayar que la revascularización del angiosoma estudiado sería directa a través de la tibial anterior y de la tibial posterior con arco plantar permeable, dejando claro que el concepto de los angiosomas, aunque intuitivo y teórico, no se ajusta siempre a la práctica clínica donde el objetivo es conseguir una mayor oxigenación a los tejidos de zonas isquémicas.

En el presente estudio no hemos analizado la demora entre la revascularización y la amputación menor que haya requerido el paciente. Este punto sería interesante porque a tenor de los resultados, cuanto más nos retrasemos para realizar procedimientos quirúrgicos sobre el pie afecto, menor será el beneficio del aumento de oxigenación de la revascularización conseguido en la V3. En nuestra opinión, el momento óptimo para realizar la cirugía del pie, menos en el grupo de pacientes con infecciones graves (Pedis 4), debería estar lo más cerca posible del momento de la V3 (7-9 días tras la revascularización), ya que su efecto va disminuyendo a lo largo de las semanas en RD y no hay cambios significativos para RI.

## 2. RESULTADOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE REVASCULARIZACIÓN

Las variables clínicas analizadas en el presente estudio comparando los grupos de RD y RI sin mostrar diferencias significativas en: mortalidad, amputación mayor, supervivencia libre de amputación ni en curación. La única diferencia estadísticamente significativa que hemos encontrado ha sido en el análisis de la presencia de arco plantar, hallando que el 100% de los pacientes que sufrieron una amputación mayor no tenían arco plantar con una  $p=0.021$ , siendo estos resultados similares a los de otros estudios (259, 277).

El metaanálisis de Chae et al (279), se revisan 4 estudios retrospectivos no randomizados de pacientes con pie diabético tratados mediante una RD o una RI guiada por angiosomas. Los resultados muestran mejores resultados para el salvamiento de extremidad (OR = 2.209,  $p = 0.001$ ) y para la curación de úlceras (OR = 3.290,  $p < 0.001$ ) en el grupo de pacientes tratados con una RD.

En el metaanálisis de Jongsma et al (272), se incluyeron 19 estudios de los cuáles 18 eran prospectivos, solo 6 eran en pacientes diabéticos y se compararon los resultados de las RD y RI de los pacientes que recibieron una revascularización endovascular o mediante bypass. Durante el análisis de los resultados pudieron comparar las amputaciones mayores, evaluadas en todos los estudios, mostrando una reducción significativa en el riesgo de sufrir una amputación mayor en el grupo de RD en comparación con RI (RR, 0.56; 95% CI, 0.47-0.67;  $P < .001$ ). Respecto a la supervivencia, no se encontraron diferencias significativas (RR, 0.92; 95% CI, 0.75-1.14;  $P = .46$ ) entre los dos grupos, solo analizada en 9 estudios. No se pudo obtener información sobre el tiempo de curación porque los datos eran demasiado heterogéneos. Finalmente, el grupo de RD presentó mejores resultados en la supervivencia libre de amputación respecto a RI (RR, 0.83; 95% CI, 0.69-1.00;  $P = .04$ ).

En el metaanálisis de Dilaver et al (280), se revisan 22 estudios de cohortes, siendo retrospectivos 21 de los 22 trabajos. Incluyeron pacientes DM (8 estudios) y no DM que recibieron una revascularización endovascular o mediante bypass. Los resultados mostraron mejores resultados para la curación de úlceras (OR 0.51; 95% CI 0.39e 0.68,  $p < 0.001$ ) y para el salvamento de extremidad (OR 0.37; 95% CI 0.24e 0.58,  $p < .001$ ), en los grupos que recibieron una RD. Por otro lado, no encontraron diferencias en la mortalidad entre RD y RI en los grupos de tratamiento endovascular.

En el estudio de Spillerová et al (259), recogieron de manera retrospectiva los datos de 545 pacientes diabéticos que fueron sometidos a una revascularización endovascular o mediante bypass. Para analizar los datos, separaron a los pacientes en 2 grupos en función del tratamiento recibido, endovascular o bypass, que a su vez dividieron en tres grupos (RD, RI con colaterales y RI sin colaterales). Los resultados mostraron una tasa de amputaciones mayores del 25.1% para todos los grupos analizados, considerando al grupo de tratamiento endovascular con RI como peor predictor de salvamiento de extremidad. También concluyeron que los pacientes del grupo endovascular con RI presentaron una peor curación de las úlceras. Por último, el grupo de RI con colaterales mostraron un mayor salvamento de extremidad en comparación con el grupo sin colaterales con una  $p=.008$ .

Nuestros resultados muestran un número total de 5 amputaciones mayores durante el

periodo de seguimiento, representando el 10.7% de la muestra. De las cuáles, el 8% corresponde al grupo de RD y el 13.6% al grupo de RI. Respecto a la mortalidad, se registraron un total de 6 *éxitus letalis*, representando un 13% de la muestra, correspondiendo con el 12% de los pacientes que recibieron una RD y el 13,6% con una RI . No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las dos variables entre RD y RI.

Con estos datos sobre las amputaciones mayores y teniendo en cuenta las referencias marcadas por artículo de Faglia et al (211) (tabla 39), se observa que al extrapolar nuestros resultados durante el seguimiento tras la RD, los pacientes tuvieron una probabilidad de sufrir una amputación por encima de la rodilla en V3 del 2,6% con una TcPO2 de 42 mmHg, aumentando posteriormente el riesgo en V5, V9 y V15 al 6,1% con valores medios de TcPO2 de 37 mmHg. En nuestro grupo encontramos un 8% de amputaciones mayores, ligeramente superior a estos datos.

De la misma manera en la RI, extrapolando los resultados en V3 y con valores medios de 27 mmHg, la probabilidad de sufrir una amputación mayor en el intervalo de  $\geq 20$ - $< 30$  mmHg fue del 22.5%. En la última medición del estudio, los pacientes presentaron un leve aumento en las mediciones de TcPO2, con valores medios de 33 mmHg presentando una probabilidad de sufrir una amputación mayor en el intervalo de  $\geq 30$ - $< 40$  mmHg del 6.1%. En nuestro grupo encontramos un 13.6% de amputaciones mayores muy parecidos a estos datos.

VALORES TcPO2 (MMHG)	PREDICCIÓN PROBABILIDAD DE AMPUTACIÓN POR ENCIMA DE LA RODILLA
<10	68%
$\geq 10$ <20	44%
$\geq 20$ <30	22.5%
$\geq 30$ <40	6.1%
$\geq 40$ <50	2.6%
$\geq 50$ <60	0.8%

Tabla 39. Predicción de la probabilidad de sufrir una amputación por encima de la rodilla en función de los valores de TcPO2; tomada de: Faglia. E, et al (211).

Nuevamente, las dificultades para comparar nuestro estudio con el del grupo de Faglia está en primer lugar en que incluye pacientes diabéticos revascularizados mediante técnicas endovasculares, de bypass y no candidatos a revascularización, en segundo lugar que las mediciones de TcPO<sub>2</sub> se realizaron en el angiosoma tibial anterior antes del tratamiento y 5 días más tarde, y que no ofrece información sobre curación ni mortalidad.

Nuestros resultados muestran una mortalidad del 13% y un número de amputaciones mayores del 10.7% para los dos grupos. Mientras que los estudios comentados anteriormente, aportan resultados muy heterogéneos con grandes diferencias en el número de amputaciones mayores: 5% (211), 7% (205), 9.4% (206), 8.8% (277) y del 25.1% (259). De manera similar lo hacen para la mortalidad: 3.5% (206), 9% (205) y del 23.6% (277).

El mejor estudio para comparar nuestros resultados es el de Troisi et al (277), ya que se trata de un estudio prospectivo en pacientes con pie diabético, que recibieron una revascularización guiada por angiosomas mediante técnicas endovasculares. Los pacientes evaluados presentan un perfil muy similar a los nuestros, salvo por el tipo de lesiones ya que presentan un Texas IIID en el 34.4% *Vs.* 55% en nuestra muestra, presentando resultados de mortalidad del 23.6% *Vs.* 13% y amputaciones mayores del 8.8% *Vs.* 10.7%. Siendo resultados muy parejos en los dos estudios para las amputaciones mayores y mejores en lo relativo a la mortalidad en nuestro estudio.

La curación de las úlceras se consiguió en el 59.57% de los pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre RD y RI. Reiteradamente se hallaron resultados muy similares en el estudio de Troisi et al (277), con una curación del 53.8% sin diferencias entre RD y RI. Analizando la curación en función de la presencia de arco plantar, no hemos encontrado diferencias significativas, aunque el 69% de los pacientes con arco se curaron *Vs.* el 50% sin arco. De manera contraria, Troisi et al (277) presentan diferencias significativas en la curación entre los pacientes con arco plantar completo, incompleto o ausente.

Para terminar, durante el estudio se recogieron los valores analíticos previos a la revascularización, descritos en el material y métodos, y se evaluó el riesgo relativo de presentar un efecto adverso (amputación mayor o *éxitus letalis*).

Los resultados muestran que por cada mg/dl de ascenso en la creatinina, aumenta por 4.6 el riesgo de sufrir un evento adverso. Existe una fuerte asociación entre el estadio de ERC, pie diabético y amputación mayor, y pacientes con una ERC moderada presentan una aumento del riesgo de presentar pie diabético y amputación mayor (281).

También hemos observado un HR de 0.7 para los pacientes con valores normales de hemoglobina, indicando que existe una reducción del riesgo de eventos adversos del 30% con cada g/dL. En el estudio de Costa et al (282), concluyeron que más del 80% de los pacientes con pie diabético que precisaron una amputación mayor o murieron tenían valores de hemoglobina <11g/dL. En nuestro estudio el 100% de los pacientes que presentaron un evento adverso padecían anemia. Por otro lado, Desormais et al (283), hallaron un riesgo 1.44 veces mayor de sufrir una amputación o morir en pacientes ingresados con EAP y anemia.

La medición de la TcPO<sub>2</sub> es una buena herramienta para medir los resultados de la revascularización tras el tratamiento endovascular en pie diabético. Los resultados de este trabajo permitan actualizar la concepción más anatómica de los angiosomas por una funcional, ya que hemos registrado los mismos resultados para RD y para RI con arco plantar permeable.

En próximos estudios, se podría realizar una estratificación más exhaustiva de los pacientes que presentan arco plantar y los que lo presentan con lesiones, variaciones anatómicas o su ausencia y evaluar su repercusión sobre los resultados de la variables clínicas.

También consideramos que sería de gran interés, profundizar en futuros trabajos sobre los resultados clínicos y los valores de la TcPO<sub>2</sub> tras la revascularización seleccionando a los pacientes por grupos según la clasificación WIfI.

## LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Las fortalezas más importantes de nuestro estudio, en comparación con los estudios citados anteriormente sobre circulación colateral en pie diabético, es que en el presente estudio hemos medido el resultado de las revascularizaciones con la medición de la TcPO<sub>2</sub> en función de la revascularización recibida y su relación con las variables clínicas, mientras que el resto se centran exclusivamente en variables clínicas, por lo que no se puede asegurar que las mismas se relacionen con un aumento de la oxigenación tras la revascularización.

Los datos clínicos de nuestro estudio muestran que no existen diferencias, entre la RD y la RI guiada por angiosomas, para la curación de las heridas, ni para amputación mayor ni para la supervivencia libre de amputación. Para estas variables, nuestro estudio presenta la limitación de no haber agrupado a los pacientes en función de la infección y la profundidad de las úlceras, ya que la diabetes es un fuerte predictor de mortalidad relacionada con la infección (284).

Otra limitación es que no hemos analizado la demora entre la revascularización y la amputación menor o el desbridamiento que haya requerido el paciente y su relación con la cicatrización de la lesión.





# CONCLUSIONES

1. Los pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización directa (RD) del angiosoma evaluado mostraron un mayor aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con los pacientes sometidos a revascularización indirecta (RI).
2. No se encontraron diferencias en base a la supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación en los pacientes sometidos a un procedimiento de RD del angiosoma en comparación con los pacientes sometidos a RI.
3. Los pacientes que presentaron un arco plantar permeable tras una RI obtuvieron un aumento en los valores de la TcPO<sub>2</sub> similares a los pacientes que recibieron una RD. El 100% de los pacientes con un arco plantar permeable salvaron la extremidad en un período de seguimiento a 1 año.
4. Los pacientes sometidos a revascularización del angiosoma de la arteria tibial anterior obtuvieron un mayor aumento de los valores de la TcPO<sub>2</sub> en comparación con los sometidos a revascularización del angiosoma de la arteria tibial posterior y peronea.
5. Los resultados clínicos en base a supervivencia, supervivencia libre de amputación, cicatrización, tiempo de cicatrización, amputación mayor y curación fueron independientes a la arteria tibial revascularizada.
6. Valores elevados de creatinina se asociaron con un aumento del riesgo de sufrir un evento adverso (amputación mayor o muerte), mientras que los pacientes con valores normales de hemoglobina mostraron una reducción del riesgo en el desarrollo de un acontecimiento adverso.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Organization WH. Informe mundial sobre la diabetes. 2016.
2. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association. 2019;37(1):11-34.
3. E. Menéndez Torre RBC, A Novials Sardá. Tratado de Diabetes Mellitus. 2ª ed. Madrid 2017 2017.
4. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases C. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(8):634-47.
5. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. PharmacoEconomics. 2015;33(8):811-31.
6. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1659-724.
7. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. Diabetes research and clinical practice. 2014;103(2):150-60.
8. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S1-S2.
9. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-55.
10. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. Pediatrics. 2014;133(4):e938-45.
11. International Expert C. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1327-34.
12. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. Annals of internal medicine. 2018;169(3):156-64.
13. Nam Han Cho (presidente) JK, Jean Claude, Mbanya KO, Leonor Guariguata,, Wolfgang Rathmann GR, Nita Forouhi,, Rana Dajani AE, Edward Boyko, Ian, Hambleton OLMN, Pablo, Aschner Montoya SJ, Juliana Chan,, et al. IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017. Available from: <https://http://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
14. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93.
15. . Available from: <http://www.redgdps.org/estudio-de-incidencia-de-la-diabetes-en-espana-2018-estudio-dibetes-incidencia/>.
16. Carlos Crespo MB, Aitana Soria-Juan, Alfonso Lopez-Alba, Noemí López-Martínez, Bernat Soria,. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). Avances en Diabetología. 2013;29(6):182-9.
17. IWGDF. Definitions and criteria 2015. Available from: [https://iwgdfguidance.org/wp-content/uploads/2017/10/website\\_definitions.pdf](https://iwgdfguidance.org/wp-content/uploads/2017/10/website_definitions.pdf).

18. Apelqvist J. The foot in perspective. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24 Suppl 1:S110-5.
19. Benjamin A, Lipsky ÉS, Zulficarali G, Abbas, Javier Aragón-Sánchez, Mathew Diggle, John M. Embil, Shigeo Kono, Lawrence A. Lavery, Matthew Malone, Suzanne A. van Asten, Vilma Urbančič-Rovan, Edgar J.G. Peters. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes 2019.
20. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(4):562-5.
21. Ndosu M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2018;35(1):78-88.
22. Tan T-W SC-D, Concha-Moore KC, Diri MM, Hu B, Marrero D, et al. . Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. 2019.
23. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-93.
24. Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *International journal of clinical practice*. 2014;68(9):1161-4.
25. Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *Journal of diabetes and its complications*. 2005;19(2):107-12.
26. 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 EURODIABE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-55.
27. Chu Y, Wang C, Zhang J, Wang P, Xu J, Ding M, et al. Can We Stop Antibiotic Therapy When Signs and Symptoms Have Resolved in Diabetic Foot Infection Patients? *The international journal of lower extremity wounds*. 2015;14(3):277-83.
28. Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;83(3):347-52.
29. McMahon MM, Bistrrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infectious disease clinics of North America*. 1995;9(1):1-9.
30. Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):642-5.
31. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14(1):29-34.
32. Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC, et al. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2008;31(1):154-6.

33. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot & ankle international*. 2013;34(3):351-8.
34. Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, Nathwani D, Seaton RA, Stryja J. Antimicrobial stewardship in wound care: a Position Paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(11):3026-35.
35. Uckay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2019;32(2):95-101.
36. Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *International wound journal*. 2018;15(5):776-82.
37. Charles PG, Uckay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe*. 2015;34:8-13.
38. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37(3):789-95.
39. Matilde Monteiro-Soares DR, Edward J Boyko, William Jeffcoate, Joseph L Mills,, Stephan Morbach FG. IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers 2019.
40. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International wound journal*. 2017;14(3):537-45.
41. 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/metabolism research and reviews*. 2015;31(5):515-29.
42. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmeron-Febres LM, Ros-Die E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*. 2018;24(1):60-4.
43. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 1996;35(6):528-31.
44. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31(5):964-7.
45. Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *Journal of vascular surgery*. 2018;68(5):1473-81.
46. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, Sherman R, Malas MB, Black JH, 3rd, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2018;68(4):1096-103.
47. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI)

- classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Journal of vascular surgery*. 2017;65(6):1698-705 e1.
48. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
49. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
50. Ferris FL, 3rd. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *Jama*. 1993;269(10):1290-1.
51. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *Jama*. 2004;291(7):844-50.
52. 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(10):2864-83.
53. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
54. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *Jama*. 2011;305(24):2532-9.
55. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney international supplements*. 2015;5(1):2-7.
56. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodriguez E, Mojal S, et al. Predictive factors for non-diabetic nephropathy in diabetic patients. The utility of renal biopsy. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2016;36(5):535-44.
57. Chang TI, Park JT, Kim JK, Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;92(2):198-204.
58. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63(1):225-32.
59. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
60. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592-7.
61. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
62. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.

63. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-4.
64. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
65. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current diabetes reports*. 2014;14(9):528.
66. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3208-15.
67. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 2005;352(4):341-50.
68. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009;58(7):1634-40.
69. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *Journal of diabetes and its complications*. 2000;14(1):1-6.
70. Saleh A, Roy Chowdhury SK, Smith DR, Balakrishnan S, Tessler L, Martens C, et al. Ciliary neurotrophic factor activates NF-kappaB to enhance mitochondrial bioenergetics and prevent neuropathy in sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rodents. *Neuropharmacology*. 2013;65:65-73.
71. O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: A new therapeutic target. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;21(4):621-33.
72. Vincent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19(6):638-40.
73. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
74. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):612-28.
75. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;120(1):1-34.
76. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature reviews Neurology*. 2011;7(10):573-83.
77. Witzke KA, Vinik AI, Grant LM, Grant WP, Parson HK, Pittenger GL, et al. Loss of RAGE defense: a cause of Charcot neuroarthropathy? *Diabetes Care*. 2011;34(7):1617-21.
78. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.

79. Kellogg AP, Wiggin TD, Larkin DD, Hayes JM, Stevens MJ, Pop-Busui R. Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes. *Diabetes*. 2007;56(12):2997-3005.
80. Stavniichuk R, Shevalye H, Lupachyk S, Obrosova A, Groves JT, Obrosova IG, et al. Peroxynitrite and protein nitration in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30(8):669-78.
81. Cameron NE, Cotter MA, Jack AM, Basso MD, Hohman TC. Protein kinase C effects on nerve function, perfusion, Na(+), K(+)-ATPase activity and glutathione content in diabetic rats. *Diabetologia*. 1999;42(9):1120-30.
82. Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, Li G, Malagelada C, Backs J, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(10):2925-41.
83. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S38-42.
84. Sima AA, Zhang W, Grunberger G. Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide. *Experimental diabetes research*. 2004;5(1):65-77.
85. Hinder LM, Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, Feldman EL. Apolipoprotein E knockout as the basis for mouse models of dyslipidemia-induced neuropathy. *Experimental neurology*. 2013;239:102-10.
86. Hinder LM, Vivekanandan-Giri A, McLean LL, Pennathur S, Feldman EL. Decreased glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates coincide with peripheral nervous system oxidative stress in a murine model of type 2 diabetes. *The Journal of endocrinology*. 2013;216(1):1-11.
87. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *The Medical clinics of North America*. 2013;97(5):775-90.
88. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036-42.
89. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1479-86.
90. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Current neurology and neuroscience reports*. 2014;14(8):473.
91. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(7):678-84.
92. Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*. 2014;155(2):367-76.
93. Baron R, Tolle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009;146(1-2):34-40.

94. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004;21(9):976-82.
95. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1518-22.
96. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, Group KS. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain medicine*. 2009;10(2):393-400.
97. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2378-83.
98. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011;40(1):97-109, viii.
99. Hogan P, Dall T, Nikolov P, American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26(3):917-32.
100. O'Brien JA, Patrick AR, Caro J. Estimates of direct medical costs for microvascular and macrovascular complications resulting from type 2 diabetes mellitus in the United States in 2000. *Clinical therapeutics*. 2003;25(3):1017-38.
101. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(2):95-112.
102. Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;90(1):1-7.
103. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903-8.
104. Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, Zhan M, Russell JW. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Journal of diabetes and its complications*. 2015;29(3):372-7.
105. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(7):937-44.
106. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(10):870-3.
107. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Annals of neurology*. 1995;38(6):869-80.
108. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41(4):416-23.

109. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-6.
110. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. 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(22):2886-93.
111. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(6):CD007543.
112. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
113. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
114. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76(20):1758-65.
115. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*. 2012;11(6):521-34.
116. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2014;161(9):639-49.
117. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain research & management*. 2014;19(6):328-35.
118. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1448-54.
119. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):CD007076.
120. Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *The Clinical journal of pain*. 2014;30(5):379-90.
121. Ziegler D, Duan WR, An G, Thomas JW, Nothaft W. A randomized double-blind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-

- 639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2015;156(10):2013-20.
122. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC neurology*. 2009;9:6.
123. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2007;8(2):118-26.
124. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-25.
125. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics*. 2004;45(1):17-28.
126. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.
127. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care*. 2007;30(1):21-6.
128. Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005;21(3):231-40.
129. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;280(21):1831-6.
130. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clinical therapeutics*. 2003;25(1):81-104.
131. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
132. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
133. Perler ANSaBA. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
134. Schaper NC KP. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. In: Editors DeFronzo F, Zimmet and Keen, John Wiley and Sons., editor. *Textbook of Diabetes Mellitus*. Schaper NC, Kitslaar P. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus, Chapter 84, 1515-1527. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Editors DeFronzo, Ferannini, Zimmet and Keen, John Wiley and Sons, 2004. 2004. p. 1515-27.

135. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
136. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC, Jr., Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation*. 2002;106(13):1602-5.
137. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
138. McGill HC, Jr., McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117(9):1216-27.
139. Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in nursing practice: focus on children and youth: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007;116(3):344-57.
140. Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1986;314(3):138-44.
141. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1650-6.
142. McGill HC, Jr., McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation*. 2001;103(11):1546-50.
143. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Lammer J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2012;28 Suppl 1:179-217.
144. 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(1):18-25.
145. Armstrong DG, Kanda VA, Lavery LA, Marston W, Mills JL, Sr., Boulton AJ. Mind the gap: disparity between research funding and costs of care for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1815-7.
146. Sidawy AN, Sumpio B, Clowes AW, Rhodes RS. Basic science curriculum in vascular surgery residency. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(4):854-60.
147. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation research*. 2007;100(2):158-73.
148. Dobrin PB. Distribution of lamellar deformations: implications for properties of the arterial media. *Hypertension*. 1999;33(3):806-10.

149. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*. 1998;32(1):170-5.
150. Mahmoudi M. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 2018; 46( 9): 505-8.
151. Boren J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(12):2658-64.
152. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.
153. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
154. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2004;33(4):183-9.
155. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.
156. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(2):185-92.
157. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71(3):510-5.
158. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*. 2015;116(9):1509-26.
159. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. *Reports of the Surgeon General*. Atlanta (GA)2014.
160. Conen D, Everett BM, Kurth T, Creager MA, Buring JE, Ridker PM, et al. Smoking, smoking cessation, [corrected] and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;154(11):719-26.
161. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
162. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009*. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
163. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.
164. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):421-31.
165. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005;112(17):2703-7.
166. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine,

- lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*. 2001;285(19):2481-5.
167. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vascular medicine*. 1997;2(3):221-6.
168. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985;33(1):13-8.
169. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *American journal of epidemiology*. 1994;140(5):418-30.
170. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective study. *Circulation*. 2009;120(12):1041-7.
171. Vidula H, Liu K, Criqui MH, Szklo M, Allison M, Sibley C, et al. Metabolic syndrome and incident peripheral artery disease - the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):198-203.
172. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97(5):425-8.
173. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002;106(7):820-5.
174. Hiatt WR, Zakharyan A, Fung ET, Crutcher G, Smith A, Stanford C, et al. A validated biomarker panel to identify peripheral artery disease. *Vascular medicine*. 2012;17(6):386-93.
175. Cooke JP, Wilson AM. Biomarkers of peripheral arterial disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2017-23.
176. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Gansevoort RT, Bakker SJ, Cooke JP, et al. beta2-microglobulin, cystatin C, and creatinine and risk of symptomatic peripheral artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4).
177. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;38(3):316-22.
178. Pande RL, Creager MA. Socioeconomic inequality and peripheral artery disease prevalence in US adults. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2014;7(4):532-9.
179. Vart P, Coresh J, Kwak L, Ballew SH, Heiss G, Matsushita K. Socioeconomic Status and Incidence of Hospitalization With Lower-Extremity Peripheral Artery Disease: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(8).
180. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the

- European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*. 2018;39(9):763-816.
181. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(22):2851-906.
182. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *Jama*. 2001;286(13):1599-606.
183. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2016;51(3):395-403.
184. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2019;69(6S):3S-125S e40.
185. Abouhamda A, Alturkstani M, Jan Y. Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review. *SAGE open medicine*. 2019;7:2050312119835038.
186. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vascular health and risk management*. 2009;5:833-41.
187. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(2):197-208.
188. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *The British journal of surgery*. 1969;56(9):676-9.
189. Chaudru S, de Mullenheim PY, Le Faucheur A, Kaladji A, Jaquinandi V, Mahe G. Training to Perform Ankle-Brachial Index: Systematic Review and Perspectives to Improve Teaching and Learning. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2016;51(2):240-7.
190. Nam SC, Han SH, Lim SH, Hong YS, Won JH, Bae JI, et al. Factors affecting the validity of ankle-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease. *Angiology*. 2010;61(4):392-6.
191. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733-9.
192. American Diabetes A. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
193. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with

- endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85.
194. 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.
195. Hoyer C, Sandermann J, Paludan JP, Pavar S, Petersen LJ. Diagnostic accuracy of laser Doppler flowmetry versus strain gauge plethysmography for segmental pressure measurement. *Journal of vascular surgery*. 2013;58(6):1563-70.
196. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(7):528-32.
197. Toursarkissian B. Commentary. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy*. 2006;18(1):81-3.
198. Ramsey DE, Manke DA, Sumner DS. Toe blood pressure. A valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1983;24(1):43-8.
199. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association 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): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
200. Rich K. Transcutaneous oxygen measurements: implications for nursing. *Journal of vascular nursing : official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*. 2001;19(2):55-9; quiz 60-1.
201. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jorneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(1):147-51.
202. White RA, Nolan L, Harley D, Long J, Klein S, Tremper K, et al. Noninvasive evaluation of peripheral vascular disease using transcutaneous oxygen tension. *American journal of surgery*. 1982;144(1):68-75.
203. Wyss CR, Matsen FA, 3rd, Simmons CW, Burgess EM. Transcutaneous oxygen tension measurements on limbs of diabetic and nondiabetic patients with peripheral vascular disease. *Surgery*. 1984;95(3):339-46.
204. Hauser CJ, Klein SR, Mehringer CM, Appel P, Shoemaker WC. Superiority of transcutaneous oximetry in noninvasive vascular diagnosis in patients with diabetes. *Archives of surgery*. 1984;119(6):690-4.
205. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *European journal of vascular and*

- endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2009;37(3):336-42.
206. Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P, Cusaro C, Stecco A, Parziale G, et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? Cardiovascular and interventional radiology. 2013;36(3):637-44.
207. J. SP. Clinical Application of Transcutaneous pO<sub>2</sub> in Hyperbaric Oxygen Treatment. . Blood Gas News 1998; 7,2:10-13. 1998.
208. Hauser CJ, Klein SR, Mehringer CM, Appel P, Shoemaker WC. Assessment of perfusion in the diabetic foot by regional transcutaneous oximetry. Diabetes. 1984;33(6):527-31.
209. Hauser CJ, Shoemaker WC. Use of a transcutaneous PO<sub>2</sub> regional perfusion index to quantify tissue perfusion in peripheral vascular disease. Annals of surgery. 1983;197(3):337-43.
210. Moosa HH, Peitzman AB, Makaroun MS, Webster MW, Steed DL. Transcutaneous oxygen measurements in lower extremity ischemia: effects of position, oxygen inhalation, and arterial reconstruction. Surgery. 1988;103(2):193-8.
211. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Morabito A. Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2007;33(6):731-6.
212. Armstrong DG, Lavery LA, Diabetic Foot Study C. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9498):1704-10.
213. Padberg FT, Back TL, Thompson PN, Hobson RW, 2nd. Transcutaneous oxygen (TcPO<sub>2</sub>) estimates probability of healing in the ischemic extremity. The Journal of surgical research. 1996;60(2):365-9.
214. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. Diabetes/metabolism research and reviews. 2012;28 Suppl 1:236-7.
215. Robert J. Hinchliffe ROF, Jan Apelqvist, Ed J. Boyko, Robert Fitridge, Joon Pio Hong, Konstantinos Katsanos, Joseph L. Mills, Sigrid Nikol, Jim Reekers, Maarit Venermo, R. Eugene Zierler, Nicolaas C. Schaper. IWGDF Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes. 2019.
216. Abigail Thrush TH. Peripheral Vascular Ultrasound HOW, WHY AND WHEN. Second ed 2005.
217. Eggin TK, O'Moore PV, Feinstein AR, Waltman AC. Complications of peripheral arteriography: a new system to identify patients at increased risk. Journal of vascular surgery. 1995;22(6):787-94.
218. Manzi M, Cester G, Palena LM, Alek J, Candeo A, Ferraresi R. Vascular imaging of the foot: the first step toward endovascular recanalization. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2011;31(6):1623-36.
219. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. The New England journal of medicine. 2007;357(22):2277-84.

220. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2001;12(1):3-9.
221. Agrawal M, Stouffer GA. Cardiology Grand Rounds from The University of North Carolina at Chapel Hill. Contrast induced nephropathy after angiography. *The American journal of the medical sciences*. 2002;323(5):252-8.
222. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *The New England journal of medicine*. 1989;320(3):143-9.
223. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS, Jr., Goldstein HH, Kassissieh SD, Libertino JA, et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Annals of internal medicine*. 1977;86(1):56-9.
224. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clinical practice*. 2003;93(1):C29-34.
225. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(5):553-8.
226. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *The New England journal of medicine*. 2000;343(3):180-4.
227. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;26(5):1190-7.
228. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth 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). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007;14 Suppl 2:E1-40.
229. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
230. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
231. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.

232. Control G, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
233. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12.
234. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
235. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006;55(12):3556-65.
236. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboldi GP, et al. Trends in hypertension management in Type I diabetes across Europe, 1989/1990 - 1997/1999. *Diabetologia*. 2002;45(10):1362-71.
237. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood pressure*. 2011;20(6):348-54.
238. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2003;21(1):S25-30.
239. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
240. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A, Group CS. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2091-6.
241. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *Journal of hypertension*. 2000;18(11):1671-5.
242. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004-10.
243. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):77-85.
244. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2004;351(19):1941-51.

245. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Archives of internal medicine*. 2005;165(12):1410-9.
246. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
247. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
248. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
249. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(24):2482-94.
250. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, Averna M, Miccoli R, Di Fulvio P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(4):828-37.
251. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1990;322(25):1769-74.
252. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): The TASC Steering Committee(.). *Annals of vascular diseases*. 2015;8(4):343-57.
253. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(9):781-8.
254. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vascular medicine*. 2014;19(4):307-14.
255. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuoka TA, et al. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2538-42.
256. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9501):1925-34.
257. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a

- bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(5 Suppl):5S-17S.
258. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *Journal of vascular surgery*. 2009;50(1):54-60.
259. Spillerova K, Settembre N, Biancari F, Alback A, Venermo M. Angiosome Targeted PTA is More Important in Endovascular Revascularisation than in Surgical Revascularisation: Analysis of 545 Patients with Ischaemic Tissue Lesions. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2017;53(4):567-75.
260. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, Graham AM. In-hospital and 30-day outcomes after tibioperoneal interventions in the US Medicare population with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(1):109-15.
261. Ramanan B, Ahmed A, Wu B, Causey MW, Gasper WJ, Vartanian SM, et al. Determinants of midterm functional outcomes, wound healing, and resources used in a hospital-based limb preservation program. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(6):1765-74.
262. Taylor GI, Pan WR. Angiosomes of the leg: anatomic study and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(3):599-616; discussion 7-8.
263. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(7 Suppl):261S-93S.
264. Varela C, Acin F, De Haro J, Michel I. The role of foot collateral vessels on angiosome-oriented revascularization. *Annals of translational medicine*. 2017;5(21):431.
265. Varela C, Acin F, de Haro J, Bleda S, Esparza L, March JR. The role of foot collateral vessels on ulcer healing and limb salvage after successful endovascular and surgical distal procedures according to an angiosome model. *Vascular and endovascular surgery*. 2010;44(8):654-60.
266. Iida O, Soga Y, Hirano K, Kawasaki D, Suzuki K, Miyashita Y, et al. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(2):363-70 e5.
267. Soderstrom M, Alback A, Biancari F, Lappalainen K, Lepantalo M, Venermo M. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2013;57(2):427-35.
268. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Annals of vascular surgery*. 2009;23(3):367-73.
269. Acin F, Varela C, Lopez de Maturana I, de Haro J, Bleda S, Rodriguez-Padilla J. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *International journal of vascular medicine*. 2014;2014:270539.
270. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British journal of plastic surgery*. 1987;40(2):113-41.

271. Aerden D, Denecker N, Gallala S, Debing E, Van den Brande P. Wound morphology and topography in the diabetic foot: hurdles in implementing angiosome-guided revascularization. *International journal of vascular medicine*. 2014;2014:672897.
272. Jongasma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2017;65(4):1208-19 e1.
273. Aragón Sánchez FJ LMJ, editor. *Atlas de Manejo Práctico del Pie Diabético*. Madrid.: CPG; 2004.
274. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Archives of internal medicine*. 1998;158(3):289-92.
275. Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, et al. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2005;22(4):460-5.
276. Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2013;128(6):615-21.
277. Troisi N, Turini F, Chisci E, Ercolini L, Frosini P, Lombardi R, et al. Pedal arch patency and not direct-angiosome revascularization predicts outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical limb ischemia. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2017;36(5):438-44.
278. Bosanquet DC, Glasbey JC, Williams IM, Twine CP. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014;48(1):88-97.
279. Chae KJ, Shin JY. Is Angiosome-Targeted Angioplasty Effective for Limb Salvage and Wound Healing in Diabetic Foot? : A Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(7):e0159523.
280. Dilaver N, Twine CP, Bosanquet DC. Editor's Choice - Direct vs. Indirect Angiosomal Revascularisation of Infrapopliteal Arteries, an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2018;56(6):834-48.
281. Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1331-6.
282. Costa RHR, Cardoso NA, Procopio RJ, Navarro TP, Dardik A, de Loiola Cisneros L. Diabetic foot ulcer carries high amputation and mortality rates, particularly in the presence of advanced age, peripheral artery disease and anemia. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017;11 Suppl 2:S583-S7.
283. Desormais I, Aboyans V, Bura A, Constans J, Cambou JP, Messas E, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. *European journal of vascular and*

endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2014;48(2):202-7.

284. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care. 2001;24(6):1044-9.

# ANEXOS

## Consentimiento Informado

Título del Ensayo: Variaciones en la TcPO2 tras revascularización de angiosomas en pie diabético.

Yo: (nombre y apellidos).....he leído la hoja de información al paciente que me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con Víctor Rodríguez Sáenz de Buruaga.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirar del Estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi Conformidad para participar en el estudio

Fecha:

Firma del participante

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: “Variaciones en la TcPO2 tras revascularización de angiosomas en pie diabético”. Código de Protocolo: VRB-EPP-2015-01.

Investigador Principal: Víctor Rodríguez Sáenz de Buruaga.

Versión del Protocolo: 1 de 29 de Septiembre de 2015.

Versión Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1 de 29 de Septiembre de 2015.

Y que este Comité reunido el día 17/11/2015 (recogido en acta 10/2015) ha decidido emitir Informe Favorable a que dicho estudio sea realizado por el siguiente investigador: Víctor Rodríguez Sáenz de Buruaga - Hospital Universitario Donostia - Angiología y Cirugía Vascular.

CÓDIGO DE PACIENTE:

FECHA DE INCLUSIÓN:

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:

**ANTECEDENTES PERSONALES:**

**FECHA NACIMIENTO:**

**SEXO:** H M

**HTA:** si no Tto

**DM:** I/II fecha de diagnóstico Tto actual: \*ADO

Hb1Ac(último control) \*Insulina

**HIPERCOLESTEROLEMIA:** si no Tto:

**CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:** si no Tto revascularización:

ACTP±Stent/Bypass

**AC\*FA:** si no

**EPOC:** si no Tto:

**FUMADOR:** si no ex

**IRC:** si no crea

**ACV:** si no

**ICC:** si no

**V0-CONSULTA INCLUSIÓN:**

**FECHA:**

**EXPLORACIÓN FÍSICA:** pulsos.

**LESIONES TRÓFICAS:** localización dcho/izdo

**ESCALA TEXAS:**

**ANALÍTICA:**

CREA

HB

HB1AC

COLESTEROL TOTAL

COLESTEROL HDL

COLESTEROL LDL

### **V1-CONSULTA PRE-REVASCULARIZACIÓN:**

**FECHA:**

**TCPO2:**

TÓRAX

DORSO PIE

IPR

### **V2-REVASCULARIZACIÓN:**

**FECHA:**

**PROCEDIMIENTO:**

- Arteria diana:
- Revascularización directa/indirecta:
- Arco plantar: sí...no...

### **V3-CONSULTA POST-REVASCULARIZACIÓN:**

**FECHA:**

**TCPO2:**

TÓRAX

DORSO PIE

IPR

### **V5- CONSULTA SEGUIMIENTO:**

**FECHA:**

**TCPO2:**

TÓRAX

DORSO PIE

IPR

**V9- CONSULTA SEGUIMIENTO:**

**FECHA:**

**TCPO2:**

TÓRAX

DORSO PIE

IPR

**V15- CONSULTA SEGUIMIENTO:**

**FECHA:**

**TCPO2:**

TÓRAX

DORSO PIE

IPR