

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y
PODOLOGÍA



**VARIABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PALPACIÓN
TRANSULCEROSA DE HUESO (PRO-TO-BONE) Y DE LA
RADIOGRAFÍA SIMPLE EN EL DIAGNÓSTICO DE
OSTEOMIELITIS EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Francisco Javier Álvaro Afonso

Bajo la dirección de los doctores

José Luis Lázaro Martínez
Esther Alicia García Morales

Madrid, 2013



Universidad Complutense de Madrid

Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología

**VARIABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PALPACIÓN
TRANSULCEROSA DE HUESO (PROBE-TO-BONE) Y DE LA
RADIOGRAFÍA SIMPLE EN EL DIAGNÓSTICO DE
OSTEOMIELITIS EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO**

TESIS DOCTORAL

FRANCISCO JAVIER ÁLVARO AFONSO

Directores:

Dr. José Luíz Lázaro Martínez

Dra. Esther Alicia García Morales

Madrid 2012

A los autores de mis días: mis padres

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis por el apoyo y confianza incondicional desde un primer momento.

A José Luís Lázaro por ser una referencia y una fuente de motivación diaria de esfuerzo, dedicación, superación, enriquecimiento personal y trabajo.

A Esther García Morales por su comprensión y apoyo diario.

A mis padres por ofrecerme la posibilidad de estudiar, confiando en todo momento en la necesidad de una formación y disciplina académica.

A mi familia por ser una referencia en mi camino y una guía en cada momento (Gracias Lourdes, Mariola, Loreto, Mercedes).

A mi hermano Manuel por formar parte de mi desarrollo personal.

A mi mujer Silvia por enriquecerme a diario y compartir conmigo el día a día.

A mis compañeros y amigos Raúl Molines Barroso, Almudena Cecilia Matilla, Yolanda García Álvarez, Silvia Allas Aguado, Pedro Chana Valero e Irene Sanz Corbalán por hacer que el trabajo diario no se convierta en rutina.

A todos los Podólogos Internos Residentes por el apoyo incondicional y desinteresado.

A la clínica Universitaria de Podología especialmente a la Unidad de Pie Diabético por hacerme más grande tanto personal como profesionalmente.

A los pacientes, ya que sin ellos, nada sería posible.

A Fuencisla y al equipo de la Biblioteca de la Escuela de Enfermería, Fisioterapia y Podología, al personal de administración y servicios y a todas aquellas personas que directa o indirectamente me han ayudado en el desarrollo de esta tesis doctoral.

A todos: MUCHAS GRACIAS

1.2.2. Etiopatogenia del pie diabético (PD).....	33
1.2.3. Neuropatía diabética (NED).....	33
1.2.3.1. Prevalencia de la neuropatía diabética (NED).....	34
1.2.3.2. Clasificación de la neuropatía diabética (NED).....	35
1.2.3.3. Fisiopatología de la neuropatía diabética (NED).....	36
1.2.3.4. Neuropatía diabética (NED) y úlceras de pie diabético (UPD).....	38
1.2.3.5. Diagnóstico de la neuropatía diabética (NED).....	39
1.2.3.6. Tratamiento de la neuropatía diabética (NED).....	43
1.2.4. Osteoneuroartropatía diabética de Charcot (ONADC) o pie de Charcot.....	47
1.2.4.1. Etiología del pie de Charcot.....	48
1.2.4.2. Clasificación del pie de Charcot.....	49
1.2.4.3. Diagnóstico del pie de Charcot.....	50
1.2.4.4. Tratamiento del pie de Charcot.....	51
1.2.5. Úlceras de pie diabético (UPD), prevalencia y costes.....	52
1.2.6. Clasificación de las úlceras de pie diabético (UPD).....	54
1.2.7. Infección en las úlceras de pie diabético (UPD).....	59
1.2.7.1. Clasificación de las infecciones en el pie diabético (IPDs)....	59
1.2.7.2. Diagnóstico de las infecciones en el pie diabético (IPDs)....	61
1.2.7.3. Tratamiento de las infecciones en el pie diabético (IPDs)....	64
1.2.8. Tratamiento de las úlceras de pie diabético.....	67
1.2.8.1. Comorbilidades en el paciente diabético.....	68
1.2.8.2. Estilo de vida y factores psicosociales.....	69

1.2.8.3.	Valoración de las úlceras de pie diabético	69
1.2.8.4.	Manejo del tejido y preparación del lecho de la úlcera	69
1.2.8.4.1.	Control del tejido no viable	70
1.2.8.4.2.	Control del exudado	71
1.2.8.4.3.	Estimulación de los bordes epiteliales	71
1.2.8.4.4.	Metaloproteinasas de la matriz (MMPs)	72
1.2.8.4.5.	Factores de crecimiento	72
1.2.8.4.6.	Bioingeniería de tejidos	73
1.2.8.4.7.	Terapia de presión negativa (TPN) o terapia V.A.C	73
1.2.8.4.8.	Terapia de oxígeno hiperbárico (TOH)	74
1.2.8.4.9.	Liberación de presiones plantares	75
1.3.	Osteomielitis en úlceras de pie diabético	78
1.3.1.	Definición de osteomielitis (OM)	78
1.3.2.	Prevalencia de osteomielitis (OM) en úlceras de pie diabético (UPD)	79
1.3.3.	Clasificación de la osteomielitis (OM) en úlceras de pie diabético (UPD)	79
1.3.4.	Diagnóstico de la osteomielitis (OM) en úlceras de pie diabético (UPD)	81
1.3.5.	Tratamiento de la osteomielitis (OM) en úlceras de pie diabético (UPD)	87
1.4.	Variabilidad diagnóstica en el manejo de la osteomielitis(OM) en úlceras de pie diabético (UPD)	89
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	93
3.	HIPÓTESIS	95

4. OBJETIVOS.....	97
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	99
5.1. Descripción del estudio.....	100
5.2. Población del estudio.....	100
5.2.1. Criterios de inclusión.....	100
5.2.2. Criterios de exclusión.....	101
5.3. Aspectos éticos y consentimiento informado.....	101
5.3.1. Variables recogidas en el estudio.....	102
5.4. Exploración neurológica.....	103
5.4.1. Exploración de la sensibilidad superficial protectora.....	103
5.4.2. Exploración de la sensibilidad profunda.....	105
5.5. Exploración vascular.....	106
5.5.1. Palpación de pulsos en el pie.....	106
5.5.1.1. Palpación del pulso pedeo.....	106
5.5.1.2. Palpación del pulso tibial posterior.....	107
5.5.2. Índice Tobillo Brazo (ITB).....	108
5.5.3. Presión transcutánea de oxígeno (T _{cpO₂}).....	109
5.6. Sistema de clasificación de las úlceras de pie diabético.....	111
5.7. Localización de las úlceras de pie diabético.....	112
5.8. Definición de sospecha clínica de osteomielitis (OM).....	112
5.9. Definición de signos radiológicos de osteomielitis (OM).....	114
5.10. Exploración de las úlceras de pie diabético (UPD) con sospecha clínica de osteomielitis (OM).....	116

5.11.	Segmentación de la experimentalidad de los clínicos en la realización de la palpación transulcerosa de hueso “Probe-to-bone”	117
5.12.	Segmentación de la experimentalidad de los clínicos en la interpretación de la radiografía simple.....	118
5.13.	Método de secuenciación de las interpretaciones diagnósticas en el estudio: “Probe-to-bone” y radiografía simple.....	119
5.14.	Método de secuenciación de la interpretación radiográfica intraobservador.....	119
5.15.	Descripción demográfica de la muestra.....	120
5.15.1.	Distribución de la población de estudio por sexo	120
5.15.2.	Distribución de la población de estudio por edad y sexo	121
5.15.3.	Características antropométricas de la población de estudio	122
5.15.4.	Características clínicas relacionadas con la diabetes de la población de estudio	123
5.15.5.	Comorbilidades asociadas a la Diabetes mellitus de la población de estudio	124
5.15.6.	Estatus vascular de la población de estudio	125
5.15.7.	Estatus neurológico de la población de estudio.....	125
5.15.8.	Localización de las úlceras de pie diabético exploradas en la población de estudio.....	126
5.15.9.	Tiempo medio de evolución de las úlceras de pie diabético exploradas.....	127
5.15.10.	Características clínicas de las úlceras de pie diabético exploradas.....	127
5.15.11.	Clasificación de las úlceras de pie diabético exploradas según la universidad de Texas.....	130

5.15.12. Clasificación de las úlceras de pie diabético exploradas según el estatus vascular y neurológico del paciente.....	131
5.16. Análisis estadístico.....	132
6. RESULTADOS	133
6.1. Resultados de la variabilidad interobservador en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB) en función de la experiencia del clínico	134
6.1.1. Resultados entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico medianamente experimentado (clínico 2) en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB).....	134
6.1.2. Resultados entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico sin experiencia (clínico 3) en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB).....	135
6.1.3. Resultados entre el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y el clínico sin experiencia (clínico 3) en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB).....	136
6.1.4. Resultados de la exploración transulcerosa “Probe-to-bone” entre los distintos clínicos en función de la localización de la úlcera explorada.....	138
6.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas.....	139
6.2.1. Resultados de la variabilidad interobservador en las interpretaciones radiográficas en el grupo A.....	139
6.2.1.1. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico medianamente experimentado (clínico 2) del grupo A.....	139
6.2.1.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo A	140

6.2.1.3.	Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo A.....	141
6.2.1.4.	Resultados de las interpretaciones radiográficas en los clínicos del grupo A en función de la localización de la úlcera	143
6.2.2.	Resultados de las interpretaciones radiográficas interobservador en el grupo B.....	144
6.2.2.1.	Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico medianamente experimentado (clínico 2) del grupo B.....	144
6.2.2.2.	Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo B.....	145
6.2.2.3.	Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo B.....	146
6.2.2.4.	Resultados de las interpretaciones radiográficas en los clínicos del grupo B en función de la localización de la úlcera	148
6.2.3.	Resultados de la interpretación radiográfica intra-observador en el grupo A.....	149
6.2.3.1.	Resultado de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico experimentado del grupo A (clínico 1).....	149
6.2.3.2.	Resultado de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A (clínico 2).....	150
6.2.3.3.	Resultado de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico sin experiencia del grupo A (clínico 3).....	151

6.2.3.4.	Resultados de las interpretaciones radiográficas intraobservador en los clínicos del grupo A en función de la localización de la úlcera.....	153
6.2.4.	Resultados de la variabilidad interobservador en las interpretaciones radiográficas entre clínicos con la misma experiencia entre los grupos A y B.....	154
6.2.4.1.	Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos experimentados del grupo A y B.....	154
6.2.4.2.	Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos medianamente experimentados del grupo A y B....	155
6.2.4.3.	Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos sin experiencia del grupo A y B.....	156
6.2.4.4.	Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos del grupo A y B por niveles de experiencia en función de la localización de la úlcera.....	158
7.	DISCUSIÓN.....	159
7.1.	Palpación translúcida de hueso "Probe-to-bone".....	161
7.2.	Radiografía simple.....	164
7.2.1.	Análisis de las interpretaciones radiográficas realizadas por los distintos clínicos en el grupo A.....	164
7.2.2.	Análisis de las interpretaciones radiográficas realizadas por los distintos clínicos en el grupo B.....	165
7.2.3.	Análisis de las interpretaciones intraobservador en el grupo A según la experiencia del clínico.....	166
7.2.4.	Análisis de las interpretaciones radiográficas por niveles de experiencia entre el grupo A y B.....	167
8.	CONCLUSIONES.....	171
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	173

10. ANEXOS	209
10.1. ANEXO I. Consentimiento informado	210
10.2. ANEXO II. Hoja de recogida de datos.....	213

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La Diabetes *mellitus*

1.1.1. Definición de Diabetes *mellitus*

La Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) define, en 1997, la Diabetes Mellitus (DM) como un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la elevación de las cifras de glucemia secundaria a un déficit en la secreción de insulina, a una alteración en la acción de esta hormona o ambas(1, 2).

Posteriormente, en 1998, la OMS ratifica este concepto definiendo la DM como una enfermedad metabólica de múltiple etiología, que se caracteriza por hiperglucemia crónica con alteraciones de los hidratos de carbono, el metabolismo de las grasas y las proteínas resultantes de defectos en la secreción de insulina, en la acción de ésta, o ambas(3).

La DM supone uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, tanto por su alta frecuencia y morbilidad asociada como por las implicaciones sociales y económicas que conlleva(4).

Las complicaciones a largo plazo relacionadas con la DM y sobre todo con las hiperglucemias mantenidas en el tiempo son la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. La DM también aumenta sustancialmente el riesgo de enfermedades cardiovasculares, pero éstas no son específicas de este síndrome por lo que muchas veces no se incorporan las enfermedades cardiovasculares en su definición(5).

1.1.2. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus

1.1.2.1. Diabetes tipo 1: antes llamada DM Insulinodependiente (DMID), diabetes tipo I o diabetes juvenil(2, 6), se define como un déficit absoluto de la secreción de insulina. Suele comenzar antes de los 40 años de edad, siendo el pico máximo de incidencia a los 14 años.

Existen dos subtipos de DM tipo 1 que difieren en su etiología, forma de presentación y frecuencia:

- **DM tipo 1 idiopática:** En este tipo de DM no existe evidencia de autoinmunidad y su etiología verdadera aún no es conocida. Es heredable, pero no está asociada al sistema HLA. Hay una insulopenia permanente con tendencia a la cetoacidosis episódica. Este tipo de DM es poco frecuente, apareciendo sobretodo en zonas africanas y asiáticas(2).
- **DM tipo 1 inmunomediada:** Esta forma de diabetes aparece entre 5-10 % de los pacientes diabéticos. Es la más frecuente de la DM tipo 1. La destrucción de la célula β es mediada inmunológicamente de forma que aparecen marcadores serológicos detectables. En el 85-90% de los pacientes uno o más de estos marcadores están presentes en el diagnóstico:
 - Anticuerpos frente a células del islote (ICAs)
 - Anticuerpos frente a la insulina (IAAs)
 - Anticuerpos frente al ácido glutámico decarboxilasa (GAD 65)
 - Anticuerpos frente a fosfatasas de tiroxina (IA-2 y IA-2 β)

La destrucción autoinmune de la célula β es más frecuente en pacientes con ciertos alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA)(2).

1.1.2.2. Diabetes tipo 2: antes llamada DM no Insulinodependiente (DMNID), se trata de un trastorno metabólico caracterizado por una deficiente producción de insulina por las células β del páncreas o una resistencia tisular a la acción de la misma que ocasionan hiperglucemias con menor tendencia a la cetoacidosis (4). Esta forma de diabetes supone hasta el 90% de todas las diabetes con una prevalencia poblacional del orden del 3%(7).

Muchos pacientes con esta forma de DM son obesos, siendo la obesidad la causante del grado de resistencia a la insulina. La cetoacidosis aparece espontáneamente en pacientes con este tipo de DM asociado muchas veces a situaciones de estrés emocional y a otros procesos como la infección(2).

1.1.2.3. Otros tipos específicos de diabetes

La ADA incluye como otros tipos específicos de diabetes a la producida por: defectos genéticos de la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducida por drogas o fármacos, infecciones, formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes, otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente con diabetes(8) (tabla 1).

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Defectos genéticos de la función de las células B	Cromosoma 12, HNF-1 alfa (MODY 3)
	Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2)
	Cromosoma 20, HNF-4 alfa (MODY 1)
	Cromosoma 13, factor insulínopromotor-1 (IPF-1; MODY4)
	Cromosoma 17, HNF-1 (MODY5)
	Cromosoma 2, <i>NeuroD1</i> (MODY6)
	DNA mitocondrial
	Otros
	Insulinorresistencia tipo A
	Defectos genéticos en la acción de la insulina
	Síndrome de Rabson-Mendenhall
	Diabetes lipoatrófica
	Otros
Enfermedades del páncreas exocrino	Pancreatitis
	Traumatismos/pancreatectomía
	Neoplasia
	Fibrosis quística
	Hemocromatosis
	Pancreopatía fibrocalculosa
	Otros
	Acromegalia

Endocrinopatías	Síndrome de Cushing	
	Glucagonoma	
	Feocromocitoma	
	Hipertiroidismo	
	Somatostatinoma	
	Aldosteronoma	
	Otros	
	Vacor	
	Pentamidina	
	Ácido nicotínico	
Inducida por drogas o fármacos	Glucocorticoides	
	Hormonas tiroideas	
	Diazóxido	
	Agonistas β -adrenérgicos	
	Tiazidas	
	Dilantina	
	Interferón- γ	
	Otros	
	Infecciones	Rubeola congénita
		Citomegalovirus
	Otras	
Formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes	Síndrome de Stiff-man	
	Anticuerpos antirreceptores de insulina	
	Otras	
Otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente con diabetes	Síndrome de Down	
	Síndrome de Klinefelter	
	Síndrome de Turner	
	Síndrome de Wolfram	
	Ataxia de Friedreich	
	Corea de Huntington	
	Distrofia miotónica	
	Síndrome de Lawrence-Moon-Bield	
	Porfiria	
	Síndrome de Prader-Willi	
Otros		

Tabla 1. Otros tipos específicos de diabetes. Adaptación de la clasificación etiológica de diabetes Mellitus según la ADA 2011 (8)

1.1.2.4. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

La Diabetes mellitus gestacional (DMG) es la intolerancia a la glucosa que comienza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo. Aproximadamente el 7% de todos los embarazos (rango que va del 1-7% dependiendo de la población de estudio y el método diagnóstico utilizado) presentan como complicación DMG, apareciendo en más de 200.000 casos anuales(8).

El diagnóstico de DMG se realiza cuando ocurre, en mujeres gestantes no diagnosticadas anterioremente de diabetes, alguna de estas circunstancias(8):

- Glucosa en ayunas ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l)
- Glucosa ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l) transcurrida una hora de la ingesta de una carga oral de 75 gramos de glucosa
- Glucosa ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l) transcurridas dos horas de la ingesta de una carga oral de 75 gramos de glucosa

1.1.3. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus

En 1997, el Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la DM (1, 5) volvió a examinar la base para el diagnóstico de la diabetes. Este comité hizo dos contribuciones fundamentales:

1) Reorientaron la atención teniendo en cuenta la relación existente entre los niveles de glucosa y la presencia de complicaciones a largo plazo, como base para el diagnóstico de la diabetes.

2) Resumieron los inconvenientes de considerar el test de tolerancia oral de glucosa, a las dos horas de una sobrecarga de 75 gramos de glucosa, como el estándar de oro para el diagnóstico rutinario de la diabetes.

Además el comité propuso los criterios diagnósticos para la DM, vigentes en la actualidad, que son una modificación de los recomendados por la National Diabetes Data Group NDDG(9) y la OMS (10), considerando como diabético a aquella persona que cumpla alguno de los siguientes criterios(2, 8):

- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c) >6.5%.**

- **Glucosa plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/l).**

Hiperglucemia casual se define como la que aparece en cualquier momento del día sin considerar el tiempo desde la última comida. Los síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

- **Glucemia plasmática basal mayor o igual a 126 mg/dl (7.0 mmol/l)*.**

La glucemia plasmática basal se define como aquella que se realiza con ausencia de ingesta calórica de al menos ocho horas.

- **Resultado del test de tolerancia oral de glucosa, a las dos horas de una sobrecarga 75 g de glucosa, mayor o igual a 200 mg/dl.**

El test debe realizarse según describe la OMS, utilizando 75 g de glucosa disueltos en 400 ml de agua*.

**En ausencia de una hiperglucemia con descompensación metabólica aguda, estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba otro día distinto.*

Existen pacientes que se engloban dentro de una categoría denominada homeostasis alterada a la glucosa. Esta categoría constituye un estadio intermedio entre una homeostasis normal de la glucosa y el diagnóstico de diabetes por lo que estos pacientes son denominados en ocasiones prediabéticos, presentando éstos cifras de glucemia basal alteradas, generalmente como resultado de un estado de insulinoresistencia inicial.

En este grupo se distinguen dos formas clínicas(2, 11)

1. **Glucemia basal alterada (GBA):** La presentan aquellos pacientes cuya glucemia plasmática en ayunas es mayor o igual a 110 mg/dl y menor a 126 mg/dl.
2. **Intolerancia a la glucosa (TAG):** La presentan aquellos pacientes que, tras un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 75 gramos, presentan una glucemia basal inferior a 126 mg/dl y una glucemia a las dos horas de la sobrecarga entre 140 y 199 mg/dl.

1.1.3.1. El papel de la Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) en el diagnóstico de Diabetes Mellitus

La HbA_{1c} es la prueba recomendada para el control de los niveles de glucosa crónicos y correlacionarlos con los riesgos de las complicaciones de la diabetes, ya que refleja la media de determinaciones de glucemia en los últimos dos-tres meses en una sola medición, pudiendo realizarse en cualquier momento del día y sin preparación previa ni ayuno(5).

En un estudio realizado en población francesa publicado en el 2006, cuyo objetivo era evaluar la capacidad predictiva de la HbA_{1c} en la aparición de DM en la población general, obtuvieron para valores de HbA_{1c} de 5.9 % en pacientes con GBA una sensibilidad de 64%, una especificidad del 77%, un valor predictivo positivo (VPP) de 44%, un valor predictivo negativo (VPN) de 88% para una prevalencia de diabetes del estudio de 22%.

Los niveles óptimos de HbA_{1c} deben situarse por debajo del 7%(12) aunque para establecer dicho nivel debe realizarse un tratamiento individualizado teniendo en cuenta el riesgo de complicaciones derivadas de la diabetes, comorbilidades y la esperanza de vida del paciente. Se recomienda un control más estricto del nivel de HbA_{1c} para personas con riesgo cardiovascular elevado o microalbuminuria(13)

La incidencia de complicaciones clínicas de la diabetes, especialmente las microvasculares, está relacionada con los niveles basales de HbA_{1c}, así en un estudio UPKS35 en el año 2000, se observó que la reducción del 1% del valor de HbA_{1c} se asoció a disminuciones del riesgo del 21% para cualquier problema relacionado con la diabetes, 21% para muertes relacionadas con la diabetes, 14% para infarto agudo de miocardio (IAM), y 37% para complicaciones microvasculares. El riesgo más bajo lo presentaron aquellos con valores de HbA_{1c} más cerca de la normalidad (<6,0%)(14).

Se ha demostrado que mantener una HbA_{1c} <7% se relaciona con una reducción del riesgo de microalbuminuria de 39% y el riesgo de albuminuria (>300 mg/dl) en 54%(15). Pero hay que tener en cuenta que el control demasiado estricto de la glucemia (HbA_{1c} <6 %) también se traduce en un aumento de los episodios de hipoglucemia y en definitiva en una mayor mortalidad en personas de edad avanzada

con diabetes de muchos años de evolución (promedio de 10 años) y complicaciones asociadas(16).

Se ha calculado que el riesgo de desarrollar neuropatía diabética (NED) aumenta en torno a un 10-15% por cada aumento en un 1% en los valores de HbA_{1c}(17, 18)

Adler et al., en un metanálisis publicado en el 2010 demuestran una asociación directa entre valores alterados de HbA_{1c} y el riesgo de amputación de la extremidad en pacientes diabéticos(19) .

Según Aragón- Sánchez y cols. (20) en un estudio reciente el control glucémico durante el ingreso fue un factor predictivo de amputación en una cohorte de 81 pacientes diabéticos que recibieron tratamiento quirúrgico para osteomielitis. Sin embargo el control glucémico mediante la HbA_{1c}, previo al ingreso, no tuvo influencia en los resultados.

En la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico y cribado de la DM tipo 2(21).

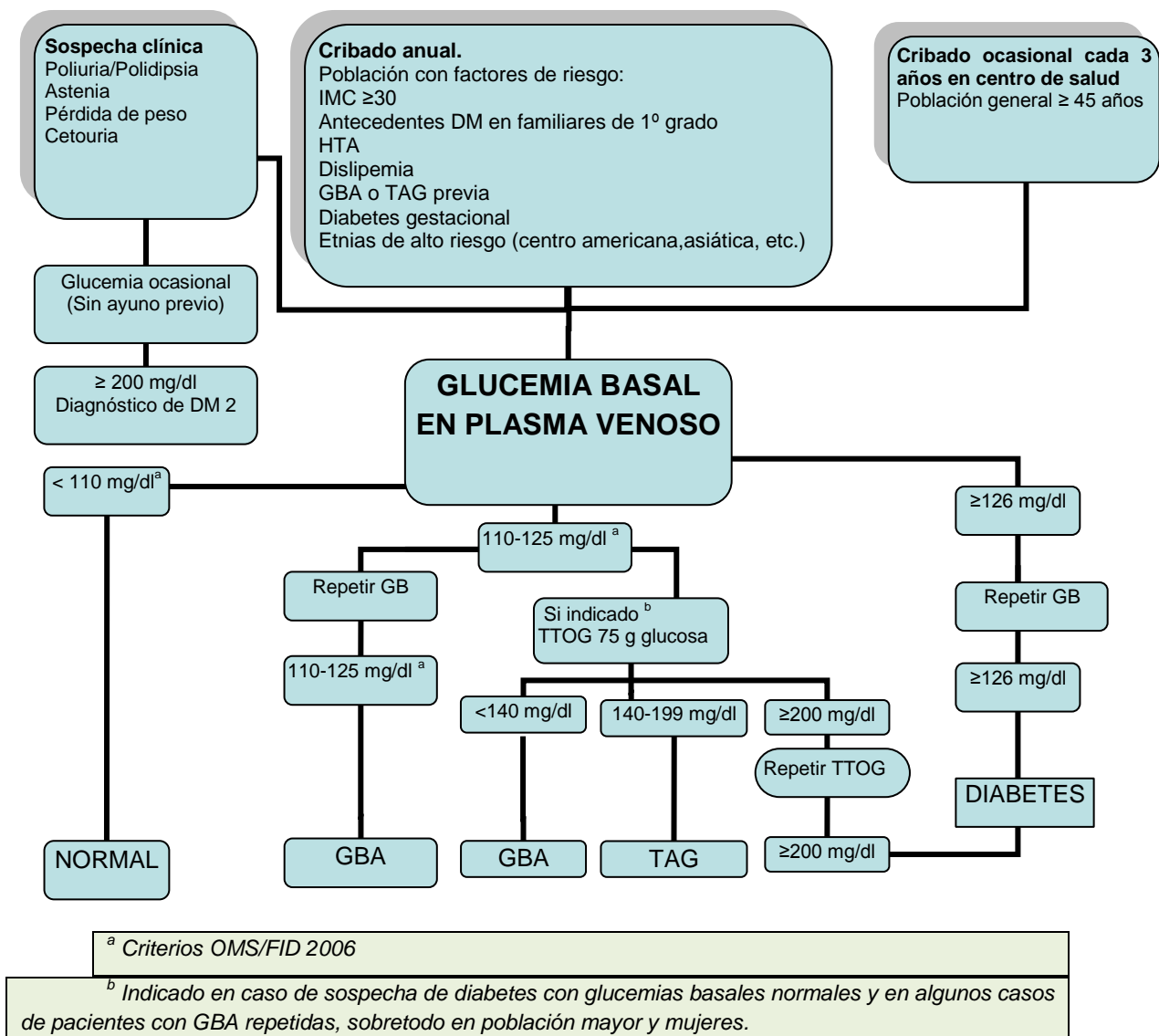


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y cribado de la DM tipo 2(21)

1.1.4. Epidemiología: prevalencia e incidencia de la Diabetes mellitus

La prevalencia de DM está creciendo en EEUU y en todo el mundo(4, 22), así, estudios recientes estiman que la prevalencia de diabetes mundial en adultos con edades comprendidas entre 20-79 años será de 6.4% en el año 2010 (285 millones de adultos) y se incrementará a un 7.7% (439 millones de adultos) para el 2030(23).

Entre los años 2010 y 2030 se estima que a nivel mundial habrá un aumento en un 69% de adultos diabéticos en países en vías de desarrollo y un incremento de un 20 % de adultos diabéticos en países desarrollados(23).

Un dato alarmante es el aumento constante de la DM tipo 2 (DM2) especialmente en jóvenes y obesos. Se estima que el 7% de los americanos padecen diabetes, y con el aumento de la longevidad de la población la prevalencia de las complicaciones derivadas de la diabetes continuará aumentando(4).

Las estimaciones de prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en España varía entre 4.8-18.7 % y las de DM tipo 1 (DM1) entre 0.08-0.2%(24).

La distribución de la DM en España por comunidades autónomas no es uniforme, variando con datos ajustados, desde un 2,8 % en la Rioja y un 3.4% en Asturias hasta un 7,3% en Andalucía y un 8,1% en Canarias(25). La alta prevalencia de DM en la comunidad Canaria se explica por los índices más altos de sobrepeso de su población(26).

La Encuesta Nacional de Salud muestra que en el periodo 1993-2003 la prevalencia de DM declarada por los encuestados había aumentado del 4.1% al 5.9 %, alcanzando el rango de edad entre 65 y 74 años el 16.7% y en los mayores de 75 años el 19.3 %(27) . Datos publicados por la Encuesta Nacional de Salud de 2006 muestran que la prevalencia media total está en un 6,05% y se estima que a partir de los 70 años la prevalencia puede llegar al 25%(28).

El aumento de la prevalencia se puede atribuir por un lado, a la modificación del criterio diagnóstico de DM (disminución de 140 mg/dl a 126 mg/dl)(3) y, por otro, al progresivo envejecimiento de la población y los cambios en los estilos de vida, caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad(29).

La incidencia anual en España se estima entre 146 y 820 por 100.000 personas para la DM2 y entre 10 y 17 nuevos casos anuales por 100.000 personas para la DM1(24).

1.1.5. Costes de la Diabetes mellitus

Se estima que a nivel mundial el gasto total anual en diabetes en 2010 se situará entre 376-418 mil millones de dólares (\$), representando el 12% del gasto sanitario mundial. Además se espera que para el 2030 este gasto se sitúe entre 490,1-893,0 mil millones de dólares, aumentando a un 30-34% el gasto sanitario mundial(30).

En EEUU el coste medio anual en el tratamiento de una úlcera de pie diabético sin infección es de 9306 \$ y para una úlcera con osteomielitis es superior a 45.000 \$. El coste anual estimado en EEUU para el tratamiento de la neuropatía diabética incluyendo sus complicaciones (ulceración, amputación) oscila entre 1.5 y 13 billones de dólares(4, 31).

En Europa el 3% de la población presenta DM2 constituyendo el 5% del gasto sanitario total(32).

Los costes económicos de la DM1 en España van de 1.262 a 3.311 euros (€)/paciente/año y los costes de la DM2 oscilan entre 381 y 2.560 €/paciente/año. Los estudios que estiman costes totales lo sitúan entre 758 y 4.384 €/paciente/año(24).

Según un estudio realizado en España en 2002, entre el 6,3% y 7,4% del gasto sanitario es atribuible a la DM. El gasto directo del paciente diabético prácticamente duplica el gasto del paciente no diabético(33).

La DM por tanto supone una gran carga económica en el sistema nacional de salud de todos los países, así en el 80% de los países a nivel mundial el gasto sanitario en diabetes ocupa entre el 5-13%(30).

1.1.6. Complicaciones de la Diabetes mellitus

1.1.6.1. Complicaciones microvasculares.

1.1.6.1.1. Retinopatía diabética (RD).

En los países occidentales la DM es la primera causa de pérdida de visión en los pacientes jóvenes, siendo la RD la complicación más grave a nivel ocular, constituyendo un gran problema médico-social (34, 35).

La RD se define como una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusión de vasos retiniales pequeños en personas con DM. Las alteraciones patológicas más tempranas son el engrosamiento de la membrana basal endotelial capilar y la alteración del endotelio retinial, que producen filtración de líquidos y lípidos, asociado a una isquemia retinal que desencadena neovasos, hemorragia intraocular y un desprendimiento de retina traccional.

La RD es la primera causa de ceguera en menores de 60 años y una de las principales causas de ceguera en personas de mayor edad. Se estima que a los 20 años del diagnóstico de diabetes, más del 60 % de los diabéticos tipo 2 tendrán retinopatía(36).

La presencia de RD se correlaciona con la duración de la diabetes, el mal control de la glucemia, la presencia de nefropatía , de hipertensión arterial mal controlada y además de enfermedad cardiovascular(37).

En España los estudios epidemiológicos sobre RD muestran unas cifras de prevalencia que oscilan entre un 20.9% y un 51.4%. Según Romero y cols. esta disparidad se debe a que dichos estudios se han realizado en épocas diferentes y algunos son series clínicas y no se han basado en estudios poblacionales(38).

En un estudio donde se comparan los resultados obtenidos en una muestra de población de 741 pacientes diabéticos tipo 2 en el año 1993, con una muestra con el mismo número de pacientes diabéticos tipo 2, en el 2005, se observó un descenso de prevalencia de RD del 39.41% en el año 1993 al 27.55% en el 2005, manteniéndose igual el edema macular (7.15% y 7.90% respectivamente). Además se observó un

descenso en el número de pacientes ciegos de un 11.20% en el año 1993 a un 4.90% en el año 2005(38).

Como método de cribado de la RD se recomienda la cámara de retina no midriática de 45º ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad en comparación con la oftalmoscopia directa(39, 40).

1.1.6.1.2. Nefropatía diabética (ND)

La ND puede evolucionar desde la fase precoz (determinada por la microalbuminuria) hasta fases más avanzadas, desarrollando hipertensión arterial (HTA), macroalbuminuria, disminución de la función renal y, finalmente, insuficiencia renal. La presencia de microalbuminuria de forma repetida en las muestras de orina de un diabético indica daño en la membrana basal y debe considerarse como una ND precoz(41).

Los pacientes con DM insulino dependiente desarrollan ND en el 40% de los casos, la prevalencia de microalbuminuria entre los pacientes diabéticos es del 15-20%, siendo un marcador de riesgo no sólo para enfermedad renal y cardiovascular sino para morbilidad ocular severa (41)

La guía de práctica clínica (GPC) National Institute for Clinical Excellence (NICE)(42) y un estudio posterior (43) recomiendan el cribado de la microalbuminuria en base a dos premisas:

- La evidencia de que la presencia de microalbuminuria eleva tanto la mortalidad general, cardiovascular y la morbilidad ocular en los pacientes diabéticos.
- El beneficio de posibles intervenciones en este grupo de riesgo, como, por ejemplo, el tratamiento antihipertensivo y el control glucémico.

En la tabla 2 se muestra la clasificación de la ND(42)

	Albúmina en orina de 24 horas (mg)	Cociente albúmina/creatinina(mg/g)
Normal	<30	<30
Microalbuminuria	30-299	30-299
Proteinuria	≥300	≥300

Tabla 2. Clasificación de la nefropatía diabética (ND) (42)

El valor normal de excreción urinaria de albúmina es menor a 30 mg/24 horas, considerándose microalbuminuria la pérdida por orina entre 30-300 mg/24 horas (44).

1.1.6.2. Complicaciones macrovasculares

1.1.6.2.1. Enfermedad vascular periférica (EVP)

La EVP se define como la obstrucción del flujo sanguíneo parcial o completa en las arterias del miembro inferior debido al desarrollo de lesiones ateroscleróticas(45). Esta patología en los pacientes diabéticos se engloba dentro del grupo de complicaciones denominadas macroangiopáticas siendo el mayor factor de riesgo de amputación de la extremidad inferior(46, 47).

No existen diferencias en las características histológicas entre las placas de ateroma en pacientes diabéticos y no diabéticos. Sin embargo si existen diferencias en las manifestaciones clínicas entre los dos grupos. En el paciente diabético la enfermedad oclusiva es extensa, la localización anatómica es principalmente distal, es muy frecuente la presencia de calcificación arterial y la oclusión es más frecuente que la estenosis(48).

El paciente diabético además presenta enfermedad obstructiva en pequeños vasos o alteración de la microcirculación que está bien definida estructuralmente

(espesamiento de la membrana basal y rarefacción capilar) y funcionalmente (deterioro vaso-reactivo del endotelio capilar)(48).

1.1.6.2.1.1. Prevalencia de la Enfermedad vascular periférica (EVP)

La incidencia y prevalencia de la EVP en la población diabética puede estar infraestimada debido a la presencia asociada de la neuropatía diabética (NED), que disminuye o inhibe totalmente la sensación de dolor en reposo o durante el ejercicio, en estos pacientes(49).

Según una revisión en 2010 de Jude et al.(50) la prevalencia de la EVP en pacientes diabéticos varía según distintos estudios entre el 8-33%.

El riesgo de padecer claudicación intermitente es 3.5 veces mayor en hombres diabéticos y 8.6 veces mayor en mujeres diabéticas con una incidencia de 12.6% y 8.4% respectivamente(48, 51).

La prevalencia de EVP en diabéticos recién diagnosticados es del 8%(52). Si se considera la EVP como la ausencia de pulsos distales la prevalencia alcanza valores de 15% y 45% en pacientes con 10 y 20 años de evolución de la diabetes respectivamente(51). Usando el índice tobillo brazo (ITB), como técnica de exploración vascular no invasiva, se obtiene una prevalencia de EVP en la población diabética del 20%(53).

1.1.6.2.1.2. Factores de riesgo asociados a la Enfermedad vascular periférica (EVP)

El tabaco es el principal factor de riesgo modificable asociado al desarrollo de EVP(54). La relación entre el número de cigarrillos fumados y la EVP es incluso mayor que con la enfermedad cardiovascular(55).

Por otro lado la hiperlipidemia, sobre todo el nivel de colesterol total, está asociada al aumento de riesgo de claudicación intermitente(48, 56). El aumento de las

concentraciones plasmáticas del HDL y la apolipoproteína A₁ tiene un efecto protector(48).

La hipertensión arterial (HTA) está asociada a un aumento de la prevalencia de EVP, de manera que el control de la presión sanguínea tiene un efecto protector (57, 58).

La asociación del control metabólico con la EVP ha sido ampliamente estudiado(59, 60). Un aumento en un 1% en los niveles de HbA_{1c} está asociado con un aumento en un 28% en el riesgo de desarrollo de EVP(14, 48).

1.1.6.2.1.3. Calcificación arterial y Enfermedad vascular periférica (EVP)

Los pacientes diabéticos presentan más frecuentemente calcificación arterial o esclerosis de Mönckeberg, en la túnica media de las arterias de la extremidad inferior, con respecto a los pacientes no diabéticos(61, 62). Esta calcificación está correlacionada con la presencia de NED, apareciendo en casi el 2% de los pacientes diabéticos en el momento de su diagnóstico y aproximadamente en el 40 % de los diabéticos con isquemia crítica(63, 64) (Figura 1).

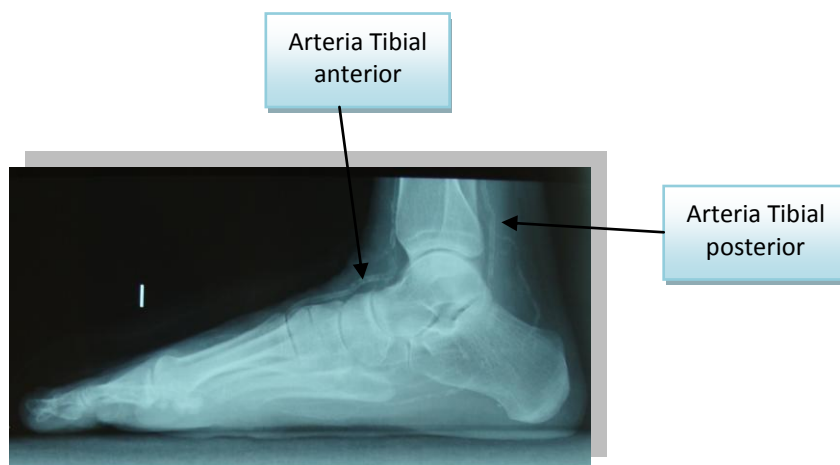


Figura 2. Radiografía lateral en carga del pie izquierdo de un paciente diabético donde se observa la presencia de calcificación arterial en la arteria tibial anterior y tibial posterior.

La calcificación arterial aumenta la rigidez de la pared arterial y como consecuencia las arterias son menos compresibles, de manera que la medida de la presión arterial es

mayor que la presión intraluminal real. En ocasiones las arterias son incompresibles por lo que no se puede realizar la medida de la presión arterial(48).

1.1.6.2.1.4. Diagnóstico de la Enfermedad vascular periférica (EVP)

La claudicación intermitente es el síntoma inicial y más común en la población general con EVP(65). Debido a la presencia de NED en los pacientes diabéticos la prevalencia de claudicación es menor que la prevalencia de isquemia crítica, ya que la NED enmascara en muchos casos este síntoma(66).

La claudicación intermitente se define como la presencia de dolor, después de caminar una distancia corta, que fuerza al paciente a pararse y que sólo se alivia en reposo(48). Este síntoma afecta a distintos grupos musculares en función del nivel de la obstrucción. En la oclusión aorto-iliaca el dolor aparece en los glúteos, en la oclusión fémoro-poplíteo el dolor se manifiesta en la pantorrilla y en la oclusión distal el dolor afecta a los músculos del pie(67).

La claudicación intermitente tiene una baja sensibilidad pero una alta especificidad en el diagnóstico de la EVP(68).

Para el diagnóstico de la EVP debe realizarse un screening vascular que debe contemplar la inspección del pie (atendiendo a signos y síntomas relacionados con la EVP) y la exploración del pie utilizando técnicas instrumentalizadas no invasivas de exploración vascular.

En la inspección del pie se valorará la presencia de frialdad del miembro, retraso en el relleno capilar, alteraciones ungueales, ausencia de vello, aspecto frágil y brillante de la piel y lesiones tróficas. Desafortunadamente según Khan et al. en 2006 la inspección clínica del pie tiene un valor predictivo bajo en el diagnóstico de la EVP(69). La palpación de pulsos distales (pedeo y tibial posterior) es una herramienta importante en el diagnóstico de la EVP. Existen guías que recomiendan definir un pulso anormal como +2, un pulso disminuido como +1 y la ausencia de pulso como 0(70). Una de las limitaciones de la palpación de pulsos es que es una prueba operador dependiente existiendo variabilidad interobservador(71).

La ausencia de pulso tibial posterior tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la ausencia de pulso pedeo en el diagnóstico de la EVP(72).

Según Faglia y cols(47) 23 de cada 24 pacientes diabéticos con pulsos distales palpables presentan estenosis arterial (>50% del lumen), observado mediante angiografía digitalizada en una serie de casos de 121 pacientes diabéticos con úlceras en el pie.

Las técnicas instrumentalizadas no invasivas utilizadas en el diagnóstico de la EVP en el paciente diabético son el Índice Tobillo Brazo (ITB), el Índice Dedo Brazo (IDB), la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) y el Eco-Doppler.

El ITB también llamado índice de Yao es considerado una herramienta con una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la EVP(48). Se define como la relación existente entre la presión arterial en el pie (arteria pedia y tibial posterior) y en el brazo (arteria braquial o radial) medidas ambas mediante Doppler portátil. Se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior y entre el valor de la presión arterial sistólica de cualquiera de las arterias braquiales. Se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Para realizar la toma de la tensión en la arteria pedia y en la arteria tibial posterior, se colocará el manguito por encima del tobillo (aproximadamente 10 cm. proximal a la articulación tibio-peronea-astragalina)(73). Valores <0,9 indican isquemia, valores entre 0,9 y 1,4 son considerados normales, y valores por encima de 1,4 indican calcificación arterial(74).

La medida del ITB es un marcador pronóstico de mortalidad en el paciente diabético, un ITB menor de 0.9 duplica el riesgo de mortalidad y un ITB menor de 0.6 multiplica por 4 este riesgo(75).

En general se recomienda realizar el ITB en pacientes con signos y síntomas o factores de riesgo asociados al desarrollo de EVP y en todos los pacientes diabéticos mayores de 50 años. Si el valor del ITB es normal debe realizarse cada 5 años(48).

La infravaloración de la isquemia crítica (ITB<0.5) y en general de la EVP en pacientes diabéticos con calcificación arterial empleando el ITB, hace necesarias la utilización de otras técnicas instrumentalizadas no invasivas que complementen su diagnóstico. Un valor alterado de ITB por una calcificación arterial podría desestimar y posponer una revascularización en caso de una isquemia crítica, aumentando el riesgo de amputación(76).

Una de estas técnicas es el IDB, que representa la relación existente entre la presión arterial en el dedo (arteria digital) medida mediante fotopleletismografía y en el brazo (arteria braquial o radial) medida mediante Doppler portátil. En pacientes con calcificación arterial, el método de elección debería ser el IDB teniendo en cuenta que la calcificación en las arterias digitales es menos frecuente en los pacientes diabéticos. La presión absoluta medida en las arterias digitales es normalmente 30 mmHg menor que la medida en el tobillo considerándose valores de IDB menores de 0.7 compatibles con isquemia(74).

La TcPO₂ mide el aporte de oxígeno desde el sistema respiratorio hasta los tejidos a través del flujo sanguíneo. La prueba se realiza mediante la colocación de 2 electrodos, conectados a un monitor, sobre la piel del paciente (uno en el 2º espacio intercostal del hemicuerpo izquierdo y otro en el dorso del pie), durante unos minutos. Esta prueba, muestra datos fiables, independientemente de la existencia o no de calcificaciones arteriales y evalúa el estado de la macrocirculación regional y el de la microcirculación(77, 78), por lo que autores como Kalani consideran la presión transcutánea de oxígeno de primera elección, dentro de la exploración vascular del paciente diabético, frente a otras técnicas instrumentalizadas no invasivas(79). Valores superiores a 30 mmHg son normales, valores inferiores a 30 mmHg indican EVP(74). Esta prueba además proporciona información clínica relevante como indicación de amputación, selección del nivel de amputación y evaluación objetiva de la eficacia de un tratamiento como una revascularización(80).

Una limitación de esta técnica es la coexistencia de edema en la zona de medición(48).

El estándar de oro de las técnicas instrumentalizadas no invasivas en el diagnóstico de la EVP en el paciente diabético es el Eco-Doppler que combina las imágenes de ultrasonido con el análisis doppler(81). Esta técnica identifica el lugar de la obstrucción y puede diferenciar la presencia de una estenosis o una obstrucción(82).

Entre las técnicas instrumentalizadas invasivas la arteriografía digital es el estándar de oro en el diagnóstico de la EVP, estando indicadas en pacientes con isquemia crítica y subsidiarios de una revascularización. Esta técnica permite delimitar la extensión y localizar la lesión arterial, constituyendo un nexo entre el diagnóstico y el tratamiento de cirugía endovascular(48).

Según un estudio publicado recientemente de Faglia et al.(83) en centros especializados donde estén disponibles la arteriografía digital y los procedimientos de

revascularización por angioplastia y por bypass, es viable la revascularización en más del 96% de los pacientes diabéticos con isquemia crítica.

1.2. Síndrome del pie diabético

1.2.1. Definición de pie diabético

La OMS define pie diabético como la infección, la ulceración y la destrucción de los tejidos profundos, asociados con anomalías neurológicas (pérdida de la sensibilidad al dolor) y vasculopatía periférica de diversa gravedad en las extremidades inferiores, resultados de la interacción de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida(84).

1.2.2. Etiopatogenia del pie diabético

La neuropatía, la enfermedad vascular periférica, la deformidad en los pies y dedos, el aumento de las presiones plantares, la limitación de la movilidad articular, la alteración en la visión, el mal control metabólico y el tiempo de evolución de la diabetes son factores que contribuyen a la aparición de úlceras y por tanto de un pie diabético(18, 85, 86).

1.2.3. Neuropatía diabética (NED)

La polineuropatía diabética sensoriomotora simétrica distal o comúnmente conocida como neuropatía diabética (NED) es uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo de complicaciones en el pie del diabético(87, 88).

La neuropatía como complicación de la DM ha sido reconocida desde 1864(89), es un desorden heterogéneo que comprende anomalías en los nervios sensoriales y motores, distales y proximales, así como en el sistema nervioso autónomo(90).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1996 define la NED como “alteración de la función de los nervios periféricos que ocurre en pacientes con DM en ausencia de otras causas de neuropatía periférica”.

Boulton en 1999 define la NED como “presencia de síntomas, signos o ambos de disfunción de nervios periféricos en personas con diabetes una vez que se descartan otras causas” (91).

1.2.3.1. Prevalencia de la neuropatía diabética (NED)

La prevalencia y la incidencia de la NED son difíciles de medir de forma precisa. La NED se observa en más del 50% de la población diabética cuando se evalúa con estudios de conducción nerviosa(92).

La prevalencia de la NED aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con los valores de la HbA_{1c}, así, se ha calculado que el riesgo de desarrollar NED aumenta en torno a un 10-15% por cada aumento en un 1% en los valores de HbA_{1c}(17, 18).

Otro factores de riesgo asociados a la NED y con el dolor neuropático, además de la duración de la diabetes son la edad (93), la hipertensión arterial (94) y la estatura, por degeneración de las fibras nerviosas largas(95-97).

La prevalencia del dolor neuropático se estima en un 20% en pacientes con diabetes tipo 2 y en un 5% en pacientes con diabetes tipo 1, de forma general se estima que el 50% de los pacientes neuropáticos presentan sintomatología dolorosa(96).

1.2.3.2. Clasificación de la neuropatía diabética (NED)

Douglas A. Greene et al. (98) clasifican la NED en focal y difusa (Tabla 3)

A. Difusa	B. Focal
A1. Polineuropatía distal simétrica sensitivo motora	B1. Neuropatía craneal
A2. Neuropatía autonómica	B2. Radiculoplexopatía
A3. Neuropatía motora asimétrica proximal (amiotrofia)	B3. Neuropatía por atrapamiento
	B4. Neuropatía asimétrica en extremidades (amiotrofia)

Tabla 3. Clasificación de la NED según Douglas A. Greene et al. (98)

Peter Bosch y Benn Smith (99) clasifican la NED en polineuropatía simétrica, neuropatía asimétrica y combinaciones, pudiendo aparecer formas de neuropatía superpuestas (Tabla 4).

1. Polineuropatías simétricas	1.1 Polineuropatía sensitiva
	1.2 Neuropatía de fibras pequeñas
	1.3 Neuropatía autonómica
	1.4 Neuropatía de fibras grandes
	2.1 Neuropatía craneal
2. Neuropatías asimétricas	2.2 Neuropatía troncal (radiculopatía torácica)
	2.3 Mononeuropatía en extremidades (única o múltiple)
	2.4 Radiculoplexopatía lumbosacra
	2.5 Neuropatía por atrapamiento
	3 Combinaciones
3.2 Neuropatía diabética caquética	

Tabla 4. Clasificación de la NED según Peter Bosch y Benn Smith(99)

1.2.3.3. Fisiopatología de la neuropatía diabética (NED)

El estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la patogénesis de las complicaciones diabéticas, incluyendo la NED. Las hiperglucemias mantenidas hacen que en las células endoteliales aumente la vía de los polioles (aumento del sorbitol, fructosa y reducción del mioinositol) con elevación del estado osmótico intracelular, el estrés oxidativo y una reducción de la defensa endotelial. En biopsias del nervio sural en pacientes con NED se observa una duplicación con engrosamiento de la membrana basal y una oclusión vascular que altera la barrera entre las fibras nerviosas, los microvasos del endoneuro y perineuro(100).

El incremento de glucosa y sorbitol a través de la vía de los polioles producen un aumento de la osmolaridad intracelular con una depleción compensadora del

mioinositol del endoneuro, situación que puede producir una disminución de la velocidad de conducción nerviosa(101).

Un hecho que también puede explicar el enlentecimiento del transporte axonal observado en la NED es la formación de productos terminales de glicosilación avanzada (PTGA). La glucosa se une a un radical amino libre de la proteína neural, que se va a entrecruzar cambiando su configuración tridimensional, convirtiéndose en una proteína disfuncional(102).

El patrón histopatológico es el descenso de la densidad de las fibras de predominio sensitivas, con degeneración axonal, desmielinización y remielinización(103).

La hiperglucemia intracelular produce un aumento de la actividad de la enzima aldosa reductasa que compite con la enzima óxido nítrico sintetasa por el NADPH, produciéndose una disminución del óxido nítrico. Esta disminución del óxido nítrico conlleva una reducción de flujo sanguíneo nervioso a través de los vasa nervorum, originándose una isquemia neural(104).

La hiperglucemia intracelular a su vez sobreactiva la proteinquinasa C (PKC) mediante el aumento de la formación y metabolismo del diacilglicerol, molécula que activa la producción de sustancias proinflamatorias y protrombóticas en las células endoteliales, aumentando las moléculas de adhesión en el plasma(105). La PKC además regula la permeabilidad, contractilidad, la síntesis de la membrana basal y la proliferación celular de los vasos(106, 107). Se produce una alteración del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la angiogénesis, generándose oclusión capilar y fibrinólisis. Los productos resultantes de la glicosilación y el estrés mitocondrial alteran las proteínas intracelulares activando el estado proinflamatorio y procoagulante, proceso de retroalimentación que agrava la NED(108-110).

En los pacientes diabéticos también hay una alteración del metabolismo de los ácidos grasos a nivel de la α -6-desaturación del ácido linoleico en ácido α -linolénico. Esta alteración fuerza el metabolismo de las prostaglandinas hacia una vía alternativa que conduce a una disminución de la función nerviosa debido a la isquemia neural(111, 112).

En resumen el aumento de la vía de los polioles, la activación de la PKC, el aumento de la formación intracelular de PTGA, el aumento de la enzima aldosa reductasa y la reducción de la enzima óxido nítrico sintetasa reflejan un proceso inducido por la hiperglucemia presente en el paciente diabético, que conllevan una producción

excesiva de radicales superóxido por la cadena de transporte electrónico de la mitocondria(113). Estos productos resultantes del estrés oxidativo conducen a un aumento de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MPM). La activación de la MPM-9 podría estar relacionada con la “desconexión” incompleta de las células microvasculares neuronales dentro de la unidad neuronal(114, 115).

Si bien el flujo sanguíneo y la hipoxia endoneuronal juegan un papel importante en el desarrollo de la NED en estudios en humanos y animales, la relación entre la disfunción vascular y los cambios degenerativos a largo plazo no está clara(116).

1.2.3.4. Neuropatía diabética (NED) y úlceras de pie diabético

La polineuropatía diabética siempre implica daños de las fibras nerviosas cortas, que son las primeras que se afectan (96, 117). Las fibras cortas mielinizadas (A-delta) están relacionadas con la sensibilidad al frío y a la presión, mientras que las fibras cortas no mielinizadas son las responsables de la sensibilidad al calor y al dolor. Las fibras autonómicas (de nervios simpáticos y parasimpáticos) forman también parte del grupo de fibras nerviosas cortas. Las fibras largas mielinizadas, que se afectan posteriormente, son las responsables de la sensibilidad al tacto y a la propiocepción(96).

La neuropatía sensitiva es el principal factor que contribuye a la aparición de una úlcera de pie diabético debido a la incapacidad de percibir los traumatismos(4, 118).

La neuropatía motora juega un papel muy importante en el desarrollo de úlceras de pie diabético debido a la atrofia y desequilibrio entre la musculatura intrínseca y extrínseca del pie, produciéndose deformidades en equino con caída del antepié, deformidades digitales como dedos en garra, aumento de la prominencia de las cabezas metatarsales con desplazamiento anterior de la grasa plantar(119, 120).

El equino de tobillo, asociado a una limitación de la movilidad dorsiflexora de la articulación del tobillo, presente en los pacientes diabéticos con neuropatía, puede ser la causante de la atrofia de la musculatura anterior(121, 122).

La limitación de la movilidad articular se ha descrito como un factor de riesgo en la ulceración(123). La glicosilación no enzimática del colágeno tipo I puede ser la responsable de la rigidez de estructuras capsulares y ligamentosas(124). Esta

reducción de la movilidad articular se manifiesta sobretodo en la articulación tibioperoneoastragalina, y la 1ª articulación metatarsofalángica produciéndose un aumento de las presiones plantares durante la marcha y por tanto un incremento del riesgo de ulceración en estos pacientes neuropáticos(125).

La sequedad, la presencia de fisuras y erosiones en la piel, como manifestaciones clínicas de la neuropatía autónoma, suponen vías de entrada para las bacterias que pueden favorecer la aparición de úlceras de pie diabético(4, 126).

1.2.3.5. Diagnóstico de la neuropatía diabética (NED)

Existen alteraciones subclínicas de la neuropatía en el 25% de los diabéticos adultos(127).

Es muy importante realizar un diagnóstico precoz de la NED en pacientes diabéticos, incluso en estadios asintomáticos, ya que a medida que progresa la patología se produce un considerable aumento de la morbilidad(93, 128) y de los costes en los cuidados debido al dolor, deformidades en los pies, ulceración, infección y amputación de la extremidad inferior en estadios más avanzados(31, 129). En la actualidad un problema importante es el infradiagnóstico de la NED que impide realizar una identificación temprana de un paciente con pie de riesgo, siendo necesario realizar una prevención temprana para evitar las secuelas relacionadas con la NED(130).

La ADA en el congreso de San Antonio en 1988 distingue 5 categorías en el diagnóstico de la NED teniendo en cuenta síntomas neuropáticos, exámenes físicos, test cuantitativos de sensibilidad, valoración de la función autonómica cardiovascular y estudios de electrodiagnóstico(131, 132).

Los síntomas relacionados con disfunción nerviosa periférica son ardor o dolor profundo tipo quemazón, dolor punzante, calambres, adormecimiento, presencia de hormigueos, alodinia o hiperalgesia y sensación anormal de frío calor. Para la cuantificación y valoración de los síntomas neuropáticos y el examen físico de los mismos existen dos escalas validadas elaboradas por Meijer et al.(131, 133, 134).

Una revisión reciente del manejo y tratamiento del dolor neuropático en el paciente diabético(96) recomienda el cuestionario DN4 para el diagnóstico del dolor

neuropático, otorgando una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% para una puntuación $\geq 4/10$.

Los test cuantitativos de sensibilidad más aceptados y utilizados en la actualidad son el monofilamento de Semmes-Weinstein (5,07 mm-10 g) (MSW), el diapasón 128 Hz y el Neurotensiómetro(135, 136).

El MSW identifica la pérdida de la sensación protectora integrando componentes de la sensibilidad táctil relacionado con la afectación de fibras largas(17). Es un instrumento compuesto por un mango unido a un hilo de nylon, que al presionar la piel ejerce una fuerza constante de 10 gramos(137). La prueba consiste en aplicar una fuerza perpendicular sobre la piel, hasta que el monofilamento dibuje un bucle. Se realiza sobre 10 puntos anatómicos del pie (cabezas metatarsales 1^a, 3^a y 5^a, arco interno y externo, talón, zona dorsal entre el 1^{er} y 2^o metatarsiano). La ausencia de percepción en 4 de los 10 puntos, es indicativa de ausencia de sensibilidad protectora (85, 138-141).

Es muy importante la realización de esta prueba sin visión directa del paciente porque puede sesgar los resultados de la misma. Además debemos realizar alguna aplicación falsa, con la finalidad de comprobar la veracidad de las sensaciones expresadas por el paciente.

Distintos estudios muestran una sensibilidad para este test que varía entre el 72-100 % (17, 130, 142, 143) y una especificidad entre el 45-62% (130, 131, 144) en el diagnóstico de la NED.

En 3 estudios prospectivos el MSW presenta para el riesgo de sufrir ulceración en el pie una sensibilidad entre el 66-91%, una especificidad entre el 34-86%, un valor predictivo positivo (VPP) entre el 18-39% y un valor predictivo negativo (VPN) entre el 94-95% (18, 142, 145).

El diapasón 128 Hz, al igual que el monofilamento, es un instrumento barato y de fácil uso para el diagnóstico de la NED. Este instrumento valora la pérdida de sensibilidad vibratoria, vehiculizada a través de las fibras gruesas mielinizadas del tipo A y B, sobre prominencias óseas del pie y tobillo, empezando por el pulpejo y base del Hallux y los dedos menores, las cabezas metatarsales y los maléolos interno y externo. El diapasón se debe sujetar firmemente desde su base para aplicar un golpe seco que genere la vibración, aplicando la base del instrumento sobre las prominencias óseas anteriormente mencionadas y preguntando al paciente si percibe la sensación

vibratoria o no. La exploración hay que realizarla en al menos tres puntos de cada pie, que deben ser escogidos al azar, anotando las mediciones de cada pie por separado(146).

La sensibilidad del diapasón 128 Hz ha sido estimada en torno al 53-62,5% y su especificidad en torno al 95-99% según distintos estudios(17, 147, 148). Se ha demostrado que existe un mayor correlación en los resultados obtenidos con el neurotensiómetro al utilizar un diapasón graduado frente al diapasón convencional(149).

En una revisión reciente en el diagnóstico y manejo del dolor neuropático(96) se considera que el uso del monofilamento y el diapasón es válido en el screening de pacientes diabéticos con riesgo de ulceración en los pies, no aconsejándolo como herramienta para el diagnóstico de la polineuropatía diabética y el dolor neuropático, ya que consideran que estos tests pueden ser normales cuando sólo están dañadas las fibras nerviosas cortas.

El neurotensiómetro se emplea para valorar la sensibilidad vibratoria. Se emiten descargas eléctricas (medidas en voltios) sobre prominencias óseas (mencionadas anteriormente con el diapasón 128 Hz) y el paciente debe decir si lo nota o no al ir aumentando la intensidad de la vibración con una misma longitud de onda(146).

Un umbral de percepción vibratoria por encima de 25 V coloca al paciente en riesgo de ulceración(150-152).

El neurotensiómetro presenta una sensibilidad del 80% y una especificidad del 98 % en el diagnóstico de la neuropatía periférica(148).

Desde 1995 la ADA recomienda la inclusión de la medida de la función sudomotora en los test diagnósticos de la NED(153).

La disfunción sudomotora es una manifestación de la neuropatía autonómica distal. Las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras cortas del tipo C del sistema nervioso simpático. Cuando estas fibras se dañan se produce una disminución de la respuesta sudomotora que conlleva una atrofia de las glándulas sudoríparas produciendo anhidrosis, sequedad de la piel y fisuras que pueden predisponer la aparición de úlceras en el pie(154).

Para la detección de la alteración de las fibras cortas se utilizan test cuantitativos del reflejo axonal sudomotor (Q-SART) y test de respuesta nerviosa simpática (SSR). El

Q-SART evalúa la función colinérgica simpática posganglionar y se considera el estándar de oro en el diagnóstico de la alteración de la función sudomotora. El principal inconveniente de estos test es su elevado coste(155, 156).

Actualmente se están desarrollando nuevos test no invasivos cuantitativos y semicuantitativos, más baratos y de sencillo uso para valorar la función sudomotora, basados en la medición de la diferencia de potencial en microsiemens generados por los iones cloruro presentes en el sudor, medidos mediante un mecanismo de iontoforesis inversa, a través de electrodos colocados en el pie y conectados a un aparato(157), o a través de indicadores adhesivos (Neuropad®) aplicados en la planta del pie del paciente que mediante colorimetría nos indican la presencia de NED(158-161).

El Neuropad® tiene una sensibilidad de entre el 85-97.8% y una especificidad de entre el 32-78.5% en el diagnóstico de la NED comparándolos con el MSW, la sensibilidad vibratoria y las escalas NDS y NCS(160, 162-164).

En cuanto al tiempo de aplicación del Neuropad® Spallone et al.(161) muestran que la aplicación del test después de 15 minutos proporciona un mejor balance entre la sensibilidad (80%) y la especificidad (61%) en el diagnóstico de la NED.

Es necesario aún la realización de estudios prospectivos que otorguen al Neuropad® un valor predictivo en la aparición de úlceras de pie diabético(165).

Los estudios electrofisiológicos de velocidad de conducción nerviosa (ECN) son el estándar de oro para el diagnóstico de la NED(166). Los ECN son considerados técnicas no invasivas, precisas, sensibles, reproducibles y seguras que valoran la capacidad de los nervios periféricos para conducir las señales eléctricas, determinando la presencia, distribución y severidad de la neuropatía periférica(165).

Carrington et al. en el 2002(167) mostraron en un estudio prospectivo con 169 pacientes que la velocidad de conducción nerviosa del nervio peroneo común constituye un parámetro predictor independiente de reulceraciones en el pie durante un periodo de 6 años comparándolo con test como el monofilamento, medida de la sensibilidad vibratoria y medida de la sensibilidad térmica.

Las limitaciones de los ECN son su baja disponibilidad por su elevado coste y la necesidad de personal experto para su utilización (165).

Recientemente se ha desarrollado un nuevo dispositivo portátil para valorar la velocidad de conducción nerviosa y determinar la presencia de NED, donde no es necesario la manipulación por personal experto, pudiendo utilizarse en centro de atención primaria(128, 163, 168).

1.2.3.6. Tratamiento de la neuropatía diabética (NED)

El tratamiento de la NED debe basarse en 4 pilares fundamentales (169):

- ❖ Tratamiento preventivo del control glucémico.
- ❖ Evitar factores de riesgo y sus complicaciones.
- ❖ Tratamiento etiopatogénico.
- ❖ Tratamiento de la sintomatología dolorosa.

Se deben mantener los niveles de glucosa, en el paciente diabético, lo más cercanos a la normalidad incluyendo los picos postprandiales.

El tratamiento de las comorbilidades como dislipemias, hipertensión arterial, tabaquismo, consumo de alcohol, todos ellos factores de riesgo cardiovasculares, juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la NED.

En cuanto al tratamiento etiopatogénico, el ácido tióctico disminuye los síntomas al disminuir el estrés oxidativo celular(170, 171). Esta molécula produce mejoría en los síntomas de NED, en el reflejo aquileo y en la sensibilidad táctil(172) además de una mejoría significativa de la neuropatía autonómica cardiovascular(173).

Existen varios estudios que muestran una relación entre la intensidad del dolor neuropático y el empeoramiento del estado de salud del paciente diabético por lo que es muy importante el control de estos síntomas(96, 174, 175)

En el tratamiento de los síntomas dolorosos de la NED se utilizan salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos AINE, paracetamol (como primera línea de tratamiento), antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina ISRSNA), anticonvulsivantes, antiarrítmicos, alfaantagonistas y analgésicos(96).

Antidepresivos tricíclicos

Estos fármacos han sido ampliamente usados en el tratamiento del dolor neuropático. Presentan un efecto analgésico independiente del efecto antidepresivo. Pertenecen a este grupo la amitriptilina, imipramina y clomipramina y su eficacia ha sido demostrada con un nivel de evidencia A en varios estudios controlados con placebo(96, 176-179).

La amitriptilina , representante de este grupo, se utiliza en dosis comprendidas entre 25-150 mg/día vía oral(180). Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg por la noche, aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis de 150 mg /día(96). Los efectos secundarios de este fármaco y del grupo terapéutico en general son dosis dependiente y pueden limitar su uso, estando contraindicada en presencia de glaucoma, hiperplasia prostática benigna y arritmias cardíacas(181).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Dos estudios controlados aleatorizados, pero con poca metodología (nivel de evidencia B) sugieren alguna eficacia de la paroxetina y del citalopran en el tratamiento del dolor neuropático(182, 183). En un estudio comparativo la eficacia de la paroxetina en el dolor neuropático fue menor que la de los antidepresivos tricíclicos(182). Los ISRS se utilizan cuando no se toleran los antidepresivos tricíclicos, los más utilizados vía oral son la paroxetina en dosis de 20-40 mg/día y el citalopram en dosis de 20 mg/día (181).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA)

Determinados estudios muestran con un nivel de evidencia A la eficacia de la duloxetina en el dolor neuropático(184, 185). La duloxetina es un principio activo representante del grupo de los ISRSNA que se utiliza en dosis de 60-120 mg/día vía oral(185, 186). Está contraindicado su uso en enfermedad hepática, alteración renal (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) y glaucoma(96).

Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes más utilizados en el tratamiento de los síntomas NED son la carbamazapina, con un nivel de evidencia C(186), la fenitoína (difenilhidantoína)(185), la Gabapentina con un nivel de evidencia A en dosis orales de entre 900-3600 mg/día(186, 187) y la pregabina en dosis inicial oral de 150-600 mg/día (188, 189) con un nivel de evidencia A(186). Una de las ventajas de la gabapentina es su bajo metabolismo en humanos con lo que presenta pocas interacciones con otros fármacos, sin embargo, dado que sólo presenta eliminación renal, es necesario la monitorización en pacientes nefrópatas(96). La carbamazepina presenta gran variedad de efectos secundarios dosis dependientes como hepatitis, rash cutáneo, y alteraciones severas de la piel. Se metaboliza por la vía hepática CYP450, 3A4, produciendo metabolitos activos y siendo un inductor enzimático de otros fármacos por lo que presenta muchas interacciones(96).

Antiarrítmicos

Los antiarrítmicos no son un grupo de fármacos de primera elección en el tratamiento de la sintomatología asociada a la NED. Se utiliza la mexiletina en dosis de 675 mg/día con un nivel de evidencia C(186).

Antagonistas α -adrenérgicos

La clonidina es el representante de los antagonistas alfaadrenérgicos utilizada por vía tópica y oral por su acción sobre las fibras C, aunque sus efectos secundarios limitan su uso(190).

Opioides

En el tratamiento de la sintomatología dolorosa asociada a la NED se utilizan analgésicos opioides como la oxicodona con un nivel de evidencia A(191-193) y el tramadol con un nivel de de evidencia A(194, 195) en dosis de 50-400 mg/día empezando con dosis de 50 mg/día administradas por la noche(195). Los opioides aunque son un grupo terapéutico que presentan un nivel de evidencia A se recomiendan como tratamientos de segunda elección dado sus efectos secundarios (tolerancia y dependencia)(96).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

El lisinopriilo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), en estudios en ratas y en pacientes diabéticos con neuropatía, ha proporcionado mejoría en la velocidad de conducción nerviosa, posiblemente causada por la vasodilatación secundaria al aumento de óxido nítrico(196-198).

La Capsaicina es utilizada por vía tópica con un nivel de evidencia C(186).

Un estudio reciente realizado en la universidad de Hong Kong en ratas(199) muestra que el trasplante de de células mononucleares derivados de la médula ósea del fémur y tibia mejoran los mecanismos de hiperalgesia, alodinia al frío y función nerviosa en la neuropatía diabética. Este estudio demuestra que el trasplante de células mononucleares derivadas de médula ósea en el músculo esquelético (cuádriceps femoral, bíceps femoral y sóleo) en ratas además mejora la velocidad de conducción nerviosa (motora y sensitiva) y el flujo sanguíneo tisular incluyendo los

microvasos nerviosos, aumentando la expresión genética de citoquinas (NT-3 y bFGF) relacionadas con procesos de neovascularización. Concluyen los autores que el trasplante autólogo de células mononucleares puede ser por tanto una estrategia inicial en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos.

Tratamientos no farmacológicos

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) ha sido objeto de pocos estudios aleatorizados y puede ser recomendada en caso de dolor neuropático en un área determinada con un nivel de evidencia B(200).

Otras terapias no farmacológicas son la acupuntura y la psicoterapia, aunque no se recomiendan su uso dado la escasez de ensayos clínicos y sus resultados contradictorios en la actualidad(96).

1.2.4. Osteoneuroartropatía diabética de Charcot (ONADC) o pie de Charcot

La Osteoneuroartropatía diabética de Charcot (ONADC) o comúnmente llamado pie de Charcot es una de las complicaciones más devastadoras de la NED caracterizado por una desestructuración de la arquitectura anatómica del pie con desarticulaciones y fracturas que pueden originar en última instancia la amputación de la extremidad inferior, si no se maneja apropiadamente esta patología(4, 201-203). El grado de deformidad músculo- esquelética dependerá de la cronicidad de la patología y de la zona anatómica afectada(204, 205).

El conjunto de signos y síntomas que acontecen en esta enfermedad categorizan a esta patología como el “síndrome de pie de Charcot”(206).

1.2.4.1. Etiología del pie de Charcot

La etiología de la ONADC es la interacción de varios factores como la diabetes, la neuropatía senso-motora, la neuropatía autónoma, traumatismos repetitivos y anomalías metabólicas en el hueso, responsables del proceso inflamatorio inicial o agudo que ocasiona varios grados y patrones de destrucción ósea, subluxaciones, desarticulaciones y deformidades, pudiendo producirse colapso del medio pie o pie en balancín (“rocker bottom”)(206). El pie en balancín con o sin ulceración plantar constituye la clásica deformidad crónica de la ONADC(207). (Figura 3)



Figura 3. Clásica deformidad crónica del pie de Charcot o Pie en balancín (“rocker bottom”) con úlcera plantar en medio pie

Existen dos teorías, no excluyentes entre sí, que intentan explicar esta patología, la teoría neurovascular y la teoría neurotraumática(203, 208, 209).

Recientemente se han asociado factores metabólicos en la etiología de la ONADC en su proceso agudo, siendo muy importante el papel de las citoquinas proinflamatorias, el RANK-L y el factor nuclear KB (N-FKB)(210). El RANK-L pertenece a la superfamilia de citoquinas del factor de necrosis tumoral α (TNF α) y regula transcripción del N-FKB que produce un aumento de la actividad osteoclástica y por tanto de la resorción ósea y osteolisis. La acción del RANK-L es modulada por el receptor OPG(211), por el FNT α y la interleucina 1 β (IL-1 β) que producen un aumento de su expresión(212-214).

La IL-1 β y el TNF α protegen a los monocitos de la apoptosis(215), proceso que representa un mecanismo homeostático que regula la intensidad y duración del proceso inflamatorio(216)

A su vez en el proceso agudo de Charcot hay un aumento de presentadores antigénicos de los linfocitos T CD4+, tales como los CD40, CD80 y CD86. Estas células T activadas son capaces de estimular la producción de RANK-L y por tanto iniciar la maduración de osteoclastos(212, 217).

Un estudio piloto realizado por Fontaine et al.(218) sugiere que la calcitonina y la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa podrían desempeñar un papel muy importante en el desarrollo de un proceso agudo de Charcot.

La calcitonina es un 37-aminopéptido distribuido en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP) que inhibe las citoquinas proinflamatorias y aumenta la liberación por parte de los monocitos de la interleucina 10 (IL-10). En el proceso agudo de Charcot los niveles de calcitonina se encuentran disminuidos(212).

Aragón-Sánchez y cols.(219) han descrito en un caso clínico el desarrollo de un proceso agudo de Charcot en mediopie tras realizar una cirugía conservadora para el tratamiento de un proceso de OM de pie diabético.

La edad de aparición de la ONADC parece ser menor en diabéticos tipo 1 que en diabéticos tipo 2, apareciendo entre la 4ª y 5ª década de la vida en diabéticos tipo 1 y entre la 6ª y 7ª década de vida en diabéticos tipo 2(220, 221).

1.2.4.2. Clasificación del pie de Charcot

El sistema de clasificación más comúnmente utilizado con sus limitaciones es el de Eichenholtz basado en los hallazgos radiográficos y constituidos por 3 estadios: desarrollo, coalescencia y reconstrucción(207).

El estadio de desarrollo se caracteriza por la inflamación de tejidos blandos, fragmentación osteocondral y distintos grados de desarticulaciones.

En el estadio de coalescencia hay una disminución de la inflamación de tejido blando, presencia de callos óseos y consolidación de fracturas.

El estadio reconstructivo se caracteriza por la presencia de anquilosis y proliferación hipertrófica. En la práctica clínica el estadio inicial se considera activo mientras que los estadios de coalescencia y reconstructivo se consideran inactivos o de reparación. Varios autores han propuesto un estadio temprano que corresponde al proceso

inflamatorio inicial, previos a la aparición de cambios radiográficos en el hueso(4, 222, 223).

Otra clasificación de Sanders y Frykberg(224, 225) se basa en los lugares anatómicos afectados en el pie, distinguiendo 5 patrones pero sin describir la actividad de la patología. (Figura 4)

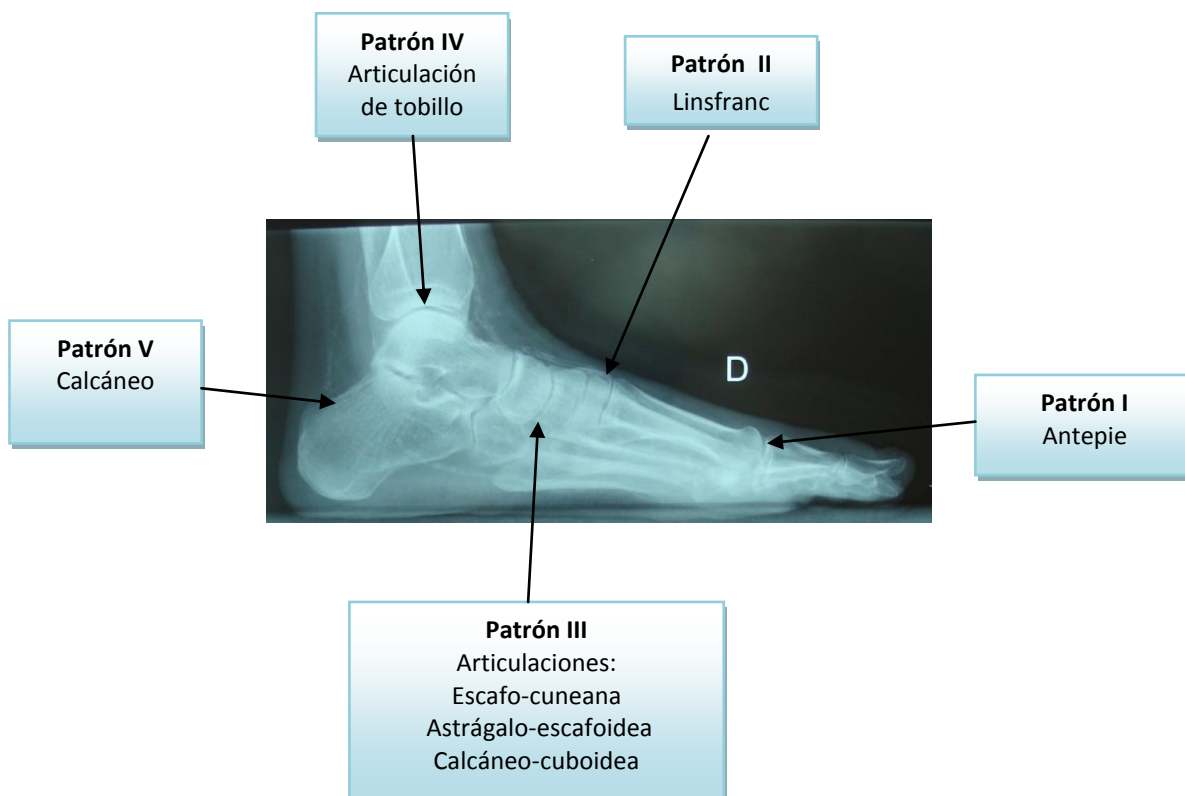


Figura 4. Clasificación de Sanders y Frykberg (224, 225) basada en 5 patrones

1.2.4.3. Diagnóstico del pie de Charcot

El diagnóstico de la ONACD es fundamentalmente clínico, apareciendo en la fase inicial o aguda como hallazgos significativos una marcada inflamación, calor, eritema con dolor leve o incluso ausencia de dolor(201, 226, 227). A menudo hay una diferencia en varios grados de temperatura entre los dos pies(201, 228).

En la fase aguda hay que realizar un diagnóstico diferencial con un proceso de celulitis, trombosis venosa profunda (TVP) o un ataque agudo de gota(206).

Ante la sospecha de ONADC se debe realizar una radiografía que nos da información sobre la alineación, estructura y densidad ósea. En estadios avanzados en la radiografía lateral se observa una disminución del ángulo de inclinación del calcáneo y se interrumpe la trayectoria del ángulo de inclinación del primer metatarsiano(206).

En la mayoría de los pies de Charcot se observa en la radiografía signos de calcificación arterial(205).

Una de las limitaciones de la radiografía es la ausencia de signos radiográficos en estadios iniciales de la ONADC, en estos casos la resonancia magnética (RM) es la técnica de elección, sobre todo si además existe una úlcera , presentando una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de osteomielitis(229).

En cuanto a las técnicas de medicina nuclear el Tecnecio 99 (Tc^{99}) presenta una elevada sensibilidad en patologías agudas del hueso. La disminución del flujo sanguíneo en la extremidad inferior puede dar falsos negativos al utilizar esta técnica, además presenta baja especificidad en el diagnóstico de la osteoartropatía(206).

Se han empleado estudios de densidad ósea para valorar el riesgo de fractura que presentan estos pacientes(230). La Fontaine et al.(231) en 2011, en un estudio de las características celulares y trabeculares del hueso en pacientes no diabéticos, diabéticos y con ONADC observan diferencias significativas en el número de trabéculas óseas entre pacientes no diabéticos y con ONADC. Además en el estudio histopatológico aparece en los pacientes con ONADC un infiltrado de tejido mixoide inflamado y un patrón trabecular más desorganizado en comparación con los pacientes diabéticos sin ONADC y no diabéticos.

Más recientemente se ha reconocido el papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de la OM y su diferenciación en el pie de Charcot(232, 233).

1.2.4.4. Tratamiento del pie de Charcot

El tratamiento de la ONADC está orientado a la inmovilización y descarga del pie, tratamiento de las alteraciones óseas y prevención de las fracturas(208).

La inmovilización, fundamental en la fase aguda, se puede realizar con botas neumáticas removibles(234) o con yesos de contacto (TCC), estos últimos cambiándolos cada 3 días(206, 235).

La terapia orientada a evitar la resorción ósea presenta poca evidencia pero se utilizan los bifosfonatos orales e intravenosos(236). El ácido zoledrónico, de administración intravenosa, se puede utilizar en pacientes que no toleren los bifosfonatos orales(237).

Una alternativa a los bifosfonatos en pacientes nefrópatas es la calcitonina intranasal(238-241).

La estimulación del crecimiento óseo mediante ultrasonidos y corrientes eléctricas se utilizan para pacientes con fracturas en estadio agudo de ONADC. Debido a la falta de estudios de validación de estos métodos se recomiendan su uso como terapias coadyuvantes en procesos posquirúrgicos(240-242).

El tratamiento quirúrgico es de elección en pacientes con ONADC donde exista afectación de la articulación del tobillo. Además puede ser beneficioso en pacientes con grandes deformidades donde hay imposibilidad de descarga, por la presencia de picos óseos. En estos casos las exostectomías se utilizan para disminuir la presión(206).

Existen estudios que consideran que el alargamiento del tendón de Aquiles reduce la presión y mejora la alineación de la articulación del tobillo, antepie y mediopie en estos pacientes(121, 243, 244).

Se ha descrito la utilización de antibióticos impregnados con granos de cemento en caso de la coexistencia de pie de Charcot complicado con OM(245, 246).

Las artrodesis se pueden utilizar en pacientes con dolor, inestabilidad y ulceraciones recurrentes donde el tratamiento convencional no es operativo(206).

1.2.5 Úlceras de pie diabético, prevalencia y costes

En general una úlcera (herida crónica) es una lesión, relacionada con un proceso etiológico sistémico, que sufre un retraso en su proceso de cicatrización normal, de forma que ésta no se produce en el tiempo esperado(247).

La úlcera es la manifestación más común del pie diabético, teniendo una prevalencia que varía entre el 2-10% en distintas poblaciones(49, 248, 249).

Se estima que el 15% de los pacientes diabéticos desarrollarán una úlcera en el pie o en la pierna en el curso de su enfermedad, pudiendo llegar a desencadenar una amputación total o parcial del pie o de la pierna(250-252).

Varios estudios poblacionales indican una incidencia anual acumulada en úlceras de pie diabético de entre el 0.5%-3%(4, 248, 253-255).

La ulceración en el pie es la precursora de aproximadamente el 85% de las amputaciones de la extremidad inferior en personas diabéticas(4, 256).

Distintos estudios muestran tasas de amputación mayor entre el 3-5%, de amputación menor entre el 5-40%, dependiendo de la población diabética estudiada(257-259).

Se estima que el 70% de las amputaciones no traumáticas realizadas en los hospitales están asociadas al pie diabético(260, 261).

Almaraz y cols.(262) en un estudio reciente de incidencia de amputación de la extremidad inferior en pacientes con o sin diabetes en Andalucía (España), durante el periodo de años 1998-2006, documentan 16.210 amputaciones de la extremidad inferior de las que el 72.6% (11.770) se realizaron en pacientes con diabetes con edades iguales o superiores a 30 años. Remarcan los autores el aumento en un 14% de la incidencia de amputación en la población diabética a lo largo del periodo de estudio, existiendo un aumento de la amputación menor de entorno al 1.7% por año. Por el contrario la población no diabética experimenta una disminución en un 12% de la incidencia global de amputación de la extremidad inferior para el mismo periodo con un descenso de la amputación mayor del 1.8% por año.

La EVP y la infección están asociados a un mal pronóstico de curación de las úlceras de pie diabético (UPD) y con ello a un aumento de la utilización de recursos y de los costes(263).

Stockl et al(264) en un estudio americano de costes médicos y farmacéuticos, en pacientes con UPD, durante el año 2000 y 2001, obtuvieron que el promedio de costes directos por UPD fue de 10.914 €, gastos que varían entre 4.321 € por UPD en pacientes sin EVP y 19.357 € en pacientes con EVP.

En el estudio Eurodiale (European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity) realizado entre los años 2003 y 2004, en 14 centros de 10 ciudades europeas, se estudiaron a 1232 pacientes con UPD(259). Se realizó un estudio de costes en 821 pacientes de los 1232 pacientes iniciales. En estos pacientes los costes asociados a la hospitalización y a los tratamientos antibióticos constituyen la mayoría de los gastos directos. En los pacientes con EVP e infección los costes mayores están asociados a las amputaciones, procesos de revascularización y otras cirugías e intervenciones. El promedio total de costes directos e indirectos fue aproximadamente de 10.000 € por paciente.

En un estudio retrospectivo de Habacher et al.(265) en Austria con 89 pacientes hospitalizados con UPD, los costes por pacientes sin EVP ni infección fueron de 1.071 € frente a los 7.844 € en pacientes con EVP e infección.

El tratamiento de las UPD es el principal determinante de los costes relacionados con la diabetes. Basado en los datos Europeos en el 2003, donde la prevalencia de diabetes fue de 48 millones de personas y una incidencia de UPD del 2% por año, los costes asociados con el tratamiento de las UPD pueden llegar a alcanzar los 10 billones de euros por año(22, 263).

Debido por tanto al aumento de la incidencia de la diabetes en la población y a la limitación de recursos es importante priorizar los gastos sanitarios e identificar los costes relacionados con el tratamiento de las UPD, donde las amputaciones y los ingresos hospitalarios constituyen los principales gastos(266, 267).

1.2.6. Clasificación de las úlceras de pie diabético (UPD)

El uso de un sistema de clasificación en las UPD facilitará el tratamiento y proporcionará información sobre el pronóstico de cicatrización de las mismas.

No se ha adoptado un sistema de clasificación universal para las UPD. En la bibliografía existen diversas clasificaciones para el PD: Williams (1974), Edmons (1979), Gibbons y Eliopoulos (1981), Wagner-Merrit (1981) y Universidad de Texas (1996), Schaper (2004) siendo las más utilizadas la de Wagner y la de la Universidad de Texas.

El sistema de clasificación más sencillo divide las lesiones en el pie diabético en neuropáticas, isquémicas y neuroisquémicas, describiendo el tamaño, la profundidad y la presencia de infección en la lesión(4).

El sistema de clasificación de las UPD descrito por Wagner en 1981(268) es uno de los más ampliamente utilizados. Las UPD se dividen en 6 grados en función de la profundidad y extensión del tejido necrótico (Tabla 5). Una de las limitaciones de esta escala es que no contempla la presencia de infección, isquemia y otras comorbilidades.

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna, pie de riesgo	Presencia de deformidades ortopédicas asociadas a la aparición de callosidades.
1	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel.
2	Úlcera profunda	Sobrepasa la piel y tejido celular subcutáneo, exponiendo ligamentos pero sin afectar a hueso.
3	Úlcera profunda con absceso y osteomielitis	Afecta al hueso, hay presencia de supuración y demás signos infecciosos.
4	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta.
5	Gangrena extensa	Afecta a todo el pie con existencia de repercusiones sistémicas.

Tabla 5. Clasificación de Wagner

Teniendo en cuenta estas consideraciones posteriormente la Universidad de Texas San Antonio propone un sistema de clasificación donde asocia la profundidad con la presencia de isquemia e infección (Tabla 6)(269). Esta clasificación ha sido validada y permite hacer un pronóstico de cicatrización de las lesiones. A medida que aumenta

el grado y el estadio en esta clasificación, es menos probable que la lesión cicatrice sin una revascularización o amputación(270).

	0	I	II	III
A	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso	Herida que penetra tendón o cápsula	Herida que penetra al hueso o articulación
B	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada con infección	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso con infección	Herida que penetra al hueso o articulación con infección	Herida que penetra tendón o cápsula con infección
C	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada con isquemia	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso con isquemia	Herida que penetra tendón o cápsula con isquemia	Herida que penetra al hueso o articulación con isquemia
D	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada con infección e isquemia	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso con infección e isquemia	Herida que penetra tendón o cápsula con infección e isquemia	Herida que penetra al hueso o articulación con infección e isquemia

Tabla 6. Clasificación de Texas.

Un sistema de clasificación aún no validado, a caballo entre los dos sistemas de clasificación anteriores, es el sistema PEDIS (Perfusion, Extent/size, Depth, Infection, Sensation), que evalúa 5 características básicas en la lesión como son la perfusión sanguínea, la extensión/tamaño de la lesión, la profundidad/pérdida de tejido de la lesión, la infección y la sensibilidad (tabla 7)(271-273).

	1	2	3	4
Perfusión	Normal	EVP moderada	EVP grave	
Extensión Eritema cm		>0.5-2cm	>2cm	
Profundidad	Superficial (epidermis y dermis)	TCS (músculo o tendón)	Hueso y/o articulación	
Infección	Ausencia	Media	Moderada/ Grave	Sistémica*
Sensibilidad	Presente	Ausente		

Tabla 7. Clasificación PEDIS *(Temperatura <38°C-<36°C, Frecuencia Cardíaca < 90 lpm, Frecuencia respiratoria < 20 rpm, PaCO2 < 32 mmHg, Leucocitos <12.000-<4.000/ml (271, 272)

Otra clasificación no validada, predictora del pronóstico de cicatrización en UPD y amputación de la extremidad inferior es la clasificación cronobiológica de San Elián(272) (Tabla 8).

FACTORES					
ANATÓMICOS		AGRAVANTES		AFECCIÓN TISULAR	
Localización	Digital		0. No		
	Metatarsal	Isquemia	1. Leve	Profundidad	1. Superficial
	Tarsal		2. Moderada		2. Parcial
		3. Grave	3. Total		
Aspecto topográfico	Dorsal o plantar	Infección	0. No		1. Pequeña <10
	Lateral		1. Leve	Área	2. Mediana 10-40
			2. Moderada		3. Grande >40
	Dos o más		3. Grave		
Número de zonas afectadas	1	Edema	0. No		
	2		1. Localizado a la zona	Fase de cicatrización	1. Epitelización
	Todo el pie		2. Unilateral ascendente		2. Granulación
			3. Bilateral secundario		3. Inflamación
		Neuropatía	0. No		
			1. Inicial		
			2. Avanzada		
			3. ONADC		
Infección	<i>I. Leve</i>		<10	<i>Buena cicatrización y se evita amputación</i>	
	<i>II. Moderada</i>		11-20	<i>Amenaza de pérdida parcial del pie</i>	
	<i>III. Grave</i>		21-30	<i>Amenaza de la extremidad y la vida.</i>	

Tabla 8. Clasificación cronobiológica de San Elián(272)

1.2.7. Infección en las úlceras de pie diabético (UPD)

El 58% de los pacientes con UPD presentan signos clínicos de infección, por tanto la úlcera debe ser considerada la puerta de entrada a la infección(274-276).

La infección en el pie es la principal causa de hospitalización en pacientes con diabetes, siendo un factor de riesgo de amputación de la extremidad inferior(277, 278).

Aproximadamente dos tercios de las amputaciones de la extremidad inferior son resultado de una úlcera infectada(256).

1.2.7.1. Clasificación de las infecciones en el pie diabético (IPDs)

Las infecciones de pie diabético (IPDs) tienen presentaciones clínicas heterogéneas y se pueden describir en términos de severidad, extensión, apariencia clínica y etiología(4, 279).

Tradicionalmente las IPDs han sido clasificadas en tres tipos: no amenazantes de la extremidad, amenazantes de la extremidad y amenazantes de la vida(280, 281).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) propone la clasificación de las IPDs en función de su severidad como infecciones leves, moderadas y severas(282), clasificación que ha sido posteriormente validada(283). Recientemente la IDSA desarrolla una nueva guía para el diagnóstico y tratamiento de las IPDs, y el Grupo Internacional de Trabajo de pie diabético (IWGDF) incorpora la infección en el sistema de clasificación PEDIS (Perfusion, Extent/size, Depth, Infection, Sensation)(Tabla 5)(273, 276).

	IDSA	PEDIS Grado (IWGDF)
Úlcera sin pus o algún signo clínico de inflamación	Sin infección	1
≥2 signos clínicos inflamatorios (pus o eritema, dolor, inflamación o induración); celulitis o eritema con extensión ≤ 2 cm alrededor de la úlcera, y la infección se limita a la piel o al tejido celular subcutáneo, sin complicaciones locales o alteración sistémica	Leve	2
Infección en pacientes metabólicamente estables pero con ≥ 1 de los siguientes signos: extensión de la celulitis ≤ 2 cm, linfangitis, afectación bajo la fascia, abscesos en tejidos profundos, gangrena, afectación de músculo, tendón, articulación o hueso	Moderada	3
Infección en pacientes con toxicidad sistémica e inestabilidad metabólica (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos , leucocitosis, acidosis, hiperglicemia, o azotemia)	Severa	4

Tabla 5. Clasificación de las Infecciones de pie diabético en función de su severidad(273, 276)

Una clasificación alternativa no validada divide las IPDs en infecciones de tejido blando e infecciones de hueso. Las infecciones de tejido blando se clasifican en celulitis, abscesos, tenosinovitis e infecciones necrotizantes de tejido blando (celulitis necrotizante, fascitis necrotizante y mionecrosis)(Tabla 6)(276, 284, 285).

	Celulitis
	Abscesos (subepidérmicos, subcutáneos, tejidos profundos)
Infecciones de tejido blando	Tenosinovitis
	Infecciones necrotizantes de tejido blando (celulitis necrotizante, fascitis necrotizante, tenosinovitis necrotizante, mionecrosis)
Infecciones articulares	Artritis séptica
Infecciones de hueso	Osteitis
	Osteomielitis

Tabla 6. Clasificación clínico-patológica de las infecciones de pie diabético(276, 284, 285)

1.2.7.2. Diagnóstico de las infecciones de pie diabético (IPDs)

Una evaluación inicial exhaustiva es fundamental para el manejo adecuado de las infecciones de pie diabético (IPDs)(276). La infección de una úlcera debe diagnosticarse en base a la presencia de secreciones purulentas (pus) o al menos dos de los principales signos clínicos inflamatorios como enrojecimiento, calor, tumefacción, induración, mal olor, edema, linfangitis, linfadenitis regional, crepitación y dolor. La presencia de pus por si sola es suficiente para el diagnóstico de infección(282). La aparición de un tejido de granulación anormal de color rojo oscuro o marrón, que sangra con facilidad, asociado a una evolución tórpida en una úlcera, debe hacer sospechar la presencia de infección(286).

Los signos y síntomas generales como náuseas, mal estar general, fatiga, vómitos, fiebre, escalofríos, hiperglucemias no controladas, leucocitosis, deben hacer sospechar la presencia de una infección severa(287). Sin embargo el 50% de los pacientes diabéticos con infecciones severas no presentan manifestaciones

sistémicas, siendo el único indicador sistémico de infección la hiperglucemia no controlada(287).

Se debe evaluar la profundidad, el tamaño, la cantidad de drenado, la inflamación, el color de la piel, el olor y la extensión de la infección. La úlcera infectada debe ser explorada para valorar la existencia de afectación ósea, articular, tendinosa o la presencia de trayectos fistulosos(4).

La presencia de necrosis en un paciente con pulsos distales presentes, debe considerarse signo clínico de infección que origina una trombosis de pequeñas arterias y arteriolas responsable de la necrosis del área afectada(251, 276).

Para obtener el microorganismo causante de la infección se debe realizar la toma de un cultivo del contenido purulento(288, 289). Se prefieren los cultivos de tejido mediante biopsia, curetaje de la úlcera, o por aspiración frente a los hisopos de algodón aplicados en la superficie de la úlcera, dado que estos últimos son poco fiables(4, 290).

En relación al pus, cuando es más densa y blanca suele estar producida por bacterias Gram (+). Si el drenado es menos denso y con mal olor suele estar relacionado con infecciones mixtas y anaerobios incluyendo infecciones necrotizantes de tejido blando(276).

Las heridas agudas de la piel suelen estar colonizadas por cocos aerobios Gram (+). Los patógenos más frecuentemente aislados son *S.aureus* y los estreptococos β -hemolíticos (especialmente los del grupo B)(282, 291, 292). Muchas de las IPDs leves o moderadas son monomicrobianas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus*(4, 293, 294).

Las heridas crónicas desarrollan una flora microbiana más compleja incluyendo enterococos, anaerobios estrictos, *Pseudomona aeruginosa* y algunos bacilos Gram (-)(294, 295).

En pacientes hospitalizados con UPD es frecuente el desarrollo de infecciones causadas por *S.aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE)(296).

En la tabla 7 se resumen los principales agentes patógenos en la infección del pie diabético(297).

	<i>Staphylococcus aureus</i>
Aerobios grampositivos	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus</i>
	<i>Enterococcus</i>
Aerobios gramnegativos	<i>Proteus sp.</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella sp.</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios grampositivos	<i>Peptostreptococcus sp.</i>
	<i>Clostridium sp.</i>
Anaerobios gramnegativos	<i>Propionibacterium sp.</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	Otras especies de <i>bacteroides</i>
	<i>Fusobacterium sp.</i>

Tabla 7. Principales agentes patógenos en la infección del pie diabético(297)

Se debe tener en cuenta que un retraso en el diagnóstico de la infección en una UPD puede desencadenar consecuencias desastrosas para el paciente como la pérdida de la extremidad y en situaciones extremas la pérdida de la vida.

1.2.7.3. Tratamiento de las infecciones de pie diabético (IPDs)

Las IPDs deben ser tratadas por un equipo multidisciplinar donde se deben incluir diabetólogos, cirujanos vasculares, inmunólogos, podólogos, enfermeros especializados en el tratamiento de las UPD(298). Un equipo especializado en el tratamiento de las manifestaciones agudas del PD puede dar lugar a una reducción de las amputaciones de la extremidad inferior(299-301).

Los resultados del tratamiento de las IPDs varían en función del tipo de infección(279), de la profundidad y del grado de isquemia presente(269, 285, 302-304).

Los pacientes con IPDs leves pueden ser tratados de manera ambulatoria con tratamiento antibiótico oral, un sistema de descargas y tratamientos locales adecuados. Es necesario incluir en las curas un desbridamiento menor, eliminando las zonas de hiperqueratosis, el tejido necrótico, drenando el pus y abriendo posibles trayectos(276, 305).

En un estudio piloto reciente(306) aleatorizado, multicéntrico y prospectivo se documenta que el tratamiento tópico con soluciones superoxidadas responden clínicamente y microbiológicamente en IPDs leves, aunque sin significación estadística con grupos control con levofloxacino oral-solución superoxidada y levofloxacino oral-suero fisiológico.

Las IPDs moderadas presentan problemas a la hora de elegir el tratamiento adecuado debido a su amplia variedad de presentaciones clínicas, por lo que la experiencia del profesional clínico es muy importante para decidir si el paciente es candidato a cirugía(276). El retraso de un desbridamiento quirúrgico puede permitir la progresión de la infección y asociarse a un nivel de amputación mayor(307).

Las infecciones de tejido profundo raramente responden a un tratamiento antimicrobiano sólo y generalmente requieren un procedimiento quirúrgico(276, 308).

Se ha documentado que las cirugías tempranas incluyendo los procesos de revascularización (por cirugía abierta o endovascular) pueden reducir la necesidad de amputación por encima del tobillo(276, 309, 310).

Cuando la infección compromete la vida del paciente (infecciones severas o PEDIS 4) es necesario una intervención quirúrgica inmediata(311). A su vez los abscesos de

tejido profundo y las infecciones necrotizantes de tejido blando también requieren un tratamiento quirúrgico inmediato(279, 284).

Aragón- Sánchez y cols.(303) documentan, en una estudio retrospectivo publicado recientemente con 174 pacientes diabéticos, una tasa de salvamento de la extremidad del 96,5%, en pacientes con infecciones moderadas (amenazantes de la extremidad) y severas (amenazantes de la vida), con al menos un pulso distal presente (pulso pedeo o pulso tibial posterior) tratados quirúrgicamente. En esta serie de casos la presencia de leucocitosis, al ingreso del paciente, fue un predictor de reintervención quirúrgica. Los factores predictores de amputación fueron: una duración de la úlcera menor de 30 días, la presencia de necrosis y el tratamiento antibiótico antes del ingreso.

Fleischer et al.(312) en un estudio retrospectivo en 38 pacientes con IPDs moderadas y severas, observan que la leucocitosis (>11.000 cels/ μ L) temprana tras la instauración del tratamiento definitivo para el proceso infeccioso, es un parámetro predictor de una respuesta clínica desfavorable durante un seguimiento de 90 días.

El tratamiento antibiótico empírico debe realizarse lo antes posible ante la sospecha de una infección moderada y grave hasta la espera del resultado del cultivo. Este tratamiento debe tener cobertura frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) (Tabla 8)(4).

Amenaza de la extremidad	Ampicilina/Sulbactam
	Ticarcilina/Clavulánico
	Piperacilina/Tazobactam
	Ceftazidima/Clindamicina
	Fluorquinolona/Clindamicina
	Vancomicina+Levofloxacin+Metronidazol
	Linezolid
	Imipenem/Cilastatina
	Ertapenem
Tigeciclina	
Amenaza de la vida	Ampicilina/Sulbactam+Aztreonam
	Piperacilina/Tazobactam+Ceftazidima
	Imipenem/Cilastatina
	Fluorquinolona+Vancomicina+Metronidazol
	Ertapenem
	Tigeciclina
No amenaza de la extremidad	Cefalosporinas (Cefalexina,Cefadroxilo)
	Fluorquinolonas (Levofloxacin,Moxifloxacin, Ciprofloxacino)
	Penicilinas (Amoxicilina/Clavulánico, Cloxacilina)
	Trimetoprim/Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)
	Doxiciclina

Tabla 8. Terapia empírica antibiótica en las infecciones de pie diabético(4)

En cuanto a la duración del tratamiento antimicrobiano, para infecciones leves se recomiendan entre 1-2 semanas, para infecciones moderadas entre 2-4 semanas dependiendo de las estructuras afectadas, el desbridamiento realizado y el estado vascular(4).

Hay poca evidencia en cuanto a la vía de administración del antimicrobiano a elegir, aparentemente todas las infecciones severas y algunas moderadas requieren terapia parenteral al menos inicialmente. En muchas infecciones leves y moderadas se pueden utilizar antibióticos orales con amplia biodisponibilidad oral(294, 313).

El tratamiento de los pacientes diabéticos con infección en el pie estaría incompleto si no se toman algunos aspectos terapéuticos imprescindibles como son el control glucémico, la optimización de los niveles de líquidos y electrolitos, la reducción del edema, el tratamiento de la anemia, la descarga de la extremidad afectada, los cuidados locales de la herida, el control de otras enfermedades, el suministro nutricional adecuado, el control médico exhaustivo y la valoración vascular(297). Un estudio del 2011 de Park et al.(314), en ratones diabéticos, sugiere que el uso de suplementos antioxidantes en la dieta como el ácido L-ascórbico (vitamina C), el α -tocoferol (vitamina E) y la N-acetil-L-cisteína (NCA) pueden ejercer un efecto beneficioso en la curación de úlceras de pie diabético, mediante la modulación selectiva de los niveles de glucosa en sangre, del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria.

El manejo adecuado de las IPDs reduce la necesidad y la duración de las hospitalizaciones, disminuyendo la incidencia de amputaciones mayores en la extremidad inferior(294, 315).

1.2.8. Tratamiento de las úlceras de pie diabético (UPD)

El objetivo del tratamiento de las UPD debe ser el cierre de la lesión lo antes posible, disminuyendo las tasas de recurrencia y con ello la probabilidad de amputación de la extremidad en los pacientes diabéticos(316-318).

Desde el punto de vista biológico para la cicatrización de una herida en un tiempo adecuado es necesaria la sucesión de 4 fases (hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación)(319). A lo largo de estas 4 fases deberán actuar de forma organizada y secuencial distintas estirpes celulares (plaquetas, neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y queratinocitos), factores enzimáticos (metaloproteinasas, citokinas y factores de crecimiento) y proteínas de matriz (fibronectina, procolágeno, colágeno tipo III y colágeno tipo I)(247, 320).

Desde el punto de vista terapéutico deben tenerse en cuenta, en el manejo de las UPD, los factores que influyen en la cicatrización y evolución de las mismas, como son las comorbilidades asociadas, el estado vascular, el estilo de vida y los factores psicosociales asociados al paciente, además del manejo de los tejidos, preparación del lecho de la herida y liberación de las presiones con los sistemas de descargas (Tabla 9)(4, 321).

ÁREA	FACTORES
Paciente	Etiología, Comorbilidad, Alergia, Medicación, Situación psicosocial, Concordancia
Herida	Duración, Tamaño, Estado del lecho de la herida, Isquemia, Infección, Localización anatómica, Respuesta al tratamiento.
Prestación de atención	Destreza y conocimiento de los profesionales sanitarios, Sistema de asistencia sanitaria (disponibilidad; coste/reembolso)

Tabla 9. Factores que pueden influir en la capacidad de la cicatrización(321)

1.2.8.1. Comorbilidades en el paciente diabético

Debido a que la diabetes es un síndrome multiorgánico, todas las comorbilidades que influyen en la cicatrización de las heridas deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinar para obtener mejores resultados(322, 323). Las comorbilidades más comúnmente asociadas al paciente diabético son la hiperglucemia, el infarto de miocardio, la disfunción renal, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia(324).

1.2.8.2. Estilo de vida y factores psicosociales

El estilo de vida y los factores psicosociales influyen en la cicatrización de las úlceras. Factores como el tabaco producen un aumento del tiempo de cicatrización asociado a un proceso de vasoconstricción con disminución del flujo sanguíneo capilar(325) . Deben tenerse en cuenta otros factores como el consumo de alcohol, drogas, hábitos dietéticos, malnutrición, obesidad y el sedentarismo. Estados de depresión u otras alteraciones mentales pueden influir en el tratamiento de una úlcera, afectando en aspectos como la adherencia al tratamiento(326). En un estudio reciente Winkley et al.(327) documentan que la depresión duplica el riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos, en un periodo de 5 años desde la aparición de la primera úlcera de pie diabético.

1.2.8.3. Valoración de las úlceras de pie diabético (UPD)

Ante cualquier úlcera se debe realizar una valoración sistemática completa, incluyendo la localización, el tamaño, la profundidad, los bordes, la presencia de signos clínicos inflamatorios, características del exudado, tratamientos anteriores y tiempo de evolución de la lesión(294, 328).

1.2.8.4. Manejo del tejido y preparación del lecho de la úlcera

El concepto de preparación del lecho de la úlcera se basa en proporcionar a la herida las mejores condiciones posibles, libre de restos necróticos controlando la carga bacteriana, para que inicie la cicatrización. Todas las lesiones crónicas por definición están contaminadas, situación que se agrava en el paciente diabético por la alteración de la respuestas quimiotácticas, leucocitarias y linfocitarias (dysbalance en la concentración de linfocitos TCD4 y TCD8) favoreciendo dicho incremento la carga bacteriana de la úlcera(329, 330).

Las úlceras de pie diabético presentan alteraciones en la proliferación de fibroblastos, el equilibrio entre factores de crecimiento y metaloproteinasas (MM) y la remodelación de la matriz extracelular (MEC)(331, 332).

Los 4 componentes en la preparación del lecho de la herida se basan en el algoritmo TIME (Tissue, Infection, Moisture and Edge): control del tejido no viable, control de la inflamación y la infección, control del exudado y estimulación de los bordes epiteliales(333).

1.2.8.4.1. Control del tejido no viable

El desbridamiento del tejido desvitalizado o necrótico es un componente fundamental en el tratamiento de las UPD que no cicatrizan con presencia de tejido inviable(334). Con el desbridamiento se elimina además del tejido necrótico, zonas de hiperqueratosis disminuyendo las presiones. A su vez con el desbridamiento se consigue evaluar el lecho de la herida, la presencia de fistulizaciones, disminuir la carga bacteriana y estimular la producción del tejido sano(4, 335). Existen 5 tipos de desbridamientos (quirúrgico, enzimático, autolítico, mecánico y biológico) de los cuales el desbridamiento quirúrgico es el único que ha mostrado eficacia en ensayos clínicos(336).

El desbridamiento quirúrgico es la piedra angular en el manejo de las UPD, consistente en agudizar una herida crónica hasta su cicatrización(337). Cuando este tipo de desbridamiento no se puede utilizar como en el caso de úlceras con compromiso vascular es necesario utilizar los otros tipos de desbridamientos.

El desbridamiento enzimático consiste en la aplicación tópica de enzimas proteolíticas, siendo la más utilizada la colagenasa. Esta enzima se aísla de la bacteria *Clostridium histolyticum* y tiene especificidad por el colágeno tipo I y II frente a la queratina, tejido graso o fibrina. En su aplicación tópica hay que tener en cuenta que se inactiva con el peróxido de hidrógeno, alcohol, metales pesados incluidos la plata y el mercurio(338).

Con el desbridamiento mecánico, donde se incluyen los sistemas de irrigación a alta presión o la hidroterapia, no se realiza un desbridamiento selectivo. Este tipo de

desbridamiento estaría indicado en estadios iniciales para favorecer la aparición de tejido de granulación(339).

El desbridamiento biológico o terapia larval consiste en la utilización de larvas de la especie *Lucilia sericata* para desbridar tejido necrótico o para úlceras infectadas. Las larvas secretan enzimas proteolíticas que degradan el tejido(340, 341).

1.2.8.4.2. Control del exudado

Aunque desde los años 60 se sabe que un ambiente húmedo acelera la reepitelización, promueve la granulación y los procesos autolíticos en la úlcera(342, 343), es necesario el control del exceso de exudado para preparar correctamente el lecho de la herida. Una correcta gestión del exudado favorece la reducción de sustancias proinflamatorias y microorganismos responsables de la presencia de inflamación o infección en la herida(247, 344) .

1.2.8.4.3. Estimulación de los bordes epiteliales

Acelerar la cicatrización de una UPD es un aspecto fundamental para prevenir complicaciones como la infección o la amputación(332).

Como se ha comentado anteriormente en las UPD existe una disminución de la concentración de factores de crecimiento y un aumento en las concentraciones de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y de serinas proteasas en el exudado de las mismas, hechos que producen un efecto deletéreo en la cicatrización de las lesiones(247, 334, 345).

1.2.8.4.4. Metaloproteinasas de la matriz (MMPs)

En un estudio en el 2002 se desvela el efecto protector de la matriz moduladora de MMPs en la concentración de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento insulínico (IGF-1)(331).

Los apósitos moduladores de proteasas de celulosa oxidada regenerada y colágeno (CRO+C) se unen a las proteasas (metaloproteinasa y elastasa) y las inactivan(346).

Lázaro-Martínez y cols.(332) en el año 2007 en un estudio aleatorizado comparativo de un apósito modulador de proteasas compuesto de celulosa oxidada regenerada y colágeno (CRO+C) frente a tratamientos tradicionales, en 40 pacientes con UPD neuropáticas, obtuvieron una mayor tasa de cicatrización (63% versus 15%, $p<0,03$), y una reducción del tiempo de cicatrización (23,3 versus 40,6, $p<0,01$) utilizando la matriz moduladora de proteasas. Los pacientes que recibieron la CRO+C tuvieron una ventaja hacia la cicatrización en comparación con el grupo con tratamiento estándar (odds ratio [OR]=8,5: $p=0,03$).

La matriz moduladora de proteasas tiene un efecto beneficioso en el manejo de las heridas tras el desbridamiento, incrementando la concentración de factores de crecimiento endógenos del paciente(332, 347).

1.2.8.4.5. Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento desempeñan un papel fundamental en todas las fases de la cicatrización de las heridas, fundamentalmente los factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores estimulantes de colonias de granulocitos (GCFS)(348).

Varios estudios han demostrado la eficacia y efectividad de la utilización de factores de crecimiento exógenos en el tratamiento de las úlceras neuropáticas de pie diabético(332, 349).

Actualmente está aprobado el uso tópico de PDGF tanto por la FDA (Foot and Drug Administration) como por las autoridades Europeas en el tratamiento de UPD de origen neuropático(319, 350).

La administración de factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), cuyo efecto radica en la estimulación de la quimiotaxis y la mitogénesis de neutrófilos, fibroblastos, monocitos y otros componentes celulares, ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de las heridas crónicas(351-353).

La inmunopatía diabética asociada a una deficiencia de la función de los neutrófilos (quimiotaxis, fagocitosis y producción de radicales superóxidos) justifica el uso racional de GCSF en el manejo de UPD infectadas(348, 354).

1.2.8.4.6. Bioingeniería de tejidos

La bioingeniería de tejidos ha mostrado un aumento en la cicatrización completa en UPD(355, 356). Los sustitutos de piel proporcionan un sustrato celular y los componentes moleculares necesarios para acelerar la cicatrización de la herida, estimulando la angiogénesis y la formación de fibroblastos in vivo(4, 356).

Las matrices extracelulares (MEC) , como el Integra[®] , desarrollados inicialmente para el tratamiento de las quemaduras han mostrado resultados positivos en la cicatrización de las heridas crónicas(357).

1.2.8.4.7. Terapia de presión negativa (TPN) o terapia VAC

La terapia de presión negativa (TPN) o terapia VAC (vacuum assisted closure) se asocia como tratamiento coadyuvante en las UPD(358, 359). El tratamiento consiste en aplicar una presión negativa de manera tópica al lecho de las heridas, tanto agudas como crónicas. La manera de aplicar la terapia puede variar, tanto en la periodicidad de los cambios como en el nivel de presión negativa(247). Esta terapia disminuye el edema, el exudado, la carga bacteriana, estimula la neoangiogénesis, incrementa la proliferación celular, promueve la cicatrización en un ambiente húmedo y mejora la

oxigenación como resultado del sellado aplicado(4, 360). Este tipo de terapia se ha aplicado sobre hueso expuesto y tendones, pero no debe utilizarse en presencia de infección franca con supuración, en infecciones de partes blandas no tratadas o en OM no tratadas. Previamente se debe realizar un desbridamiento y una limpieza exhaustiva de la lesión acompañado de un tratamiento sistémico de la misma en base a las recomendaciones de las guías de práctica clínica(294). En un estudio aleatorizado, multicéntrico de Armstrong et al.(361) en el 2005, con la TPN se consiguieron tasas de cicatrización mayores y en menos tiempo, cuando se comparaba con tratamientos en ambiente húmedo convencionales, en pacientes con amputación transmetatarsiana, obteniendo además con la TPN mayor tejido de granulación.

En el tratamiento de la OM en las UPD se ha demostrado que tras el curetaje de la cortical ósea, con exposición de esponjosa, la aplicación de la TPN, consigue la formación de tejido de granulación y cobertura del hueso expuesto de forma precoz(247, 362).

1.2.8.4.8. Terapia de oxígeno hiperbárica (TOH)

La terapia de oxígeno hiperbárica (TOH) ha sido utilizada en el tratamiento del pie diabético desde hace más de 20 años, mostrando utilidad en el tratamiento de UPD con presencia de isquemia capaz de interferir en la cicatrización(363, 364). Esta terapia disminuye las tasas de amputación y aumenta la cicatrización en UPD infectadas. Una limitación clara de la TOH es su coste elevado, por lo que pocos centros especializados en el pie diabético poseen este tratamiento. Aunque este tratamiento puede ser una promesa en el manejo de las UPD, son necesarios estudios costes/beneficios y estudios de evaluación de los efectos secundarios, para su implementación en el protocolo de centros especializados en el pie diabético(365, 366).

1.2.8.4.9. Liberación de las presiones

En un estudio reciente realizado en Singapur(367) analizando la distribución de las presiones plantares en el calzado, en pacientes diabéticos no neuropáticos y pacientes no diabéticos, se observó de forma general un aumento de los picos de máxima presión en la población diabética, aunque sin significación estadística cuando se agrupaba la población en función del sexo, edad, peso e índice de masa corporal (IMC). Sí apareció significación estadística en la integral presión /tiempo entre la población diabética y no diabética en la superficie plantar del pie derecho (309,50±144,17 KPa frente 224,06±141,70 KPa, $p<0.05$) y de la cabeza del primer metatarsiano (198,65±138,27 KPa frente 121,54±135,91 KPa, $p<0.005$).

La utilización de dispositivos para la reducción de las presiones en las UPD es una herramienta clave para el tratamiento(4, 85, 368). Una adecuada descarga reduce la presión y previene los traumas favoreciendo la cicatrización, hecho que es muy importante en los pacientes diabéticos con alteración o ausencia de sensibilidad en la extremidad inferior(369).

Técnicas de ultrasonidos demuestran una relación inversamente proporcional entre los picos de presión plantares y daños en los tejidos en las cabezas metatarsales. El aumento de las presiones plantares está asociado a una disminución del grosor del tejido celular subcutáneo(368).

En función o no de la presencia de úlcera activa se pueden utilizar diversos tipos de materiales u ortesis para conseguir una descarga temporal (fieltros, calzados posquirúrgicos, botas neumáticas, yesos de contacto) o permanentes (ortesis de silicona, plantillas o calzado ortopédico). Con estos dispositivos se logran reducir los microtraumatismos de repetición y los fenómenos de isquemia-reperfusión asociados a la sucesión de periodos de carga/reposo(247, 370).



Figura 5. Fieltros utilizados como dispositivos de descarga temporal, en este caso en una úlcera de pie diabético localizada en la 2ª cabeza metatarsal del pie izquierdo



Figura 6. Calzado posquirúrgico utilizado como dispositivo de descarga temporal en el tratamiento de una úlcera de pie diabético



Figura 7. Ortesis de silicona utilizada como dispositivo de descarga en una úlcera de pie diabético localizada en la articulación interfalángica del Hallux del pie derecho



Figura 8. Calzado ortopédico y plantilla utilizados como sistemas de descarga permanentes

A pesar de los beneficios de las descargas en un estudio EURODIALE reciente se observó que sólo en el 35 % de los pacientes con úlceras plantares neuropáticas se utilizaron yesos de contacto u otra modalidad de descarga. Al inicio del estudio en el 77% de los pacientes con UPD no se utilizaron descargas o éstas fueron inadecuadas(259).

En distintos estudios se ha demostrado que los yesos de contacto reducen el tiempo de cicatrización frente a las botas neumáticas removibles en el tratamiento de UPD(371, 372).

Aragón-Sánchez y col(245) incluyen como base fundamental del tratamiento en pacientes con OM en mediopie, la estabilización del pie infectado mediante yesos de contacto abiertos, además de la extracción del hueso infectado y la antibioterapia guiada por cultivo.

En conclusión el tratamiento de las UPD es complejo y los resultados dependen probablemente de los conocimientos, habilidades, actitudes y disponibilidad de recursos de los profesionales sanitarios involucrados. La calidad de la organización de los cuidados tiene una gran influencia en los resultados. Además, la inclusión de un equipo multidisciplinar está asociado a una disminución de las tasas de amputación total en un 40% y de amputación mayor en un 62%(259, 373).

1.3. Osteomielitis en úlceras de pie diabético

1.3.1. Definición de osteomielitis (OM)

La osteomielitis (OM) es un proceso inflamatorio de naturaleza infecciosa que afecta a la médula ósea y al hueso cortical circundante, constituyendo una de las complicaciones más frecuentes en las UPD, suele producirse por contigüidad como resultado de la penetración en profundidad de una infección contigua de partes blandas y aparece entre el 10-15% de las infecciones leves y casi en el 50% de las infecciones graves(285, 294).

En la OM la primera zona afectada es el periostio (periostitis), pudiendo afectarse la corteza del hueso (osteítis) y si la infección progresa hacia la médula constituye propiamente una OM(276).

1.3.2. Prevalencia de la osteomielitis (OM) en úlceras de pie diabético (UPD)

Se estima que entre el 50-60% de las infecciones de las UPD se deben a infección ósea, y de éstas el 10-30% requieren amputación(374). Según diferentes estudios y autores la prevalencia de OM en UPD varían entre el 20-70.4% en función de la población estudiada, las técnicas utilizadas en el diagnóstico de la OM, y el nivel de especialización del centro en el manejo de las UPD(375-379).

1.3.3. Clasificación de la osteomielitis (OM)

De manera general el principal sistema de clasificación utilizado para la osteomielitis es la clasificación de Waldvogel et al.(380) en base a la patogenia y la localización de la infección distinguiéndose OM hematogena, OM secundaria a un foco de infección y OM secundaria a insuficiencia vascular e infección de pie diabético.

Durante décadas la OM ha sido clasificada como osteomielitis aguda (OMA) y osteomielitis crónica (OMC), dependiendo de la evolución clínica de la infección o de los cambios histopatológicos encontrados(381).

En la OMA la evolución varía entre días y semanas, no existe destrucción ósea y predomina una sintomatología determinada (fiebre, dolor, impotencia funcional, signos locales de inflamación y en algunos casos manifestaciones sistémicas)(382).

La OMC se caracteriza por un proceso infeccioso cuya sintomatología tiene una duración superior a 1-3 meses de evolución, pudiendo llegar en ocasiones a durar años(382) . Se caracteriza por bajo grado de inflamación o estado latente de su clínica (pudiendo aparecer en ocasiones dolor y síntomas sistémicos), presencia de hueso necrótico (secuestros) y trayectos fistulosos(383).

En un estudio reciente Cecilia-Matilla y cols. (384) proponen una clasificación de OM en UPD constituida por 4 tipos histopatológicos bien diferenciados en base a los grupos celulares existentes y los cambios histopatológicos que se producen a nivel del tejido óseo y el tejido celular subcutáneo que se asocian al proceso evolutivo de la infección: tipo 1 u osteomielitis aguda, tipo 2 u osteomielitis crónica, tipo 3 u

osteomielitis crónica agudizada y tipo 4 o fase de fibrosis. La prevalencia de OM de la población del estudio fue del 78% (165 de 211 pacientes) confirmada histopatológicamente. Definieron en su población de estudio los distintos estadios de la OM de la siguiente forma:

- **Tipo 1 u Osteomielitis Aguda (n=36/27,9%):** Caracterizada por la presencia a nivel medular de un infiltrado multifocal constituido por linfocitos, células plasmáticas, polimorfonuclear neutrófilo en el 67,4% de los casos (n=31), acompañados de histiocitos en el 32,6% restante (p=0,000), con un claro predominio del infiltrado polimorfonuclear neutrófilo [(97,8%) p=0,000], donde existe variable proporción de focos de necrosis ósea [(73,9% p=0,000], con signos de remodelación ósea [(52,2% p=0,004] y formación de osteoide [(50% p=0,013]. Además se asocia periostitis [(52,2% p=0,000)] e inflamación de tejido celular subcutáneo [(43,5%) p=0,000], con presencia de infiltrado tipo linfoplasmocitario, observándose en algunos casos fibrosis variable a nivel medular [(47,8%) p=0,000].
- **Tipo 2 u Osteomielitis crónica (n=73/44,2%):** Caracterizada por la presencia a nivel medular de un infiltrado inflamatorio constituido, casi exclusivamente por linfocitos y células plasmáticas [(94,5%) p=0,000], con un claro predominio de infiltrado mononuclear [(98,6 %) p=0,000]. Se observa escasa o nula necrosis ósea [(6,8%) p=0,000], con presencia variable de focos de remodelación ósea [(28,8%) p=0,126] y mononuclear [(98,6 %) p=0,000]. Se observan escasa o nula necrosis ósea [(6,8%) p=0,000], con presencia variable de focos de remodelación ósea [(28,8%) p=0,126] y escasa o nula formación de osteoide [(27,4%) p=0,063], asociada a fibrosis medular [(86,3%) p=0,003], existiendo escasa o nula reacción perióstica [(12,3%) p=0,002] y fibrosis variable asociada al periostio [(28,8%) p=0,001] que se extiende a tejido celular subcutáneo [(19,2%) p=0,001].
- **Tipo 3 u Osteomielitis Crónica Agudizada (n=14 / 8,5%):** Caracterizada por presentar a nivel medular de un infiltrado multifocal constituido por linfocitos, células plasmáticas y focos de polimorfonuclear neutrófilo [(100%) p=0,000], con un infiltrado inflamatorio de predominio de tipo polimorfonuclear [(85,7%) p=0,000]. Se observa necrosis ósea [(92,9%) p=0,000] con remodelación ósea [(71,4%) p=0,003] y formación de osteoide [(71,4%) p=0,003] además de fibrosis a nivel medular [(85,7%) p=0,339]. A nivel de los tejidos blandos

periósticos, se observa leve periostitis [(35,7%) p=0,350] con escasa o nula inflamación a nivel del tejido celular subcutáneo [(21,4%) p=0,369].

- **Tipo 4 o Fase de Fibrosis** (n=32 / 14,2%): Caracterizado por presencia a nivel medular de un leve infiltrado inflamatorio tipo linfocitario (47,5%) ,que en algunos casos va acompañado por escasas células plasmáticas (9,3%), con un claro infiltrado inflamatorio de predominio tipo mononuclear [(100%) p=0,001]. No existe necrosis [(0%) p=0,000], casi nula remodelación ósea [(9,4%) p=0,001] y formación de osteoides [(15,6%) p=0,010], además de una gran presencia de fibrosis medular [(84,4%) p=0,179]. En tejidos blandos periósticos se observan signos de fibrosis tanto a nivel del periostio [(34,4%) p=0,005], como a nivel del tejido celular subcutáneo [(15,6%) p=0,013] con infiltrado inflamatorio linfocitario, que se extiende a tejido celular subcutáneo [(3,1%) p=0,038]. En estadíos avanzados no se observa ningún grupo celular presente (46,8% de los casos), siendo estos sustituidos por una gran fibrosis medular con variable fibrosis a nivel de periostio y tejido celular subcutáneo.

1.3.4. Diagnóstico de la osteomielitis en úlceras de pie diabético

El diagnóstico de la OM aguda y especialmente el de la OM crónica, es difícil, constituyendo un gran desafío para su tratamiento.

El diagnóstico temprano de OM en UPD es fundamentalmente clínico basado en la presencia de signos y síntomas de infección. Sin embargo muchos pacientes diabéticos no manifiestan signos locales típicos aunque presenten una OM subyacente en una UPD aumentando su dificultad diagnóstica(385).

Los parámetros de análisis clínico como la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), la Proteína C Reactiva (PCR) y la leucocitosis son pruebas inespecíficas en el diagnóstico de la OM en UPD(277). Un estudio de Fleischer et al.(386) en el año 2009 sugiere que estrategias que combinan la profundidad de la úlcera con marcadores serológicos inflamatorios resultan ser útiles en la detección de UPD con infección subyacente en el hueso mostrando una sensibilidad del 100% (IC 95%, 89.7-100%) en úlceras con una profundidad mayor de 3 mm o un nivel PCR mayor de 32 mg/dl y en úlceras con una profundidad mayor de 3 mm y tasas de sedimentación eritrocitaria mayor de 60 mm/h.

En la actualidad existe mucha controversia en cuanto a la determinación de pruebas para el diagnóstico de la infección ósea en el pie diabético. Muchos autores coinciden en que el estudio histopatológico, obtenido mediante biopsia percutánea o cirugía, es el estándar de oro en el diagnóstico de OM en UPD(374). Sin embargo su uso no está sistematizado siendo necesario la presencia de personal especializado en la toma de la muestra(378). Además muchos médicos consideran agresivo la obtención del tejido óseo mediante desbridamiento quirúrgico(374).

Otra de las limitaciones del estudio histopatológico del hueso, además de su coste, es la ausencia de estandarización en la definición y clasificación de la OM utilizando esta técnica(387-389).

Meyr et al. (389) en un estudio reciente analizan la variabilidad interobservador entre los resultados de 4 anatomopatólogos en 39 muestras óseas, obteniendo un índice de concordancia de Kappa de 0.31 ($K=0.31$). Los autores consideran que esta técnica muestra una concordancia aceptable pero muy por debajo de la que debe tener una herramienta considerada como estándar de oro en el diagnóstico de la OM. A pesar de que podría seguir siendo un marcador importante en el diagnóstico de la OM, los clínicos cuestionan el uso aislado del estudio histopatológico para tomar decisiones clínicas. Además ponen de manifiesto la importancia de una buena comunicación entre el cirujano y el anatomopatólogo cuando se sospecha de OM en UPD.

Los criterios histopatológicos de OM son: infiltrado de células inflamatorias constituidos fundamentalmente por células linfocitarias, células plasmáticas y neutrófilos con hueso cortical y esponjoso, hueso necrótico, neoformaciones reactivas óseas acompañada de proliferaciones de hueso perióstico prominente(378).

Además del estudio histopatológico ante la sospecha de OM es necesaria una muestra de hueso para realizar un estudio microbiológico(390, 391). Esta prueba según distintos estudios recientes presenta una sensibilidad entre el 81-85.7% y una especificidad que oscila entre el 22-28%(378, 392). Sin embargo la utilidad del estudio microbiológico en el diagnóstico de OM de UPD es limitada(374). Elamurugan et al.(393) en un estudio reciente evaluaron la concordancia entre los resultados obtenidos en cultivos de la superficie en UPD con hisopos y cultivos de hueso mediante biopsia percutánea, obteniendo sólo en el 38.2% de los casos (55 de 134 casos) una similitud entre los patógenos aislados con ambas técnicas. Los autores consideran que los cultivos con hisopo de la superficie de las úlceras en UPD no son

precisos en la identificación de los microorganismos causantes de de la OM subyacente en UPD. O'Callagan(394) en una carta escrita sobre este artículo considera que por los resultados obtenidos parece ser esencial la realización de una biopsia de hueso para el diagnóstico de OM en UPD, sin embargo la mayoría de pacientes de la cohorte de este estudio (57.2%) han recibido terapia antibiótica antes de la realización de la biopsia, dato que considera el autor puede sesgar los resultados.

Entre las pruebas de imagen utilizadas en el diagnóstico de OM en UPD la radiografía simple suele ser la opción inicial(395). Una de las limitaciones de esta prueba es su baja sensibilidad, especialmente en estadios iniciales de la infección dado que en algunos casos los cambios óseos radiográficos no se evidencian hasta transcurridos 10-14 días de evolución de la infección ósea(374, 396, 397). Por otro lado las anomalías óseas detectadas pueden ser causa de la neuropatía presente a menudo en los pacientes diabéticos(374).

Los signos radiográficos compatibles con osteomielitis son: alteración de la cortical, elevación perióstica, afectación medular, osteolisis, secuestros (segmento de hueso necrótico separado de hueso sano por tejido de granulación)(378).

Aunque la radiografía simple de forma aislada presenta una baja sensibilidad en el diagnóstico de OM en UPD (54%)(392), un estudio reciente de Aragón-Sánchez y cols.(379) muestran una sensibilidad del 97%, una especificidad del 92%, un valor predictivo positivo (VPP) del 97% y un valor predictivo negativo (VPN) del 93% en la secuencia diagnóstica de la palpación transulcerosa de hueso y la radiografía simple en el diagnóstico de OM en UPD. Otro estudio reporta que los cambios óseos observados en las radiografías no tienen ningún valor pronóstico cuando se realiza un tratamiento quirúrgico en una osteomielitis de pie diabético, estando más relacionado en el pronóstico el tejido blando afectado(398).

Otra prueba de imagen utilizada en el diagnóstico de OM en UPD es la Resonancia Magnética (RM), esta técnica presenta una sensibilidad que varía entre el 77-100%(399, 400), pero una de sus principales limitaciones es su elevado coste además de no estar disponible de forma general en todos los centros(374).

Los estudios con radioisótopos, la tomografía por emisión de positrones (PET), además de la RM son considerados por la mayoría de los autores más exactos en el

diagnóstico de OM en UPD, pero tardan demasiado en realizar un diagnóstico precoz y no están disponibles de forma general en todos los centros(374).

Otros estudios de medicina nuclear como la gammagrafía ósea con Tecnecio 99 metileno difosfonato ($^{99m}\text{TcMDP}$) y la gammagrafía ósea con leucocitos marcados con Indio 111 (^{111}In) son utilizados en el diagnóstico de OM en UPD(401, 402).

Dinh et al.(392) en un metaanálisis publicado en el año 2008 otorgan para el $^{99m}\text{TcMDP}$ una sensibilidad del 81% (IC 95%, 73%-87%) , una especificidad del 28% (IC 95%, 17%-42%) y para el ^{111}In una sensibilidad del 74%(IC 95%, 68%-80%) y una especificidad del 68%(IC 95%, 57%-78%) en el diagnóstico de OM en UPD.

Hace 16 años Grayson et al.(375) describieron el test del probe-to-bone o la palpación transulcerosa de hueso con un elemento metálico, estéril, de punta roma con el objetivo de encontrar un test sencillo, económico y fiable para el diagnóstico de OM en UPD infectadas. En la exploración de 76 UPD en 75 pacientes utilizaron un elemento metálico, estéril de punta roma de 14.0 cm, 5F. Consideraron un resultado positivo cuando al sondar suavemente la úlcera, se detectó una estructura dura, a menudo arenosa en el fondo de la úlcera, sin la presencia evidente de tejido blando fino que intervenga. Consideraron un resultado negativo del test la incapacidad de palpar hueso en la profundidad de la úlcera. En 46 de los 76 episodios utilizaron para el diagnóstico de OM subyacente el estudio histopatológico de una muestra de hueso. En el resto de los casos utilizaron la radiografía simple y los signos clínicos del hueso afectado valorado directamente por el cirujano en el momento de la intervención quirúrgica. La muestra para el estudio histopatológico fue analizada por un anatomopatólogo ajeno a los resultados del test del PTB.

La OM fue diagnosticada en 50 casos (66%) de los 76 estudiados y se excluyó en 26 casos. En estos 50 casos con OM subyacente se obtuvieron 33 PTB positivos, mientras que en sólo 4 casos de los 26 casos sin OM subyacente el PTB fue positivo.

En este primer análisis los autores describieron para el PTB una sensibilidad del 66%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 56% para una prevalencia de OM en la población de estudio del 66%.

En el año 2006 Shone et al.(376) obtiene para el PTB una sensibilidad del 38%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 53% y un valor predictivo negativo del 85% para una prevalencia de OM en la población de estudio del 20,2%.

Este estudio se realizó explorando 104 úlceras en 81 pacientes. Las exploraciones fueron realizadas por dos podiatras experimentados siguiendo el método descrito por Grayson et al.(375) en el año 1995. El diagnóstico de OM se realizó en base a la presencia de signos clínicos de infección junto con signos radiológicos de OM evidenciados por destrucción del hueso con interrupción de la cortical al inicio o durante las siguientes 8 semanas de seguimiento. En caso necesario realizaron resonancia magnética o análisis microbiológico de una muestra de tejido profundo.

Shone et al. justifican el resultado del valor predictivo positivo obtenido (54%) frente al 89% obtenido en el estudio original de Grayson a que la prevalencia OM de su población de estudio fue casi un tercio menor que la del estudio original (20.2% frente a 66%).

Posteriormente en el año 2007 Lavery et al.(377) obtuvieron para el PTB una sensibilidad del 87%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 57% y un valor predictivo negativo del 98% para una prevalencia de OM de la población de estudio del 12%. El estudio se realizó en 247 UPD de las que 151 desarrollaron 199 infecciones de pie diabético. El diagnóstico definitivo de OM subyacente se realizó en base a cultivos microbiológicos del hueso afectado, un resultado del cultivo positivo se consideró presencia de OM subyacente. La palpación transulcerosa de hueso se realizó por uno de dos podiatras experimentados.

Este estudio confirma la importancia de la prevalencia de OM de la población estudiada en los resultados de esta prueba en el diagnóstico de OM(403). Los autores asumen un valor predictivo positivo más bajo que el estudio original debido a la menor prevalencia de OM de la población estudiada (12% de las úlceras estudiadas y 20% de las úlceras con infección). Lavery et al. aceptan en sus limitaciones el no contemplar la variabilidad interobservador en los dos podiatras experimentados que realizan el PTB.

En el año 2010 en un estudio realizado en la Universidad Complutense de Madrid(378) se obtuvo para el PTB una sensibilidad del 98%, una especificidad del 78%, un valor predictivo positivo del 95%, un valor predictivo negativo del 91% para una prevalencia de OM de la población de estudio de 79,5%. El estudio se realizó en 132 UPD con sospecha clínica de OM de 210 UPD examinadas. El diagnóstico definitivo de OM se realizó en base al estudio histopatológico de una muestra de hueso con sospecha clínica de OM. La sospecha clínica de OM se estableció en base al examen clínico,

cultivo de tejido blando, la prueba del PTB y la radiografía simple. El PTB se realizó por el mismo clínico experimentado.

En un estudio más reciente Aragón-Sánchez y cols.(379) documentan para el PTB una sensibilidad del 95%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 97%, un valor predictivo negativo del 83%, pero además estudian la asociación de la radiografía simple y el PTB en el diagnóstico de OM en las UPD obteniendo para dicha asociación una sensibilidad del 97%, una especificidad del 92%, un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 93% para una prevalencia de OM de la población de estudio del 72,4%. El estudio se realizó en 338 pacientes con 356 episodios de IPDs en pacientes hospitalizados. En todos los pacientes en la exploración inicial se realizó el PTB por un mismo clínico experimentado y seguidamente se realizó una radiografía simple del pie afectado. A todos los pacientes con PTB positivo o signos radiográficos de OM se les sometió a una cirugía adecuada donde se incluyó la toma de un segmento óseo afectado para su estudio histopatológico. El resultado histopatológico fue concluyente para el diagnóstico definitivo de OM subyacente.

Aragón-Sánchez y cols. en este estudio obtiene valores similares a los obtenidos en el estudio de la UCM, otorgando especial importancia y fiabilidad a los resultados obtenidos en la secuencia diagnóstica del PTB y la radiografía simple en unidades especializadas donde la prevalencia de OM es elevada.

En la tabla 10 se resumen los resultados de los distintos estudios de validación del PTB.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	LR (+)	LR (-)	Prevalencia OM
Grayson et al.,1995(375)	66	85	89	56	4.40	0.15	66
Shone et al.,2006(376)	38	91	56	85	4.22	0.68	20.2
Lavery et al.,2007(377)	87	91	57	98	6.59	0.14	20
Morales-Lozano y cols.,2010(378)	98.10	77.78	94.5	91.30	4.45	0.02	79.5
Aragón-Sánchez y cols.,2011(379)	95 97*	93 92*	97 97*	83 93*	14.34 12.84*	0.06 0.02*	72.4 72.4

Tabla 10. Comparativa del PTB en distintos estudios. *Combinación del PTB y la radiografía simple.

En resumen una combinación de la información diagnóstica de los hallazgos clínicos, pruebas de imágenes, datos de laboratorio y cultivos microbiológicos podrían ser más fiables en el diagnóstico de OM en UPD(389).

1.3.5. Tratamiento de la osteomielitis en úlceras de pie diabético

Una vez que el diagnóstico de OM está claro surge un dilema terapéutico en cuanto a su abordaje médico o quirúrgico(276, 294, 391). Autores como Lázaro-Martínez y cols.(374) consideran que el mejor tratamiento para la infección ósea es el

desbridamiento quirúrgico de la porción de hueso afectado, independientemente del tratamiento antibiótico que se instaure.

Se ha documentado en diferentes estudios que las cirugías tempranas incluyendo los procesos de revascularización pueden reducir la necesidad de amputación por encima del tobillo(276, 309, 404). El retraso en un desbridamiento quirúrgico en pacientes con OM en UPD puede permitir la progresión de la infección y asociarse a un nivel de amputación mayor(307).

Los resultados de la cirugía de la OM subyacente en UPD dependerán de la habilidad y experiencia del cirujano(405). El abordaje de los problemas agudos del pie diabético, por un equipo especializado, puede dar lugar a una disminución en las amputaciones en la extremidad inferior(276, 406).

Varias guías internacionales sugieren que si la porción de hueso ha sido completamente reseca, la infección se puede tratar como una infección de tejido blando, recomendándose entre 2-4 semanas de terapia antimicrobiana. Sin embargo si existe hueso residual presente en la úlcera, se requieren entre 4-8 semanas de tratamiento antibiótico guiado por antibiograma. En ambos casos se recomienda la vía de administración parenteral seguida de la administración oral(4, 292, 407).

Goswani et al.(408) muestran en una serie de casos de OM de pie diabético, tratadas con ertapenem empírico durante una media de 6 semanas, una tasa de curación del 50% en un año. Una de las ventajas de esta carbapenema es que no inhibe el metabolismo del citocromo P-450, por lo que genera menos interacciones con otros fármacos, además de presentar una vida media larga pudiendo administrarse una vez al día. El ertapenem tiene un efecto similar a la asociación piperacilina/tazobactam pero uno de sus inconvenientes es su inactividad frente a bacterias como: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*(408, 409).

Kowalski et al.(410) en un estudio reciente sugieren que la presencia de una OM residual después de una resección quirúrgica como tratamiento de la OM en UPD, aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento, aunque se sigan las terapias antimicrobianas más intensas recomendadas por las guías en estos casos. El autor es partidario de incluir en el tratamiento un desbridamiento adicional en caso de OM residual, además de la valoración de la vía de administración y duración del tratamiento antibiótico.

Según Aragón-Sánchez y cols.(284, 285) la infección persistente después de una cirugía de OM en UPD requiere una nueva cirugía, siendo siempre necesaria cuando existe una destrucción de tejido blando severa. El mismo autor en un caso clínico publicado recientemente pone de manifiesto que la amputación mayor en pacientes con infección de pie diabético se puede evitar con un diagnóstico adecuado del tipo de infección y un abordaje por una unidad especializada(406) y muestra en una serie de casos de OM en UPD, tratadas quirúrgicamente, tasas de recurrencia, reulceración y nuevos episodios de OM del 4,6%(3/65), 43%(28/65) y 17%(11/65) respectivamente(411).

Faglia et al.(412) documentan una mayor severidad de los abscesos de tejido blando en pie diabético en comparación con la OM crónica, presentando los primeros mayores tasas de amputación mayor y niveles de amputación menor más proximales.

1.4. Variabilidad diagnóstica en el manejo de la osteomielitis (OM) en úlceras de pie diabético (UPD)

Una importante fuente de error de medición dentro de una prueba diagnóstica es producto de la variabilidad interobservador e intraobservador, cuya magnitud es posible de estimar a través de los llamados estudios de concordancia. La falta de concordancia entre profesionales con la misma o distinta experiencia, pueden conducir a planteamientos diagnósticos distintos y terapias que probablemente en ocasiones sean inadecuadas, otorgando importancia clínica a este tipo de estudios.

La concordancia es el cociente entre el sumatorio de las observaciones concordantes y el total de las observaciones, pero una de las desventajas de esta medida es el sobreestimar el grado de concordancia atribuible al azar(413). En 1960 Cohen (414) introduce el coeficiente de Kappa incorporando en su fórmula una corrección que excluye la concordancia atribuible al azar permitiendo por tanto una estimación más precisa. El coeficiente de Kappa puede tomar valores entre -1 y +1, cuanto más cercano es el valor a +1, mayor es el grado de concordancia entre los observadores, a su vez, cuanto más cercano al -1, mayor es el grado de discordancia entre los observadores. Cuando el coeficiente de Kappa toma el valor de 0 se refleja que la concordancia observada es precisamente la que se espera a causa exclusivamente del azar(413). Landis y Koch(415) proponen en 1977 una escala para expresar cualitativamente la fuerza de concordancia (Tabla 11).

Coefficiente Kappa	Fuerza de concordancia
0,00	Sin acuerdo
0,01-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Baja
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1	Muy buena

Tabla 11. Valoración del coeficiente de Kappa según Landis y Koch(415)

Posteriormente Fleiss(416) propone una escala simplificada en tres niveles (≤0.40: pobre, 0.40-0.75 de moderado a bueno, y ≥0.75 muy bueno) para la interpretación del índice de concordancia de Kappa, también aceptada en la actualidad.

En términos conceptuales la fórmula del coeficiente de Kappa puede expresarse de la siguiente forma(413):

$$K = \frac{[(\xi \text{ concordancias observadas}) - (\xi \text{ concordancias atribuibles al azar})]}{[(\text{total de las observaciones}) - (\xi \text{ concordancias atribuibles al azar})]}$$

Es muy importante conocer que el índice de concordancia de Kappa no aporta información alguna sobre la cualidad de la medición realizada por los observadores, únicamente estima la magnitud de la concordancia entre ambos, para estos casos siempre que se posea un buen criterio de referencia (estándar de oro o “gold estándar”) es preferible usar la sensibilidad y la especificidad para valorar la validez de una medida.

Una de las técnicas utilizadas en el diagnóstico de OM en UPD es la palpación transulcerosa de hueso con estilete romo o Probe-to-bone (PTB) descrita en 1995 por Grayson et al.(375). En todos los estudios de validación posteriores incluidos el original, el PTB fue realizado por uno o dos clínicos experimentados(376-379). Lavery

et al.(377) en su estudio en el año 2007 del PTB añade en sus limitaciones el no contemplar la variabilidad interobservador de los dos clínicos experimentados que realizaron el test del PTB.

En un reciente estudio realizado en la UCM, García-Morales y cols.(417) analizan en 75 pacientes con UPD con sospecha clínica de OM, la variabilidad interobservador del PTB en función de la experiencia de tres clínicos categorizados como experimentados (1), medianamente experimentados (2) y sin experiencia (3) en el manejo de UPD. En la siguiente tabla se expresan los índices de Kappa (K) obtenidos para los distintos observadores.

	Índice de Kappa	P valor
Explorador 1 y 2	0,593	< 0,001
Explorador 2 y 3	0,530	<0,001
Explorador 1 y 3	0,397	<0,001

Tabla12. Índice de concordancia de Kappa entre los resultados de los tres exploradores(417)

Como se comenta en el estudio existe variabilidad interobservador en el resultado del test en función de la experiencia del clínico, estadísticamente significativa. El explorador 1 (experimentado) obtiene un valor de Kappa con el explorador 2 (medianamente experimentado) similar al que se observa en este último con el explorador 3 (sin experiencia).

Si se extrapolan estos resultados a la escala de Landis y Koch(415) el explorador 1 y 2 (experimentado y medianamente experimentado) tendrían una fuerza de concordancia moderada (0.41-0.60). La misma fuerza de concordancia presenta en el estudio el explorador 2 y 3 (medianamente experimentado y sin experiencia). Sin embargo la fuerza de concordancia entre el explorador 1 y 3 (experimentado y sin experiencia) es menor, considerándose una fuerza de concordancia aceptable (0.21-0.40).

Como se refiere en el artículo, va a existir una variabilidad interobservador en el resultado del test en función de la experiencia del clínico. Los autores del estudio ponen de manifiesto que la formación y las habilidades del profesional que atiende a pacientes con pie diabético puede influir en el diagnóstico clínico de la osteomielitis,

encontrándose ante una prueba operador-dependiente. Por ello es importante establecer planes de formación para que no exista una discriminación en el diagnóstico de la infección más frecuente del pie diabético, que además de las complicaciones asociadas que conlleva eleva significativamente el coste de tratamiento que suponen estos pacientes.

Otro estudio reciente de variabilidad interobservador en el diagnóstico de OM en UPD es el de Meyer et al.(389) donde analizan la variabilidad interobservador en el diagnóstico histopatológico de OM en UPD, entre los resultados de 4 anatomopatólogos (con certificados que rutinariamente diagnostican OM) en 39 muestras óseas, obteniendo un índice de concordancia de Kappa de 0.31 ($K=0.31$). Los autores consideran que esta técnica muestra una concordancia aceptable pero muy por debajo de la que debe tener una herramienta considerada como estándar de oro en el diagnóstico de la OM.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Hasta el momento existen numerosos estudios de validación diagnóstica de pruebas o tests utilizados en el diagnóstico de osteomielitis en úlceras de pie diabético. Todos estos estudios presentan como limitación el no contemplar la variabilidad interobservador o intraobservador de los clínicos que realizan la prueba. Además en todos los estudios las pruebas son realizadas por clínicos experimentados.

Un reciente estudio de la variabilidad interobservador de la palpación transulcerosa de hueso o Probe-to-bone (PTB) en úlceras de pie diabético (UPD) con sospecha clínica de osteomielitis (OM) pone de manifiesto que el test es una prueba operador dependiente en función de la experiencia del clínico.

En otro reciente estudio se ha documentado que la secuencia diagnóstica del PTB y la radiografía simple en el diagnóstico de OM muestran una sensibilidad y especificidad muy altas. En la presente tesis doctoral se pretende ampliar la muestra en el estudio existente de variabilidad interobservador del PTB en función de la experiencia del clínico que realiza la prueba y realizar la variabilidad interobservador e intraobservador de la radiografía simple por grupos de clínicos con la misma experiencia y con grupos de clínicos con distinta experiencia. Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio de variabilidad diagnóstica similar donde además de la variabilidad interobservador se contemple la variabilidad intraobservador en una prueba diagnóstica rutinaria en el abordaje de la OM en pie diabético.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La interpretación de la exploración transulcerosa de hueso “Probe- to- bone” y de la radiografía simple, en el diagnóstico de la osteomielitis del pie diabético, dependen de la experiencia clínica del profesional

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

- 4.1. Analizar la reproductibilidad interobservador o variabilidad diagnóstica de la exploración transulcerosa de hueso, dependiendo del entrenamiento del profesional que la realiza, en pacientes diabéticos ulcerados con sospecha clínica de osteomielitis.
- 4.2. Analizar la reproductibilidad interobservador de la radiografía simple, dependiendo del entrenamiento del profesional que la interpreta, en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, en pacientes diabéticos ulcerados con sospecha clínica de osteomielitis.
- 4.3. Analizar la reproductibilidad intraobservador de la radiografía simple, dependiendo del entrenamiento del profesional que la interpreta, en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, en pacientes diabéticos ulcerados con sospecha clínica de osteomielitis.
- 4.4. Definir si la localización de la úlcera influye en la variabilidad diagnóstica de la palpación transulcerosa de hueso, realizada por profesionales con distinto nivel de experiencia, en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, en pacientes diabéticos ulcerados con sospecha clínica de osteomielitis.
- 4.5. Definir si la localización de la úlcera influye en la variabilidad diagnóstica de la radiografía simple, interpretada por profesionales con distinto nivel de experiencia, en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, en pacientes diabéticos ulcerados con sospecha clínica de osteomielitis.

MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Descripción del estudio

Se realiza un estudio observacional analítico prospectivo, durante un periodo comprendido entre Octubre del 2009 y Julio del 2011, en pacientes que acudieron a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

5.2. Población del estudio

Se reclutaron 123 pacientes con úlceras de pie diabético, con sospecha clínica de osteomielitis, que acudieron a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

5.2.1 Criterios de inclusión

5.2.1.1. Pacientes mayores de edad, de ambos sexos.

5.2.1.2. Pacientes con Diabetes mellitus, tipo 1 y 2 según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)(8).

5.2.1.3. Pacientes con presencia de úlcera en el pie, inframaleolares y con sospecha clínica de osteomielitis.

5.2.1.4. Pacientes que aceptan participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

5.2.2. Criterios de exclusión

5.2.1.1. Pacientes sometidos a intervención quirúrgica en los 3 meses precedentes.

5.2.1.2. Pacientes con ausencia de neuropatía y con signos isquémicos [pulsos distales ausentes, Índice Tobillo Brazo (ITB) menor de 0.9 y presión transcutánea de oxígeno (T_{cp}O₂) menor de 30 mmHg] en los que la realización de la palpación transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” es muy dolorosa.

5.2.1.3. Pacientes con úlceras de pie diabético con presencia de exposición ósea.

5.2.1.4. Pacientes con úlceras de pie diabético y osteoneuroartropatía diabética de Charcot.

5.2.1.5. Pacientes con las capacidades cognitivo mentales alteradas.

5.3. Aspectos éticos y consentimiento informado

El registro de datos se inició el día de la primera consulta, explicando previamente al paciente todo el procedimiento establecido en la metodología del proyecto y firmando el consentimiento informado que asegura salvaguardar siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos (Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, del 13 de diciembre) y someter todos los datos a la legislación reguladora por la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, del 13 de diciembre y la ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (Anexo I)

5.3.1. Variables recogidas en el estudio

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

- ❖ **Datos generales** (responsable, fecha, nombre y apellidos del paciente, número de historia , iniciales del nombre, fecha de nacimiento, sexo, peso, talla, índice de masa corporal).
- ❖ **Antecedentes Médicos personales** (tipo de Diabetes mellitus, años de evolución, glucemia media, hemoglobina glicosilada, otras enfermedades y comorbilidades, medicación habitual, medicación antibiótica).
- ❖ **Datos y características de la úlcera** (localización, tiempo de evolución en semanas, fondo, bordes, características del exudado, presencia de trayectos, signos de infección, otras características de la lesión a destacar).
- ❖ **Datos de la exploración vascular y neurológica:** los pacientes además fueron sometidos a un screening vascular y neurológico según el protocolo de la unidad basado en protocolos diagnósticos de estas complicaciones definidos en las guías internacionales(418, 419), (palpación de pulso tibial posterior y pedeo, Índice Tobillo Brazo, presión transcutánea de oxígeno, monofilamento de Semmes Weinstein 5.07 10 grs. y Neurotensiómetro de Horwell).
- ❖ **Clasificación de Wagner y Texas.**
- ❖ Datos de los resultados de la palpación transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” en función de la experiencia del clínico.
- ❖ Datos de los resultados de la radiografía simple por grupos de experiencia (grupo A, grupo B y grupo intraobservador).

5.4. Exploración neurológica

La valoración neurológica la realizamos mediante la exploración de la sensibilidad superficial protectora y la sensibilidad profunda vibratoria.

5.4.1. Exploración de la sensibilidad superficial protectora

Para la valoración de la sensibilidad superficial utilizamos el Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g (Figura 9)(85, 138-141) (Novalab Ibérica S.A.L, Alcalá de Henares, Madrid, España) explorando sobre 10 puntos anatómicos del pie, 9 en la planta y 1 en el dorso (pulpejo de los dedos 1º, 3º y 5º, cabezas metatarsales 1ª, 3ª y 5ª, arco interno y arco externo del pie, talón y a nivel dorsal entre el primer y segundo metatarsiano) (Figuras 10 y 11). El Monofilamento se testó previamente en la mano del paciente para su familiarización con la sensación a percibir en el pie.

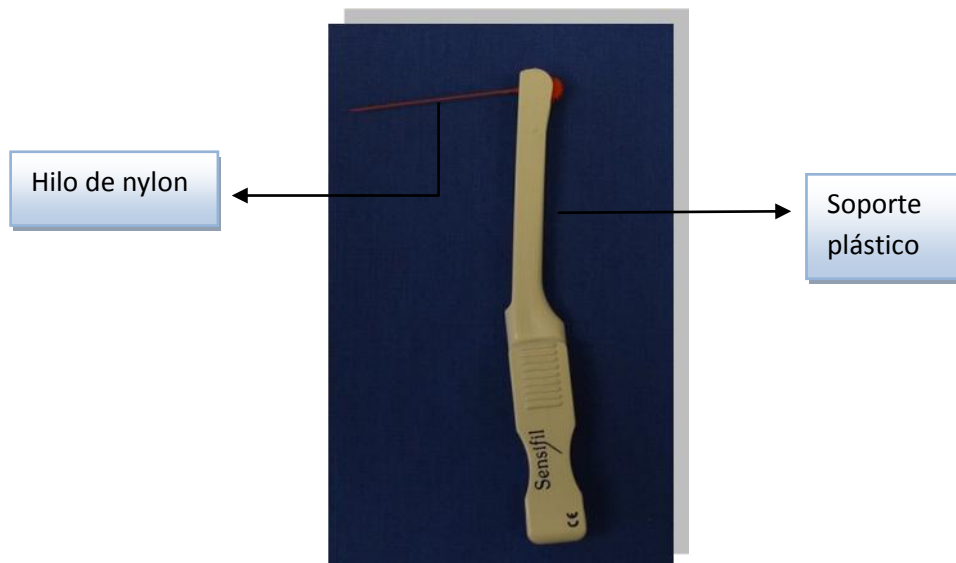


Figura 9. Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g



Figuras 10 y 11. Zonas anatómicas exploradas para la valoración de la sensibilidad superficial en el pie

El Monofilamento se testó en cada una de las zonas anatómicas descritas realizando un bucle con la parte de nylon del Monofilamento y manteniendo al paciente con los ojos cerrados (Figura 12).



Figura 12. Exploración con el Monofilamento sobre el pulpejo del Hallux

Definimos afectación de la sensibilidad superficial protectora la ausencia de percepción en 4 de los 10 puntos explorados con el test(420).

5.4.2. Exploración de la sensibilidad profunda

La valoración de la sensibilidad profunda la realizamos utilizando el Biotensiómetro o Neurotensiómetro Horwell (Novalab Ibérica S.A.L, Alcalá de Henares, Madrid, España) (Figura 13)(150-152), colocándolo sobre las prominencias óseas del maléolo interno y externo, primera y quinta cabeza metatarsal e interfalángica del hallux. Definimos como valores normales de la exploración aquellos situados por debajo de 25 voltios, considerando afectación de la sensibilidad vibratoria, cuando el paciente no presentó sensibilidad en el hallux (Figura 14)(421).



Figura 13. Neurotensiómetro Horwell utilizado para la valoración de la sensibilidad profunda o vibratoria



Figura 14. Valoración de la sensibilidad profunda en el Hallux con el neurotensiómetro Horwell

Categorizamos como pacientes neuropáticos aquellos que presentaron afectación de la sensibilidad con el monofilamento y el neurotensiómetro.

5.5. Exploración vascular

La exploración vascular se realizó mediante la palpación de pulsos pedio y tibial posterior y la utilización de técnicas instrumentalizadas no invasivas como el índice tobillo-brazo (ITB)(73) y la presión transcutánea de oxígeno (T_{cp}O₂)(77, 78) .

5.5.1. Palpación de pulsos en el pie

5.5.1.1. Palpación del pulso pedeo

La palpación de pulsos se realizó con tres dedos de la mano, localizando el pulso pedeo en el dorso del pie a nivel del primer espacio, de forma paralela al tendón extensor del Hallux (Figura 15).



Figura 15. Palpación del pulso pedeo

5.5.1.2. Palpación del pulso tibial posterior

La palpación de pulso tibial posterior se realizó con tres dedos localizando la arteria tibial posterior por debajo del maléolo interno (Figura 16).

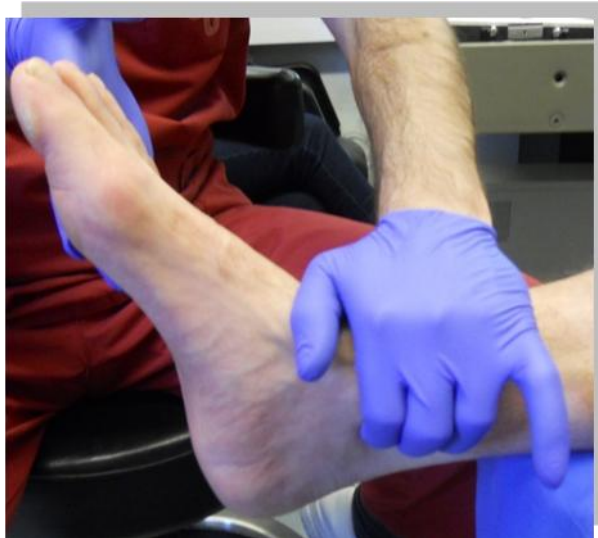


Figura 16. Palpación del pulso tibial posterior

La interpretación de los pulsos en la exploración vascular fue positiva (+) cuando se palpó el pulso y negativa (-) en cualquier otro hallazgo.

5.5.2. Índice Tobillo Brazo (ITB)

Para la realización del ITB utilizamos un Doppler portátil con el que medimos la presión arterial en el pie (arteria pedia y tibial posterior) y la presión arterial en el brazo (arteria braquial o radial) (Figura 17).



Figura 17. Medida de la presión arterial en la arteria radial mediante doppler portátil para el cálculo del Índice Tobillo Brazo (ITB)

Para realizar la toma de la presión de la arteria pedia o de la arteria tibial posterior colocamos el manguito por encima del tobillo (aproximadamente 10 cm. proximal a la articulación tibio-peronea-astragalina) (Figura 18).



Figura 18. Medida de la presión arterial en la arteria pedia mediante doppler portátil para el cálculo del Índice Tobillo Brazo (ITB)

Utilizamos el valor más alto de la presión arterial obtenido en la arteria pedia o en la arteria tibial posterior y lo dividimos entre el valor obtenido de la presión arterial sistólica de cualquiera de las arteria braquial o radial.

Consideramos pacientes con un valor de ITB menor de 0,9 como portadores de isquemia, pacientes con valores de ITB entre 0,9 y 1,4 como normales, y pacientes con valores de ITB por encima de 1,4 como portadores de calcificación arterial, según los criterios del Consenso Internacional para el manejo de la Enfermedad Vascul Periférica (TASCII)(74).

5.5.3 Presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂)

La medida de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) se realizó utilizando un monitor transcutáneo (TCM4, Radiometer Medical, Brønshøj, Dinamarca), colocando un electrodo en la zona dorsal del pie previa calibración y esperando diez minutos hasta el resultado de la presión, medida en milímetros de mercurio (mmHg) (Figuras 19 y 20).

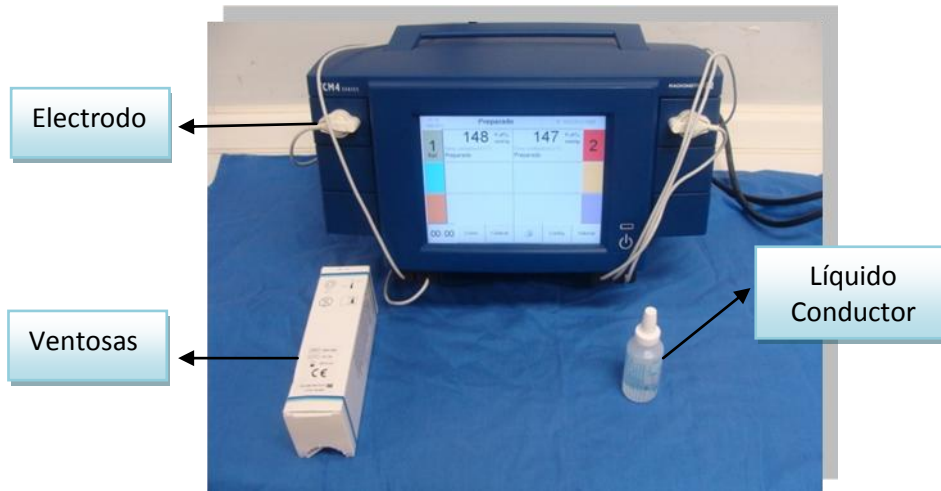


Figura 19. Monitor para la medida de la presión transcutánea de oxígeno



Figura 20. Medida de la presión transcutánea de oxígeno mediante la colocación de un electrodo en el dorso del pie

Pacientes con presiones superiores a 30 mmHg, medidas en el dorso del pie, fueron considerados normales, mientras que pacientes con presiones inferiores a 30 mmHg fueron considerados como portadores de isquemia, según los criterios del Consenso Internacional para el manejo de la Enfermedad Vascul ar Periférica (TASCII)(74).

A continuación se resumen los criterios considerados en nuestro estudio para categorizar a una paciente como portador de isquemia en los miembros inferiores:

- ❖ **Pulsos distales ausentes**
- ❖ **ITB < 0.9**
- ❖ **TcpO₂ < 30 mmHg**

5.6. Sistema de clasificación de las úlceras de pie diabético

Para la clasificación de las úlceras utilizamos la clasificación de la Universidad de Texas(269) y categorizamos las úlceras de pie diabético en neuropáticas y neuroisquémicas, definiendo úlcera neuropática como la que estuvo presente en pacientes con afectación del monofilamento y el biotensiómetro pero sin signos de isquemia en el pie y que generalmente aparecen en zonas de presión o roce y/o que coincide con una zona de deformidad del pie (Figura 21).



Figura 21. Úlcera neuropática en paciente con afectación del Monofilamento y el Neurotensiómetro bajo primera cabeza metatarsal

Definimos úlcera neuroisquémica como aquella úlcera que asocia un componente isquémico y neuropático a la vez (Figura 22).



Figura 22. Úlcera neuroisquémica en pulpejo del 4º dedo, en paciente con Monofilamento y Neurotensiómetro afectados, y pulsos distales ausentes

5.7. Localización de las úlceras de pie diabético

Las localizaciones de las úlceras se agruparon en:

- ❖ Hallux (falange distal y proximal del 1º dedo)
- ❖ Primer metatarsiano
- ❖ Metatarsianos centrales (2º, 3º y 4º)
- ❖ Quinto metatarsiano
- ❖ Dedos menores (falange distal, media y proximal del 2º, 3º, 4º y 5º dedo)
- ❖ Mediopié (para una úlcera localizada en escafoides)
- ❖ Retropié (para úlceras localizadas en el calcáneo)

5.8. Definición de sospecha clínica de osteomielitis

Se consideró sospecha clínica de osteomielitis cuando se cumplieron al menos uno de los siguientes criterios:

- ❖ Presencia de dos o más signos de inflamación como dolor, rubor, calor, impotencia funcional, olor fétido, linfangitis o crepitación, además de la presencia de supuración e incluso fragmentos óseos (Figura 23)(422).

- ❖ Dedo del pie inflamado, eritematoso con pérdida del contorno normal, también llamado “dedo en salchicha” (Figura 24) (423).
- ❖ Úlceras que no evolucionaron con un tratamiento adecuado y con descarga, durante un periodo de al menos seis semanas(294).



Figura 23. Úlcera de pie diabético con más de dos signos clínicos inflamatorios, rubor, calor, olor fétido además de la presencia de supuración



Figura 24. Segundo dedo en “salchicha”, inflamado, eritematoso con pérdida del contorno normal

5.9. Definición de signos radiológicos de osteomielitis

Se consideraron signos radiográficos compatibles con osteomielitis la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos radiográficos(4):

- ❖ Alteración de la cortical
- ❖ Elevación perióstica
- ❖ Afectación medular
- ❖ Osteolisis
- ❖ Secuestros (segmento de hueso necrótico separado de hueso sano por tejido de granulación)

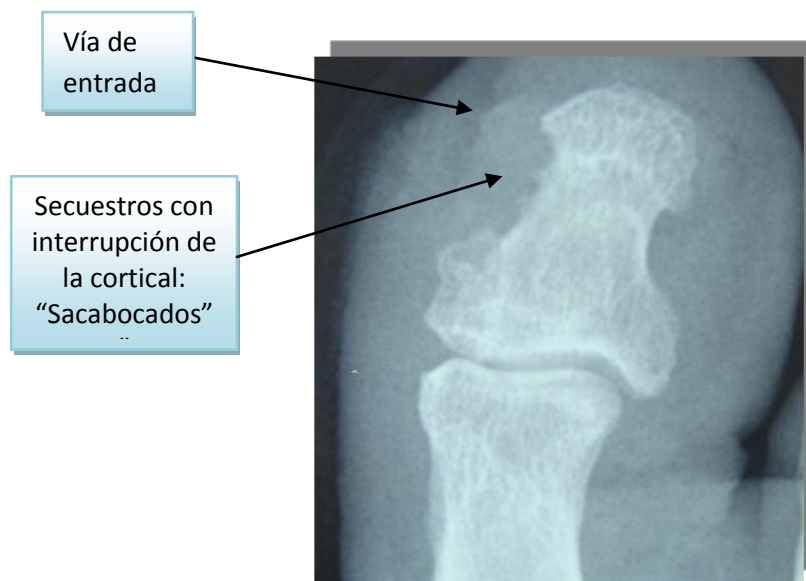


Figura 25. Radiografía dorsoplantar del Hallux donde se observan secuestros con interrupción de la integridad de la cortical del borde medial de la falange distal del Hallux a modo de "sacabocados", en una úlcera de pie diabético localizada en el borde medial de la falange distal del Hallux.

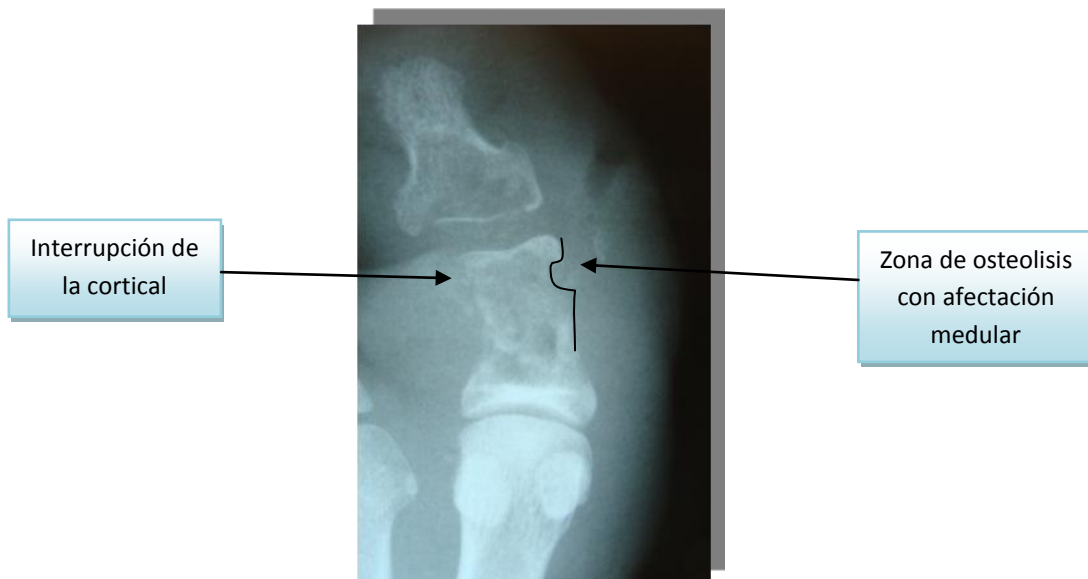


Figura 26. Signos radiográficos de osteomielitis en una úlcera de pie diabético localizada en el borde medial de la articulación interfalángica del Hallux. Se observa interrupción de la cortical de la falange proximal a nivel medial y lateral, con zonas de osteolisis y afectación medular



Figura 27. Signos radiográficos de osteomielitis en una úlcera de pie diabético localizada en borde lateral de la 5ª articulación metatarsofalángica donde se observa una reacción perióstica a nivel de la 5ª cabeza metatarsal

La interpretación radiográfica se consideró positiva (+) con la presencia de al menos un signo radiográfico de OM y negativa (-) la ausencia de signos radiográficos de OM.

5.10. Exploración de las úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis

La exploración transulcerosa o técnica de “Probe-to-bone”, en las úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis, se realizó según la describió hace 16 años Grayson et al.(375) en la validación de esta técnica. Se introdujo una pinza mosquito estéril a través de la úlcera, manteniendo un campo estéril (Figura 28).



Figura 28. Realización de la palpación transulcerosa de hueso o “Probeto-bone” en una úlcera de pie diabético localizada en el dorso del 4º dedo

El resultado de la prueba se consideró positivo si en el sondaje de la úlcera, la pinza alcanzaba una estructura dura o arenosa (hueso) en la base de la úlcera sin la presencia de tejido blando y negativo en cualquier otra circunstancia donde no se encontraron los hallazgos anteriores.

En el protocolo de la exploración transulcerosa se utilizaron los siguientes materiales (Figura 29):

- ❖ Pinzas estériles tipo mosquito de punta recta y roma
- ❖ Guantes estériles
- ❖ Paño quirúrgico estéril
- ❖ Povidona yodada (Betadine®) para la zona perilesional de la úlcera a estudio



Figura 29. Material utilizado en la realización de la palpación transulcerosa de hueso (Probe-to-bone): 1) povidona yodada, 2) guantes estériles 3) pinza mosquito, 4) paño estéril

5.11. Segmentación de la experimentalidad de los clínicos en la realización de la palpación transulcerosa de hueso “Probe-to-bone”

Tres clínicos con diferente nivel de experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético y en la realización de la palpación transulcerosa de hueso “Probe- to- bone”, realizaron la prueba diagnóstica de manera individual, siguiendo el protocolo preestablecido por el equipo investigador y sin conocer el resultado del clínico anterior.

Se consideraron tres niveles de experiencia:

- ❖ **Inexperto:** clínico sin experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético aunque con conocimiento teórico de la prueba diagnóstica.
- ❖ **Medianamente experimentado:** clínico con más de seis meses pero menos de un año de experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético y en la realización de la técnica.
- ❖ **Experimentado:** clínico con más de dos años de experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético y en la realización de la técnica.

La palpación transulcerosa de hueso se realizó por protocolo primero el clínico sin experiencia, seguidamente el clínico medianamente experimentado y por último el clínico experimentado de forma aislada e individual. El resultado de la exploración de cada uno de los clínicos fue registrado confidencialmente por el investigador.

5.12 Segmentación de la experimentalidad de los clínicos en la interpretación de la radiografía simple

Como protocolo de la Unidad de Pie Diabético(424) a todos los pacientes con sospecha clínica de osteomielitis se les realizó una radiografía simple (dorso-plantar, lateral, oblicua-medial, oblicua-lateral o ambas) en función de la localización de la úlcera a estudio.

Estas radiografías fueron interpretadas por dos grupos de profesionales (grupo A y B). Cada grupo se compuso de tres clínicos con distinto nivel de experiencia en la interpretación de esta prueba:

- ❖ **Inexperto:** clínico sin experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético aunque con conocimiento teórico en la interpretación de las pruebas diagnósticas.
- ❖ **Medianamente experimentado:** clínico con más de seis meses pero menos de un año de experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético y en la interpretación de las pruebas diagnósticas.
- ❖ **Experimentado:** clínico con más de dos años de experiencia en el tratamiento de úlceras de pie diabético y en la interpretación de las pruebas diagnósticas.

5.13. Método de secuenciación de las interpretaciones diagnósticas en el estudio: “Probe-to-bone” y radiografía simple

La realización de la prueba del “Probe-to-bone” para los pacientes de estudio se llevó a cabo durante un periodo de seis meses, intervalo de tiempo en el cual se producen rotaciones de residentes en la Unidad de Pie Diabético.

Las radiografías reclutadas (123 radiografías) fueron interpretadas por los dos grupos de clínicos (grupo A y B) de manera aislada e individual, sin conocer las características clínicas de la úlcera ni el resultado de la prueba del “Probe-to-bone”, aportando únicamente como información la localización de la úlcera.

Las radiografías fueron interpretadas por cada uno de los clínicos de cada grupo en 10 series. Cada serie estuvo compuesta por 12 radiografías, excepto la serie número 10 que constó de 15 radiografías. Se estableció un régimen de interpretación de una serie (12 radiografías, 15 radiografías en la serie 10) por clínico y por día.

5.14. Método de secuenciación de la interpretación radiográfica intraobservador

Pasados dos meses las 123 radiografías distribuidas en 12 series fueron interpretadas nuevamente por cada uno de los tres clínicos del grupo A, de forma aislada, sin disponer del nombre del paciente, informándose sobre la localización de la úlcera a interpretar, para observar la variabilidad intraobservador.

El régimen de interpretación fue de una serie (12 radiografías, 15 radiografías en la serie 10) por clínico y por día.

Todos los datos referentes a los resultados de los clínicos fueron recogidos confidencialmente por el investigador.

5.15. Descripción demográfica de la muestra

Se incluyeron en este estudio un total 123 pacientes con úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis.

5.15.1. Distribución de la población de estudio por sexo

En el gráfico 1 se describe la distribución de la muestra por sexo en frecuencia y porcentaje.

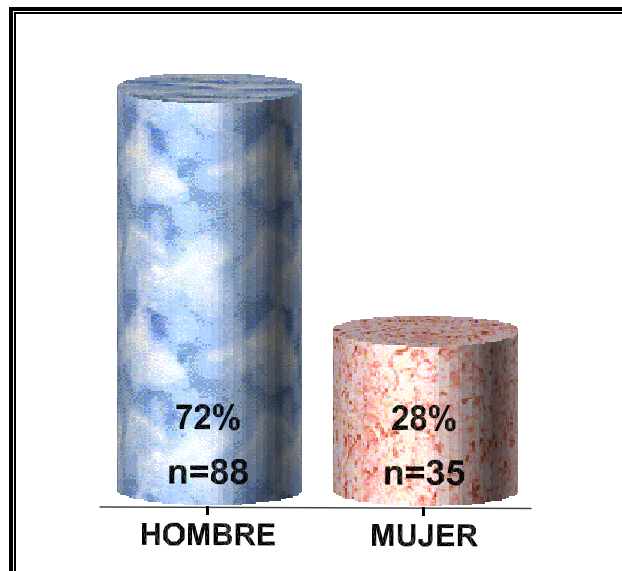


Gráfico 1. Distribución de la muestra por sexo en frecuencia y porcentaje

5.15.2. Distribución de la población de estudio por edad y sexo

En el gráfico 2 y en la tabla 13 se presenta la distribución de la muestra por edad y sexo y la edad media de la población de estudio respectivamente.

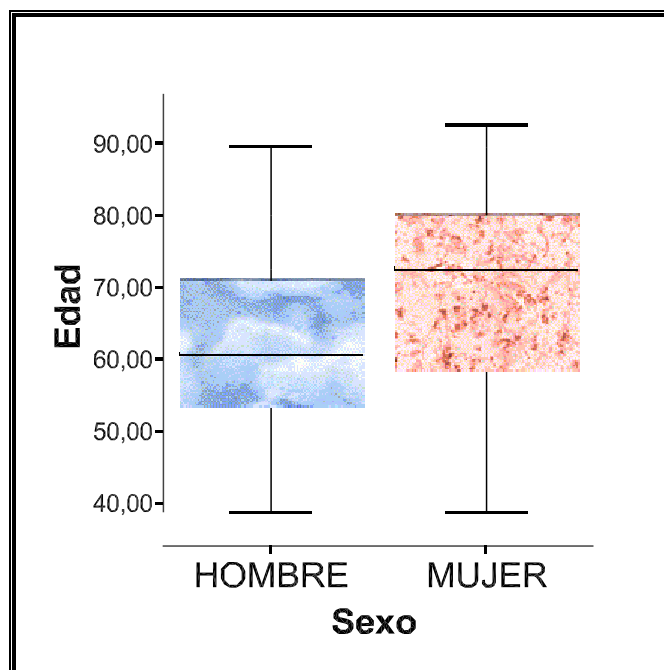


Gráfico 2. Distribución de la muestra por edad y sexo

EDAD MEDIA (años)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
65,3	13,3

Tabla 13. Edad media de la población de estudio

5.15.3. Características antropométricas de la población de estudio

Las características antropométricas de la población de estudio se describen en la tabla 14 y el gráfico 3.

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
PESO (Kg)	79,2 [46-164]	17,6
TALLA(cm)	169,2 [148-188]	9,3
IMC(Kg/m ²)	27,6 [18-49]	4,5

Tabla 14. Características antropométricas de la población de estudio

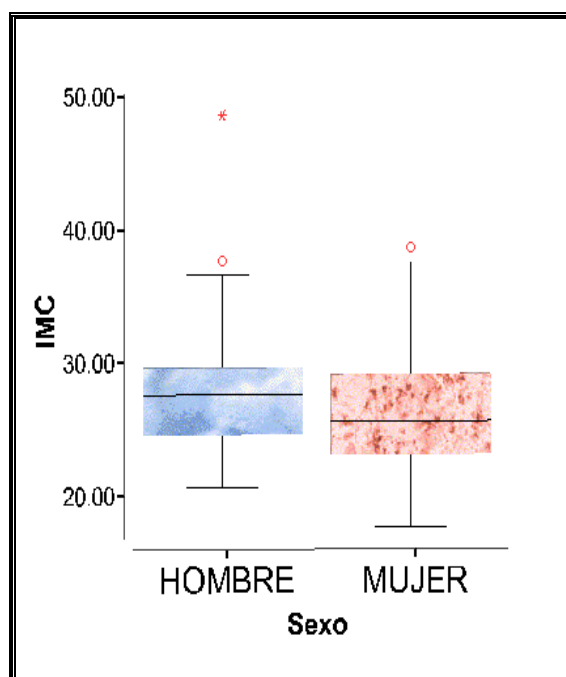


Gráfico 3. Distribución del índice de masa corporal (IMC) de la población de estudio en función del sexo

5.15.4. Características clínicas relacionadas con la diabetes de la población de estudio

Las características clínicas relacionadas con la diabetes de nuestra población de estudio se describen en el gráfico 4 y en la tabla 15.

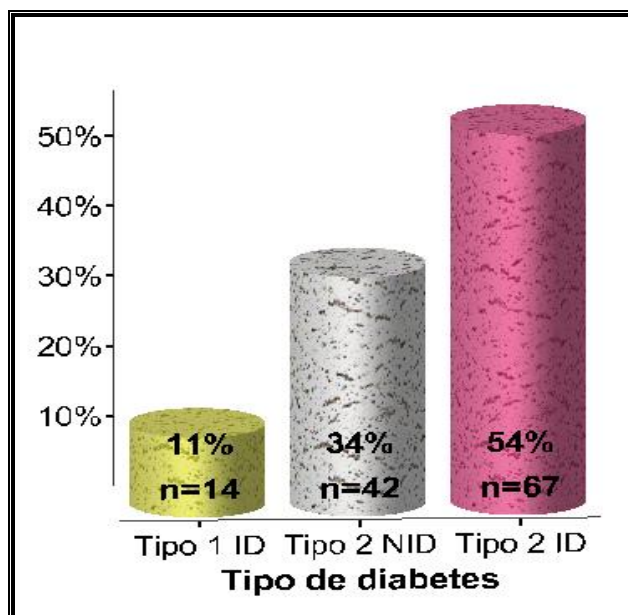


Gráfico 4. Distribución del tipo de diabetes de la población de estudio

TIPO DE DIABETES		FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Tipo 1		14	11,4
Tipo 2	Tipo 2NID	42	34,1
	Tipo 2 ID	67	54,5
		MEDIA(Min-Max)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Evolución diabetes (años)		16,2 [0,10-50]	12,2
Glucemia basal (mg/dl)		141 [68-300]	46,3
HbA1c		6,9 [2,2-14,40]	1,9

Tabla 15. Características clínicas de la diabetes de la población de estudio. Min: mínimo, Max: máximo

5.15.5. Comorbilidades asociadas a la Diabetes mellitus de la población de estudio

La distribución en frecuencia y porcentaje de las comorbilidades asociadas a la Diabetes mellitus de nuestra población de estudio se describe en la tabla 16.

COMORBILIDADES	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
RETINOPATÍA	38	31
NEFROPATÍA	13	10,5
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	91	74
HIPERCOLESTEROLEMIA	66	53,6
CARDIOPATÍA	63	51,2

Tabla 16. Comorbilidades asociadas a la diabetes de la población de estudio

5.15.6. Estatus vascular de la población de estudio

En la tabla 17 se describen las características vasculares de la población de estudio.

		MEDIA (Min-Max)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
	ITB	1,14 [0,34-2,90]	0,43
	TcpO ₂ (mmHg)	36,1 [6-69]	13,38
PALPACIÓN DE PULSOS		FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
PEDEO	AUSENTE	48	39
	PRESENTE	75	61
TIBIAL POSTERIOR	AUSENTE	68	55,3
	PRESENTE	55	44,7

Tabla 17. Estatus vascular de la población de estudio. Min: mínimo, Max: Máximo

5.15.7. Estatus neurológico de la población de estudio

En la tabla 18 se describen las características neurológicas de nuestra población de estudio.

	SENSIBILIDAD	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
SUPERFICIAL	AFECTACIÓN	97	78,9
	NO AFECTACIÓN	26	21,1
PROFUNDA	AFECTACIÓN	103	83,7
	NO AFECTACIÓN	20	16,3

Tabla 18. Estatus neurológico de la población de estudio

5.15.8. Localización de las úlceras de pie diabético exploradas en la población de estudio

En el gráfico 5 se describe la distribución en frecuencias y porcentajes de las úlceras exploradas en función de la localización.

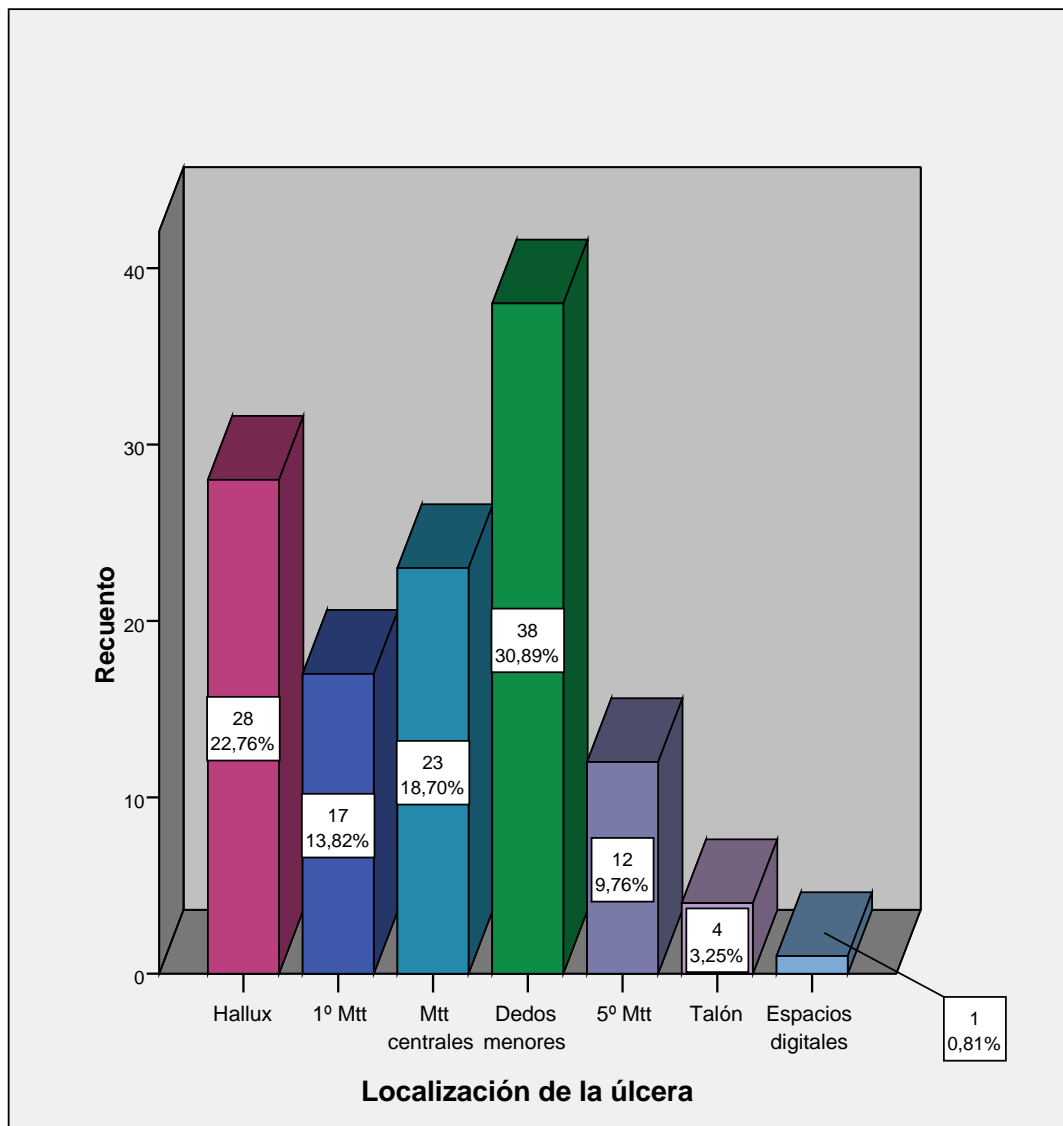


Gráfico 5. Distribución de las localizaciones de las úlceras exploradas. Mtt: metatarsiano

5.15.9. Tiempo medio de evolución de las úlceras de pie diabético exploradas

En la tabla 19 se presenta el tiempo medio en semanas de evolución de las úlceras exploradas en nuestra población de estudio.

ÚLCERAS EXPLORADAS	TIEMPO MEDIO EN SEMANAS	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
	35,4	± 95,28

Tabla 19. Tiempo medio de evolución de las úlceras exploradas en semanas

5.15.10. Características clínicas de las úlceras de pie diabético exploradas

En las siguientes tablas 20-23 se describen las características clínicas de las úlceras exploradas de la población de estudio.

LECHO ULCEROSO	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
GRANULACIÓN	77	62,6
HIPERGRANULACIÓN	13	10,6
PÁLIDO	11	8,9
ESFACELADO	16	13
FIBROSO	3	2,4
NECRÓTICO	3	2,4

Tabla 20. Características del lecho ulceroso de las úlceras exploradas

BORDES	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
HIPERQUERATÓSICO(HQ)	77	62,6
MACERADO	24	19,5
HQ+MACERADO	6	4,9
NECROSADO	3	2,4
ERITEMATOSO	38	38,9
SANO	2	1,6

Tabla 21. Características de los bordes de las úlceras exploradas

EXUDADO	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
SEROSO	53	43,1
SANGUINOLENTO	25	20,3
PURULENTO	8	6,5
SEROPURULENTO	2	1,6
SEROSANGUINOLENTO	9	7,3
NULO	26	21,1

Tabla 22. Características del exudado de las úlceras exploradas

SIGNOS CLÍNICOS INFLAMATORIOS	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
CALOR	41	33,3
TUMOR	58	47,2
DOLOR	31	25,2
RUBOR	55	44,7
INFECCIÓN	55	44,7

Tabla 23. Características clínicas relacionadas con signos clínicos de infección de las úlceras exploradas

5.15.11. Clasificación de las úlceras de pie diabético exploradas según la Universidad de Texas

Las úlceras exploradas fueron clasificadas en función de la clasificación de Texas, en base al estado vascular del paciente y la presencia o ausencia de signos de infección, tal como se describe en el gráfico 6 en su distribución en frecuencias y porcentajes.

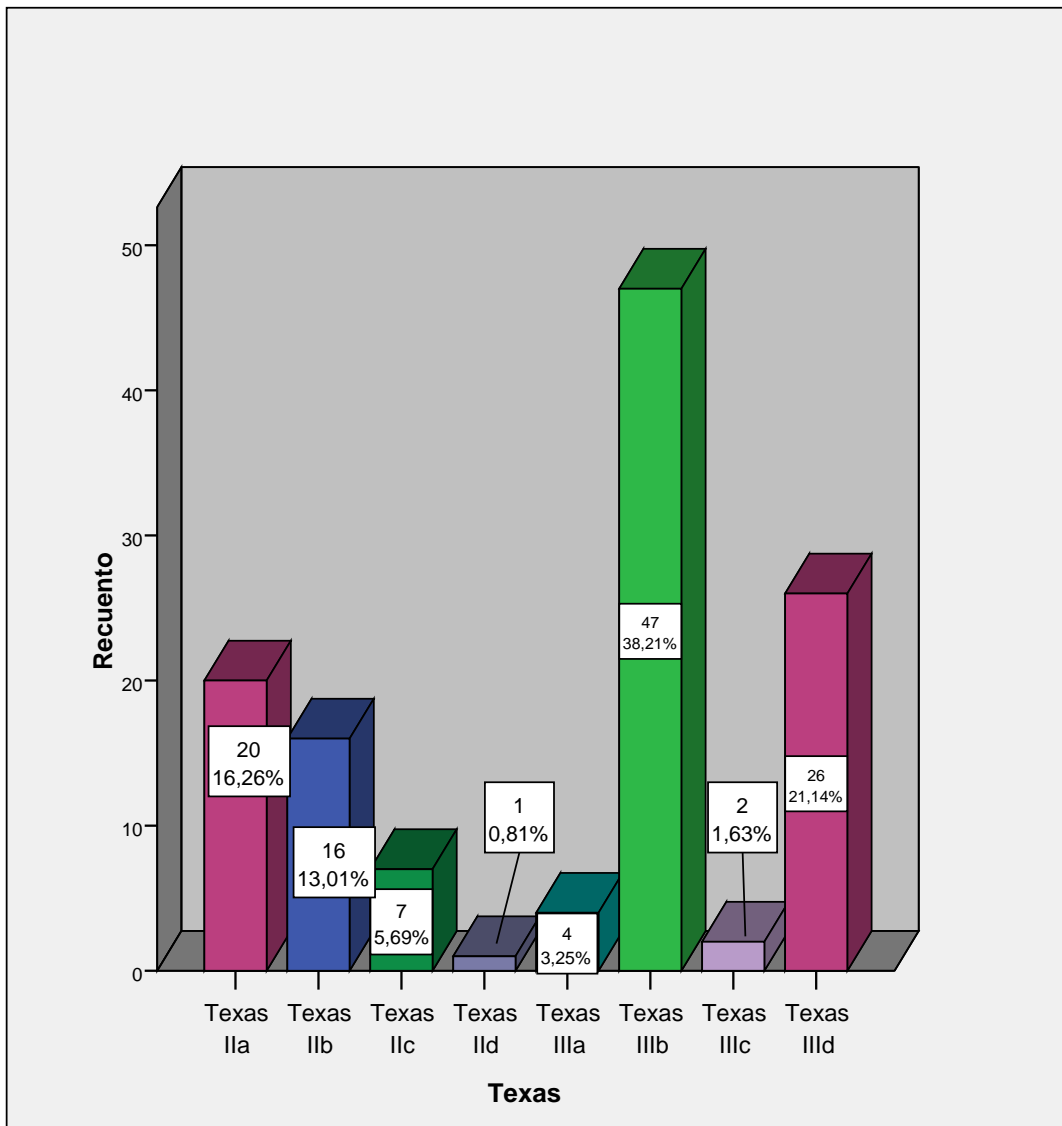


Gráfico 6. Distribución de las úlceras en función de la clasificación de Texas en frecuencia y porcentaje

5.15.12. Clasificación de las úlceras de pie diabético exploradas según el estatus vascular y neurológico del paciente

En el gráfico 7 se describe la distribución en porcentaje y frecuencia de la clasificación de las úlceras exploradas en función del estatus vascular y neurológico del paciente.

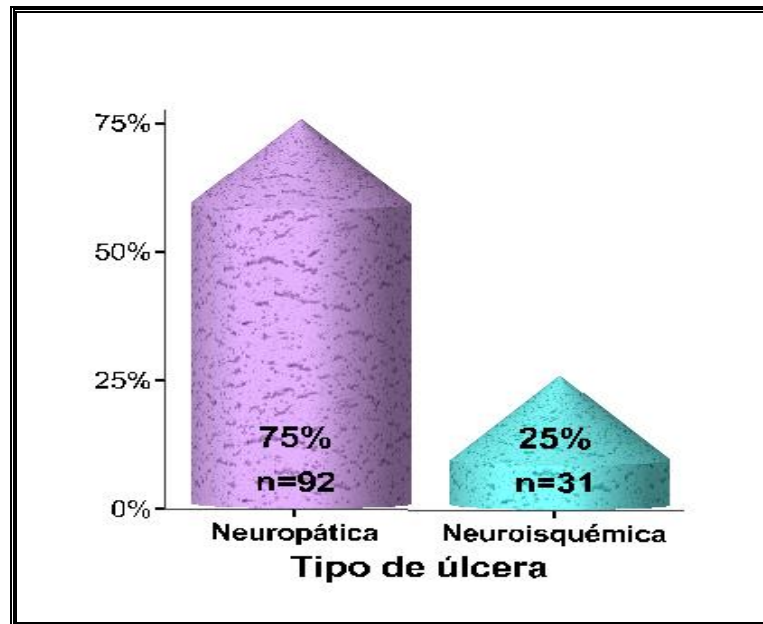


Gráfico 7. Distribución de las úlceras exploradas en función del estatus vascular y neurológico del paciente

5.16. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo a través del paquete software informático SPSS® v15.0 para Windows 2008.

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

Para analizar la concordancia entre las variables cualitativas dicotómicas, resultado de los observadores, empleamos el índice de concordancia de Kappa, utilizando la escala de Landis y Koch(415) para el estudio de la fuerza de concordancia (Tabla 27).

COEFICIENTE KAPPA	FUERZA DE CONCORDANCIA
0,00	Sin acuerdo
0,01-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Baja
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1	Muy buena

Tabla 24. Valoración del coeficiente de Kappa según Landis y Koch(415)

Para el análisis de las tablas de contingencia se utilizó el test de Mc Nemar para dos muestras cualitativas relacionadas.

Asumimos diferencias significativas en valores de α del 5%, es decir, de $p < 0.05$ para un intervalo de confianza del 95%, y valores de β que establecen una potencia del estudio del 80%.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Resultados de la variabilidad interobservador en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB) en función de la experiencia del clínico.

6.1.1. Resultados entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico medianamente experimentado (clínico 2) en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB).

En la tabla 28 se muestran los resultados entre el clínico 1 (experimentado) y el clínico 2 (medianamente experimentado) en la palpación transulcerosa de hueso o “Probe-to-bone” (PTB).

CLÍNICOS		MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	39	12	51
	POSITIVO	14	58	72
TOTAL		53	70	123

Tabla 25. Tabla de contingencia del PTB entre el clínico 1 y clínico 2. Test de Mc Nemar ($p=0.845$)

Para el clínico experimentado (clínico 1) de las 123 úlceras de pie diabético exploradas 72 tuvieron un PTB positivo y 51 tuvieron un PTB negativo. De las 72 úlceras con PTB positivo para el clínico experimentado, 58 fueron positivas para el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y 14 fueron negativas. Para el clínico 2 de las 123 úlceras de pie diabético exploradas 70 fueron positivas y 53 fueron negativas.

En la tabla 29 se muestra el índice de concordancia de kappa de los resultados del PTB entre el clínico 1 y el clínico 2, observándose una fuerza de concordancia moderada ($K=0,57$ [0,41-0,60]) entre el clínico experimentado y medianamente experimentado estadísticamente significativa (p . valor < 0,001).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 1 y 2	0,57	< 0,001

Tabla 26. Índice de concordancia de Kappa de los resultados del PTB entre el clínico 1 y clínico 2

6.1.2. Resultados entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico sin experiencia (clínico 3) en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB).

En la tabla 30 se muestran los resultados entre el clínico 1 (experimentado) y el clínico 3 (sin experiencia) en la palpación transulcerosa de hueso o “Probe-to-bone” (PTB).

CLÍNICOS		SIN EXPERIENCIA		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	40	11	51
	POSITIVO	23	49	72
TOTAL		63	60	123

Tabla 27. Tabla de contingencia del PTB entre el clínico 1 (clínico experimentado) y clínico 3 (clínico sin experiencia). Test de Mc Nemar ($p=0.058$)

Para el clínico experimentado (clínico 1) de las 123 úlceras de pie diabético exploradas 72 tuvieron un PTB positivo y 51 tuvieron un PTB negativo. De las 72 úlceras con PTB positivo para el clínico experimentado, 49 fueron positivas para el clínico sin

experiencia (clínico 3) y 23 fueron negativas. Para el clínico 3 de las 123 úlceras de pie diabético exploradas 60 fueron positivas y 53 fueron negativas.

En la tabla 31 se muestra el índice de concordancia de kappa de los resultados del PTB entre el clínico 1 y el clínico 3, observándose una fuerza de concordancia moderada ($K=0,45$ [0,41-0,60]) entre el clínico experimentado y sin experiencia estadísticamente significativa (p . valor < 0,001).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 1 y 3	0,45	<0,001

Tabla 28. Índice de concordancia de Kappa de los resultados del PTB entre el clínico 1 y clínico 3

6.1.3. Resultados entre el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y el clínico sin experiencia (clínico 3) en la exploración transulcerosa de hueso “Probe-to-bone” (PTB).

En la tabla 32 se muestran los resultados entre el clínico 2 (medianamente experimentado) y el clínico 3 (sin experiencia) en la palpación transulcerosa de hueso o “Probe-to-bone” (PTB).

CLÍNICOS		SIN EXPERIENCIA		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
MEDIANAMENTE	NEGATIVO	43	10	53
EXPERIMENTADO	POSITIVO	20	50	70
TOTAL		63	60	123

Tabla 29. Tabla de contingencia del PTB entre el clínico 2 (clínico medianamente experimentado) y clínico 3 (clínico sin experiencia) del grupo 1. Test de Mc Nemar ($p=0.099$)

Para el clínico medianamente experimentado (clínico 2) de las 123 úlceras de pie diabético exploradas 70 tuvieron un PTB positivo y 53 tuvieron un PTB negativo. De las 70 úlceras con PTB positivo para el clínico experimentado, 50 fueron positivas para el clínico sin experiencia (clínico 3) y 20 fueron negativas. Para el clínico 3 de las 123 úlceras de pie diabético exploradas 60 fueron positivas y 53 fueron negativas.

En la tabla 33 se muestra el índice de concordancia de kappa de los resultados del PTB entre el clínico 2 y el clínico 3, observándose una fuerza de concordancia moderada ($K=0,51$ [0,41-0,60]) entre el clínico medianamente experimentado y sin experiencia estadísticamente significativa ($p. \text{valor} < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 2 y 3	0,51	<0,001

Tabla 30. Índice de concordancia de Kappa de los resultados del PTB entre el clínico 2 y el clínico 3

En la tabla 34 se resumen los índices de concordancia observados entre los distintos clínicos en función de la experiencia en la realización del PTB.

EXPLORADOR	INDICE DE KAPPA	p.valor	FUERZA DE CONCORDANCIA
1 y 2	0,57	<0,001	MODERADA
2 y 3	0,51	<0,001	MODERADA
1 y 3	0,45	<0,001	MODERADA

Tabla 31. Tabla resumen de los índices de concordancia de los resultados del PTB entre los distintos clínicos

6.1.4 Resultados de la exploración transulcerosa “Probe-to-bone” entre los distintos clínicos en función de la localización de la úlcera explorada.

En la tabla 35 se muestran los índices de concordancia observados entre los distintos clínicos en función de la experiencia en la realización del PTB y la localización de la úlcera explorada.

LOCALIZACIÓN ÚLCERA	INDICE DE KAPPA/ p.valor					
	K1	p.valor	K2	p.valor	k3	p.valor
Hallux (n=29)	0.77	<0.001	0.68	<0.001	0.62	0.001
Metatarsianos centrales (n=22)	0.82	<0.001	0.65	0.002	0.43	0.02
Dedos Menores (n=38)	0.35	0.03	0.28	0.07	0.49	0.002
Primer Metatarsiano (n=17)	0.41	0.86	0.53	0.03	0.41	0.86
Quinto Metatarsiano (n=12)	0.4	0.16	0.33	0.12	0	1

Tabla 32. Índices de concordancia en el “Probe-to-bone” en función de la experiencia del clínico y la localización de la úlcera explorada. K1 (Clínicos experimentado-medianamente experimentado), K2 (Clínicos medianamente experimentado-sin experiencia) K3 (Clínicos experimentado-sin experiencia)

6.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas.

6.2.1. Resultados de la variabilidad interobservador en las interpretaciones radiográficas en el grupo A.

6.2.1.1. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico medianamente experimentado (clínico 2) del grupo A.

En la tabla 35 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 (experimentado) y el clínico 2 (medianamente experimentado) en el grupo A.

CLÍNICOS	MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO		TOTAL	
	NEGATIVO	POSITIVO		
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	33	20	53
	POSITIVO	12	58	70
TOTAL		45	78	123

Tabla 33. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado del grupo A. Test de Mc Nemar ($p=0.215$)

Para el clínico experimentado del grupo A, 70 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis. Para el clínico medianamente experimentado de estos 70 casos, en 58 úlceras existían signos radiográficos de osteomielitis y en 12 casos no se evidenciaron signos radiográficos de osteomielitis.

En la tabla 36 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 2 del grupo A, observándose una fuerza de

concordancia moderada ($K=0,46$ [0,41-0,60]) entre el clínico experimentado y clínico medianamente experimentado estadísticamente significativa ($p. \text{valor} < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
CLÍNICOS 1 y 2	0,46	<0,001
GRUPO A		

Tabla 34. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 2 del grupo A

6.2.1.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo A.

En la tabla 37 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 (experimentado) y el clínico 3 (sin experiencia) en el grupo A.

		SIN EXPERIENCIA		
CLÍNICOS		NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	35	18	53
	POSITIVO	23	47	70
TOTAL		58	65	123

Tabla 35. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado y el clínico sin experiencia del grupo A. Test de Mc Nemar ($p=0.533$)

Para el clínico experimentado del grupo A, 70 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis. Para el clínico sin experiencia de estos 70 casos, en 47 úlceras existían signos radiográficos de osteomielitis y en 23 casos no se evidenciaron signos radiográficos de osteomielitis.

En la tabla 38 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 3 del grupo 1, observándose una fuerza de concordancia baja ($K=0,33$ [0,21-0,40]) entre el clínico experimentado y clínico sin experiencia estadísticamente significativa ($p. \text{valor} < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 1 y 3	0,33	<0,001
GRUPO A		

Tabla 36. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 3 del grupo A

6.2.1.3. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo A.

En la tabla 39 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 2 (medianamente experimentado) y el clínico 3 (sin experiencia) en el grupo A.

		SIN EXPERIENCIA		
CLÍNICOS		NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL
MEDIANEMENTE	NEGATIVO	36	9	45
EXPERIMENTADO	POSITIVO	22	56	78
TOTAL		58	65	123

Tabla 37. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre el clínico medianamente experimentado y el clínico sin experiencia del grupo A. Test de Mc Nemar ($p=0.029$)

Para el clínico medianamente experimentado del grupo A, 78 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis. Para el clínico sin experiencia de estos 78 casos, en 56 úlceras existían signos radiográficos de osteomielitis y en 22 casos no se evidenciaron signos radiográficos de osteomielitis.

En la tabla 40 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 2 y el clínico 3 del grupo A, observándose una fuerza de concordancia moderada ($K=0,49$ [0,41-0,60]) entre el clínico medianamente experimentado y sin experiencia estadísticamente significativa (p . valor < 0,001).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
CLÍNICOS 2 y 3	0,49	<0,001
GRUPO A		

Tabla 38. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 2 y el clínico 3 del grupo A

En la tabla 41 se resumen los índices de concordancia observados de las distintas interpretaciones radiográficas en función de la experiencia de los clínicos del grupo A.

CLÍNICOS	INDICE DE KAPPA	p.valor	FUERZA DE CONCORDANCIA
1 y 2	0,46	<0,001	MODERADA
2 y 3	0,49	<0,001	MODERADA
1 y 3	0,33	<0,001	BAJA

Tabla 39. Tabla resumen de los índices de concordancia de las interpretaciones radiográficas entre los entre los distintos clínicos del grupo A

6.2.1.4. Resultados de las interpretaciones radiográficas en los clínicos del grupo A en función de la localización de la úlcera.

En la tabla se muestran los índices de concordancia de las interpretaciones radiográficas de los clínicos del grupo A en función de la localización de la úlcera.

LOCALIZACIÓN ÚLCERA	INDICE DE KAPPA/ p.valor					
	K1	p.valor	K2	p.valor	k3	p.valor
Hallux (n=29)	0.16	0.42	0.49	0.004	0.18	0.32
Metatarsianos centrales (n=22)	0.57	0.002	0.36	0.074	0.48	0.019
Dedos Menores (n=38)	0.51	0.002	0.48	0.002	0.43	0.006
Primer Metatarsiano (n=17)	0.75	0.001	0.55	0.022	0.35	0.116
Quinto Metatarsiano (n=12)	0.35	0.198	0.53	0.038	0.12	0.679

Tabla 40. Índices de concordancia en las interpretaciones radiográficas en función de la experiencia del clínico y la localización de la úlcera interpretada en el grupo A. K1 (Clínicos experimentado-medianamente experimentado), K2 (Clínicos medianamente experimentado-sin experiencia) K3 (Clínicos experimentado-sin experiencia)

6.2.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas interobservador en el grupo B.

6.2.2.1. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico medianamente experimentado (clínico 2) del grupo B.

En la tabla 42 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 (experimentado) y el clínico 2 (medianamente experimentado) en el grupo B.

CLÍNICOS		MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	20	8	28
	POSITIVO	43	52	95
TOTAL		63	60	123

Tabla 41. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado del grupo B. Test de Mc Nemar ($p < 0.001$)

Para el clínico experimentado del grupo B, 95 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis, 43 de los cuales fueron negativas para el clínico medianamente experimentado. El clínico medianamente experimentado del grupo B consideró 60 casos con signos radiográficos de osteomielitis, 8 de los cuales fueron negativos para el clínico experimentado del mismo grupo.

En la tabla 43 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 2 del grupo B, observándose una fuerza de

concordancia insignificante ($K=0,18$ [0,01-0,20]) entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado estadísticamente significativa (p. valor 0,015).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 1 y 2 GRUPO 2	0,18	0,015

Tabla 42. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 2 del grupo B

6.2.2.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado (clínico 1) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo B.

En la tabla 44 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 (experimentado) y el clínico 3 (sin experiencia) en el grupo B.

CLÍNICOS		SIN EXPERIENCIA		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	22	6	28
	POSITIVO	39	56	95
TOTAL		61	62	123

Tabla 43. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre el clínico experimentado y el clínico sin experiencia del grupo B. Test de Mc Nemar ($p<0.001$)

Para el clínico experimentado del grupo B, 95 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis, 39 de los cuales fueron negativas para el clínico sin experiencia. El clínico sin experiencia del grupo 2 consideró 62 casos con signos

radiográficos de osteomielitis, 6 de los cuales fueron negativos para el clínico experimentado del mismo grupo.

En la tabla 45 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 3 del grupo B, observándose una fuerza de concordancia bajo ($K=0,27$ [0,21-0,40]) entre el clínico experimentado y sin experiencia estadísticamente significativa (p . valor $<0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 1 y 3 GRUPO 2	0,27	<0,001

Tabla 44. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 1 y el clínico 3 del grupo B

6.2.2.3. Resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico medianamente experimentado (clínico 2) y el clínico sin experiencia (clínico 3) del grupo B.

En la tabla 46 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 2 (medianamente experimentado) y el clínico 3 (sin experiencia) en el grupo B.

CLÍNICOS		SIN EXPERIENCIA		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
MEDIANAMENTE	NEGATIVO	41	22	63
EXPERIMENTADO	POSITIVO	20	40	60
TOTAL		61	62	123

Tabla 45. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre el clínico medianamente experimentado y el clínico sin experiencia del grupo B. Test de Mc Nemar ($p=0.878$)

Para el clínico medianamente experimentado del grupo B, 60 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis, 20 de los cuales fueron negativas para el clínico sin experiencia. El clínico sin experiencia del grupo 2 consideró 62 casos con signos radiográficos de osteomielitis, 22 de los cuales fueron negativos para el clínico medianamente experimentado del mismo grupo.

En la tabla 47 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 2 y el clínico 3 del grupo B, observándose una fuerza de concordancia baja ($K=0,32$ [0,21-0,40]) entre el clínico medianamente experimentado y sin experiencia estadísticamente significativa ($p. \text{valor} < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR 2 y 3 GRUPO 2	0,32	<0,001

Tabla 46. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre el clínico 2 y el clínico 3 del grupo B

En la tabla 48 se resumen los índices de concordancia observados de las distintas interpretaciones radiográficas en función de la experiencia del clínico en el grupo B.

CLÍNICOS	INDICE DE KAPPA	p.valor	FUERZA DE CONCORDANCIA
1 y 2	0,18	<0,001	INSIGNIFICANTE
2 y 3	0,32	<0,001	BAJA
1 y 3	0,27	<0,001	BAJA

Tabla 47. Tabla resumen de los índices de concordancia de las interpretaciones radiográficas entre los entre los distintos clínicos del grupo B

6.2.2.4. Resultados de las interpretaciones radiográficas en los clínicos del grupo B en función de la localización de la úlcera.

En la tabla se muestran los índices de concordancia de las interpretaciones radiográficas de los clínicos del grupo B en función de la localización de la úlcera.

LOCALIZACIÓN ÚLCERA	INDICE DE KAPPA/ p.valor					
	K1	p.valor	K2	p.valor	k3	p.valor
Hallux (n=29)	0.19	0.271	0.28	0.149	0.32	0.058
Metatarsianos centrales (n=22)	0.17	0.340	0.65	0.002	0.34	0.062
Dedos Menores (n=38)	0.21	0.073	0.31	0.054	0.24	0.052
Primer Metatarsiano (n=17)	0.27	0.200	0.20	0.312	0.20	0.312
Quinto Metatarsiano (n=12)	0.12	0.371	-0.05	0.793	-0.09	0.735

Tabla 48. Índices de concordancia en las interpretaciones radiográficas en función de la experiencia del clínico y la localización de la úlcera interpretada en el grupo B. K1 (Clínicos experimentado-medianamente experimentado), K2 (Clínicos medianamente experimentado-sin experiencia) K3 (Clínicos experimentado-sin experiencia)

6.2.3. Resultados de la interpretación radiográfica intra-observador en el grupo A

6.2.3.1. Resultado de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico experimentado del grupo A (clínico 1).

En la tabla 49 se muestran los resultados de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico experimentado del grupo A.

CLÍNICO		INTRA-OBSERVADOR		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	43	10	53
	POSITIVO	5	65	70
TOTAL		48	75	123

Tabla 49. Tabla de contingencia de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico experimentado del grupo A. Test de Mc Nemar ($p < 0.302$)

Para el clínico experimentado del grupo A, en un primer análisis existieron 70 úlceras con signos radiográficos de osteomielitis. En su segundo análisis, 65 de estas 70 úlceras, presentaron signos radiográficos de osteomielitis, considerando un total de 75 úlceras con signos radiográficos de osteomielitis.

En la tabla 50 se muestra el índice de concordancia de kappa de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico experimentado del grupo A, observándose una fuerza de concordancia buena ($K = 0,75$ [0,61-0,80]) estadísticamente significativa (p . valor $< 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
INTRAOBSERVADOR EXPERIMENTADO	0,75	<0,001

Tabla 50. Índice de concordancia de Kappa de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico experimentado del grupo A

6.2.3.2. Resultado de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A (clínico 2).

En la tabla 51 se muestran los resultados de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A.

		INTRA-OBSERVADOR		
CLÍNICO		NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL
MEDIANAMENTE	NEGATIVO	31	14	45
EXPERIMENTADO	POSITIVO	8	70	78
TOTAL		39	84	123

Tabla 51. Tabla de contingencia de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A. Test de Mc Nemar ($p=0.286$)

Para el clínico medianamente experimentado del grupo A, en un primer análisis existieron 78 úlceras con signos radiográficos de osteomielitis. En su segundo análisis, 70 de estas 78 úlceras, presentaron signos radiográficos de osteomielitis, considerando un total de 84 úlceras con signos radiográficos de osteomielitis.

En la tabla 52 se muestra el índice de concordancia de kappa de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A, observándose una fuerza de concordancia buena ($K=0,61$ [0,61-0,80]) estadísticamente significativa ($p. valor < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
INTRAOBSERVADOR MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO	0,61	<0,001

Tabla 52. Índice de concordancia de Kappa de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A

6.2.3.3. Resultado de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico sin experiencia del grupo A (clínico 3).

En la tabla 53 se muestran los resultados de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico sin experiencia del grupo A.

		INTRA-OBSERVADOR		
CLÍNICO		NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL
SIN EXPERIENCIA	NEGATIVO	34	24	58
	POSITIVO	2	63	65
TOTAL		36	87	123

Tabla 53. Tabla de contingencia de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico medianamente experimentado del grupo A. Test de Mc Nemar ($p < 0.001$)

Para el clínico sin experiencia del grupo A, en un primer análisis existieron 65 úlceras con signos radiográficos de osteomielitis. En su segundo análisis, 63 de estas 65 úlceras, presentaron signos radiográficos de osteomielitis, considerando un total de 87 úlceras con signos radiográficos de osteomielitis. De los 87 casos positivos en el segundo análisis 24 fueron considerados negativos en su primer análisis.

En la tabla 54 se muestra el índice de concordancia de kappa de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico sin experiencia del grupo A, observándose una fuerza de concordancia moderada ($K=0,57$ [0,41-0,60]) estadísticamente significativa ($p. valor < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
INTRAOBSERVADOR SIN EXPERIENCIA	0.57	<0,001

Tabla 54. Índice de concordancia de Kappa de la interpretación radiográfica intra-observador del clínico sin experiencia del grupo A

En la tabla 55 se resumen la fuerza de concordancia intra-observador entre los distintos clínicos.

INTRAOBSERVADOR	INDICE DE KAPPA	p.valor	FUERZA DE CONCORDANCIA
EXPERIMENTADO	0,75	<0,001	BUENA
MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO	0,61	<0,001	BUENA
SIN EXPERIENCIA	0,57	<0,001	MODERADA

Tabla 55. Tabla resumen de las fuerza de concordancia intra-observador de las interpretaciones radiográficas en función de la experiencia del clínico en el grupo A

6.2.3.4 Resultados de las interpretaciones radiográficas intraobservador en los clínicos del grupo A en función de la localización de la úlcera.

En la tabla se muestran los índices de concordancia intraobservador en las interpretaciones radiográficas de los clínicos del grupo A en función de la localización de la úlcera.

LOCALIZACIÓN ÚLCERA	INDICE DE KAPPA/ p.valor					
	K1	p.valor	K2	p.valor	k3	p.valor
Hallux (n=29)	0.67	0.001	0.37	0.037	0.36	0.017
Metatarsianos centrales (n=22)	0.65	0.001	0.62	0.002	0.82	<0.001
Dedos Menores (n=38)	0.78	<0.001	0.71	<0.001	0.64	<0.001
Primer Metatarsiano (n=17)	0.76	0.002	0.87	<0.001	0.2	0.312
Quinto Metatarsiano (n=12)	0.82	0.004	0.44	0.067	0.12	0.679

Tabla 56. Índices de concordancia en las interpretaciones radiográficas intraobservador en función de la experiencia del clínico y la localización de la úlcera interpretada en el grupo A. K1 (Clínico experimentado), K2 (Clínico medianamente experimentado) K3 (Clínico sin experiencia)

6.2.4. Resultados de la variabilidad interobservador en las interpretaciones radiográficas entre clínicos con la misma experiencia entre los grupos A y B.

6.2.4.1. Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos experimentados del grupo A y B.

En la tabla 56 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos experimentados del grupo A y B.

CLÍNICOS		EXPERIMENTADO		TOTAL
		GRUPO B		
		NEGATIVO	POSITIVO	
EXPERIMENTADO	NEGATIVO	22	31	53
GRUPO A	POSITIVO	6	64	70
TOTAL		28	95	123

Tabla 57. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos experimentados del grupo 1 y 2. Test de Mc Nemar ($p < 0.001$)

Para el clínico experimentado del grupo A, 70 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis, 6 de los cuales fueron negativas para el clínico experimentado del grupo B. El clínico experimentado del grupo B consideró 95 casos con signos radiográficos de osteomielitis, 31 de los cuales fueron negativos para el clínico experimentado del grupo A.

En la tabla 57 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos experimentados del grupo A y B, observándose una fuerza de concordancia baja ($K=0,35$ [0,21-0,40]) estadísticamente significativa (p . valor < 0,001).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR EXPERIMENTADO GRUPOS A y B	0,35	<0,001

Tabla 58. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos experimentados del grupo A y B

6.2.4.2. Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos medianamente experimentados del grupo A y B.

En la tabla 59 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos medianamente experimentados del grupo A y B.

	CLÍNICOS	MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO GRUPO B		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO GRUPO A	NEGATIVO	35	10	45
	POSITIVO	28	50	78
TOTAL		63	60	123

Tabla 59. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos medianamente experimentados del grupo A y B. Test de Mc Nemar ($p=0.005$)

Para el clínico medianamente experimentado del grupo A, 78 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis, 28 de los cuales fueron negativas para el clínico medianamente experimentado del grupo B. El clínico medianamente experimentado del grupo B consideró 60 casos con signos radiográficos de osteomielitis, 10 de los cuales fueron negativos para el clínico medianamente experimentado del grupo A.

En la tabla 60 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos medianamente experimentados del grupo A y B, observándose una fuerza de concordancia baja ($K=0,39$ [0,21-0,40]) estadísticamente significativa ($p. \text{valor} < 0,001$).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
EXPLORADOR MEDIANAMENTE EXPERIMENTADO GRUPOS A y B	0,39	<0,001

Tabla 60. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos medianamente experimentados del grupo A y B

6.2.4.3. Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos sin experiencia del grupo A y B.

En la tabla 61 se muestran los resultados de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos sin experiencia del grupo A y B.

CLÍNICOS		SIN EXPERIENCIA GRUPO B		TOTAL
		NEGATIVO	POSITIVO	
SIN EXPERIENCIA	NEGATIVO	41	17	58
GRUPO A	POSITIVO	20	45	65
TOTAL		61	62	123

Tabla 61. Tabla de contingencia de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos sin experiencia del grupo 1 y 2. Test de Mc Nemar ($p=0.743$)

Para el clínico sin experiencia del grupo A, 65 úlceras presentaron signos radiográficos de osteomielitis, 20 de los cuales fueron negativas para el clínico sin experiencia del grupo B. El clínico sin experiencia grupo B consideró 62 casos con signos radiográficos de osteomielitis, 17 de los cuales fueron negativos para el clínico sin experiencia del grupo A.

En la tabla 62 se muestra el índice de concordancia de kappa de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos sin experiencia del grupo A y B, observándose una fuerza de concordancia Bajo ($K=0,40$ [0,21-0,40]) estadísticamente significativa (p . valor < 0,001).

	INDICE DE KAPPA	p. valor
SIN EXPERIENCIA GRUPOS A y B	0,40	<0,001

Tabla 62. Índice de concordancia de Kappa de los resultados de las interpretaciones radiográficas entre los clínicos sin experiencia del grupo A y B

En la tabla 63 se resumen los índices de concordancia de los clínicos del grupo 1 y 2 en función de su experiencia en las interpretaciones radiográficas.

CLÍNICOS GRUPOS A y B	INDICE DE KAPPA	p.valor	FUERZA DE CONCORDANCIA
EXPERIMENTADOS	0,35	<0,001	BAJA
MEDIANAMENTE EXPERIMENTADOS	0,39	<0,001	BAJA
SIN EXPERIENCIA	0,40	<0,001	BAJA

Tabla 63. Tabla resumen de los índices de concordancia entre los clínicos del grupo A y B en función de su experiencia en las interpretaciones radiográficas

6.2.4.4. Resultados de las interpretaciones radiográficas de los clínicos del grupo A y B por niveles de experiencia en función de la localización de la úlcera.

En la tabla se muestran los índices de concordancia de las interpretaciones radiográficas de los clínicos del grupo A y B por niveles de experiencia en función de la localización de la úlcera.

LOCALIZACIÓN ÚLCERA	INDICE DE KAPPA/ p.valor					
	K1	p.valor	K2	p.valor	k3	p.valor
Hallux (n=29)	0.19	0.271	0.32	0.093	0.34	0.033
Metatarsianos centrales (n=22)	0.40	0.033	0.34	0.062	0.57	0.005
Dedos Menores (n=38)	0.36	0.010	0.48	0.002	0.52	0.001
Primer Metatarsiano (n=17)	0.35	0.116	0.40	0.079	0.20	0.312
Quinto Metatarsiano (n=12)	0.27	0.310	0.44	0.067	0.12	0.679

Tabla 64. Índices de concordancia en las interpretaciones radiográficas de los clínicos de los grupos A y B por niveles de experiencia en función de la localización de la úlcera interpretada. K1 (Clínicos experimentados), K2 (Clínicos medianamente experimentados) K3 (Clínicos sin experiencia)

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de la osteomielitis es uno de los aspectos más difíciles y controvertidos en el manejo de la infección de pie diabético. Su diagnóstico temprano es fundamentalmente clínico basado en la presencia de signos y síntomas de infección. Sin embargo muchos pacientes diabéticos no manifiestan signos locales típicos aunque presenten una osteomielitis subyacente en una úlcera de pie diabético, aumentando su dificultad diagnóstica(385).

Recientemente se ha publicado la guía IDSA(273) de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de pie diabético, donde están incluidas como pruebas estandarizadas la palpación transulcerosa de hueso y la radiografía simple. Ambas pruebas nos son invasivas, presentan bajo coste y están aceptadas desde el punto de vista del diagnóstico precoz.

La mayoría de estudios de validación de estas pruebas diagnósticas tienen alguna limitación relacionada con el operador que la realiza. En el primer estudio donde se describe y valida por primera vez la palpación transulcerosa de hueso en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, realizado por Grayson et al.(375) en el año 1995, no se describe el nivel de entrenamiento del clínico que evaluó las úlceras de pie diabético infectadas.

Posteriormente en el año 2006 Shone et al. (376) realizan una nueva validación de la palpación transulcerosa de hueso donde si describen que las exploraciones fueron realizadas por dos podiatras experimentados siguiendo el método descrito por Grayson et al.(375).

En el año 2007 Lavery et al.(377) realizan otra validación de la exploración transulcerosa de hueso realizada por uno de dos podiatras experimentados e incluyen por primera vez entre las limitaciones del estudio el no contemplar la variabilidad interobservador en los dos clínicos experimentados que realizaron la prueba diagnóstica.

En el año 2010 en la Unidad de Pie diabético de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)(378) se realizó una nueva validación de la palpación transulcerosa de hueso donde las exploraciones fueron realizadas por el mismo clínico experimentado.

Recientemente Aragón-Sánchez y cols.(379) realizan una validación de la secuencia diagnóstica de la palpación transulcerosa de hueso y de la radiografía simple presentando los resultados de sensibilidad y especificidad más elevados publicados hasta el momento (sensibilidad 97%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 97% y valor predictivo negativo 93%) para una prevalencia de osteomielitis de la población de estudio del 72,4%. Este estudio otorga especial importancia y fiabilidad a los resultados de la secuencia diagnóstica de estas dos pruebas en unidades especializadas donde la prevalencia de osteomielitis es elevada. En esta validación la realización de la palpación transulcerosa de hueso y la interpretación de la radiografía simple fue realizada siempre por el mismo clínico experimentado.

En ninguno de estos estudios de validación se ha tenido en cuenta la variabilidad interobservador o intraobservador que podría constituir una fuente de error de medición dentro de una prueba diagnóstica

7.1. Palpación transulcerosa de hueso “Probe-to-bone”

Con respecto a la palpación transulcerosa de hueso , en un primer estudio piloto(425), resultado de un proyecto fin de Máster, con 38 pacientes con úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis , se obtuvo para clínicos con distinta experiencia en el manejo de las úlceras de pie diabético, unos índices de concordancia de Kappa de 0.63 (K₁: experimentado-medianamente experimentado), 0.61 (K₂: medianamente experimentado-sin experiencia) y de 0.34 (K₃: experimentado-sin experiencia) con valores de $p < 0.001$ para los tres índices. Estas fuerzas de asociación se interpretan según la escala de Landis y Koch(415) como buena, buena y baja respectivamente.

Este primer análisis puso de manifiesto que la palpación transulcerosa de hueso era una prueba operador dependiente donde se observó mayor concordancia en los resultados en clínicos con experiencia más próxima, obteniéndose el índice de concordancia más bajo entre el clínico experimentado y sin experiencia.

En un segundo análisis el equipo de investigación de la Unidad de Pie diabético de la Universidad Complutense de Madrid , con una muestra de 75 pacientes(417) con úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis y siguiendo los mismos criterios del presente estudio, se obtuvieron unos índices de concordancia de

0.59 (K_1), 0.53 (K_2) y 0.40 (K_3) con valores de $p < 0.001$ para los tres índices. Estas fuerzas de asociación se interpretan como moderada, moderada y baja respectivamente. Se sigue observando una menor concordancia entre el clínico experimentado y el clínico sin experiencia.

En el análisis realizado para la presente tesis doctoral con una muestra de 123 pacientes con úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis se obtuvieron unos índices de concordancia de 0.57 (K_1), 0.51 (K_2), y 0.45 (K_3) con valores de $p < 0.001$ para los tres índices. Estas fuerzas de asociación se interpretan como moderadas. Aunque cuantitativamente el valor del índice de concordancia entre el clínico experimentado y el clínico sin experiencia es el más bajo ($K_3=0.45$), entra dentro del rango de fuerza de concordancia moderada (0.41-0.60). La aproximación de la concordancia entre los distintos clínicos, especialmente en el clínico sin experiencia, a medida que se desarrolla el estudio [($n=38$ $K_3=0.34$), ($n=75$ $K_3=0.40$) y ($n=123$ $K_3=0.45$)] puede ser debida a la especialización en la realización de la técnica por parte del clínico sin experiencia, de tal manera que a medida que avanzó el estudio los índices de concordancia fueron más próximos entre los clínicos, aunque lejos de conseguir de forma general una fuerza de asociación muy buena (0.81-1).

Además en la presente tesis doctoral se estudió la fuerza de asociación entre la interpretación de la palpación transulcerosa de hueso en función de la experiencia del clínico y la localización de la úlcera de pie diabético explorada observándose fuerzas de asociación mayor entre los clínicos, en las úlceras localizadas en el Hallux [($K_1=0.77$, $p < 0.001$), ($K_2=0.68$, $p < 0.001$) y ($K_3=0.62$, $p=0.001$)] y en metatarsianos centrales [($K_1=0.82$, $p < 0.001$), ($K_2=0.65$, $p=0.002$) y ($K_3=0.43$, $p=0.02$)]. Alcanzándose una asociación muy buena o casi perfecta entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado ($K_1=0.82$, $p < 0.001$) en las úlceras localizadas en metatarsianos centrales ($n=22$). Por otra parte se observó menor concordancia entre los clínicos, en las úlceras localizadas en los dedos menores ($n=38$) [($K_1=0.35$, $p=0.03$), ($K_2=0.28$, $p=0.07$), ($K_3=0.49$, $p=0.002$)], fuerzas de asociación interpretadas como baja, baja y moderada respectivamente. En contrapartida a lo esperado se observa en las úlceras localizadas en los dedos menores, que el índice de concordancia entre el clínico experimentado y sin experiencia ($K_3=0.49$) es mayor que el índice de concordancia entre el clínico experimentado y medianamente experimentado ($K_1=0.35$).

Las concordancias observadas entre los clínicos en las úlceras localizadas en el primer metatarsiano (n=17) [(K₁=0.41, p=0.86), (K₂=0.53, p=0.03), (K₃=0.41, p=0.86)] y quinto metatarsiano (n=12) [(K₁=0.40, p=0.16), (K₂=0.33, p=0.12), (K₃=0.00, p=1)] no presentan en su mayoría significación estadística, probablemente debido a la menor representación muestral.

En general con estos resultados se puede afirmar que existe variabilidad diagnóstica en la palpación transulcerosa de hueso en función de la localización de la úlcera, encontrándose mayor asociación entre los resultados de los clínicos en las úlceras localizadas en el Hallux y en metatarsianos centrales, existiendo una menor concordancia en las úlceras localizadas en dedos menores. Las úlceras localizadas en metatarsianos centrales en muchas ocasiones presentan trayectos fistulosos que se describen desde el momento que se introduce la pinza a través de la úlcera alcanzando el hueso, ya que previamente se ha roto la cápsula articular en muchas ocasiones por traumatismos previos. Además la evolución media de las úlceras plantares suele ser mayor y presentan mayor presión que lesiones localizadas en otras zonas. En las úlceras localizadas en los dedos menores, sobretodo en el dorso de los mismos, no suelen aparecer trayectos fistulosos, y nos encontramos con estructuras óseas recubiertas de tejido tendinoso donde no es tan fácil distinguir la presencia de una estructura dura a menudo arenosa compatible con una palpación transulcerosa de hueso positiva. Esta circunstancia quizás explica que haya mayor acuerdo entre los clínicos en las úlceras localizadas en los metatarsianos centrales y un menor acuerdo en las úlceras localizadas en los dedos menores.

Una de las consideraciones que se debe tener en cuenta al utilizar el índice de concordancia de Kappa es que sus valores no sólo dependen de los acuerdos observados sino también de los esperados(426, 427). El valor de Kappa depende de la prevalencia del carácter observado, de tal manera que cuanto más cercano a 0.5 (50%) sea la prevalencia del carácter observado, mayor será el índice de Kappa para igual proporción de acuerdos, es decir, prevalencias muy bajas o muy altas, penalizan el índice de Kappa, debido a que la proporción de acuerdos esperados por el azar son mayores que cuando la prevalencia del carácter observado es cercana a 0.5.

En la palpación transulcerosa de hueso las prevalencias de osteomielitis de pie diabético observadas fueron 58%, 57% y 49% para el clínico experimentado, medianamente experimentado y sin experiencia respectivamente en la exploración de 123 úlceras. Estas prevalencias observadas por los clínicos no se desvían mucho del

50% por lo que los índices de Kappa calculados sufren menor penalización por acuerdos esperados por el azar.

Si analizamos los distintos estudios de validación de la palpación transulcerosa de hueso, observamos que desde el primero, realizado por Grayson et al. (375) en el año 1995, hasta el más reciente realizado por Aragón-Sánchez y cols.(379) en el año 2011, el clínico o clínicos que realizaban la técnica eran experimentados. Por tanto entendemos que una de las limitaciones de este estudio es que no se realizó la variabilidad interobservador en la realización de la palpación transulcerosa de hueso entre clínicos con la misma experiencia. Nos parece interesante saber si existe variabilidad interobservador entre clínicos experimentados y si es así, saber cuál es la fuerza de asociación en las interpretaciones realizadas por estos clínicos.

7.2. Radiografía simple

7.2.1. Análisis de las interpretaciones radiográficas realizadas por los distintos clínicos en el grupo A

En el grupo A se observa un índice de concordancia mayor entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado (0,46), con respecto al clínico experimentado y el clínico sin experiencia (0,33) estadísticamente significativa (p.valor <0,001), asumiéndose una fuerza de concordancia moderada entre el clínico experimentado y medianamente experimentado y baja entre el clínico experimentado y sin experiencia.

Estos resultados nos sugieren que la radiografía simple es una prueba operador dependiente donde influye la experiencia del clínico que interpreta la prueba observándose un índice de concordancia mayor cuanto más próxima es la experiencia entre los clínicos.

Las prevalencias de osteomielitis de pie diabético observadas utilizando la radiografía simple como herramienta diagnóstica fueron 57%, 63% y 53% para el clínico experimentado, medianamente experimentado y sin experiencia respectivamente del grupo A.

Cuando se estudian las concordancias entre las interpretaciones de los clínicos en función de la localización de la úlcera se observa el índice de concordancia más alto entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado en las úlceras localizadas en el primer metatarsiano ($K_1=0.75$, $p=0.001$), constituyendo una fuerza de concordancia buena. El índice de concordancia más bajo con significación estadística se obtuvo entre el clínico experimentado y sin experiencia en las úlceras localizadas en dedos menores ($K_3=0.43$, $p=0.006$), con una fuerza de asociación moderada.

7.2.2. Análisis de las interpretaciones radiográficas realizadas por los distintos clínicos en el grupo B

En el grupo B, en contrapartida a los resultados obtenidos en el grupo A, no se observa linealidad en los índices de concordancia obtenidos entre los distintos clínicos en las interpretaciones radiográficas. Así se observó una fuerza de asociación insignificante ($K_1=0.18$, $p<0.001$) entre el clínico experimentado y el clínico medianamente experimentado, una fuerza de asociación baja ($K_2=0.32$, $p<0.001$) entre el clínico medianamente experimentado y sin experiencia y una fuerza de asociación baja ($K_3=0.27$, $p<0.001$) entre el clínico experimentado y sin experiencia. De manera que en general en el grupo B se observa una fuerza de asociación baja estadísticamente significativa en las interpretaciones radiográficas de los distintos clínicos con unos índices de concordancia de Kappa de $K_1=0.18$, $K_2=0.32$ y $K_3=0.27$.

Las prevalencias de osteomielitis en pie diabético observadas utilizando la radiografía simple como herramienta diagnóstica fueron 77%, 49% y 50% para el clínico experimentado, medianamente experimentado y sin experiencia respectivamente del grupo B. Se observa que la prevalencia de osteomielitis para el clínico experimentado es considerablemente mayor que las observadas para los otros dos clínicos, alcanzando unas diferencias en prevalencias del 28% y 29% con respecto al clínico medianamente experimentado y sin experiencia respectivamente. Debemos tener en cuenta que dado que la prevalencia de osteomielitis observada por el clínico experimentado se aleja del 50%, el cálculo del índice de concordancia de Kappa sufrirá una penalización por los acuerdos debidos al azar, en igualdad de acuerdos

observados. Quizás por ello se observa un índice de concordancia tan bajo entre el clínico experimentado y medianamente experimentado ($K_1=0.18$).

Cuando se estudia la fuerza de concordancia en las interpretaciones de los clínicos en el grupo B en función de la localización de la úlcera, en este grupo sólo se observa significación estadística en el índice de concordancia entre el clínico medianamente experimentado y sin experiencia en las úlceras localizadas en los metatarsianos centrales con una fuerza de asociación buena ($K_2=0.65$, $p=0.002$).

7.2.3. Análisis de las interpretaciones intraobservador en el grupo A según la experiencia del clínico

Al realizar el estudio de la fuerza de concordancia intraobservador en los clínicos del grupo A se observa el índice de Kappa mayor en el clínico experimentado ($K_1=0.75$, $p<0.001$) seguido del observado en el clínico medianamente experimentado ($K_2=0.61$, $p<0.001$) y finalmente seguido por el del clínico sin experiencia ($K_3=0.57$, $p<0.001$), constituyendo una fuerza de asociación buena, buena y moderada respectivamente.

Las prevalencias de osteomielitis de pie diabético utilizando la radiografía simple como herramienta diagnóstica fueron para el clínico experimentado (57% y 61%), para el clínico medianamente experimentado (63% y 68%) y para el clínico sin experiencia (53% y 71%). Observándose de forma general un aumento de la prevalencia de osteomielitis de pie diabético en el segundo análisis radiográfico realizado por los clínicos. La mayor diferencia en prevalencias de osteomielitis de pie diabético observadas se encuentra en el clínico sin experiencia, con una diferencia de un 18% entre su primer y su segundo análisis radiográfico.

El clínico experimentado ha coincidido más en sus diagnósticos radiográficos al ver una misma radiografía dos veces. Esto nos puede sugerir que el diagnóstico dado por un clínico experimentado es más fiable o varía menos al realizar una segunda interpretación radiográfica, por lo que si son necesarios programas de entrenamiento en el manejo del pie diabético.

Al realizar el análisis de los índices de concordancia intraobservador en función de la localización de la úlcera, se observa que el índice de concordancia de Kappa más alto

lo obtiene el clínico medianamente experimentado en las úlceras localizadas en el primer metatarsiano (n=17) ($K_2=0.87$, $p<0.001$) constituyendo una fuerza de asociación muy buena o casi perfecta. El índice de concordancia más bajo en la serie intraobservador con significación estadística, correspondió al clínico sin experiencia en las úlceras localizadas en el Hallux (n=29) ($K_3=0.36$, $p=0.017$) con una fuerza de asociación baja.

En general por los resultados obtenidos podemos afirmar que existe variabilidad diagnóstica en las interpretaciones radiográficas, en función de la localización de la úlcera, encontrándose una mayor fuerza de asociación en las úlceras localizadas en el primer metatarsiano y metatarsianos centrales, existiendo una menor concordancia en las úlceras localizadas en dedos menores. Un estudio reciente asocia la localización plantar de la lesión con la presencia de signos radiográficos tempranos de osteomielitis en pie diabético(398). Aunque no se ha realizado ningún estudio que relacione las presiones plantares y la destrucción radiológica en infecciones en el hueso, las lesiones plantares suelen recibir más presión que las lesiones localizadas en el dorso de los dedos.

Los resultados obtenidos nos sugieren que para la interpretación de la radiografía simple es necesario un conocimiento anatómico del pie, una especialización en su interpretación y una familiarización con la etiopatogenia del pie diabético, aunque la patogénesis celular y molecular de la infección del hueso en el pie del paciente con diabetes sigue en la actualidad siendo un tema controvertido.

7.2.4. Análisis de las interpretaciones radiográficas por niveles de experiencia entre el grupo A y B

Al realizar el análisis de los índices de concordancia de Kappa entre los clínicos del grupo A y B por niveles de experiencia se obtienen para los clínicos experimentados una fuerza de asociación baja ($K_1=0.35$, $p<0.001$), para los clínicos medianamente experimentados una fuerza de asociación baja ($K_2=0.39$, $p<0.001$) y para los clínicos sin experiencia una fuerza de asociación baja ($K_3=0.40$, $p<0.001$).

Las prevalencias de osteomielitis de pie diabético utilizando la radiografía simple como herramienta diagnóstica, para clínicos con un mismo nivel de experiencia fueron

57% y 77% para los clínicos experimentados, 63% y 49% para los clínicos medianamente experimentados y 53% y 50% para los clínicos sin experiencia.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Meyr et al. (389) en su estudio de la variabilidad interobservador existente en el análisis histopatológico como prueba diagnóstica de osteomielitis en úlceras de pie diabético. El índice de concordancia de Kappa obtenido para 4 anatomopatólogos experimentados fue de 0.31 ($K=0.31$), mostrando una fuerza de asociación baja.

Tanto en esta tesis doctoral como en el estudio de Meyr los clínicos que interpretaron estas pruebas diagnósticas (radiología simple y estudio histopatológico) no recibieron información clínica de la úlcera explorada. Quizás esta es una limitación importante en estas pruebas diagnósticas utilizadas aisladamente. Meyr pone de manifiesto en su estudio la importancia de una buena comunicación entre el cirujano y el anatomopatólogo cuando se sospecha de osteomielitis en pie diabético.

Los resultados de validación obtenidos por Aragón-Sánchez y cols.(379) en la secuencia diagnóstica de la palpación transulcerosa de hueso y de la radiografía simple (sensibilidad 97%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 97% y valor predictivo negativo del 93% para una prevalencia de OM de la población de estudio del 72,4%), manifiestan la importancia de la correlación entre la información clínica y la interpretación diagnóstica, ya que en esta validación el mismo clínico ha explorado la úlcera e interpretado la radiografía. Hay que tener en cuenta que la radiografía simple interpretada de forma aislada presenta una baja sensibilidad en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético (54%)(392). Además la radiografía simple no es una prueba diagnóstica de elección para la detección precoz de osteomielitis en pie diabético ya que también presenta una baja sensibilidad en estadios iniciales de la infección, dado que en algunos casos los cambios óseos radiográficos no se evidencian hasta transcurridos 10-14 días de evolución de la infección ósea, siendo en ocasiones necesario la realización de radiografías seriadas(273, 374, 396, 397). Por otro lado las anomalías óseas detectadas en las radiografías pueden ser causa de la neuropatía presente a menudo en los pacientes diabéticos(374). Según Aragón-Sánchez y cols.(398) en un estudio reciente, los cambios óseos observados en la radiografía simple no tienen ningún valor pronóstico cuando se realiza un tratamiento quirúrgico en una osteomielitis de pie diabético. Los resultados del tratamiento quirúrgico están más relacionados con el tejido blando afectado que con la destrucción ósea presente en la radiografía.

En nuestro estudio los clínicos que interpretaron las radiografías no conocían las características clínicas de la lesión ni el resultado de la palpación transulcerosa de hueso, únicamente sabían la localización de la lesión. Esto puede ser una limitación ya que si la úlcera explorada presenta un trayecto fistuloso, creemos será más fácil la interpretación radiográfica si el clínico ha explorado previamente la úlcera o si al menos recibe información clínica de la misma.

A nuestro parecer y por los resultados obtenidos, la información sobre las características clínicas de la lesión aportada a una prueba diagnóstica no es un sesgo sino en contrapartida un añadido que da más fiabilidad el diagnóstico definitivo, en este caso, en osteomielitis de pie diabético. En la mayoría de los estudios de validación de la palpación transulcerosa de hueso, las pruebas diagnósticas utilizadas como referencias (histopatologías, radiografías, cultivos microbiológicos, resonancias magnéticas) fueron interpretadas por personal sin información clínica de esas muestras. Un estudio de Fleischer et al(386) en el año 2009 ya pone de manifiesto que la combinación de test clínicos y de laboratorio pueden mejorar la precisión diagnóstica de osteomielitis en pie diabético. Aragón-Sánchez y cols.(398) relaciona la secreción de pus a través de la úlcera con un aumento de la destrucción ósea en el hueso observado mediante una radiografía simple.

La principal aportación de esta tesis es la determinación de que la palpación transulcerosa de hueso y la radiografía simple, dos pilares fundamentales en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, son operador dependiente, observándose incluso entre clínicos experimentados una fuerza de concordancia baja al utilizar la radiografía simple aisladamente sin conocer las características clínicas de la lesión ($K_{1AB}=0.35$, $p<0.001$).

En España, en ciertos ámbitos asistenciales, el diagnóstico de osteomielitis en pie diabético se realiza por un profesional utilizando pruebas diagnósticas de forma aislada y sin conocer las características clínicas de la lesión. En ocasiones el profesional que realiza el diagnóstico no es el mismo clínico que ha explorado la úlcera.

Al analizar la concordancia intraobservador de la radiografía simple se observó una mayor asociación con el segundo diagnóstico en los clínicos más experimentados, circunstancia que nos confirma, a nuestro parecer, que influye la experiencia del profesional en la interpretación de esta herramienta diagnóstica. Es muy importante considerar que la falta de concordancia entre profesionales con la misma o distinta

experiencia, pueden conducir a planteamientos diagnósticos distintos y terapias que probablemente en ocasiones sean inadecuadas, otorgando importancia clínica a este tipo de estudios.

Esto nos hace pensar por tanto que son necesarios programas de especialización y centralización en las técnicas diagnósticas y en el tratamiento y manejo de la osteomielitis en el pie diabético, ya que un retraso en su diagnóstico y tratamiento aumenta la probabilidad de complicaciones entre las que se encuentra la amputación, con las repercusiones psicosociales que ello genera.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Existe variabilidad interobservador entre los resultados de las interpretaciones de la palpación transulcerosa de hueso, en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, entre clínicos con distinta experiencia observándose una fuerza de asociación moderada.
2. Existe variabilidad interobservador entre los resultados de las interpretaciones radiográficas, en el diagnóstico de osteomielitis de pie diabético, entre clínicos con distinta experiencia observándose una fuerza de asociación entre moderada e insignificante.
3. Se observa una fuerza de asociación baja en las interpretaciones radiográficas entre clínicos agrupados con un mismo nivel de experiencia en el manejo del pie diabético
4. Existe menor variabilidad intraobservador en las interpretaciones radiográficas a medida que aumenta la experiencia del clínico que la interpreta. Se observa para clínicos más experimentados una fuerza de asociación buena y para el clínico sin experiencia una fuerza de asociación moderada.
5. Existe variabilidad diagnóstica en la palpación transulcerosa de hueso en función de la localización de la úlcera, encontrándose mayor asociación entre los resultados de los clínicos en las úlceras localizadas en el Hallux y en metatarsianos centrales, existiendo una menor concordancia en las úlceras localizadas en dedos menores.
6. Existe variabilidad diagnóstica en las interpretaciones radiográficas, en función de la localización de la úlcera, encontrándose una mayor fuerza de asociación en las úlceras localizadas en el primer metatarsiano y metatarsianos centrales, existiendo una menor concordancia en las úlceras localizadas en dedos menores.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183-97.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S55-60.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539-53.
4. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006 Sep-Oct;45(5 Suppl):S1-66.
5. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327-34.
6. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1428-36.
7. Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. *Gac Sanit*. 2002 Nov-Dec;16(6):511-20.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9.
9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979 Dec;28(12):1039-57.
10. World Health Organ. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *Tech Rep Ser*. 1985;727:1-113.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S37-42.
12. Qaseem A, Vijan S, Snow V, Cross JT, Weiss KB, Owens DK. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18;147(6):417-22.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-93.
14. 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 Aug 12;321(7258):405-12.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
17. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, Dutta P, Anantharaman R, Shanmugasundar G, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res*. 2011 Jun;133:645-9.
18. 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 Jul;22(7):1036-42.
19. Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):840-9.
20. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL. Impact of perioperative glycaemia and glycated haemoglobin on the outcomes of the surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec; 94(3):83-5.
21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica clínica sobre Diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Bilbao: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2008.
22. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
23. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14.
24. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandez I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006 Mar;20 Suppl 1:15-24.
25. Valdes S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(18):716-7.
26. Lopez Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque Gonzalez B. The social and economic cost of diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2002 Feb 28;29(3):145-50.

27. Ministerio de Sanidad y Consumo: Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: El Ministerio; 2007.
28. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2006 [Internet]. Madrid:INE;2006 [citado 26 mayo 2011]; Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>.
29. Arteagoitia JM, Larranaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I, Pinies JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia*. 2003 Jul;46(7):899-909.
30. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Mar;87(3):293-301.
31. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1790-5.
32. Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen AJ. The cost of type 2 diabetes: summary of the Cost of Diabetes in Europe-Type II study (CODE-2) and analysis of the situation in Belgium. *Rev Med Liege*. 2005 May-Jun;60(5-6):278-84.
33. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2616-21.
34. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005 Aug 25;353(8):839-41.
35. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):48-58.
36. National Institute for Clinical Excelent. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Retinopathy, screening and early management. London: NICE; 2002.
37. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2540-53.
38. Romero-Aroca P, Fernandez-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Mendez-Marin I, Salvat-Serra M. Diabetic retinopathy epidemiology in type II diabetic patients. Effect of the changes in the diagnostic criteria and stricter control of the diabetes between 1993 and 2005 on the incidence of diabetic retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Apr;82(4):209-18.
39. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E, Vazquez JA, Gutierrez MA, Asua J. Study of the efficiency of a non-mydríatic retinal camera in the diagnosis of diabetic retinopathy. *Rev Clin Esp*. 1998 Apr;198(4):194-9.

40. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol.* 2002 Aug;134(2):204-13.
41. Asensio-Sánchez VM R-DB, García-Herrero E, Cabo-Vaquera V G-LC. Microalbuminuria and Retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:85-8.
42. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline F. Management of type 2 diabetes. Renal disease-prevention and early management. London: NICE; 2002.
43. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 2005 Aug;9(30):160-3.
44. Miccoli R, Giampietro O, Penno G, Odello G, Anichini R, Bertolotto A, et al. 'Microalbuminuria' in type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without retinopathy. *Acta Diabetol Lat.* 1989 Apr-Jun;26(2):163-70.
45. Bianchi C, Penno G, Pancani F, Civitelli A, Piaggese A, Caricato F, et al. Non-traditional cardiovascular risk factors contribute to peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Nov;78(2):246-53.
46. Edmonds M, Boulton A, Buckenham T, Every N, Foster A, Freeman D, et al. Report of the Diabetic Foot and Amputation Group. *Diabet Med.* 1996 Sep;13(9 Suppl 4):S27-42.
47. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care.* 1998 Apr;21(4):625-30.
48. Faglia E. Characteristics of Peripheral Arterial Disease and Its Relevance to the Diabetic Population. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011 Sep;10(3):152-66.
49. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet Med.* 1992 May;9(4):354-8.
50. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med.* 2010 Jan;27(1):4-14.
51. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study. *Am J Med.* 1990 Apr;88(4):376-81.

52. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, et al. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005 Oct;22(10):1310-4.
53. Elhadd T, Kirk G, McLaren M, Newton R, Greene S, Belch J. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999 Jan;16(1):86-7.
54. 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 Jan 29;117(4):e25-e146.
55. Muir RL. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *J Vasc Nurs*. 2009 Jun;27(2):26-30.
56. Olin JW, Cressman MD, Young JR, Hoogwerf BJ, Weinstein CE. Lipid and lipoprotein abnormalities in lower-extremity arteriosclerosis obliterans. *Cleve Clin J Med*. 1992 Sep-Oct;59(5):491-7.
57. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1565-76.
58. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):894-9.
59. Aronow WS, Ahn C, Weiss MB, Babu S. Relation of increased hemoglobin A(1c) levels to severity of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007 May 15;99(10):1468-9.
60. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):877-82.
61. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993 Jul;36(7):615-21.
62. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia*. 1988 Jan;31(1):16-23.
63. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia:

- data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Nov;32(5):484-90.
64. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2478-88.
65. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001 Oct 13;358(9289):1257-64.
66. Pasqualini L, Schillaci G, Vaudo G, Innocente S, Ciuffetti G, Mannarino E. Predictors of overall and cardiovascular mortality in peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1057-60.
67. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jul;85(7):678-92.
68. Aronow H, Hiatt WR. The burden of peripheral artery disease and the role of antiplatelet therapy. *Postgrad Med*. 2009 Jul;121(4):123-35.
69. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):536-46.
70. 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 Sep 19;286(11):1317-24.
71. Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992 May;74(3):169-71.
72. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation*. 1985 Mar;71(3):516-22.
73. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):e44.
74. 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). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
75. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208.

76. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vogelea J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med.* 2006 May;11(2):69-74.
77. Fife CE, Buyukcakir C, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen.* 2002 Jul-Aug;10(4):198-207.
78. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1231-6.
79. 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 Jan;22(1):147-51.
80. Mannarino E, Maragoni G, Pasqualini L, Sanchini R, Rossi P, Orlandi U. Transcutaneous oxygen tension behavior in the different stages of peripheral vascular disease and its correlation with ankle/arm pressure ratio and calf blood flow. *Angiology.* 1987 Jun;38(6):463-8.
81. Ramaswami G, Al-Kutoubi A, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, et al. The role of duplex scanning in the diagnosis of lower limb arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 1999 Sep;13(5):494-500.
82. Bradbury AW, Adam DJ. Diagnosis of peripheral arterial disease of the lower limb. *BMJ.* 2007 Jun 16;334(7606):1229-30.
83. Faglia E, Clerici G, Losa S, Tavano D, Caminiti M, Miramonti M, et al. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: Results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Mar;95(2):364-71
84. World Health Organization. Diabetic foot definition WHO [Internet]. Geneva: WHO 2007 [cited 2007 Dec9]; disponible en: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/
85. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1998 Oct;21(10):1714-9.
86. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med.* 2004 Jul 1;351(1):48-55.
87. Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med.* 1996;13 Suppl 1:S12-6.

88. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21(12):2161-77.
89. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *N Y State J Med*. 1982 May;82(6):892-903.
90. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med*. 1999 Aug 30;107(2B):17S-26S.
91. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1996. *Diabetes Care* 1996 Jan. 1996;19 (Suppl 1):S1-118.
92. 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 Sep;22(9):1479-86.
93. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995 Jul 13;333(2):89-94.
94. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993 Nov;16(11):1446-52.
95. Robinson LR, Stolov WC, Rubner DE, Wahl PW, Leonetti DL, Fujimoto WY. Height is an independent risk factor for neuropathy in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992 May;16(2):97-102.
96. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab*. 2011 Nov;37(5):377-88.
97. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:8-14.
98. Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. *Am J Med*. 1999 Aug 30;107(2B):2S-8S.
99. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):817-24.
100. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995 Nov;18(11):1415-27.
101. Sima AA, Greene DA, Brown MB, Hohman TC, Hicks D, Graepel GJ, et al. Effect of hyperglycemia and the aldose reductase inhibitor tolrestat on sural nerve

biochemistry and morphometry in advanced diabetic peripheral polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 1993 Jul-Sep;7(3):157-69.

102. Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22 Suppl 2:B65-71.

103. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1986 May;19(5):425-39.

104. Tanenberg RJ, Donofrio PD. Problemas neuropáticos de los miembros inferiores en los pacientes diabéticos. En: Bowker JH, Pfeifer MA. *El pie diabético*. 7ª ed. Barcelona: Elsevier Mosby;2008. p.33-74.

105. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20.

106. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl)*. 1998 Jan;76(1):21-31.

107. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998 Jun;47(6):859-66.

108. Bierhaus A, Schiekofler S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes*. 2001 Dec;50(12):2792-808.

109. Gnerer JP, Kreber RA, Ganetzky B. Wasted away, a *Drosophila* mutation in triosephosphate isomerase, causes paralysis, neurodegeneration, and early death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 10;103(41):14987-93.

110. Haslbeck KM, Bierhaus A, Erwin S, Kirchner A, Nawroth P, Schlotzer U, et al. Receptor for advanced glycation endproduct (RAGE)-mediated nuclear factor-kappaB activation in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004 Jun;29(6):853-60.

111. Cameron NE, Cotter MA. Comparison of the effects of ascorbyl gamma-linolenic acid and gamma-linolenic acid in the correction of neurovascular deficits in diabetic rats. *Diabetologia*. 1996 Sep;39(9):1047-54.

112. Cameron NE, Cotter MA, Hohman TC. Interactions between essential fatty acid, prostanoid, polyol pathway and nitric oxide mechanisms in the neurovascular deficit of diabetic rats. *Diabetologia*. 1996 Feb;39(2):172-82.

113. Canal N, Nemni R. Autoimmunity and diabetic neuropathy. *Clin Neurosci*. 1997;4(6):371-3.

114. Zanone MM, Burchio S, Quadri R, Pietropaolo M, Sacchetti C, Rabbone I, et al. Autonomic function and autoantibodies to autonomic nervous structures, glutamic acid

- decarboxylase and islet tyrosine phosphatase in adolescent patients with IDDM. *J Neuroimmunol*. 1998 Jul 1;87(1-2):1-10.
115. Uemura S, Matsushita H, Li W, Glassford AJ, Asagami T, Lee KH, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res*. 2001 Jun 22;88(12):1291-8.
116. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001 Nov;44(11):1973-88.
117. Krishnan ST, Rayman G. The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2930-5.
118. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002 May;19(5):377-84.
119. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1444-50.
120. Akbari CM, Macsata R, Smith BM, Sidawy AN. Overview of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg*. 2003 Mar;16(1):3-11.
121. Lavery LA, Armstrong DG, Boulton AJ. Ankle equinus deformity and its relationship to high plantar pressure in a large population with diabetes mellitus. *JAPMA*. 2002 Oct;92(9):479-82.
122. Armstrong DG, Stacpoole-Shea S, Nguyen H, Harkless LB. Lengthening of the Achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Apr;81(4):535-8.
123. Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJ. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1991 Jan;14(1):8-11.
124. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1992 Dec;15(12):1835-43.
125. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):942-6.
126. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes*. 1997 Sep;46 Suppl 2:S58-61.

127. Hilsted J, Jensen SB. A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand.* 1979;205(5):385-7.
128. Perkins BA, Grewal J, Ng E, Ngo M, Bril V. Validation of a novel point-of-care nerve conduction device for the detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2006 Sep;29(9):2023-7.
129. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Wagner EH. Patient-level estimates of the cost of complications in diabetes in a managed-care population. *Pharmacoeconomics.* 1999 Sep;16(3):285-95.
130. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care.* Jul;33(7):1549-54.
131. Meijer JW, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):697-701.
132. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1988 Jul-Aug;11(7):592-7.
133. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med.* 2002 Nov;19(11):962-5.
134. Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groothoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Jun;23(6):750-3.
135. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):956-62.
136. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* Jan;33 Suppl 1:S11-61.
137. Armstrong DG. The 10-g monofilament: the diagnostic divining rod for the diabetic foot? *Diabetes Care.* 2000 Jul;23(7):887.
138. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998 Feb 9;158(3):289-92.
139. Mueller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Phys Ther.* 1996 Jan;76(1):68-71.

140. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991 Aug;13(1-2):63-7.
141. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract.* 2000 Nov;49(11 Suppl):S17-29.
142. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000 May;23(5):606-11.
143. Tres GS, Lisboa HR, Syllos R, Canani LH, Gross JL. Prevalence and characteristics of diabetic polyneuropathy in Passo Fundo, South of Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Aug;51(6):987-92.
144. Bowditch MG, Sanderson P, Livesey JP. The significance of an absent ankle reflex. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Mar;78(2):276-9.
145. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care.* 1992 Oct;15(10):1386-9.
146. San Martín R, Lázaro Martínez JL. Diagnóstico de la polineuropatía periférica en la diabetes mellitus. En: Aragón Sánchez FJ, Lázaro Martínez JL, editors. *Atlas de Manejo Práctico del Pie Diabético.* Madrid. 2004.p.41-9.
147. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005 Jan 12;293(2):217-28.
148. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001 Feb;24(2):250-6.
149. Liniger C, Albeanu A, Bloise D, Assal JP. The tuning fork revisited. *Diabet Med.* 1990 Dec;7(10):859-64.
150. Coppini DV, Young PJ, Weng C, Macleod AF, Sonksen PH. Outcome on diabetic foot complications in relation to clinical examination and quantitative sensory testing: a case-control study. *Diabet Med.* 1998 Sep;15(9):765-71.
151. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998 Jan 26;158(2):157-62.
152. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care.* 1994 Jun;17(6):557-60.

153. American Diabetes Association. Standardized measures in the diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes care*. 1995;18:59-78.
154. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia*. 2004 Aug;47(8):1343-53.
155. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2942-7.
156. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006 Jul;34(1):57-61.
157. Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes Metab*. 2011 Dec;37(6):527-32.
158. Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E, et al. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Jun;34(6):1378-82.
159. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Apr;113(4):195-8.
160. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2007 Dec;24(12):1375-80.
161. Spallone V, Morganti R, Siamplic M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med*. 2009 Jul;26(7):686-92.
162. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008 Jun;51(6):1046-50.
163. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2011 Jan;25(1):44-51.
164. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, Maltezos E. A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Feb;116(2):135-8.

165. Argiana V, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Screening for the high-risk foot of ulceration: tests of somatic and autonomic nerve function. *Curr Diab Rep*. 2011 Aug;11(4):294-301.
166. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):199-207.
167. Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJ. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period?. *Diabetes Care*. 2002 Nov;25(11):2010-5.
168. Vinik AI, Kong X, Megerian JT, Gozani SN. Diabetic nerve conduction abnormalities in the primary care setting. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Dec;8(6):654-62.
169. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come?. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S255-61.
170. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*. 1997 Sep;29(3):315-31.
171. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995 Aug;18(8):1160-7.
172. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):114-21.
173. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5;118(3):289-305.
174. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Feb;47(2):123-8.
175. Tolle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications*. 2006 Jan-Feb;20(1):26-33.
176. Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, Grodum E, Brosen K, Beck-Nielsen H. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy

symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol.* 1990 Nov;30(5):683-91.

177. Sindrup SH, Ejlertsen B, Froland A, Sindrup EH, Broesen K, Gram LF. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(2):151-3.

178. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2007 Apr;24(4):377-83.

179. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain.* 1991 Apr;45(1):3-9; discussion 1-2.

180. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology.* 1987 Apr;37(4):589-96.

181. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992 May 7;326(19):1250-6.

182. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain.* 1990 Aug;42(2):135-44.

183. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Broesen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Nov;52(5):547-52.

184. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005 Sep-Oct;6(5):346-56.

185. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005 Jul;116(1-2):109-18.

186. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006 Nov;13(11):1153-69.

187. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Feb;66(2):251-2.

188. 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 Neurol.* 2009;9:6.
189. 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 Jul;31(7):1448-54.
190. Bernard WD, Lander RD, Covinsky JO. Hypertension caused by clonidine in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987 Jun;21(6):546-7.
191. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2003 Mar 25;60(6):927-34.
192. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):71-8.
193. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 Jun 22;293(24):3043-52.
194. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jan;23(1):147-61.
195. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology.* 1998 Jun;50(6):1842-6.
196. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia.* 1992 Jan;35(1):12-8.
197. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Rapid reversal of a motor nerve conduction deficit in streptozotocin-diabetic rats by the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril. *Acta Diabetol.* 1993;30(1):46-8.
198. Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet Med.* 1995 Apr;12(4):307-9.
199. Naruse K, Sato J, Funakubo M, Hata M, Nakamura N, Kobayashi Y, et al. Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells improves mechanical

- hyperalgesia, cold allodynia and nerve function in diabetic neuropathy. *PLoS One*. 2011 Nov;6(11):e27458.
200. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):952-70.
201. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. *Diabet Med*. 1997 May;14(5):357-63.
202. Giurini JM, Chrzan JS, Gibbons GW, Habershaw GM. Charcot's disease in diabetic patients. Correct diagnosis can prevent progressive deformity. *Postgrad Med*. 1991 Mar;89(4):163-9.
203. Pakarinen TK, Laine HJ, Honkonen SE, Peltonen J, Oksala H, Lahtela J. Charcot arthropathy of the diabetic foot. Current concepts and review of 36 cases. *Scand J Surg*. 2002;91(2):195-201.
204. Johnson JT. Neuropathic fractures and joint injuries. Pathogenesis and rationale of prevention and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1967 Jan;49(1):1-30.
205. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)*. 1972 May;51(3):191-210.
206. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2123-9.
207. Eichenholz SN. Charcot Joints. Springfield (IL): Charles C.Thomas;1966.
208. Frykberg RG, Mendeszoon E. Management of the diabetic Charcot foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Sep-Oct;16 Suppl 1:S59-65.
209. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002 Aug;45(8):1085-96.
210. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005 Dec 10;366(9502):2058-61.
211. Jeffcoate WJ. Abnormalities of vasomotor regulation in the pathogenesis of the acute charcot foot of diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005 Sep;4(3):133-7.
212. Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, Ciaprini C, Cavazza A, Giurato L, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot. *Diabetes Care*. Feb;33(2):350-5.

213. Xu J, Wu HF, Ang ES, Yip K, Woloszyn M, Zheng MH, et al. NF-kappaB modulators in osteolytic bone diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009 Feb;20(1):7-17.
214. Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2355-63.
215. Mangan DF, Welch GR, Wahl SM. Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and IL-1 beta prevent programmed cell death (apoptosis) in human peripheral blood monocytes. *J Immunol.* 1991 Mar 1;146(5):1541-6.
216. McConkey DJ, Hartzell P, Amador-Perez JF, Orrenius S, Jondal M. Calcium-dependent killing of immature thymocytes by stimulation via the CD3/T cell receptor complex. *J Immunol.* 1989 Sep 15;143(6):1801-6.
217. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999 Jan 28;397(6717):315-23.
218. La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, Carnes D, Heim-Hall J, Jude E. Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg.* 2008 Sep-Oct;47(5):424-9.
219. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero MJ. Triggering mechanisms of neuroarthropathy following conservative surgery for osteomyelitis. *Diabet Med.* 2010 Jul;27(7):844-7.
220. Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Difference in presentation of charcot osteoarthropathy in type 1 compared with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1235-6.
221. Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005 Jun;22(6):756-61.
222. Sella EJ, Barrette C. Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. *J Foot Ankle Surg.* 1999 Jan-Feb;38(1):34-40.
223. Yu GV, Hudson JR. Evaluation and treatment of stage 0 Charcot's neuroarthropathy of the foot and ankle. *JAPMA.* 2002 Apr;92(4):210-20.
224. Sanders LJ. The risk foot in diabetes mellitus. In: Frykberg RG, editor. *Diabetic neuropathic osteoarthropathy: The Charcot Foot.* New York: Churchill Livingstone. 1991. p.325-33.

225. Frykberg RG. Charcot changes in the diabetic foot. In: Veves A, Giurini JM, Logerfo FW, editors. *The Diabetic Foot: Medical and Surgical Management*. Totowa: Humana Press;2002.p.221-46.
226. Caputo GM, Ulbrecht J, Cavanagh PR, Juliano P. The Charcot foot in diabetes: six key points. *Am Fam Physician*. 1998 Jun;57(11):2705-10.
227. Cofield RH, Morrison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristics and patterns of radiographic change. *Foot Ankle*. 1983 Jul-Aug;4(1):15-22.
228. McGill M, Molyneaux L, Bolton T, Ioannou K, Uren R, Yue DK. Response of Charcot's arthropathy to contact casting: assessment by quantitative techniques. *Diabetologia*. 2000 Apr;43(4):481-4.
229. Morrison WB, Ledermann HP, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001 Aug;9(3):603-13.
230. Herbst SA, Jones KB, Saltzman CL. Pattern of diabetic neuropathic arthropathy associated with the peripheral bone mineral density. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Apr;86(3):378-83.
231. La Fontaine J, Shibuya N, Sampson HW, Del Pilar Valderrama M. Trabecular Quality and Cellular Characteristics of Normal, Diabetic, and Charcot Bone. *J Foot Ankle Surg*. 2011 Nov;50(6):648-53
232. Hopfner S, Krolak C, Kessler S, Tiling R. [Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy: Does the additional application of (18)F-FDG-PET make sense?]. *Nuklearmedizin*. 2006;45(1):15-20.
233. Keidar Z, Militianu D, Melamed E, Bar-Shalom R, Israel O. The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2005 Mar;46(3):444-9.
234. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):551-4.
235. Armstrong DG, Short B, Espensen EH, Abu-Rumman PL, Nixon BP, Boulton AJ. Technique for fabrication of an "instant total-contact cast" for treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *JAPMA*. 2002 Jul-Aug;92(7):405-8.
236. Selby PL, Young MJ, Boulton AJ. Bisphosphonates: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy?. *Diabet Med*. 1994 Jan-Feb;11(1):28-31.
237. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162(6):1009-20.

238. Bem R, Jirkovska A, Fejfarova V, Skibova J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1392-4.
239. Molines L, Darmon P, Raccah D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab*. 2010 Sep;36(4):251-5.
240. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes Complications*. 2009 Nov-Dec;23(6):409-26.
241. Ulbrecht JS, Wukich DK. The Charcot foot: medical and surgical therapy. *Curr Diab Rep*. 2008 Dec;8(6):444-51.
242. Hockenbury RT, Gruttadauria M, McKinney I. Use of implantable bone growth stimulation in Charcot ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int*. 2007 Sep;28(9):971-6.
243. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Lott DJ, Strube MJ, Johnson JE. Impact of achilles tendon lengthening on functional limitations and perceived disability in people with a neuropathic plantar ulcer. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1559-64.
244. Hastings MK, Mueller MJ, Sinacore DR, Salsich GB, Engsborg JR, Johnson JE. Effects of a tendo-Achilles lengthening procedure on muscle function and gait characteristics in a patient with diabetes mellitus. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2000 Feb;30(2):85-90.
245. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Cecilia-Matilla A, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ. Limb salvage for spreading midfoot osteomyelitis following diabetic foot surgery. *J Tissue Viability*. 2012 May;21(2):64-70.
246. Ramanujam CL, Zgonis T. Salvage of Charcot foot neuropathy superimposed with osteomyelitis: a case report. *J Wound Care*. Nov;19(11):485-7.
247. Puras Mallagray E. Terapia de presión negativa en el pie diabético. En: March García JR, Puras Mallagray E. Consenso sobre Terapia de Presión Negativa y su aplicación en Cirugía Vasculat. Madrid: KCI; 2010. p.55-74.
248. Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med*. 1992 Mar;152(3):610-6.
249. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998 Jul;21(7):1071-5.
250. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998 Aug;176(2A Suppl):5S-10S.
251. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003 May 3;361(9368):1545-51.

252. Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv Wound Care*. 1999 Apr;12(3):139-41.
253. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22(3):382-7.
254. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ, et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med*. 1994 Jun;11(5):480-4.
255. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1999 Jun;22(6):951-9.
256. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990 May;13(5):513-21.
257. Beckert S, Witte M, Wicke C, Konigsrainer A, Coerper S. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):988-92.
258. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1784-7.
259. Akhtar S, Schaper N, Apelqvist J, Jude E. A review of the Eurodiale studies: what lessons for diabetic foot care?. *Curr Diab Rep*. 2011 Aug;11(4):302-9.
260. Garcia-Morales E, Lazaro-Martinez JL, Martinez-Hernandez D, Aragon-Sanchez J, Beneit-Montesinos JV, Gonzalez-Jurado MA. Impact of diabetic foot related complications on the Health Related Quality of Life (HRQol) of patients--a regional study in Spain. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011 Mar;10(1):6-11.
261. Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, Vaucher J, Tschopp O, Lacraz A, et al. Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab*. 2005 Nov;31(5):449-54.
262. Almaraz MC, Gonzalez-Romero S, Bravo M, Caballero FF, Palomo MJ, Vallejo R, et al. Incidence of lower limb amputations in individuals with and without diabetes mellitus in Andalusia (Spain) from 1998 to 2006. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Mar;95(3):399-405.
263. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1826-34.

264. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2129-34.
265. Habacher W, Rakovac I, Gorzer E, Haas W, Gfrerer RJ, Wach P, et al. A model to analyse costs and benefit of intensified diabetic foot care in Austria. *J Eval Clin Pract*. 2007 Dec;13(6):906-12.
266. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2634-41.
267. Girod I, Valensi P, Laforet C, Moreau-Defarges T, Guillon P, Baron F. An economic evaluation of the cost of diabetic foot ulcers: results of a retrospective study on 239 patients. *Diabetes Metab*. 2003 Jun;29(3):269-77.
268. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981 Sep;2(2):64-122.
269. 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 May;21(5):855-9.
270. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):84-8.
271. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S90-5.
272. Martínez de Jesús FR. *Pie Diabético, Atención Integral*. México DF : McGraw-Hill; 2010.
273. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73.
274. 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 Jan;50(1):18-25.
275. Fincke BG, Miller DR, Turpin R. A classification of diabetic foot infections using ICD-9-CM codes: application to a large computerized medical database. *BMC Health Serv Res*. 2010 10:192.
276. Aragon-Sanchez J. Seminar review: A review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011 Mar;10(1):33-65.

277. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S68-77.
278. Frykberg RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections. *Am J Surg*. 2003 Nov 28;186(5A):44S-54S; discussion 61S-4S.
279. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications*. 1999 Sep-Dec;13(5-6):254-63.
280. Joseph WS, Tan JS. Infections in Diabetic Foot Ulcerations. *Curr Infect Dis Rep*. 2003 Oct;5(5):391-7.
281. America Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care*. 1999 Aug;22(8):1354-60.
282. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):885-910.
283. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):562-5.
284. Aragon-Sanchez J, Quintana-Marrero Y, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero MJ, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, et al. Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009 Sep;8(3):141-6.
285. Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008 Nov;51(11):1962-70.
286. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S83-6.
287. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int*. 1997 Nov;18(11):716-22.
288. Caputo GM, Joshi N, Weitekamp MR. Foot infections in patients with diabetes. *Am Fam Physician*. 1997 Jul;56(1):195-202.
289. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med*. 1986 Oct;146(10):1935-40.

290. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA*. 1978 Jun 30;239(26):2772-5.
291. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1990 Sep;4(3):409-32.
292. Grayson ML. Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 1995 Mar;9(1):143-61.
293. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care*. 1996 Jun;19(6):638-41.
294. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):212S-38S.
295. Pathare NA, Bal A, Talvarkar GV, Antani DU. Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol*. 1998 Oct;41(4):437-41.
296. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med*. 2004 Jul;21(7):710-5.
297. Aragón Sánchez FJ, Ortiz Remacha PP. Infección en el pie diabético. En: Martínez de Jesús FR. *Pie Diabético. Atención Integral*. México DF:McGraw-Hill;2003.p143-53.
298. Sumpio BE, Aruny J, Blume PA. The multidisciplinary approach to limb salvage. *Acta Chir Belg*. 2004 Nov-Dec;104(6):647-53.
299. Hartemann-Heurtier A, Ha Van G, Danan JP, Koskas F, Jacqueminet S, Golmard JL, et al. Outcome of severe diabetic foot ulcers after standardised management in a specialised unit. *Diabetes Metab*. 2002 Dec;28(6 Pt 1):477-84.
300. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Barbano P, et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation. *J Diabetes Complications*. 1998 Mar-Apr;12(2):96-102.
301. Aragon-Sanchez J, Maynar-Moliner M, Pulido-Duque JM, Rabellino M, Gonzalez G, Zander T. The role of a specialized approach for patients with diabetes, critical ischaemia and foot ulcers not previously considered for proactive management. *Diabet Med*. Jun 21. 2011 Oct;28(10):1249-52.
302. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences

- between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747-55.
303. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Garcia-Morales E, et al. Surgical Treatment of Limb- and Life-Threatening Infections in the Feet of Patients With Diabetes and at Least One Palpable Pedal Pulse: Successes and Lessons Learnt. *Int J Low Extrem Wounds*. Oct 20. 2011 Dec;10(4):207-13.
304. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, et al. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Feb;28 Suppl 1:234-5.
305. Bradley M, Cullum N, Sheldon T. The debridement of chronic wounds: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1999;3(17):1-78.
306. Landsman A, Blume PA, Jordan DA, Jr., Vayser D, Gutierrez A. An Open-label, Three-arm Pilot Study of the Safety and Efficacy of Topical Microcyn Rx Wound Care versus Oral Levofloxacin versus Combined Therapy for Mild Diabetic Foot Infections. *JAPMA*. 2011 Nov;101(6):484-96.
307. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg*. 2006 Jul-Aug;45(4):220-6.
308. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J*. 2004 Jun;1(2):123-32.
309. Taylor LM, Jr., Porter JM. The clinical course of diabetics who require emergent foot surgery because of infection or ischemia. *J Vasc Surg*. 1987 Nov;6(5):454-9.
310. Gibbons GW. The diabetic foot: amputations and drainage of infection. *J Vasc Surg*. 1987 May;5(5):791-3.
311. Frykberg RG, Wittmayer B, Zgonis T. Surgical management of diabetic foot infections and osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg*. 2007 Jul;24(3):469-82.
312. Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, et al. Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. Sep-Oct;50(5):541-6.
313. Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Sep;55(9):4170-5.

314. Park NY, Lim Y. Short term supplementation of dietary antioxidants selectively regulates the inflammatory responses during early cutaneous wound healing in diabetic mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2011 Nov 17;8(1):80.
315. Armstrong DG, Liswood PJ, Todd WF. 1995 William J. Stickel Bronze Award. Prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound. A retrospective review of 112 infections. *JAPMA*. 1995 Oct;85(10):533-7.
316. Boulton AJ, Meneses P, Ennis WJ. Diabetic foot ulcers: A framework for prevention and care. *Wound Repair Regen*. 1999 Jan-Feb;7(1):7-16.
317. Levin ME. Preventing amputation in the patient with diabetes. *Diabetes Care*. 1995 Oct;18(10):1383-94.
318. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med*. 1993 Jun;233(6):485-91.
319. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S78-89.
320. Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):12S-34S.
321. Consenso internacional. Función de las proteasas en el diagnóstico de las heridas. Revisión de un grupo de trabajo de expertos. Londres: Wounds International; 2011.
322. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenstrom A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med*. 1995 Sep;12(9):770-6.
323. Frykberg RG. The team approach in diabetic foot management. *Adv Wound Care*. 1998 Mar-Apr;11(2):71-7.
324. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29 Suppl 1:S4-42.
325. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*. 1992 Jul 15;93(1A):22S-4S.
326. Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S13-8.
327. Winkley K, Sallis H, Kariyawasam D, Leelarathna LH, Chalder T, Edmonds ME, et al. Five-year follow-up of a cohort of people with their first diabetic foot ulcer: the persistent effect of depression on mortality. *Diabetologia*. 2012;55(2):303-10.
328. Giurini JM, Lyons TE. Diabetic foot complications: diagnosis and management. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005 Sep;4(3):171-82.

329. Gary Sibbald R, Woo KY. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S25-30.
330. Galkowska H, Olszewski WL, Wojewodzka U, Rosinski G, Karnafel W. Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Res*. 2006 Aug;134(2):252-8.
331. Loot MA, Kenter SB, Au FL, van Galen WJ, Middelkoop E, Bos JD, et al. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. *Eur J Cell Biol*. 2002 Mar;81(3):153-60.
332. Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Martinez-de-Jesus FR, Aragon-Sanchez FJ. Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]. *Cir Esp*. 2007 Jul;82(1):27-31.
333. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd; 2004.
334. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1736-43.
335. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. *Can Fam Physician*. 2001 May;47:1007-16.
336. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg*. 1996 Jul;183(1):61-4.
337. Sieggreen MY, Maklebust J. Debridement: choices and challenges. *Adv Wound Care*. 1997 Mar-Apr;10(2):32-7.
338. Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: controlling the necrotic/cellular burden. *Adv Skin Wound Care*. 2004 Mar;17(2):66-75; quiz 6-8.
339. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen*. 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28.
340. Armstrong DG, Mossel J, Short B, Nixon BP, Knowles EA, Boulton AJ. Maggot debridement therapy: a primer. *JAPMA Am Podiatr Med Assoc*. 2002 Jul-Aug;92(7):398-401.
341. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):446-51.
342. Hinman CD, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature*. 1963 Oct 26;200:377-8.

343. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*. 1962 Jan 20;193:293-4.
344. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Exudado en las heridas y utilidad de los apósitos. Un documento de consenso. London: MEP Ltd; 2007 .
345. Pierce GF. Inflammation in nonhealing diabetic wounds: the space-time continuum does matter. *Am J Pathol*. 2001 Aug;159(2):399-403.
346. Cullen B, Smith R, McCulloch E, Silcock D, Morrison L. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2002 Jan-Feb;10(1):16-25.
347. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen*. 1998 Mar-Apr;6(2):135-41.
348. Papanas N, Maltezos E. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises? *Int J Low Extrem Wounds*. 2007 Mar;6(1):37-53.
349. Lobmann R, Pap T, Ambrosch A, Waldmann K, König W, Lehnert H. Differential effects of PDGF-BB on matrix metalloproteases and cytokine release in fibroblasts of Type 2 diabetic patients and normal controls in vitro. *J Diabetes Complications*. 2006 Mar-Apr;20(2):105-12.
350. Koveker GB. Growth factors in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2000 Nov;54(9):590-3.
351. Wieman TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Becaplermin Gel Studies Group. *Am J Surg*. 1998 Aug;176(2A Suppl):74S-9S.
352. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998 May;21(5):822-7.
353. Hogge J, Krasner D, Nguyen H, Harkless LB, Armstrong DG. The potential benefits of advanced therapeutic modalities in the treatment of diabetic foot wounds. *JAPMA*. 2000 Feb;90(2):57-65.
354. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):454-60.
355. Bello YM, Falabella AF, Eaglstein WH. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(5):305-13.

356. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):290-5.
357. Jeschke MG, Rose C, Angele P, Fuchtmeier B, Nerlich MN, Bolder U. Development of new reconstructive techniques: use of Integra in combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Feb;113(2):525-30.
358. Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Frykberg RG, Kirsner RS, Lavery LA, et al. Guidelines regarding negative wound therapy (NPWT) in the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage*. 2004 Apr;50(4B Suppl):3S-27S.
359. Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, Espensen EH, Vazquez JR, Nixon BP, et al. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage*. 2002 Apr;48(4):64-8.
360. Hess CL, Howard MA, Attinger CE. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation. *Ann Plast Surg*. 2003 Aug;51(2):210-8.
361. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1704-10.
362. Wongworawat MD, Schnall SB, Holtom PD, Moon C, Schiller F. Negative pressure dressings as an alternative technique for the treatment of infected wounds. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Sep(414):45-8.
363. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Sep-Oct;16 Suppl 1:S55-8.
364. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? *Wound Repair Regen*. 2004 Jan-Feb;12(1):2-10.
365. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The Role of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Angiology*. 2012 May;63(4):302-14.
366. Bishop AJ, Mudge E. A retrospective study of diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int Wound J*. Forthcoming 2012 Feb.doi:10.1111/j.1742-481X.2011.00936x.
367. Tong JW, Acharya UR, Chua KC, Tan PH. In-shoe Plantar Pressure Distribution in Nonneuropathic Type 2 Diabetic Patients in Singapore. *JAPMA*. 2011 Nov;101(6):509-16.

368. Boulton AJ. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques. *Am J Surg*. 2004 May;187(5A):17S-24S.
369. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1725-35.
370. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg*. 2004 May;187(5A):65S-70S.
371. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001 Jun;24(6):1019-22.
372. Gutekunst DJ, Hastings MK, Bohnert KL, Strube MJ, Sinacore DR. Removable cast walker boots yield greater forefoot off-loading than total contact casts. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. Jul;26(6):649-54.
373. Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31(1):99-101.
374. Lázaro Martínez JL, García Morales E, Martínez de Jesús FR. Cirugía de la osteomielitis crónica del pie diabético. En: Martínez de Jesús FR. *Pie Diabético, Atención Integral*. México DF: McGraw-Hill;2010.p.194-204.
375. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995 Mar 1;273(9):721-3.
376. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):945.
377. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):270-4.
378. Morales Lozano R, Gonzalez Fernandez ML, Martinez Hernandez D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jimenez S, Gonzalez Jurado MA. Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2140-5.
379. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med*. 2011 Feb;28(2):191-4.

380. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med*. 1970 Jan 22;282(4):198-206.
381. Norden C, Nelson JD, Mader JT, Calandra GB. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of infections of prosthetic hip joints. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis*. 1992 Nov;15 Suppl 1:S177-81.
382. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):369-79.
383. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 1994 Sep 29;331(13):854-60.
384. Cecilia-Matilla A, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez FJ, García Morales E, García Álvarez Y, Beneit-Montesino JV. Histopathology of bone infection complicating foot ulcer in diabetic patients. *JAPMA*. Fothcoming 2012.
385. Matthews PC, Berendt AR, Lipsky BA. Clinical management of diabetic foot infection: diagnostics, therapeutics and the future. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007 Feb;5(1):117-27.
386. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg*. 2009 Jan-Feb;48(1):39-46.
387. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab*. 2008 Apr;34(2):87-95.
388. Golinko MS, Joffe R, de Vinck D, Chandrasekaran E, Stojadinovic O, Barrientos S, et al. Surgical pathology to describe the clinical margin of debridement of chronic wounds using a wound electronic medical record. *J Am Coll Surg*. 2009 Aug;209(2):254-60.
389. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, et al. Statistical Reliability of Bone Biopsy for the Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2011 Nov-Dec;50(6):663-7.
390. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis*. 1997 Dec;25(6):1318-26.
391. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S115-22.

392. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):519-27.
393. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg*. 2011;9(3):214-6.
394. O'Callaghan A, Walsh SR. Commentary on 'Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis' *IJS* in press. *Int J Surg*. 2011;9(4):352.
395. Teh J, Berendt T, Lipsky BA. Rational Imaging . Investigating suspected bone infection in the diabetic foot. *BMJ*. 2009;339:b4690.
396. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S145-61.
397. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, Kopp AE, Thelen MH, Meisner C, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):294-9.
398. Aragón-Sánchez FJ, Lázaro Martínez JL, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ. Controversies regarding radiological changes and variables predicting amputation in a surgical series of diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Surg* (2012), doi:10.1016/j.fas.2012.01.005.
399. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int*. 1994 Mar;15(3):151-6.
400. Weinstein D, Wang A, Chambers R, Stewart CA, Motz HA. Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle*. 1993 Jan;14(1):18-22.
401. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA*. 1991 Sep 4;266(9):1246-51.
402. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, Rezai K, Shamma AR, Kathol MH, et al. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, 99mTc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Apr;152(4):795-800.

403. Wrobel JS, Connolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *JAPMA*. 1998 Jul;88(7):337-43.
404. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM, Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis*. 1996 Aug;23(2):286-91.
405. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S123-8.
406. Aragon-Sanchez J, Jimenez FC, Lazaro-Martinez JL, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ. Never Amputate a Patient With Diabetes Without Consulting With a Specialized Unit. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011 Dec;10(4):214-7.
407. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S104-14.
408. Goswami ND, Johnson MD, Chu VH. Ertapenem for treatment of osteomyelitis: a case series. *BMC Res Notes*. 2011 Nov;4:478.
409. Teppler H, Gesser RM, Friedland IR, Woods GL, Meibohm A, Herman G, et al. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Jun;53 Suppl 2:75-81.
410. Kowalski TJ, Matsuda M, Sorenson MD, Gundrum JD, Agger WA. The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection. *J Foot Ankle Surg*. 2011 Mar-Apr;50(2):171-5.
411. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Garcia-Morales E, et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med*. 2012 Jun;29(6):813-8.
412. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Prognostic difference between soft tissue abscess and osteomyelitis of the foot in patients with diabetes: data from a consecutive series of 452 hospitalized patients. *J Foot Ankle Surg*. 2012 Jan-Feb;51(1):34-8.
413. Cerda JL, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79 (1):54-8.
414. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement*. 1960;33:159-74.
415. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.

416. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley & Sons; 1981.
417. Garcia Morales E, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez FJ, Cecilia-Matilla A, Beneit-Montesinos JV, Gonzalez Jurado MA. Inter-observer reproducibility of probing to bone in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med*. 2011 Oct;28(10):1238-40.
418. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998 Jun;15(6):508-14.
419. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S181-7.
420. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications*. 2005 Jan-Feb;19(1):47-53.
421. Feldman EL, Stevens MJ. Clinical testing in diabetic peripheral neuropathy. *Can J Neurol Sci*. 1994 Nov;21(4):S3-7.
422. Shank CF, Feibel JB. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Foot Ankle Clin*. 2006 Dec;11(4):775-89.
423. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med*. 2000 Jan;17(1):74-7.
424. Lázaro Martínez JL, García Morales E, Cecilia Matilla A, García Álvarez Y, Allas Aguado S, Álvaro Afonso FJ, Molines Barroso R, Sanz Corbalán I, Gutiérrez Sánchez L, Sardón Melo S, Turón Fajardo J, Gallego Cosme M, Parra Rodriguez MM. Protocolo de primeras consultas Unidad de Pie Diabético. *Reduca (Enfermería, Fisioterapia, Podología)*. Serie Protocolos de la Clínica Universitaria de Podología. 2011;3:1-46. Internet [citado 21 Marzo 2012]; Disponible en: <http://www.revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/view/869/892>.
425. Álvaro Afonso FJ, Lázaro Martínez JL, García Morales E. Reproductibilidad interobservador de la palpación transulcerosa de hueso "Probe to bone" en la exploración de úlceras de pie diabético. *Reduca (Enfermería, Fisioterapia, Podología)*. Serie Trabajos Fin de Master. 2011;3(2):544-74. Internet [citado 26 Febrero 2012]; Disponible en: <http://www.revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/viewFile/766/782>.
426. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(6):543-9.

427. Guggenmoos-Holzmann I. How reliable are chance-corrected measures of agreement? Stat Med. 1993 Dec 15;12(23):2191-205.

ANEXOS

10.1. ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: Variabilidad diagnóstica de la palpación transulcerosa de hueso (“Probe-to-bone”) y de la radiografía simple en la exploración de úlceras de pie diabético con sospecha clínica de osteomielitis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Javier Álvaro Afonso.

CENTRO DE REALIZACIÓN: Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

DESCRIPCIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito principal de este estudio es conocer la reproductibilidad de la palpación transulcerosa de hueso y de la radiografía simple, como pruebas diagnósticas de osteomielitis, en profesionales con distinto nivel de experiencia en la realización e interpretación de las mismas, en pacientes con úlceras de pie diabético con signos clínicos de osteomielitis que acuden a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si el paciente acepta participar, en el protocolo de actuación de la exploración de su úlcera se realizará la palpación transulcerosa de hueso en tres ocasiones por clínicos con distintos niveles de experiencia en la realización de esta prueba: sin experiencia (podólogo sin experiencia en el manejo de úlceras de pie diabético), medianamente experimentado (podólogo con experiencia entre 6 meses y 1 año) y con experiencia (podólogo con más de dos años de experiencia).

A continuación se realizará una radiografía de la zona del pie afectada sin alterar el protocolo de la unidad. Dicha radiografía será interpretada por dos grupos de profesionales (grupo A y B) cada uno de los cuales se compone de tres clínicos con distinto nivel de experiencia en la interpretación de esta prueba: sin experiencia (podólogo sin experiencia en el manejo de úlceras de pie diabético), medianamente experimentado (podólogo con experiencia entre 6 meses y 1 año) y con experiencia (podólogo con más de dos años de experiencia).

Pasado un mes esta radiografía será interpretada nuevamente por cada uno de los tres clínicos del grupo A, de forma aislada, sin disponer del nombre del paciente, para observar la variabilidad intraobservador.

Los resultados obtenidos se registrarán para su posterior evaluación y supervisión por parte del equipo investigador.

En el momento de iniciar el estudio el resto de pruebas establecidas en el protocolo de exploración de la unidad no variarán, realizándose una anamnesis completa y pruebas diagnósticas relacionadas con su estado vascular y neurológico.

RIESGOS/BENEFICIOS

Los riesgos relacionados con la realización de estas dos pruebas son escasos, además la palpación transulcerosa de hueso se realizará al menos por dos clínicos aunque no participe en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Las escalas y entrevistas quedan marcadas con un número específico, y la información obtenida se archivará de forma confidencial. Así mismo, su nombre no aparecerá en ningún escrito ni comunicación derivada de este estudio.

COSTE/COMPENSACIÓN

No existe ningún coste adicional por participar en este estudio.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN

Su participación en este estudio es completamente voluntaria.

Yo, D/Dña _____ con
DNI _____

(Nombre y apellidos del paciente)

- He leído y comprendido este consentimiento informado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con Francisco Javier Álvaro Afonso investigador del estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fdo: paciente o representante legal

Fdo: Francisco J. Álvaro Afonso

En Madrid, a _____ de _____ de _____ 201

10.2 ANEXO II

1. DATOS GENERALES

Responsable: Francisco Javier Álvaro Afonso

Fecha: Nombre y apellidos:

Nº de historia: Iniciales / Nombre: Fecha de Nacimiento:

Sexo: Hombre Mujer

Peso (Kg): Talla(cm): IMC (Kg/cm²):

Tipo de DM: Años de evolución de la Diabetes mellitus:

Glucemia basal (mg/dl): HbA1c (%):

Otras enfermedades:

Medicación habitual:

Medicación antibiótica:

2. DATOS DE LA LESIÓN

Características de la úlcera

Localización de la úlcera	Hallux <input type="checkbox"/>	Dedos menores <input type="checkbox"/>	Mtt (nº) <input type="checkbox"/>	Mediopia <input type="checkbox"/>	Retropie <input type="checkbox"/>	
Tiempo de evolución de la úlcera (semanas)						
Fondo de la úlcera	Hipergranulación <input type="checkbox"/>	Pálido <input type="checkbox"/>	Granulación <input type="checkbox"/>	Necrótico <input type="checkbox"/>	Esfacelado <input type="checkbox"/>	Fibrótico <input type="checkbox"/>
Bordes de la úlcera	HQ <input type="checkbox"/>	Eritematoso <input type="checkbox"/>	Macerado <input type="checkbox"/>	Sano <input type="checkbox"/>		
Úlcera techada	Sí <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>			
Exudado	Nulo <input type="checkbox"/>	Escaso <input type="checkbox"/>	Moderado <input type="checkbox"/>	Abundante <input type="checkbox"/>		
Características del exudado	Seroso <input type="checkbox"/>	Sanguinolento <input type="checkbox"/>	Purulento <input type="checkbox"/>	Sinovial <input type="checkbox"/>		
Trayecto fistuloso	Sí <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>			
Signos de infección	Calor <input type="checkbox"/>	Tumor <input type="checkbox"/>	Dolor <input type="checkbox"/>	Rubor <input type="checkbox"/>		

Otras características a destacar:

Nota: HQ: Hiperqueratosis.

3. DATOS DE EXPLORACIÓN VASCULAR Y NEUROLÓGICA

Valor TcpO₂ (mmHg):

Pulsos: PD: Tibial Posterior: Presencia Ausencia

Pedio: Presencia Ausencia

PI: Tibial Posterior: Presencia Ausencia

Pedio: Presencia Ausencia

Índice Tobillo Brazo (ITB):

Neuropatía: Monofilamento: Afectación SI NO

Biotensiómetro: Afectación SI NO

Clasificación de Wagner:

Clasificación Texas:

4. DATOS DE LOS RESULTADOS DEL PTB Y DE LA RX SIMPLE

Resultado del PTB						
Clínico	<u>Experimentado</u>		<u>Medianamente Experimentado</u>		<u>Sin experiencia</u>	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados de la Radiografía simple						
Grupo A	<u>Experimentado</u>		<u>Medianamente Experimentado</u>		<u>Sin experiencia</u>	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grupo B	<u>Experimentado</u>		<u>Medianamente Experimentado</u>		<u>Sin experiencia</u>	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intraobservador	<u>Experimentado</u>		<u>Medianamente Experimentado</u>		<u>Sin experiencia</u>	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fecha y firma del investigador:

Fdo: