

ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO: ABORDAJE CLÍNICO TERAPÉUTICO 2016

El pie diabético (DF), según lo definido por la Organización Mundial de la Salud es "El pie de un paciente diabético que tiene el riesgo potencial de consecuencias patológicas que incluyen la infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas, varios grados de la enfermedad vascular periférica, y/o complicaciones metabólicas de la diabetes en el miembro inferior"¹. El desarrollo de una úlcera de pie diabético (UPD) está principalmente relacionado con la presencia de diversos tipos de neuropatía y deformidades en los pies, a menudo acompañada por enfermedad arterial periférica (EAP) clínica o sub clínica, todas estas relacionadas con la diabetes. Diagnosticar correctamente la infección de una UPD es crucial, ya que cerca de la mitad de estas heridas son clínicamente no infectadas, y por lo tanto no es necesario el tratamiento antibiótico². En los últimos 30 años la incidencia de la diabetes entre la población adulta se ha cuadruplicado, llegando a más de 422 millones de adultos en todo el mundo. Durante este tiempo la prevalencia ha aumentado de 4.7% a 8.5%. Además, se ha informado de que el 55% de los individuos con diabetes y una amputación previa requerirá una amputación adicional en menos de 3 años.

Para asegurar la evaluación y el tratamiento de las úlceras en pacientes con diabetes, la herida debe clasificarse de acuerdo con una herramienta clínica validada; se han propuesto actualmente varias clasificaciones como el SINBAD (sitio, isquemia, neuropatía, infección bacteriana y profundidad) utiliza un sistema de puntuación que ayuda a predecir los resultados, el PEDIS tampoco está bien establecido y hay pocas categorías para la clasificación, sin embargo, es fácil de usar y más recientemente, se ha desarrollado un nuevo sistema de clasificación de la «extremidad inferior amenazada» el Wifl (herida, isquemia, pie, infección para uso en pacientes diabéticos y no diabéticos).³

El grupo de trabajo de la Asociación Americana de Diabetes recomienda que una sencilla historia clínica y el examen físico es todo lo que se requiere para identificar a los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de pie diabético. Los pacientes con pie diabético suelen tener una historia de una ruptura reciente en la cubierta protectora de la piel, seguida de inflamación. Estas heridas son a menudo ocasionadas por presión y trauma. Las manifestaciones sistémicas son indicativas de una infección grave. La infección de los tejidos blandos a menudo se disemina de forma contigua al hueso subyacente causando osteomielitis. La osteomielitis de pie diabético es particularmente difícil de tratar, y su presencia aumenta notablemente el riesgo de amputación de miembros inferiores. Muchas infecciones moderadas, y casi todas las severas, requieren intervenciones quirúrgicas. Se demostró que los pacientes con úlceras neuropáticas no complicadas que fueron tratados con terapia de antibióticos frente a placebo no mostraron diferencias en la tasa de cicatrización de heridas. Por el contrario, la terapia con antibióticos en este caso sin duda se asocia con varios efectos adversos potencialmente importantes e incluso incremento de la resistencia bacteriana.

En algunos casos de pie diabético que no sanan a pesar de que se proporcione la educación del paciente, se encontró un mayor número de agregados microbianos en las heridas que no cicatrizan en comparación con las heridas agudas. Un factor clave que contribuye tanto a retrasar la cicatrización de heridas y en la erradicación de microorganismos es la presencia de bacterias en un estado biofilm.^{2,4}

Pruebas para detección de pacientes de riesgo con pie diabético.

Sencillas pruebas adicionales también se han desarrollado para evaluar estos pacientes. Entre ellas la presión en el tobillo y el índice de presión tobillo-brazo la cual es una prueba de cabecera simple que proporciona la relación de la más alta presión requerida para ocluir el flujo de sangre por Doppler en el tobillo comparada con el de la arteria braquial. Sin embargo, en pacientes con arterias calcificadas, típicamente en individuos con diabetes mellitus o pacientes sometidos a diálisis, esta se puede elevar falsamente porque la oclusión de la arteria rígida es difícil de medir. La presión del dedo del pie y el dedo índice de presión braquial suelen ser más precisa que el método anterior, especialmente cuando los vasos crurales están calcificados. La presión de oxígeno transcutánea microvascular es una medida del suministro de oxígeno que es indicativa de la microcirculación local. La ecografía doppler puede identificar lesiones arteriales sobre la base de la apariencia anatómica y medidas hemodinámicas, esta tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 94%, con una mayor especificidad y sensibilidad para las lesiones por encima de la rodilla que para aquellos por debajo de la rodilla. La angiotomografía proporciona una imagen del árbol arterial desde el corazón a los pies. La precisión de la angiotomografía es alta, con una sensibilidad agrupada de 95% y una especificidad del 96%, que se reduce a 91% para los vasos tibiales. La angiografía por resonancia magnética es otro método que permite la formación de imágenes de todo el sistema arterial y tiene una sensibilidad combinada del 95% y una especificidad de 97%. La angiografía intraarterial por sustracción digital sigue siendo el estándar de oro para la identificación de lesiones arteriales.^{5,6}

Antibioticoterapia:

La elección de la terapia antibiótica inicial suele ser empírica teniendo en cuenta la gravedad de la infección del pie, cualquier antecedente de tratamiento antimicrobiano reciente, infección previa con organismos resistentes a los antibióticos, y los resultados de los cultivos previos. Se demostró que el uso de antibióticos orales solos (ofloxacina y rifampicina), para el tratamiento de la osteomielitis del pie diabético encontró una tasa de curación clínica del 88%. No se encontró diferencias en los resultados entre los antibióticos orales e intravenosos para el tratamiento de varios tipos de osteomielitis crónica. Los antibióticos orales más frecuentemente utilizados son amoxicilina-ácido clavulánico y moxifloxacina. La conclusión general de los estudios de tratamiento antibiótico es que los tratamientos comparados fueron en gran medida equivalentes. El único caso en que no se demostró la equivalencia era en el uso de la tigeciclina, que ha demostrado no ser inferior a ertapenem ± vancomicina. En la osteomielitis se comparó el tratamiento quirúrgico versus el tratamiento antibiótico, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la curación, el tiempo para la curación, o en la recurrencia de la UPD después de 12 semanas de seguimiento. En el uso de antibióticos se utilizaron las siguientes combinaciones beta-lactamasa con inhibidores de antibióticos beta-lactámicos contra uno de los siguientes agentes: imipenem / cilastatina; cefoxitina; ofloxacina; linezolid, ertapenem; o, moxifloxacina. De acuerdo a los aspectos económicos de los diferentes regímenes de antibióticos, se reportó un ahorro total potencial con ceftriaxona una vez al día y metronidazol en comparación con cuatro veces al día ticarcilina / clavulánico. La duración de tratamiento parenteral varió de 6 a 24 días. Estos se centraron en el *Staphylococcus aureus*, pero la mayoría incluyen antibióticos de amplio espectro que cubren tanto las bacterias gram-positivas y gram-negativas. Los antibióticos con más eficacia estudiados son linezolid,

aminopenicillinas/inhibidor de beta-lactamasa. Otros estudios comparan la daptomicina, vancomicina o una penicilina semisintética evidenciándose eficacia clínica y microbiológica. La moxifloxacina tuvo resultados comparables a piperacilina / tazobactam o amoxicilina / ácido clavulánico. En conclusión, los estudios con antibióticos por vía intravenosa tuvieron tasas de remisión clínica de 50 a 85%. La nemonoxacina tiene acción anti-bacteriana significativa contra las cepas virulentas resistentes a los fármacos tales como *Staphilococcus aureus* meticilino resistente y especies resistentes a la vancomicina.^{4,5,6}

Tratamiento tópico:

Muchos agentes de uso tópico han sido utilizados en la curación del lecho de la herida de la UPD, sin embargo la evidencia para apoyar muchas de las terapias que se usan de rutina es pobre e insuficiente y de baja calidad metodológica. Podemos mencionar agentes antisépticos, como un ensayo de calidad dudosa con solución superoxidada de uso tópico que fue estudiada frente a cualquier jabón o povidona yodada. Este reveló que las UPD de los tratados con solución superoxidada tienen menos eritema perilesional, menos olor, y más tejido de granulación; hubo una reducción significativa del crecimiento bacteriano después de 24 horas en pacientes con uso de yodóforo en comparación con rivanol. Con respecto al uso de procaína y polivinilpirrolidona no se encontró diferencias significativas entre los grupos de pacientes evaluados, igual que la pomada de colagenasa costridial, el cadexómero-yodo, hidrofibracarboximetilcelulosa. Las heridas abiertas superficiales sin celulitis extensas potencialmente pueden ser tratadas con antimicrobianos tópicos como la mupirocina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, polimixina B y gentamicina. La adición de la esponja de colágeno-gentamicina también mejoró significativamente la erradicación de patógenos. Una gasa producto no adherente y productos de colágeno-alginato diariamente como un agente de desbridamiento mostró una mejoría evidente de las heridas no isquémicas en la reducción del área inicial de la UPD igual que el uso de miel en comparación con los apósitos de yodo. Se evidenciaron efectos beneficios del uso de cinta de óxido de zinc. La fenitoína y los hidrogeles mostraron un beneficio positivo en términos de reducción de área de la úlcera y promoción de cicatrización de heridas. Respecto a la terapia con larvas, está indicada para limpieza de la piel necrótica no curada y herida de tejidos blandos. El uso de la terapia de oxígeno hiperbárico tópica no reportó reducción evidente en el área de las úlceras, y no parece ser útil para prevención de amputación ni mejora la probabilidad de que una herida sane. El uso de terapia de compresión al vacío y terapia de presión negativa mostró una reducción en el área de las heridas post quirúrgicas en tiempo, tasa de curación y sanación. Los apósitos de celulosa regenerada colágeno / oxidada, no mostraron un efecto sobre la curación de la herida, sin embargo se evidenció un beneficio en la combinación de este apósito con sobrenadante autólogo de plaquetas. Los bioproductos acelulares derivados de la submucosa del intestino delgado de cerdos, un gel no reticulado de colágeno que tiene la capacidad de tener factor estimulante de plaquetas y se unen a la misma para ayudar a la migración de los fibroblastos dérmicos humanos. No se evidenciaron cambios significativos con el uso de talactoferrina, chrysalin tópico ni tinasporacordifolia, aplicado como un inmunomodulador. El uso de membrana amniótica reportó una mejora significativa en la curación. La estimulación eléctrica, la terapia de ondas de choque, la terapia normotérmica, magnética y la terapia con láser en los pies no se tiene suficiente evidencia de diferencias en la cicatrización de la úlcera ni ninguna prueba convincente de beneficio. El uso de heparina de bajo peso molecular favorece enormemente la fibrinólisis, su aplicabilidad en las

UPD incrementa los fibroblastos que reducen el daño endotelial de la membrana basal y mejora de la fuerza capilar. La aplicación superficial de uroquinasa en heridas profundas acelera el proceso de curación. El tratamiento con células madre son capaces de autorenovación y diferenciación multilínea en los tejidos dañados UPD y ha revolucionado el campo de la medicina regenerativa. El tratamiento con ácido alfa-lipoico parece retrasar o revertir la neuropatía diabética periférica por sus propiedades antioxidantes. La daptomicina tiene efecto bactericida ya que induce una disipación de calcio dependiente del potencial de membrana en *S. aureus*. El pexiganan tiene ventajas sobre otros agentes antimicrobianos por su amplio espectro y la actividad fungistática y se evidenció que las bacterias altamente resistentes son sensibles a pexiganan. Alfa terminal carboxi-conexina1 desencadena la propia respuesta de curación del cuerpo de la inflamación seguida por la regeneración de tejidos. Los oligonucleótidos antisentido tienen un papel importante en el proceso de cicatrización de heridas restaurando tasas de curación a la normalidad o mejor. La medicina herbal china poseen una alta actividad de cicatrización de las úlceras y generan efectos anti-inflamatorios, muestra una mejora de la resistencia a la insulina y efectos regresivos en la nefropatía diabética. Todavía no hay buenos estudios que apoyen el uso de aplicaciones tópicas o productos de vendajes, una conclusión apoyada por las revisiones Cochrane. Se recomienda que se evalúe rigurosamente la eficacia y la rentabilidad de nuevos tratamientos y que la introducción de nuevos tratamientos que carecen de pruebas de efectividad sea evitada.⁷

Factores de Crecimiento:

Mejoran la cicatrización de las úlceras. El uso de factor de crecimiento de fibroblastos básico y factor de crecimiento epidérmico no mostró ningún beneficio en la curación, sin embargo el factor recombinante estimula angiogénesis, neo-vascularización y contribuye a cicatrización. El uso factor de crecimiento derivado de plaquetas en las úlceras neuropáticas no infectadas demostró un efecto significativo sobre la curación. El Factor estimulante de colonias de granulocitos regula específicamente la proliferación y diferenciación de precursores de granulocitos neutrófilos. Plasma rico en plaquetas estimulan la cicatrización de heridas mediante la atracción de células no diferenciadas en el sitio de la lesión. Sin embargo la evidencia de los estudios de terapia de células, incluyendo plaquetas y células madre y factores de crecimiento en la curación de heridas no es buena y se necesitan ensayos más rigurosamente diseñados⁸

Otros tratamientos usados:

La pentoxifilina oral demostró una reducción 10x10mm en el área de la úlcera. La pirfenidona tiene un buen efecto para inhibir la formación de cicatrices en la piel, mejora la granulación del tejido y la epitelización.⁷

La Sociedad Americana de Drogas y Alimentos ha aprobado tres fármacos para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica: duloxetina, pregabalina y tapentadol.

Quirúrgico:

El Desbridamiento quirúrgico es un proceso de eliminación de tejido dañado y necrótico para el avance de la curación del tejido sano restante y es un paso crucial en estos tipos de heridas con una curación a las 12 semanas.^{9,10}

Revascularización:

El uso de la angioplastia transluminal percutánea crural empleada como técnica de revascularización en forma aislada reportó en la mayoría de los casos salvamento de la extremidad al igual que la cirugía de revascularización con injertos pedales. Se evidenció alta tasa de recuperación de la extremidad después de revascularización directa dirigida por angiosoma al igual que mayor cicatrización. El enfoque angiosoma puede mejorar en las úlceras isquémicas del pie, la cicatrización de heridas y tasas de salvamento de las extremidades, en comparación con revascularización indirecta. Las principales complicaciones sistémicas y la mortalidad fueron similares en ambos procedimientos. Los datos actuales indican que la revascularización debe considerarse siempre en un paciente con diabetes, úlcera del pie e isquemia severa.

Estudios demuestran mejoría de las tasas de recuperación de la extremidad asociada con revascularización bien sea por cirugía endovascular o abierta frente a los pacientes tratados en forma conservadora. No existen datos suficientes para recomendar un método de revascularización sobre otro y dependerán en gran medida de la experiencia en un centro determinado.^{9,10}

Como interrogantes podemos plantear:

- ¿Cuál es la clave de la prevención de la úlcera de pie diabético?
- ¿Qué importancia tiene el uso de calzado adecuado?
- ¿Cuál método es el más apropiado para diagnosticar osteomielitis?
- ¿Cuál es la mejor técnica de revascularización?
- ¿Existe suficiente evidencia en la terapéutica de pacientes con úlcera de pie diabético?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bowling, F. L. et al. Nat. Rev. Endocrinol. 11, 606–616 (2015); published online 18 August 2015; doi:10.1038/nrendo.2015.130.
2. Veera V. et al. Current and Emerging Therapies in the Management of Diabetic Foot Ulcers, Current Medical Research and Opinion. (2015), doi: 10.1185/03007995.2015.1128888
3. Hacth, D. et al. Local management Of diabetic foot Ulcers: Innovations in the management of DFUs and the diabetic foot in remission. World Union of Wound Healing Societies (2016): 5.
4. M. Abbas et al. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. Expert Opin. Pharmacother. (2015) 16(6):821-832
5. Peters E.J., Lipsky B.A., Aragón-Sánchez J., Boyko E. J. Diggle M., Embil J.M., et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review 10.1002/dmrr.2706
6. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections (Review). The Cochrane Collaboration 2015. Issue 09
7. Game F.L., Apelqvist J., Hartemann A., Hinchliffe R.J., Löndahl M., Price P.E., et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review.

10.1002/dmrr.2705

8. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, Cedeño-Taborda J. Growth factors for treating diabetic foot ulcers (Review). The Cochrane Collaboration 2015. Issue 10.

9. Hinchliffe R.J., Brownrigg J.R, Andros G., Apelqvist J., Boyko E. J., Fitridge R. et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. 10.1002/dmrr.2705

10. Hingorani et al. The Management of Diabetic Foot: A Clinical Practice Guideline by the Society for Vascular Surgery in Collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. Journal of Vascular Surgery, February 2016, Volume 63, Issue 2.

Dra. Silvia Sulbarán

Dra. Vanessa Ríos

Residentes de Post Grado Medicina Interna UDO Anzoátegui.