

Guías del IWGDF para la prevención y el manejo de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes

Guías
Prácticas

7 Capítulos
Guías

Desarrollo y
metodología





CONSEJO EDITORIAL DEL IWGDF

Nicolaas C. Schaper (chair), Jaap J. van Netten (scientific secretary), Jan Apelqvist, Sicco A. Bus, Robert Fitridge, Fran Game, Matilde Monteiro-Soares, Éric Senneville

CORRESPONDENCIA

www.iwgdfguidelines.org/contact

DISEÑO

Simon Christiaanse
www.simonchristiaanse.com

www.iwgdfguidelines.org



PRÓLOGO A LA TRADUCCIÓN EN ESPAÑOL DE LAS GUÍAS DEL IWGDF DEL 2023

Se estima que en España alrededor de 1.500.000 de personas sufren la enfermedad del pie diabético entendiendo aquellas que padecen neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica (EAP) y úlceras en el pie relacionadas con la Diabetes. España es el cuarto país de Europa con mayor tasa de amputaciones relacionadas con la Diabetes, y las principales causas de éstas se relacionan con una derivación tardía de los pacientes a unidades multidisciplinares de pie diabético y un retraso en el diagnóstico de la EAP.

Sumado a estas circunstancias, se conoce que existe una gran variabilidad terapéutica que aboca a que ciertas comunidades autónomas dupliquen la tasa de amputación en comparación con otras, y también haya diferencias en las tasas de mortalidad asociada a esta complicación.

La reducción de la variabilidad terapéutica, de las tasas de amputación y mortalidad pueden conseguirse con la implementación de las recomendaciones internacionales basadas en el mejor estándar de tratamiento en base a la mejor evidencia disponible. EL Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF de sus siglas en inglés) lleva desarrollando guías de recomendaciones sobre prevención y manejo de la enfermedad del pie diabético desde 1999, actualizando estos documentos cada 4 años, produciendo la última versión en el año 2023.

La traducción de las guías al idioma local, es el primer paso para la implementación, conocimiento y divulgación de estas guías, y es por este motivo por el que se ha realizado la traducción al Español por parte de un grupo de profesionales sanitarios de distintos ámbitos y especialidades, de tal manera que se garantice una participación multidisciplinar en este proceso, para implicar a cada uno de las sociedades científicas en España que agrupa a los principales actores en la prevención y manejo de la enfermedad del pie diabético.

Quiero agradecer a todos las personas que han participado en la traducción de este documento al español y también a las sociedades que las representan, cuyos avales se incluyen a continuación.

Confío en que este documento mejore la atención del pie diabético en España y ayude a mejorar los resultados de atención de las personas con pie diabético

Prof. Dr. José Luis Lázaro Martínez
Coordinador del Foro Multidisciplinar de Pie Diabético



SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ENTIDADES PARTICIPANTES EN LA TRADUCCIÓN:



Consejo General
de Colegios
Oficiales
de Podólogos
de España



seacv

Sociedad Española de
Angiología y Cirugía Vascular



SED | SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE DIABETES

APOYO
INSTITUCIONAL

SEFAC

SEFAC

Sociedad Española de Farmacia
Clínica, Familiar y Comunitaria



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID



LISTADO DE AUTORES PARTICIPANTES EN LA TRADUCCIÓN A LA VERSIÓN ESPAÑOLA

Francisco Javier Álvaro Afonso

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid

Elena Carrascosa Romero

Presidenta
Representando al CGCOP

Almudena Cecilia-Matilla

Podiatra de la Unidad de Pie Diabético. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Esther Doiz Artázcoz

Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Verónica Galindo Cantillo

Enfermera de Práctica Avanzada en heridas Crónicas Complejas del Distrito Sanitario
Aljarafe Sevilla Norte

Yolanda García Álvarez

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid

Marta García-Madrid

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid

Esther A. García Morales

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid

José Luis Lázaró Martínez

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)
Presidente del Comité de Pie Diabético en EWMA

**Pablo López Casanova**

Enfermero en Atención primaria y comunitaria. C.S: Onil(Alicante)
Profesor asociado LOU. Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.
Grupo Winter Heridas: Wounds, Innovation, Therapeutics and Research (WINTER HERIDAS)
Comité director del GNEAUPP

Mateo López Moral

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid.

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Burgos.
Miembro del grupo de Diabetes , Endocrinología y Metabolismo
SEMERGEN

Inés Mera Gallego

Coordinadora del Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC).
Farmacéutica comunitaria en Maella (Zaragoza)

Ana Mª Molinero Crespo

Vicepresidenta 1ª
Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC)

Raúl J. Molines-Barroso.

Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)

David Pérez Barreno

EPA de Heridas Crónicas Complejas.
Distrito Sanitario Málaga-Valle del Guadalhorce.
Presidente de la Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas (AEEVH)

Sandra Redondo López

Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Ruber Internacional de Madrid

Gabriel Rivera San Martín

Unidad Pie Diabético
Servicio Cirugía Vascular
Hospital Universitario Donostia
Grupo de trabajo Pie Diabético de la SED

**Víctor Rodríguez Sáenz de Buruaga**

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular

Unidad de Pie Diabético

Hospital Universitario Donostia

Juan Pedro Sánchez Ríos

Unidad Pie Diabético

Servicio Angiología y Cirugía Vascular

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

Grupo de trabajo Pie Diabético de la SED

Andrés Roldán Valenzuela

Enfermero de Prácticas Avanzadas en Heridas Crónicas Complejas Distrito Aljarafe
Sevilla Norte

Coordinador del Grupo de pie diabético de la Asociación Española de Enfermería
Vascular y Herida

Jordi Samaniego Muñoz

Podólogo del Hospital Vall d'Hebron. Servicio de Endocrinología.

Barcelona

Miembro del Grupo de trabajo Pie Diabético de la SED.

Irene Sanz Corbalán

Unidad de Pie Diabético

Clínica Universitaria de Podología

Universidad Complutense de Madrid

Aroa Tardáguila García

Unidad de Pie Diabético

Clínica Universitaria de Podología

Universidad Complutense de Madrid

Nieves Vanaclocha

Servicio de Cirugía Plástica y Quemados

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Valencia.

José Verdú Soriano

Profesor Titular de Universidad. Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina
Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.

Director del Grupo Winter Heridas: Wounds, Innovation, Therapeutics and Research
(WINTER HERIDAS)

Comité Director del GNEAUPP

Comité Científico de EWMA



Guía práctica del IWGDF para la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes

Actualización 2023 IWGDF



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la
prevención y el tratamiento de las enfermedades del
pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Nicolaas C. Schaper¹, Jaap J. van Netten^{2,3}, Jan Apelqvist⁴, Sicco A. Bus^{2,3}, Robert Fitridge⁵, Fran Game⁶, Matilde Monteiro-Soares^{7,8,9}, Eric Senneville¹⁰, on behalf of the IWGDF Editorial Board

INSTITUCIONES

¹ Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands

² Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Rehabilitation Medicine, Amsterdam, the Netherlands

³ Amsterdam Movement Sciences, program Rehabilitation, Amsterdam, the Netherlands

⁴ Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

⁵ Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, Australia

⁶ Department of Diabetes and Endocrinology, University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK

⁷ Higher School of Health of the Portuguese Red Cross, Lisbon, Portugal

⁸ Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

⁹ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine, Oporto University, Porto, Portugal

¹⁰ Department of Infectious Diseases, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France





RESUMEN

La enfermedad del pie relacionada con la diabetes supone una importante carga a nivel mundial tanto para los pacientes como para el sistema sanitario. El Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético (IWGDF) ha elaborado desde el año 1999, guías basadas en la evidencia científica sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes. En el año 2023, se ha realizado la actualización de las guías del IWGDF, basándose en revisiones sistemáticas de la bibliografía y a través de recomendaciones realizadas por expertos multidisciplinares de todo el mundo. Además, se ha creado una nueva guía sobre el manejo de la neuroosteoartropatía aguda del Charcot.

En este documento, de Guía Práctica del IWGDF, se describen los principios básicos de prevención, clasificación y tratamiento de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes, basándonos en los siete capítulos que componen la Guía del IWGDF. También se describen los niveles organizativos para prevenir y tratar con éxito la enfermedad del pie relacionada con la diabetes de acuerdo con estos principios y se proporcionan apéndices para ayudar en la exploración del pie. La información de estas guías prácticas va dirigida a la comunidad internacional de profesionales sanitarios que participan en la atención de personas con diabetes.

Muchos estudios realizados a nivel mundial respaldan nuestra creencia de que la implementación de estos principios de prevención y manejo, se asocian a una disminución de la frecuencia de amputaciones de la extremidad inferior relacionadas con la diabetes. La carga sanitaria y social que suponen la enfermedad del pie relacionada con la diabetes y las amputaciones asociadas, está aumentando a un ritmo rápido, siendo mayores en países de ingresos medios y bajos. Esta guía también pretende ayudar a definir las normas de prevención y atención en estos países.

En conclusión, esperamos que la actualización de estas guías prácticas siga sirviendo como documento de referencia para ayudar a los profesionales sanitarios a reducir la carga global de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes.



I. INTRODUCCIÓN

En esta Guía Práctica del Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético (IWGDF) se describen los principios básicos de prevención y tratamiento de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes. Este documento es un resumen de las Guías del IWGDF basadas en la evidencia (actualizada a 2023):

- Prevención de las úlceras en el pie en personas con diabetes (1)
- Clasificación de las úlceras del pie en personas con diabetes (2)
- Diagnóstico y tratamiento de la infección del pie en personas con diabetes (3)
- Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica en personas con úlcera en el pie y diabetes(4)
- Descarga de las úlceras del pie en personas con diabetes (5)
- Intervenciones para mejorar la cicatrización de las úlceras del pie en personas con diabetes (6)
- Neuro-osteoartropatía Aguda de Charcot (7)

Los autores, como miembros del Comité Editorial del IWGDF, han resumido la información de estas siete guías, y también proporcionan consejos adicionales basados en la opinión de expertos de las áreas seleccionadas, donde los capítulos de la guía no fueron capaces de proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia. Estas guías prácticas deben considerarse un documento abreviado y simplificado que se utilizará como resumen básico de los principios clave del manejo de la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. Remitimos al lector para más detalles y antecedentes a cada una de las guías (1-7) y a sus revisiones sistemáticas subyacentes (8-18). En caso de que este texto resumido parezca diferir de la información de alguna de las guías, sugerimos al lector que se dirija al capítulo específico de la guía. Las siete guías basadas en la evidencia se elaboraron siguiendo la metodología GRADE descrita en un documento anexo (19). Para facilitar la lectura, no incluimos la fuerza de recomendación según GRADE (es decir, fuerza o condicional) ni sus consideraciones detalladas en estas guías prácticas. Dado que la terminología en este ámbito multidisciplinar puede resultar a veces confusa, remitimos también al lector a nuestro documento independiente de Definiciones y Criterios del IWGDF (20).

En comparación con la versión anterior de esta guía práctica (versión del 2019: (21)), en esta nueva actualización del 2023 hay las siguientes novedades: recomendaciones nuevas en varias secciones de las guías actualizadas, reordenación de los principios de tratamiento en las úlceras, basados en el orden de la toma de decisiones clínicas, y un resumen de las guías del IWGDF sobre el diagnóstico y el tratamiento de la Neuro-artropatía Aguda de Charcot. Además, se ha incluido un apéndice sobre la medición de la presión arterial de tobillo y del dedo en el pie. Esta actualización del 2023 sustituye a cualquier versión anterior de estas guías prácticas.

La información contenida en estas guías prácticas está dirigida a la comunidad mundial de profesionales sanitarios implicados en la atención de personas con diabetes y enfermedad del pie relacionada con la diabetes. Es posible que los principios expuestos deban adaptarse o modificarse en función de las circunstancias locales, teniendo en cuenta las diferencias regionales y su situación socioeconómica, la accesibilidad y sofisticación de los recursos sanitarios, así como los diversos factores culturales.

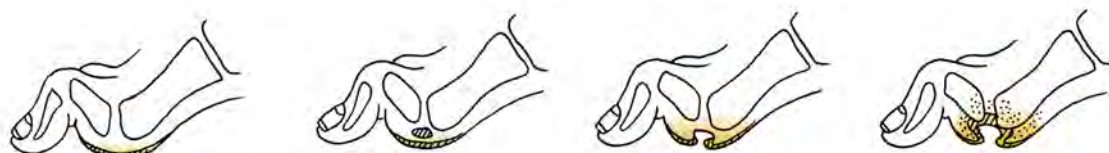


2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DEL PIE RELACIONADA CON LA DIABETES

La enfermedad del pie relacionada con la diabetes incluye una o más de las siguientes situaciones en el pie de la persona con diagnóstico previo o actual de diabetes mellitus: neuropatía periférica, arteriopatía periférica, infección, úlcera(s), neuro-osteoartritis, gangrena o amputación. La ulceración del pie es una de las complicaciones más graves de la diabetes y es una causa de reducción de la calidad de vida, así como de generación de costes económicos de la persona afectada. Además, supone una importante carga para la familia de la persona afectada, de los profesionales y centros sanitarios, así como de la sociedad en general.

Aunque tanto la prevalencia como la incidencia de ulceración del pie relacionada con la diabetes varían en diferentes regiones del mundo, las causas que conducen a la ulceración son similares en la mayoría de las personas. Estas úlceras suelen desarrollarse en una persona con diabetes que presenta simultáneamente uno o más factores de riesgo, como neuropatía periférica relacionada con la diabetes y/o enfermedad arterial periférica (EAP), en combinación con un acontecimiento precipitante. La neuropatía conduce a un pie insensible y a veces deformado. La pérdida de sensibilidad protectora, las deformidades del pie y la limitación de la movilidad articular pueden dar lugar a una carga biomecánica anormal en el pie. Esto produce un elevado estrés mecánico en algunas zonas, cuya respuesta suele ser un engrosamiento de la piel (callo/hiperqueratosis). Este callo/hiperqueratosis provoca un aumento de la presión del pie, a menudo con hemorragia subqueratósica y finalmente, ulceración cutánea (véase figura 1). Además, en las personas con neuropatía, un traumatismo menor (por ejemplo, por un calzado más ajustado o una lesión aguda mecánica o térmica) puede precipitar la ulceración del pie. Cualquiera que sea la causa primaria de la ulceración, seguir caminando sobre el pie insensible perjudica la cicatrización de la úlcera.

Figura 1: Mecanismo de desarrollo de una úlcera a partir de un estrés mecánico excesivo o repetitivo



La gran mayoría de las personas con una úlcera en el pie relacionada con la diabetes padecen neuropatía. La arteriopatía periférica, generalmente causada por la aterosclerosis, está presente en hasta el 50% de estos pacientes y es un factor de riesgo importante del deterioro de la cicatrización de las heridas, de gangrena y de amputación de las extremidades inferiores. Un pequeño porcentaje de las úlceras del pie en pacientes con EAP severa son puramente isquémicas; estas son dolorosas y pueden producirse tras un traumatismo menor. Sin embargo, la mayoría de las úlceras del pie son puramente neuropáticas o neuroisquémicas, es decir, una combinación de neuropatía e isquemia. En las personas con diabetes con úlceras neuroisquémicas, a pesar de tener una isquemia severa en el pie, los síntomas pueden estar ausentes debido a la neuropatía. Aunque la microangiopatía relacionada con la diabetes pueda observarse en el pie, no parece que sea la causa principal ni de la aparición de las úlceras ni de su baja respuesta a la cicatrización.

Para reducir el impacto de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes, se necesitan estrategias que incluyan elementos de prevención, educación del profesional y del paciente, clasificación y evaluación normalizadas, tratamiento multidisciplinar y seguimiento estrecho. La base de estas estrategias se describen en las siguientes secciones de esta guía práctica.



3. PREVENCIÓN DE LA ÚLCERA EN EL PIE

Si una persona con diabetes sin úlcera en el pie acude a su consulta, hay cinco elementos claves en los que debemos basar nuestros esfuerzos para prevenir las úlceras del pie, como se describe en la Guía de Prevención del IWGDF (1):

1. Identificar a la persona con un pie de riesgo
2. Inspeccionar y examinar regularmente los pies de la persona con riesgo de ulceración.
3. Proporcionar educación estructurada a los pacientes, sus familiares y lo profesionales sanitarios.
4. Fomentar el uso habitual de calzado adecuado
5. Tratar los factores de riesgo de ulceración

3.1 IDENTIFICAR A LA PERSONA CON PIE DE RIESGO

Examinar anualmente a la persona con diabetes y riesgo muy bajo de ulceración en el pie (IWGDF riesgo 0) para detectar signos o síntomas de pérdida de sensibilidad protectora o EAP, para identificar si ha pasado a tener riesgo de ulceración en el pie. La ausencia de síntomas en una persona con diabetes no excluye la enfermedad del pie; pudiendo tener neuropatía asintomática, EAP, signos preulcerosos o incluso una úlcera. El cribado anual de los pies incluye la evaluación o el examen de los siguientes aspectos:

- Úlcera en el pie: revisar que el pie no tiene úlceras
- Pérdida de la sensibilidad protectora del pie (PSP): explorar con una de las siguientes técnicas (véase apéndice 1 para más detalle)
 - Percepción de la presión: Monofilamento de Semmes-Weinstein 10 gramos
 - Percepción Vibratoria: diapasón de 128 Hz
 - Cuando no se disponga de monofilamento o diapasón explore la sensibilidad táctil: tocando ligeramente las puntas de los dedos de los pies del paciente con la punta de su dedo índice durante 1-2 segundos.
- Estado Vascular: historia de claudicación intermitente, palpación de los pulsos del pie

Si una persona tiene PSP o EAP, presenta riesgo de ulceración (Tabla 1), por lo que será necesario realizar un examen más exhaustivo. La PSP normalmente es causada por una polineuropatía relacionada con la diabetes. Si se diagnostica por primera vez, es necesario obtener más datos de sus antecedentes y realizar más exploraciones para investigar sus causas y consecuencias; sin embargo, estos aspectos quedan fuera del ámbito de esta guía.

Antes de cualquier intervención quirúrgica en el pie de una persona con diabetes, se debe determinar la presencia de PSP y el estado de EAP para evaluar la idoneidad y los riesgos del procedimiento.



3.2 INSPECCIONAR Y EXPLORAR DE FORMA PERIÓDICA A LAS PERSONAS CON PIE DE RIESGO (RIESGO I O SUPERIOR DEL IWGDF)

Si en la revisión anual del pie se identifica a una persona como “de riesgo”, realice un examen más exhaustivo. Esto incluye las siguientes evaluaciones o exámenes con el fin de evaluar el riesgo con más detalle e informar sobre de las acciones a tener en cuenta a posterior:

- Historia clínica detallada: describir si presenta antecedentes de ulceración en el pie y /o en miembros inferiores, diagnóstico de enfermedad renal terminal, educación previa sobre el cuidado de los pies, aislamiento social, acceso deficiente a la asistencia sanitaria y dificultades económicas, dolor en el pie (al caminar o en reposo), o entumecimiento y claudicación;
- Estado Vascular: en caso de ausencia de pulsos distales u otros signos de EAP, considerar el registro de las ondas Doppler del pie en combinación con la medición de la presión arterial del tobillo y el índice tobillo-brazo; y la presión arterial del dedo del pie y del índice dedo-brazo (ver apéndice 2);
- Piel: evaluar el color de la piel, la temperatura, presencia de callosidades (hiperqueratosis) o edema, infección fúngica, signos preulcerosos como presencia de hemorragias o fisuras;
- Estructuras óseas/articulares: comprobar la presencia de deformidades (dedos en garra o martillo) grandes prominencias óseas o limitación de la movilidad articular. Examinar los pies con el paciente tumbado y de pie;
- Trastornos cognitivos;;
- Calzado: definir si el calzado está mal ajustado, es inadecuado o el paciente va descalzo;
- Cuidado inadecuado de los pies: por ejemplo, corte incorrecto de las uñas, mala higiene de los pies;
- Limitaciones físicas que puedan dificultar el autocuidado de los pies (por ejemplo, agudeza visual, obesidad);
- Conocimientos sobre el cuidado del pie.

Después de la exploración del pie, estratifique a cada paciente utilizando el sistema de clasificación de pie de riesgo del IWGDF que se muestra en la Tabla 1 para indicar la frecuencia del examen preventivo y su tratamiento. En la figura 2 se muestran las zonas del pie con mayor riesgo. Una persona que presenta una úlcera cicatrizada tiene mayor riesgo de ulceración y el pie debe ser considerado en remisión. Esto requiere la implementación de estrategias de prevención de ulceración de por vida, llevado a cabo por un equipo de profesionales sanitarios con la formación adecuada para abordar todas las piedras angulares de la prevención de la ulceración como parte del cuidado integral. Cualquier úlcera identificada en el pie durante el cribado, debe tratarse de acuerdo con los principios descritos en la sección 4.

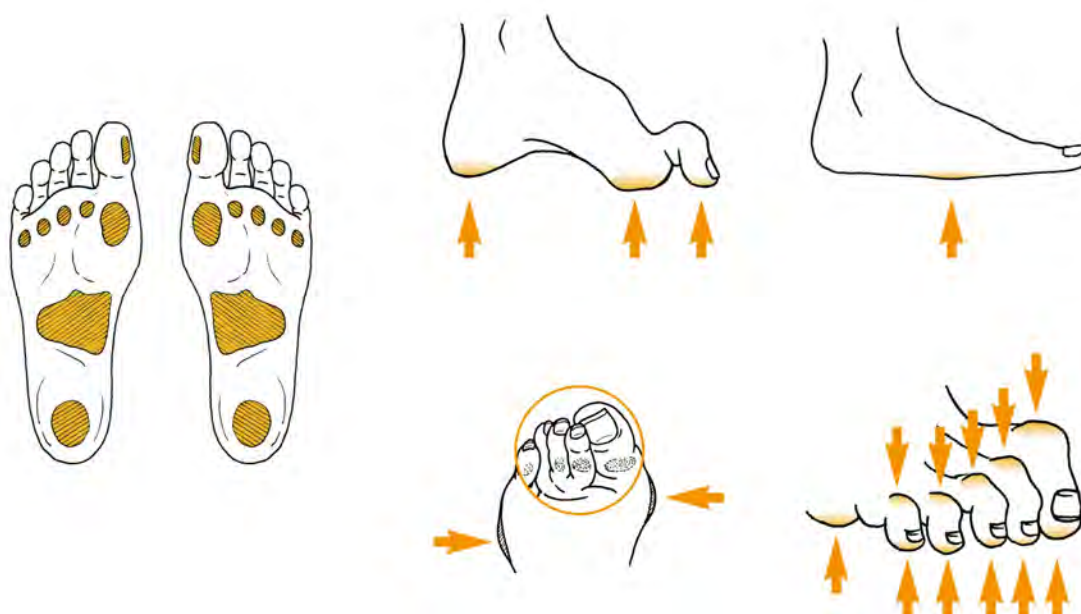


Tabla 1: Sistema de clasificación del riesgo del IWGDF 2023 y la correspondiente frecuencia del cribado del pie

Categoría	Riesgo de Ulceración	Características	Frecuencia*
0	Muy bajo	No PSP y no signos de EAP	1 vez al año
1	Bajo	PSP o EAP	Una vez cada 6-12 meses
2	Moderado	PSP + EAP, o PSP + deformidad del pie o EAP + deformidad del pie	Una vez cada 3-6 meses
3	Alto	PSP o EAP, y uno o más de los siguientes: - Antecedentes de úlcera en el pie - Amputación en miembros inferiores (menor o mayor) - Enfermedad renal en fase terminal	Una vez cada 1-3 meses

Nota: PSP = Pérdida de Sensación Protectora; EAP = Enfermedad Arterial Periférica; * La frecuencia de cribado se basa en la opinión de expertos, ya que no existe evidencia publicada que respalden estos intervalos.

Figura 2: Áreas del pie con mayor riesgo de ulceración





3.3 PROPORCIONAR UNA EDUCACIÓN ESTRUCTURADA A LOS PACIENTES, SUS FAMILIARES Y LOS PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE EL CUIDADO DE LOS PIES Y APOYO PARA REALIZAR EL AUTOCUIDADO DE LOS PIES

Se considera que la educación estructurada, organizada y de manera repetida, desempeña un papel importante en la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes. El objetivo de la educación es mejorar los conocimientos de la persona en el autocuidado de los pies y su conducta de autoprotección, así como aumentar su motivación y habilidades que faciliten la adherencia a este tipo de conducta. En particular, debe fomentarse en las personas con una clasificación de riesgo I o mayor del IWGDF, el examen y lavado diario de sus pies y que aprendan a identificar las lesiones (pre-) ulcerosas. En caso de que aparezcan dichas lesiones, deben contactar rápidamente con un profesional sanitario debidamente formado para que les asesore. Se les debe animar a utilizar emolientes para hidratar la piel seca y a caminar siempre con calcetines y zapatos, ya sea en espacios interiores o al aire libre. Se debe hacer especial hincapié en educar qué el llevar únicamente calcetines en espacios interiores no protege los pies, ya que es necesario llevar tanto calcetines como zapatos. El educador debe enseñar a la persona habilidades específicas, como cuál es la forma adecuada de cortarse las uñas de los pies (en línea recta). Un miembro del equipo sanitario debe proporcionar una educación estructurada (véase ejemplo de instrucciones en el apéndice 3) individualmente o en pequeños grupos de personas, en varias sesiones, con refuerzos periódicos y, preferiblemente, utilizando una mezcla de varios métodos. Esta educación debe ser culturalmente adecuada, teniendo en cuenta las diferencias de género, ajustándose a los conocimientos sanitarios y circunstancias personales de cada persona. Es esencial evaluar si la persona con diabetes (y, en el mejor de los casos, cualquier familiar cercano o cuidador) ha entendido adecuadamente los mensajes, está motivada para actuar y seguir las recomendaciones, y presenta las suficientes habilidades para realizar el autocuidado. Así mismo, los profesionales sanitarios encargados de dar estas instrucciones deben recibir formación continuada de forma periódica para mejorar sus propias habilidades en el cuidado de las personas con riesgo de ulceración del pie.



3.4 FOMENTAR EL USO HABITUAL DE CALZADO ADECUADO

En personas con diabetes y categoría I o superior de pie de riesgo según IWGDF, usar un calzado inadecuado o caminar descalzo son las principales causas de traumatismos en los pies que provocan úlceras en estos. Las personas con PSP deben tener (y pueden necesitar ayuda económica para adquirirlo) un calzado adecuado, y se les debe animar a que lo lleven en todo momento, tanto en espacios interiores como exteriores. Todo calzado debe adaptarse a cualquier alteración estructural o biomecánica del pie que pueda afectar al pie de esta persona.

Para que el calzado se considere adecuado, la longitud interior del calzado debe ser 1-2cm mayor que la longitud del pie y no debe quedar ni demasiado apretado ni demasiado holgado (véase Figura 3). La anchura interna del zapato debe ser igual a la anchura del pie a nivel de las articulaciones metatarsofalángicas (o la parte más ancha del pie), y la altura del calzado debe dejar espacio para todos los dedos. Evalúe el ajuste con el paciente de pie, preferiblemente a última hora del día (cuando puede tener el pie hinchado). Si no hay calzado disponible en el mercado que pueda adaptarse al pie (por ejemplo, si el ajuste es deficiente debido a una deformidad del pie) o si hay signos de carga anormal en el pie (por ejemplo, hiperemia, callosidad, ulceración (previa)), prescribir calzado terapéutico, que puede incluir calzado con profundidad extra, calzado a medida y plantillas personalizadas. Esto también, puede incluir la prescripción y fabricación de ortesis (para los dedos).

Figura 3: El calzado debe ser lo suficientemente ancho para acomodar el pie sin ejercer una presión excesiva en la piel



En las personas que se han curado de una úlcera plantar del pie, asegúrese que el calzado terapéutico ha demostrado un efecto de descarga de la presión plantar al caminar. Cuando sea posible, compruebe esta descarga de la presión plantar con el equipo adecuado, tal como se describe en la guía de prevención (1). Instruya a la persona para que no vuelva a utilizar el calzado inadecuado que le causó la úlcera. Tomar medidas de protección para prevenir la ulceración en el talón de los pacientes (temporalmente) encamados (ya sea en su domicilio o aquellos que están ingresados en una institución).



3.5 TRATAR LOS FACTORES DE RIESGO DE ULCERACIÓN Y DE LOS SIGNOS PREULCEROSOS EN PERSONAS CON RIESGO 1-3

Proporcionar un tratamiento adecuado del exceso de callosidad/hiperqueratosis en el pie, uñas encarnadas y de las infecciones fúngicas del pie. Tratar cualquier signo preulceroso (modificable) en el pie, incluida la protección de ampollas o su drenaje si es necesario. Considerar la posibilidad de enseñar a la persona con diabetes con riesgo moderado o alto de ulceración del pie (riesgo 2-3 del IWGDF) a medirse la temperatura de la piel del pie una vez al día para identificar cualquier signo temprano de inflamación que pueda ayudar a prevenir la ulceración del pie. En caso de temperatura elevada, se debe reducir la deambulación y consultar a un miembro del equipo del cuidado del pie. Cuando exista un exceso de callo/hiperqueratosis o una lesión preulcerosa en el pulpejo o parte distal de un dedo en garra o martillo reductible, considere la posibilidad de realizar una tenotomía del tendón flexor del dedo o de prescribir intervenciones ortopédicas, como silicona de descarga digital o dispositivos ortopédicos (semi)rígidos.

El riesgo de ulceración del pie no es un obstáculo para participar en un programa de entrenamiento físico siempre que se lleve el calzado adecuado, con un incremento gradual de la actividad de hasta 1000 pasos/día adicionales. Además, puede considerarse un programa de ejercicios para el pie y el tobillo.



4. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE

Si una persona con diabetes presenta una úlcera en el pie, ésta debe evaluarse y tratarse inmediatamente, con una estrategia coherente y un protocolo estandarizado de evaluación y tratamiento.

4.1 EVALUACIÓN

4.1.1 Clasificación de la úlcera del pie

Como primer paso. La úlcera debe ser clasificada siguiendo la evaluación de los seis ítems del sistema SINBAD (2). Estos ítems sirven de guía básica para el tratamiento posterior y facilitan la comunicación entre los profesionales de la salud sobre las características de la úlcera. Los seis ítems de este acrónimo son:

- “Site/Localización”: Describa donde se localiza la úlcera en el pie. Esto incluye la descripción del antepié, mediopie o retropié. Pero también se recomienda diferenciar entre plantar, interdigital, medial, lateral o dorsal.
- “Ischemia/Isquemia”: Evalúe si el flujo sanguíneo del pie está intacto (al menos un pulso del pie palpable), o si hay evidencia clínica de flujo sanguíneo reducido. Así mismo, examine la forma de las ondas arteriales del pie (con un instrumento Doppler), mida la presión arterial del tobillo y del dedo del pie y calcule el índice tobillo/brazo (ITB) y el índice dedo/brazo (IDB), como se describe en el Apéndice 2. La EAP es menos probable en presencia de ondas Doppler con forma trifásicas o bifásicas, un ITB 0.9-1.3, y un IDB ≥ 0.70 . En casos seleccionados, la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) puede ser útil. El nivel de déficit de perfusión ayuda a estimar la probabilidad de cicatrización y amputación (véase más adelante), pero se obtiene una mejor estimación del riesgo cuando también se tiene en cuenta la profundidad de la herida y la gravedad de la infección del pie, como se obtiene con el sistema de clasificación Wiffl.
- “Neuropathy/Neuropatía”: Evaluar si la sensibilidad protectora del pie está intacta o se ha perdido (ver Apéndice 1).
- “Bacterial infection/Infección bacteriana”: Evaluar si existe presencia clínica de infección. Diagnostique la infección mediante la presencia de al menos dos signos o síntomas clínicos de inflamación (rubor, calor, induración, dolor/sensibilidad) o la presencia de secreción purulenta. Desafortunadamente, estos signos pueden verse atenuados por la presencia de neuropatía o isquemia, y los hallazgos sistémicos (por ejemplo, dolor, fiebre, leucocitosis) suelen estar ausentes en infecciones leves y moderadas. Las infecciones deben clasificarse según la clasificación IWGDF/IDSA como leve (úlcera superficial con celulitis mínima), moderada (úlcera más profunda que la piel o celulitis más extensa con o sin absceso) o severa (acompañada de signos sistémicos de sepsis), con o sin osteomielitis.

Si no se trata adecuadamente, la infección puede diseminarse rápidamente a los tejidos subyacentes y a los compartimentos del pie en particular en presencia de EAP. Por lo tanto, se debe explorar la profundidad de la úlcera (véase más adelante). La presencia de absceso es más probable en casos de fiebre, niveles elevados de PCR o VSG, pero los hallazgos normales no excluyen la presencia de los mismos; en caso de duda, realizar una RMN. Determinar si es posible la palpación transulcerosa del hueso con una sonda roma estéril (prueba de sonda-hueso o prueba del probe to bone).



Realizar una radiografía simple en personas que presenta úlceras más profundas que la piel, gas a nivel tisular o cuerpo extraño. La presencia de osteomielitis es probable en aquellos casos donde se observa palpación transulcerosa del hueso positiva en combinación con la presencia de signos radiológicos compatibles con osteomielitis en radiografía simple; los niveles elevados de VSG, PCR, o procalcitonina apoyan aun más este diagnóstico. En caso de duda realice una RM o, cuando no sea posible considerar otras técnicas (por ejemplo; Gammagrafía ósea o Tomografía con emisión de positrones/PET scan).

En las úlceras clínicamente infectadas obtener una muestra de tejido para cultivo (y tinción de Gram, si está disponible) mediante curetaje o biopsia, evitando el uso de hsiopo; considerar una biopsia ósea en aquellos casos de osteomielitis. Los patógenos causantes (y su sensibilidad a los antibióticos) varían según la situación geográfica, demográfica y clínica, pero el ***Staphylococcus aureus*** (solo o con otros organismos) es el patógeno predominante en la mayoría de los casos de infecciones superficiales. Las infecciones crónicas y más severas suelen ser polimicrobianas, con bacilos aerobios gram-negativos especialmente en climas más cálidos y anaerobios que acompañan a los cocos gran-positivos.

- “Area/Área”: Mida el área de la úlcera y exprésela en cm².
- “Depth/Profundidad”: Evaluar la profundidad de la úlcera y clasificarla como: localizada en piel y tejido celular subcutáneo; alcanzando músculo o tendón; o alcanzando hueso. Determinar la profundidad puede ser difícil, especialmente en presencia de callosidades o tejido necrótico subyacente. Para facilitar la evaluación, desbridar en el momento de la presentación inicial, o tan pronto como sea posible cualquier úlcera neuropática o neuroisquémica que esté rodeada de callosidad/ hiperqueratosis o contenga tejido necrótico, . Sin embargo, no se debe desbridar una úlcera no infectada que presente signos de isquemia severa. Por lo general, las úlceras neuropáticas pueden desbridarse sin necesidad de anestesia local.

Clasificación y Tipo

Siguiendo esta evaluación estandarizada, la úlcera puede clasificarse según el sistema SINBAD (2). El Sistema SINBAD es sencillo y rápido de utilizar y contiene la información necesaria para que un equipo de especialistas pueda realizar el triaje. Además, la severidad de la infección debe clasificarse según el sistema IWGDF/IDSA y la isquemia como parte del sistema WIfI (2). Es importante describir las variables individuales de cada uno de estos sistemas (2). Además, el tipo de úlcera debe describirse como neuropática (PSP pero no EAP), neuroisquémica (PSP y EAP) o isquémica (EAP, pero no PSP).

4.1.2 Determinar la causa de la úlcera

Intente siempre determinar el factor precipitante que condujo a la ulceración, esta información es relevante tanto para el plan de tratamiento como para la prevención de recidivas. Busque patrones patológicos de la marcha, presencia de deformidades, prominencias óseas y otras anomalías del pie (en posición supina y de pie) que pudieran haber contribuido en la ulceración. Llevar zapatos mal ajustados y caminar descalzo son prácticas que con frecuencia conducen a la ulceración del pie, incluso en paciente con úlceras exclusivamente isquémicas. Por lo tanto, examine meticulosamente los zapatos y el hábito de calzado en todos los pacientes con úlcera en el pie como parte de la causa.

4.1.3 Evaluación de los factores relacionados con la persona

Aparte de una evaluación sistemática de la úlcera, el pie y la pierna, también hay que tener en cuenta los factores relacionados con la persona que puedan afectar a la cicatrización de la úlcera y al tratamiento. Estos factores incluyen la función renal/enfermedad renal terminal, edema, desnutrición, mal control metabólico, depresión u otros problemas psicosociales, y la fragilidad.



4.2 TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA DEL PIE

Las úlceras en los pies se curarán en la mayoría de los pacientes si el profesional sanitario basa el tratamiento en los principios descritos a continuación. Al tratar a una persona con úlcera en el pie, involcure siempre a la persona y a sus cuidadores, proporcionando información sobre los tratamientos administrados y apoyando a la persona para que pueda realizar el autocuidado adecuado de la úlcera del pie, así como para reconocer y notificar signos y síntomas de una infección nueva o que empeora (por ejemplo, inicio de fiebre, cambios en las condiciones locales de la herida, empeoramiento de la hiperglucemia). Esta información también debe incluir cómo prevenir úlceras en los pies en otras partes no afectadas o en el pie contralateral (ver sección 3).

4.2.1 Tratamiento de la Infección del Pie

La infección del pie en una persona con diabetes presenta una amenaza inmediata para el pie y la extremidad afectados. Si se diagnostica la infección durante la evaluación inicial (ver 4.1), se requiere un tratamiento temprano. Dependiendo de la situación social de la persona, los recursos locales y la infraestructura, puede ser necesario hospitalizar al paciente. Esta hospitalización también puede implicar la amputación de una parte del pie o de la extremidad inferior. Según las pautas de infección de IWGDF/IDSA (3), se hacen las siguientes recomendaciones para el tratamiento:

En una persona con infección profunda o extensa (potencialmente amenazante para la extremidad) (infección moderada o grave):

- Evaluar urgentemente la necesidad de intervención quirúrgica inmediata para retirar tejido necrótico, incluyendo hueso infectado, liberar la presión en los compartimentos y drenar abscesos;
- Evaluar la EAP; si está presente, considerar un tratamiento urgente, incluida la revascularización una vez que la infección esté bajo control;
- Iniciar terapia empírica con antibióticos por vía parenteral de amplio espectro, dirigida a bacterias comunes gram-positivas y gram-negativas, incluyendo anaerobios obligados;
- Ajustar (limitar y dirigir, si es posible) el régimen de antibióticos en función tanto de la respuesta clínica a la terapia empírica como de los resultados de cultivo y sensibilidad;
- Para infecciones de tejidos blandos, el tratamiento con antibióticos durante 1 a 2 semanas suele ser suficiente en la mayoría de los casos; puede ser necesario un período más prolongado en caso de infecciones que se resuelven lentamente o en presencia de enfermedad arterial periférica (EAP) grave; y
- Considerar el tratamiento conservador con antibióticos para la osteomielitis cuando no sea necesario realizar incisión y drenaje para controlar la infección.

En una persona con una úlcera superficial con una infección leve de tejidos blandos (limitada):

- Limpiar, desbridar todo el tejido necrótico y la callosidad circundante; e
- Iniciar la terapia empírica con antibióticos orales dirigida a *Staphylococcus aureus* y *estreptococos β -hemolíticos* (a menos que haya razones para considerar otros patógenos probables o adicionales).



4.2.2 Restauración de la perfusión tisular

La isquemia en la extremidad inferior afecta a la probabilidad de cicatrización de una úlcera en el pie. Si se ha detectado isquemia durante la evaluación (ver 4.1), siempre se debe considerar su tratamiento. Basándose en las pautas intersocietarias de IWGDF/ESVS/SVS (4), se hacen las siguientes recomendaciones para el tratamiento:

- En una persona con una presión en el tobillo <50 mm Hg o un índice tobillo-brazo (ABI) <0.4 , considere una imagen vascular urgente, siempre con visualización detallada de las arterias debajo de la rodilla y del pie, y la revascularización. También considere una evaluación urgente para la revascularización si la presión en el dedo del pie es <30 mmHg o la TcpO₂ es <25 mmHg. Sin embargo, los médicos también pueden considerar la revascularización en niveles de presión más altos en pacientes con pérdida extensa de tejido o infección, es decir, con puntajes Wifl más altos.
- Cuando una úlcera no muestra signos de cicatrización en 4-6 semanas, a pesar de un manejo óptimo, considere la angiografía y la revascularización, independientemente de los resultados de las pruebas diagnósticas vasculares descritas anteriormente.
- Si está considerando una amputación mayor (es decir, por encima del tobillo), primero evalúe la opción de la revascularización.
- El objetivo de la revascularización es restaurar el flujo en al menos una de las arterias del pie, preferiblemente la arteria que suministra la región anatómica de la herida. Sin embargo, evite la revascularización en pacientes en los que la relación riesgo-beneficio para la probabilidad de éxito sea desfavorable.
- Seleccione una técnica de revascularización basada en factores individuales (como la distribución morfológica de la enfermedad arterial periférica, la disponibilidad de vena autóloga, comorbilidades del paciente) y la experiencia del cirujano.
- Después de un procedimiento de revascularización, su efectividad debe evaluarse con una medición objetiva de la perfusión.
- Los tratamientos farmacológicos para mejorar la perfusión no han demostrado ser beneficiosos.
- Hacer hincapié en los esfuerzos para reducir el muy alto riesgo cardiovascular asociado con la enfermedad arterial periférica en la persona con diabetes (cese del tabaquismo, control de la hipertensión y la dislipidemia, uso de medicamentos antiplaquetarios, inhibidores de SGLT2 o agonistas de GLP-1).

4.2.3A Descarga de la presión y protección de la úlcera.

La descarga de presión es fundamental en el tratamiento de úlceras en los pies causadas por un aumento del estrés mecánico. Según las pautas de descarga de presión de la IWGDF (5), se pueden hacer las siguientes recomendaciones para el tratamiento:

- El tratamiento de elección para la descarga de la presión en una úlcera plantar neuropática es un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, es decir, ya sea un yeso de contacto total (TCC) o una bota removible convertida (por el proveedor que lo aplica) en no removible.
- Cuando un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla está contraindicado o no es tolerado por el paciente, considere el uso de un dispositivo de descarga removible hasta la rodilla o hasta el tobillo. Siempre proporcione información sobre los beneficios de cumplir con el uso del dispositivo removible.



- Si no están disponibles otras formas de alivio de la presión, considere el uso de fieltros de descarga, pero solo en combinación con calzado apropiado.
- Si la úlcera se localiza en los dedos de 2º-5º y es secundaria a una deformidad flexible, realice una tenotomía flexora digital si no está contraindicada (por ejemplo, isquemia severa, infección).
- Cuando hay presencia de infección o isquemia, la descarga de la presión sigue siendo importante, pero se debe ser más cauteloso, como se describe en las pautas de descarga de la presión del IWGDF (5).
- Para úlceras no plantares, utilice un dispositivo removible de descarga de la presión, modificaciones en el calzado, separadores de dedos, ortesis o tenotomía flexora digital, según el tipo y la ubicación de la úlcera en el pie.
- Si la úlcera no cicatriza con el tratamiento no quirúrgico de descarga de presión, para una úlcera en la cabeza de los metatarsianos considere el alargamiento del tendón de Aquiles, la resección de la cabeza del metatarsiano o la osteotomía metatarsiana, y para una úlcera en el hallux, una artroplastia de la articulación, todo ello en combinación con un dispositivo de descarga de presión.

4.2.3B Manejo local de la úlcera

El manejo local de la úlcera es importante para crear un entorno que aumente la probabilidad de cicatrización de la herida. Sin embargo, incluso el cuidado óptimo local de la herida no puede compensar una infección o isquemia tratada de manera insuficiente, o el trauma continuo sobre la herida, como se describe en las secciones anteriores. Basándonos en las Pautas para la Cicatrización de Úlceras del IWGDF (6), se pueden hacer las siguientes recomendaciones para el manejo local de la úlcera:

- La inspección regular de la úlcera por parte de un profesional sanitario capacitado es esencial; su frecuencia depende de la gravedad de la úlcera y la patología subyacente, la presencia de infección, la cantidad de exudado y el tratamiento de la herida proporcionado.
- Desbridar la úlcera y eliminar la callosidad circundante (preferiblemente con instrumentos quirúrgicos de corte) y repetir siempre que sea necesario.
- Seleccionar apósitos para controlar el exceso de exudado y mantener un ambiente húmedo.
- Lavar los pies pero sin sumergirlos, ya que esto puede provocar maceración de la piel.
- Considerar la terapia de presión negativa en heridas postoperatorias para ayudar en la cicatrización.

Considere cualquiera de los siguientes tratamientos adicionales en úlceras no infectadas que no cicatrizan después de 4-6 semanas a pesar de una atención clínica óptima y cuando existan recursos para respaldar estas intervenciones:

- Un apósito impregnado con octasulfato de sacarosa en úlceras neuroisquémicas (sin isquemia severa).
- Un parche multicapa de leucocitos, plaquetas y fibrina autólogos en úlceras con o sin isquemia moderada.
- Injertos de membrana placentaria en úlceras con o sin isquemia moderada.
- Terapia tópica de oxígeno.
- Oxigenoterapia hiperbárica sistémica como tratamiento complementario en úlceras isquémicas



Los siguientes tratamientos no cuentan con un respaldo sólido para el manejo rutinario de las úlceras:

- Productos biológicamente activos (colágeno, factores de crecimiento, bioingeniería de tejidos) en úlceras neuropáticas;
- Antisépticos tópicos y apósitos o aplicaciones antimicrobianos.

4.2.4 Atención centrada en la persona

Además de las recomendaciones mencionadas anteriormente, en relación con los factores relacionados con la persona descritos en la sección 4.1.3. también deben ser tratados cuando sea posible los siguientes aspectos:

- Optimizar el control glucémico, con insulina si es necesario.
- Tratar el edema o la desnutrición, si están presentes.
- Tratar los factores de riesgo cardiovascular.
- Tratar la depresión u otras dificultades psicosociales.



5. NEURO-OSTEOARTROPATÍA ACTIVA DE CHARCOT (NOAC)

En cualquier persona con diabetes mellitus y con un pie enrojecido, caliente e hinchado, se debe considerar el diagnóstico de Neuro-Osteoartropatía activa de Charcot (NOAC). Como se describe en nuestras pautas para Charcot, la NOAC es un proceso inflamatorio estéril en personas con neuropatía que produce lesiones en huesos, articulaciones y tejidos blandos (7). Si no se trata adecuadamente, puede provocar fracturas progresivas y luxaciones que resultan en un pie deformado. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos mencionados anteriormente de inflamación, después de excluir otras causas y anomalías en los estudios de imagen. Si estas anomalías no se observan en la radiografía simple, se debe realizar una resonancia magnética (RM); si no es posible una resonancia magnética, realizar una tomografía computarizada (TC-scan) y/o un estudio con radionúclidos. Cuando no sea posible realizar estas imágenes avanzadas, se debe tratar a la persona como si tuviera probablemente una NOAC activa.

Con el fin de promover la remisión de la enfermedad y prevenir la deformidad (progresiva), la extremidad afectada debe descargarse e inmovilizarse. La primera opción es un yeso de contacto total no removible hasta la rodilla, la segunda opción es un bota de descarga hasta la rodilla convertida en no removible. Un dispositivo removible hasta la rodilla usado en todo momento es una tercera opción, pero probablemente menos efectiva. No se recomiendan dispositivos de descarga por debajo del tobillo. Dispositivos de ayuda a la marcha (por ejemplo, muletas) pueden ayudar a reducir la carga en la extremidad afectada. El tratamiento debe comenzar una vez que se considere el diagnóstico y continuar hasta lograr la remisión clínica con consolidación de las fracturas. Mientras haya signos clínicos de inflamación, la descarga debe continuar. Esto puede llevar muchos meses. Este tratamiento a largo plazo conlleva el riesgo de complicaciones (por ejemplo, úlceras) y efectos adversos (por ejemplo, atrofia muscular o carga excesiva en la extremidad contralateral), y las personas tratadas deben ser sometidas a un seguimiento estrecho. Actualmente no hay terapia médica que pueda acortar la duración de la enfermedad o prevenir deformidades, por lo que no se recomiendan tales intervenciones. La vitamina D y el calcio deben suplementarse según las pautas locales para personas con un riesgo elevado de niveles insuficientes de vitamina D.

Medir la temperatura de la piel con termometría infrarroja en ambos pies según un protocolo estandarizado es una técnica fácil y objetiva para monitorizar la enfermedad activa. En la enfermedad unilateral, se puede calcular la diferencia de temperatura izquierda-derecha en cada visita. Lamentablemente, actualmente no hay un valor de corte absoluto para definir la remisión de la NOAC. Por lo tanto, la temperatura, el edema y las pruebas de imagen deben tenerse en cuenta para decidir si la NOAC activa está en remisión. El yeso hasta la rodilla se puede suspender cuando no hay signos clínicos de inflamación y junto a la consolidación radiográfica de las fracturas (si están presentes) en la radiografía simple. La persona debe contar con calzado a medida y/u ortesis que se ajusten adecuadamente con la forma del pie y el tobillo para ayudar a prevenir la reactivación de la NOAC y optimizar la distribución de la presión plantar. Cuando hay deformidad y/o inestabilidad articular, se deben considerar dispositivos personalizados debajo de la rodilla para una protección adicional. Después de lograr la remisión, la deambulación y la carga en el pie deben aumentarse gradualmente debido al riesgo de reactivación. Si surgen signos de recurrencia, se debe contactar rápidamente a un miembro del equipo.



6. ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN PARA LA ENFERMEDAD DEL PIE RELACIONADA CON LA DIABETES

Los esfuerzos exitosos para prevenir y tratar la enfermedad del pie relacionada con la diabetes dependen de un equipo bien organizado que utilice un enfoque holístico en el que la úlcera en el pie se vea como un signo de enfermedad multiorgánica y que integre las diversas disciplinas involucradas. La organización efectiva requiere sistemas y pautas para todos los aspectos del estándar de atención, según se describe en estas guías prácticas. Las variaciones a nivel local en los recursos y el personal implicado a menudo influyen en cómo brindar esta atención, pero idealmente, la organización de la atención para la enfermedad del pie relacionada con la diabetes debería ofrecer lo siguiente:

- Educación para las personas con diabetes y sus cuidadores, para el personal sanitario de los hospitales, y para los profesionales de atención primaria;
- Sistemas para detectar a todas las personas en situación de riesgo, incluido la exploración física anual de los pies de todas las personas con diabetes;
- Acceso a medidas para reducir el riesgo de ulceración del pie, como atención podológica y suministro de calzado y plantillas adecuados;
- Acceso inmediato a un tratamiento rápido y eficaz de cualquier úlcera o infección del pie;
- Acceso rápido a (o experiencia en) procedimientos de revascularización endovascular y quirúrgica;
- Acceso a las modalidades de descarga de presión descritas en estas directrices;
- Acceso a cuidados locales de la herida que incluyan, como mínimo, inspección periódica, desbridamiento, apósitos no adherentes y, si está indicado, apósitos para controlar el exceso de exudado;
- Auditoría de todos los aspectos de los servicios para detectar y resolver problemas, y para garantizar que dichos servicios cumplen los estándares de cuidado aceptados;
- Una estructura global diseñada para satisfacer las necesidades de las personas que requieren cuidados crónicos, que no se limite a responder a los problemas agudos cuando se producen.

En todos los países, idealmente debería haber al menos tres niveles de atención del cuidado de los pies con especialistas interdisciplinarios como los enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2: Niveles de atención para la enfermedad del pie relacionada con la diabetes.

Nivel 1	Médico de atención primaria, podólogo y enfermera especializada en diabetes
Nivel 2	Endocrino/Diabetólogo, cirujano (general, ortopédico o podólogo/podiatra), cirujano vascular (con formación para revascularización endovascular y abierta), especialista en enfermedades infecciosas o microbiólogo clínico, enfermera especializada en diabetes, en colaboración con un técnico ortopédico o prostetista
Nivel 3	Unidad del Pie de nivel 2 especializado en la atención de enfermedades del pie relacionadas con la diabetes, con la colaboración de múltiples expertos de varias disciplinas, cada uno especializado en este ámbito, que actúa como centro de referencia terciario



7. OBSERVACIONES FINALES

Estudios de diferentes equipos en todo el mundo han demostrado que la creación de un equipo interdisciplinar junto con la prevención y tratamiento de las enfermedades del pie asociadas a la diabetes de acuerdo con los principios descritos en estas guías prácticas se asocia a una disminución de la tasa de amputaciones de extremidades inferiores relacionadas con la diabetes. Si no es posible crear un equipo completo desde el principio, se puede intentar crear paso a paso, introduciendo las distintas disciplinas a medida que sea posible. Ante todo, este equipo debe actuar con respeto y comprensión mutuos, funcionar de forma continua tanto en atención primaria como especializada, y tener al menos un miembro disponible para consulta o evaluación de casos en todo momento. Esperamos que estas guías prácticas actualizadas y las siete guías subyacentes basadas en la evidencia sigan sirviendo como documento de referencia para reducir la carga mundial de la enfermedad del pie relacionadas con la diabetes.



AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los 69 miembros del grupo de trabajo que han colaborado incansablemente, aportando su tiempo, experiencia y pasión para la realización de las guías del IWGDF. También nos gustaría dar las gracias a los 119 expertos externos independientes y representantes de pacientes por su tiempo revisando nuestras preguntas clínicas y guías. Este colectivo de 186 expertos con experiencia vital, clínica o investigadora proceden de un total de 63 países diferentes, de todos los continentes. Además, agradecemos sinceramente a los patrocinadores que, con sus generosas subvenciones educativas sin restricciones, han hecho posible el desarrollo de estas directrices..

DECLARACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS

La elaboración de las guías del 2023 del IWGDF contó con el patrocinio mediante subvenciones educativas sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reaplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación con relación a las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con los miembros del grupo de trabajo de las guías durante la redacción de las recomendaciones, y no han visto ninguna recomendación, guía o documento relacionado con estas guías antes de su publicación.

Todas las declaraciones individuales de conflictos de interés de los autores de estas guías pueden consultarse en: www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (2) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (3) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (4) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (5) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (6) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (7) Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (8) Van Netten JJ, Sacco ICN, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, et al. Clinical and biomechanical effectiveness of foot-ankle exercise programs and weight-bearing activity in people with diabetes and neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (9) Van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, Rasmussen A, et al. Prevention of foot ulcers people with diabetes at risk of ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (10) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (11) Lazzarini PA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (12) Chuter VH, Schaper NC, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (13) Chuter VH, Schaper NC, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (14) Chuter VH, Schaper NC, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (15) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (16) Peters EJG, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (17) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (18) Raspovic KM, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Diagnosis and Treatment of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.



- (19) Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (20) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (21) Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266.
- (22) Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
- (23) Tehan PE, Fox M, Mill JL. Measurement of toe systolic pressures: a technique paper. *Wound Practice and Research.* 2021;29(3).
- (24) Kim ES, Sharma AM, Scissons R, Dawson D, Eberhardt RT, Gerhard-Herman M, et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. *Vasc Med.* 2020;25(5):484-506.



APÉNDICE I

EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DEL PIE

Puede detectarse neuropatía periférica utilizando el monofilamento de 10 g (5,07 Semmes- Weinstein; detecta la pérdida de la sensibilidad protectora) y un diapasón (128 Hz; detecta la pérdida de la sensibilidad vibratoria).

Monofilamento de 10g (5,07) Semmes-Weinstein

- Primero, aplique el monofilamento en las manos (o en el codo, o la frente) del paciente para mostrarle cómo es la sensación.
- Explore tres sitios diferentes en ambos pies, seleccionando entre los que se muestran en la Figura 4.
- Asegúrese de que el paciente no pueda ver si el profesional que lo explora está aplicando el filamento o no, o dónde lo aplica.
- Aplique el monofilamento de forma perpendicular a la superficie de la piel (Figura 5a), con la fuerza suficiente para que el filamento se doble o arquee (Figura 5b).
- La duración total del proceso de aproximación -> contacto con la piel -> y retirada del filamento debe ser de aproximadamente 2 segundos.
- No aplique el filamento directamente sobre una úlcera, callo, cicatriz o tejido necrótico.
- No permita que el filamento se deslice por la piel, ni que entre en contacto repetidamente con el lugar anatómico que está examinando.
- Presione el filamento contra la piel y pregunte al paciente si siente la presión aplicada ("sí"/"no"), y a continuación, dónde siente la presión (por ejemplo, "planta del pie izquierdo"/"talón derecho").
- Repita la aplicación del monofilamento dos veces en el mismo sitio, pero altérnela con al menos una aplicación "simulada" en la que no se aplique filamento (en total, tres preguntas por sitio).
- La sensibilidad protectora se considera presente en un sitio anatómico si el paciente responde correctamente a dos de las tres aplicaciones en dicha localización, y ausente con dos de las tres respuestas incorrectas.
- Anime a los pacientes durante la exploración reaccionando de forma positiva a sus respuestas.

Los monofilamentos tienden a perder fuerza en el aqueo temporalmente tras ser utilizados varias veces en el mismo día, o permanentemente tras un uso de larga duración. Dependiendo del tipo de monofilamento, sugerimos no utilizar el monofilamento durante las siguientes 24 horas después de haberlo utilizado en 10-15 pacientes, y sustituirlo después de utilizarlo en 70-90 pacientes.



Figura 4: Sitios anatómicos en los que debe explorarse la sensibilidad protectora con el monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g.

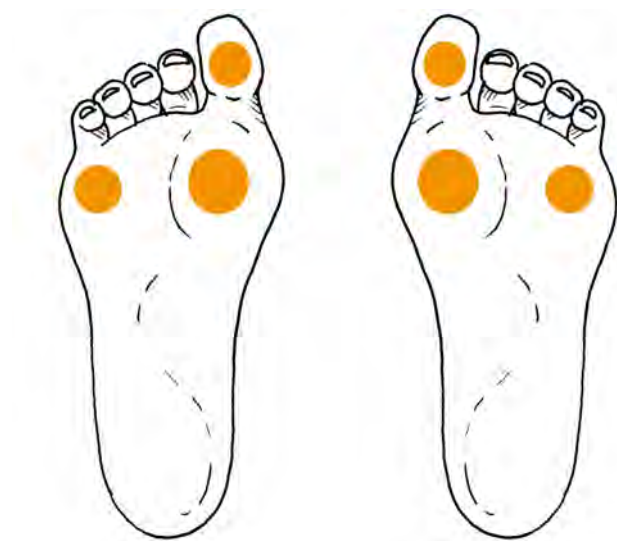
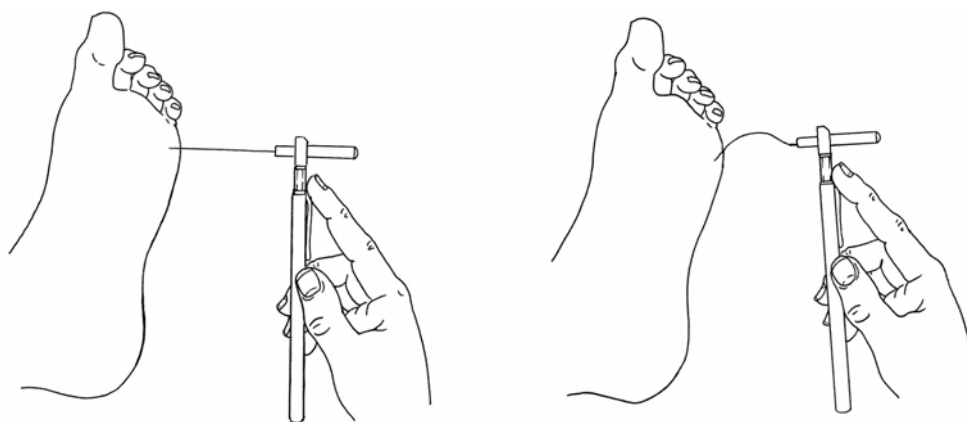


Figura 5: Método correcto de utilización del monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g.



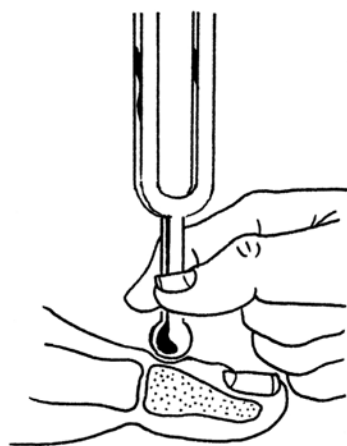
Diapasón de 128 Hz

- Primero, aplique el diapasón en la muñeca (o en el codo, o la clavícula) del paciente para demostrarle cómo es la sensación.
- Asegúrese de que el paciente no pueda ver si el profesional que lo explora está aplicando el filamento o no, o dónde lo aplica



- Aplique el diapasón en una zona de prominencia ósea o en la cara dorsal de la falange distal del primer dedo del pie (o de otro dedo si falta el hallux).
- Aplique el diapasón de forma perpendicular a la superficie cutánea, con una presión constante (Figura 6).
- Repita esta aplicación dos veces, alternándola con al menos una aplicación "simulada" en la que el diapasón no vibre.
- La prueba es positiva si el paciente responde correctamente al menos a dos de las tres aplicaciones, y negativa si dos de las tres respuestas son incorrectas.
- Si el paciente no es capaz de percibir las vibraciones en el dedo del pie, repita la prueba más proximalmente (por ejemplo, maléolo, tuberosidad tibial).
- Anime al paciente durante la exploración reaccionando de forma positiva a sus respuestas.

Figura 6: Uso correcto de un diapasón de 128 Hz para comprobar la sensación vibratoria.



Test del del tacto ligero

Este test sencillo (también denominada prueba del tacto de Ipswich, o Ipswich Touch Test, (IpTT)) puede utilizarse para detectar la pérdida de sensibilidad protectora cuando no se dispone de un monofilamento de 10 gramos o un diapasón de 128 Hz. El IpTT presenta una concordancia razonable con la evaluación con monofilamento de 10 gramos o con el diapasón para determinar la pérdida de sensibilidad protectora, pero se desconoce su precisión para predecir la aparición de úlceras en el pie.

- Explique el procedimiento, y asegúrese de que el paciente ha entendido todo bien.
- Pida al paciente que cierre los ojos y diga "sí" cuando sienta contacto con su piel.
- Toque ligeramente con la punta de su dedo índice de forma secuencial las puntas de los dedos primero, tercero y quinto de ambos pies del paciente durante 1-2 s.
- Al tocar, no empuje, ni golpee suavemente, ni presione.
- La pérdida de sensibilidad protectora es probable cuando el tacto ligero no se percibe en ≥ 2 sitios explorados.



APÉNDICE 2

MEDICIÓN DE LAS PRESIONES DE TOBILLO, EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LAS ONDAS DOPPLER Y CÁLCULO DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO (ITB)

En las personas con diabetes, la precisión diagnóstica de la exploración clínica para detectar la presencia de arteriopatía periférica es baja. Por tanto, en cualquier persona con una úlcera en el pie, está justificada la evaluación objetiva de la perfusión en el pie con las pruebas que se describen a continuación (22, 23). Estas pruebas también se aconsejan cuando se sospecha arteriopatía periférica en una persona sin úlcera en el pie.

Material necesario

Dispositivo Doppler portátil de 5-10 mHz.

Gel transductor.

Esfigmomanómetro.

Seleccione un manguito de presión arterial de tamaño suficiente para ser colocado correctamente alrededor de la parte superior de los brazos y las pantorrillas (aprox. 40% más largo que la circunferencia de la extremidad, para que la envuelva).

Condiciones para la correcta medición

Entorno tranquilo con temperatura agradable para el paciente (p.ej. 22-24 °C).

El paciente debe abstenerse de tomar bebidas alcohólicas, cafeína, y de realizar ejercicio físico durante las 2 horas previas a la prueba.

El paciente debe permanecer en decúbito supino durante 10 minutos antes de la medición.

Los antebrazos y piernas del paciente deben estar expuestos (si lleva manga larga, pantalones largos o falda larga, debe arremangárselos o quitarse dicha ropa).

El paciente no debe llevar mangas ajustadas en camisas ni pantalones.

Siempre realice las mediciones en la misma secuencia que se describe a continuación.

Presiones braquial y tibial y formas de onda Doppler

Presión Braquial

Coloque el manguito alrededor del brazo,

Aplique gel transductor sobre la zona de la arteria braquial (puede palparla primero para verificar su ubicación), y coloque la sonda Doppler sobre ella. Asegúrese de que se detecta una señal audible clara.

Infle el manguito hasta valores suprasistólicos, es decir, unos 30 mmHg por encima de la presión en la cual la señal desaparece por completo.

Desinfe lentamente el manguito a un ritmo de 2-3 mmHg por segundo hasta que vuelva a aparecer una señal acústica; la presión del manguito en ese momento es igual a la presión sistólica en la arteria.

Registre el resultado

Repita este procedimiento en el otro brazo.

Presión en el tobillo y evaluación de la onda Doppler

Coloque el manguito aproximadamente 2 cm por encima del maléolo, con los cables apuntando hacia arriba.

Aplique gel transductor en la zonas de arterias dorsal pedia y tibial posterior (véase la figura siguiente).

Coloque la sonda Doppler sobre cada zona, apuntando la sonda hacia craneal con un ángulo de 40-60° en relación a cada arteria.

Mueva lentamente la sonda para seleccionar la zona con la mejor señal.

Idealmente, imprima o revise la forma de la onda en la pantalla del aparato Doppler. Si el dispositivo no muestra la onda Doppler, evalúe auditivamente su morfología y sonido.



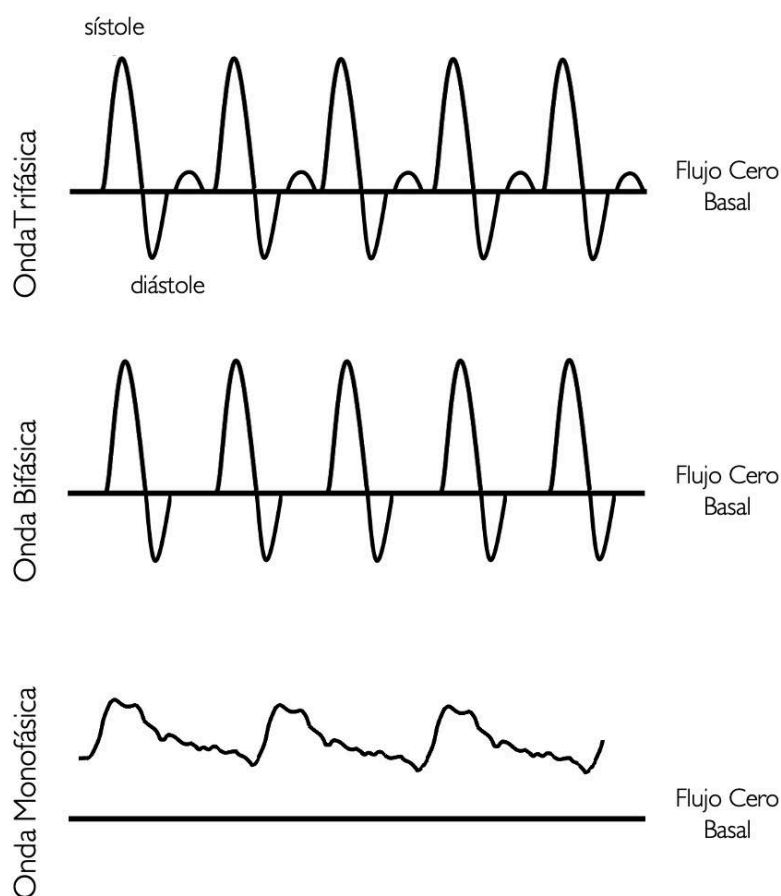
Una señal ausente o monofásica es anormal e indica la presencia de arteriopatía periférica (Figura 7). Infle el manguito hasta 30 mmHg por encima de la presión en la que se pierde el sonido pulsátil o desaparece la onda visualmente.

Desinfe lentamente el manguito a un ritmo de 2-3 mmHg por segundo. La presión sistólica debe tomarse tan pronto como vuelva a haber una onda audible o una pequeña onda ascendente regular en el trazado (se produce antes de que regrese la onda completa). Registre el resultado. Tras un minuto de reposo, realice la medición en la otra arteria del mismo pie (si la señal no se ha recuperado tras la primera medición, no reinfle el manguito). Repita el procedimiento en la otra pierna

Cálculo del índice tobillo-brazo en personas con diabetes

Para diagnosticar arteriopatía periférica, calcule el índice tobillo-brazo (ITB) de cada extremidad dividiendo el valor de presión arterial sistólica más bajo registrado en ese pie (presión arteria pedia o tibial posterior) por el más alto de las presiones braquiales registradas (entre ambos brazos). Esto es especialmente importante en las personas con diabetes que padecen una enfermedad arterial infragenicular, pues puede estar sólo una de las arterias tibiales afectada. Tradicionalmente, el ITB se ha calculado utilizando el valor más alto de presión arterial tibial (anterior o posterior) obtenido en el tobillo, pero ello refleja el flujo sanguíneo al pie en el mejor de los casos. Un ITB superior a 1,3 o inferior a 0,9 es anormal, es decir, indicativo de arteriopatía periférica (4, 12)

Figura 7: señales Doppler trifásica (A), bifásica (B) y monofásica (C). Basado en (24).





MEDICIÓN DE LA PRESIÓN DE LOS DEDOS DE LOS PIES Y DEL ÍNDICE DEDO-BRAZO (IDB) MEDIANTE FOTOPLETISMOGRAFÍA (FPG)

Material necesario

Pueden utilizarse distintos tipos de dispositivos, como el anillo de mercurio, el Doppler láser y el Doppler de onda continua. Se suele utilizar la FPG, con una sonda de infrarrojos. Los cambios en la opacidad y el volumen sanguíneo se miden en el dedo del pie, dando lugar a una onda que puede tener diferente morfología según dichos cambios. Aquí describimos el uso de la FPG.

Preparación

Esfigmomanómetro.

Manguito para medición de la presión del dedo (el tamaño del manguito ha de ser aproximadamente 1,5 veces el diámetro del dedo)

Unidad FPG o Doppler portátil que pueda conectarse a la sonda de FPG.

Condiciones de medición

Igual que para medir el ITB, (ver más arriba)

Medición de la presión del dedo

Coloque el manguito digital en la base del hallux, con la suficiente firmeza para mantener la sonda y el manguito en su sitio pero asegurándose de que no hay un exceso de presión sobre el dedo mientras no esté inflado. Coloque la sonda de FPG sobre el pulpejo de dicho dedo.

Cuando no pueda realizarse en el hallux, puede utilizarse el segundo dedo (si puede colocarse un manguito más pequeño alrededor de la base del dedo).

Fije la sonda con cinta adhesiva, asegurando el contacto de toda la superficie plana de la sonda contra la piel (ninguna luz externa debe penetrar por la parte inferior de la sonda) y evitando pequeños movimientos que perturbarían la morfología de la onda.

Espere hasta que aparezca un trazado de ondas uniformes en la pantalla.

Una vez observe dicho trazado, infle el manguito hasta aproximadamente 30 mmHg por encima del punto en el que la onda se aplanó.

Desinfele el manguito lentamente a un ritmo de 2-3mmHg por segundo.

La presión sistólica debe tomarse tan pronto como vuelva a haber una pequeña onda ascendente regular. Registre el resultado.

En caso de que haya realizado una medición subóptima, repita el procedimiento tras un período de reposo de 3 minutos.

Nota: cuando la presión del dedo del pie en reposo es baja (lo que indica un flujo sanguíneo periférico reducido), la morfología de la onda de retorno suele ser más pequeña y menos distinguible claramente de la línea basal.

Presión sistólica de la arteria braquial

Mida la presión sistólica de la arteria braquial en ambos brazos como se describió para calcular el ITB.

Cálculo del IDB

El índice dedo-brazo se calcula para cada extremidad dividiendo la presión del dedo del pie por la mayor de las presiones arteriales sistólicas braquiales (izquierda o derecha).

Un índice inferior a 0,7 se considera anormal, es decir, indicativo de arteriopatía periférica (4, 12)

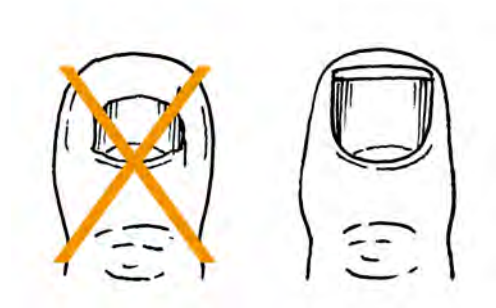


APÉNDICE 3

ELEMENTOS IMPRESCINDIBLES AL EDUCAR A UNA PERSONA CON RIESGO DE ULCERAS EN EL PIE (RIESGO SEGÚN EL IWGDF I O SUPERIOR)

- Determine si la persona es capaz de inspeccionar visualmente sus pies. En personas que tienen limitaciones físicas que les impiden visualizar bien sus pies no pueden realizar adecuadamente esta tarea, indague acerca de quién puede ayudarle en esta tarea.
- Explique la necesidad de realizar una inspección diaria de toda la superficie de ambos pies, incluido las zonas interdigitales.
- Asegúrese de que el paciente sabe qué ha de hacer para avisar al profesional sanitario adecuado si nota el pie más caliente, o si aparece una ampolla, un corte, un arañazo o una úlcera.
- Repase con el paciente las siguientes prácticas para recordárselas:
 - Evitar andar descalzo, o con calcetines sin zapato, en chanclas, o en zapatillas de suela fina, tanto en casa como fuera de ella.
 - No usar zapatos demasiado apretados, con bordes rugosos o costuras irregulares.
 - Inspeccionar visualmente y meter la mano en el interior de todos los zapatos antes de ponérselos.
 - Usar calcetines o medias sin costuras (o con las costuras del revés), cambiárselos a diario, y no llevar calcetines apretados o que lleguen hasta la rodilla (las medias compresivas sólo deben prescribirse en colaboración con el equipo de atención del pie).
 - Lavar los pies diariamente (siempre con agua a temperatura inferior a 37°C) y secarlos con cuidado, especialmente las zonas interdigitales.
 - No utilizar ningún tipo de calefactor o bolsa de agua caliente para calentar los pies.
 - No utilizar agentes químicos ni callicidas para eliminar callos y durezas. Si tiene estos problemas, debe acudir al podólogo.
 - Usar emolientes para hidratar la piel seca, pero no en las zonas interdigitales donde pueden producir un exceso de humedad y maceración de la piel.
 - Cortar las uñas de los pies en línea recta (ver Figura 8)
 - Someterse a una exploración de los pies por parte de un profesional sanitario de forma periódica

Figura 8: Forma correcta de cortar las uñas de los pies.





Guía del IWGDF sobre la prevención de úlceras del pie en personas con diabetes

Actualización 2023 IWGDF



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la
prevención y el tratamiento de las enfermedades del
pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Sicco A. Bus^{1,2}, Isabel C.N Sacco³, Matilde Monteiro-Soares^{4,5,6}, Anita Raspovic⁷, Joanne Paton⁸, Anne Rasmussen⁹, Larry A. Lavery¹⁰, Jaap J. van Netten^{1,2}, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

INSTITUCIONES

¹ Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Rehabilitation Medicine, Amsterdam, the Netherlands

² Amsterdam Movement Sciences, program Rehabilitation & Development, Amsterdam, the Netherlands

³ Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy department, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴ Higher School of Health of the Portuguese Red Cross, Lisbon, Portugal

⁵ Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

⁶ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine, Oporto University, Porto, Portugal

⁷ Discipline of Podiatry, School of Allied Health, Human Services and Sport, La Trobe University, Melbourne, Victoria, Australia

⁸ School of Health Professions, University of Plymouth, Plymouth, UK

⁹ Steno Diabetes Center Copenhagen, Herlev, Denmark

¹⁰ Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA





RESUMEN

Esta es la guía del 2023 del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético (IWGDF) sobre la prevención de las úlceras del pie en personas con diabetes, que actualiza la guía de 2019. Esta guía está dirigida a médicos y otros profesionales sanitarios.

Se siguió la metodología GRADE para formular preguntas clínicas y resultados de importancia crítica en el formato PICO, para realizar una revisión sistemática de la literatura médico-científica que incluyera, en su caso, metaanálisis, y poder así redactar recomendaciones y su justificación. Las recomendaciones están basadas en la calidad de la evidencia encontrada en la revisión sistemática, en la opinión de expertos cuando no se dispone de evidencia (suficiente) y en una ponderación de los efectos deseables e indeseables de una intervención, así como en las preferencias de los pacientes, los costes, la equidad, la viabilidad y la aplicabilidad.

Recomendamos examinar anualmente a las personas con Diabetes con un riesgo muy bajo de ulceración del pie para detectar la pérdida de sensibilidad protectora y la arteriopatía periférica, y examinar con mayor frecuencia a las personas con mayor riesgo para detectar factores de riesgo adicionales. Para prevenir una úlcera en el pie, eduque a las personas de riesgo sobre un adecuado autocuidado del pie, para que no caminen sin una protección adecuada del pie y trate cualquier lesión pre-ulcerosa en el pie. Educar a las personas con Diabetes de riesgo moderado o alto para que utilicen un calzado terapéutico que se adapte adecuadamente y considere la posibilidad de enseñarles a controlar la temperatura de la piel del pie. Prescribir calzado terapéutico que haya demostrado un efecto de alivio de la presión plantar al caminar, para ayudar a prevenir la reaparición de la úlcera en la planta del pie. Considere la posibilidad de aconsejar a las personas con un riesgo de bajo a moderado que realicen un programa de ejercicios para el pie y el tobillo, preferiblemente supervisado, para reducir los factores de riesgo de úlcera, y tenga en cuenta la posibilidad de informar que un aumento gradual de la actividad de 1.000 pasos/día soportando carga en el pie pudiera ser seguro para el riesgo de ulceración. En personas con dedo en martillo o en garra con deformidad no rígida y con lesión pre-ulcerosa, considere la realización de tenotomía del tendón flexor. Se sugiere no utilizar un procedimiento de descompresión nerviosa para ayudar a prevenir las úlceras del pie. Proporcione una atención integral de los pies a las personas con Diabetes de riesgo moderado a alto para ayudar a prevenir (la recurrencia de) la ulceración.

Estas recomendaciones deberían ayudar a los profesionales sanitarios a prestar una mejor atención a las personas con Diabetes en riesgo de ulceración del pie, aumentar el número de días sin úlceras y reducir la carga que suponen para el paciente y la atención sanitaria las enfermedades del pie relacionadas con la Diabetes.



LISTA DE RECOMENDACIONES

1. Examinar anualmente a una persona con Diabetes y riesgo muy bajo de ulceración del pie (riesgo 0 del IWGDF) en busca de signos o síntomas de neuropatía y arteriopatía periféricas, para determinar si la persona tiene un riesgo mayor de ulceración del pie, utilizando el sistema de estratificación del riesgo del IWGDF. (Recomendación GRADE: Fuerte; Certeza de la evidencia: Alta)
2. Si una persona con diabetes presenta pérdida de sensibilidad protectora o arteriopatía periférica, amplíe el cribado mediante la historia clínica y nuevos exámenes de los pies para evaluar la presencia de:
 - antecedentes de ulceración del pie o amputación de las extremidades inferiores;
 - diagnóstico de insuficiencia renal terminal;
 - presencia o progresión de deformidad del pie;
 - limitación de la movilidad de las articulaciones del pie y del tobillo;
 - exceso de callosidad o hiperqueratosis;
 - y cualquier lesión pre-ulcerosa o úlcera en el pie, para determinar su riesgo de ulceración del pie utilizando el sistema de estratificación del riesgo IWGDF e informar sobre el tratamiento. Repetir este cribado cada 6-12 meses para los clasificados como riesgo 1 IWGDF, cada 3-6 meses para los de riesgo 2 IWGDF, y cada 1-3 meses para los de riesgo 3 IWGDF. (Fuerte; Alto)
3. Educar y, posteriormente, alentar y recordar a una persona con Diabetes que esté en riesgo de ulceración en el pie (riesgo IWGDF 1-3) que proteja sus pies no caminando descalza, no caminando en calcetines sin zapatos y no caminando en zapatillas de suela fina, ya sea en interiores o al aire libre. (Fuerte; Bajo)
4. Educar y, posteriormente, alentar y recordar a una persona con Diabetes con riesgo de ulceración en los pies (riesgo IWGDF 1-3) que se lave los pies a diario (secándolos con cuidado, sobre todo entre los dedos), que utilice emolientes para hidratar la piel seca y que se corte las uñas de los pies en línea recta. (Fuerte; Bajo)
5. Educar y, posteriormente, alentar y recordar a una persona con Diabetes que esté en riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3) que se examine los pies a diario y que, ante la presencia o sospecha de tener una lesión (pre)ulcerosa, se ponga rápidamente en contacto con un profesional sanitario con la formación adecuada para recibir asesoramiento adicional. (Fuerte; Bajo)
6. Proporcionar un programa de educación estructurada a una persona con Diabetes que esté en riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3) sobre el autocuidado del pie dirigido a prevenir una úlcera del pie. (Fuerte; Bajo)
7. Considere la posibilidad de instruir a una persona con Diabetes que tenga un riesgo moderado o alto de ulceración del pie (riesgo 2-3 del IWGDF) a autocontrolar la temperatura de la piel del pie, una vez al día, para identificar cualquier signo temprano de inflamación del pie y ayudar a prevenir una primera úlcera plantar o una úlcera plantar recurrente. Si la diferencia de temperatura entre las regiones correspondientes del pie izquierdo y derecho supera un umbral de temperatura de 2,2 °C (o 4,0 °F) en dos días consecutivos, indique al paciente que reduzca la actividad ambulatoria y consulte a un profesional sanitario con la formación adecuada para obtener un diagnóstico y tratamiento adicionales. (Condicional; Moderado)
8. En una persona con Diabetes con riesgo de ulceración del pie:
 - a. y sin deformidad del pie o con una deformidad pequeña, sin lesiones pre-ulcerosas y sin antecedentes de úlcera en la planta del pie (riesgo IWGDF 1-3), eduque sobre la utilización de un calzado que se adapte a la forma de los pies y que se ajuste correctamente. (Fuerte; Bajo)



- b. y con una deformidad del pie que incremente de forma significativa la presión o una lesión pre-ulcerosa (riesgo 2 o 3 del IWGDF), considere la posibilidad de prescribir calzado con profundidad extra, calzado a medida, plantillas a medida y/u órtesis para los dedos. (Fuerte; Bajo)
 - c. y con una úlcera plantar del pie cicatrizada (riesgo 3 del IWGDF), prescribir calzado terapéutico que haya demostrado un efecto de alivio de la presión plantar al caminar, para ayudar a prevenir una úlcera en la planta del pie recurrente; además, alentar a la persona a llevar, sistemáticamente, el calzado prescrito, tanto en interiores como en el exterior. (Fuerte; Moderado)
9. Proporcionar el tratamiento adecuado para cualquier lesión pre-ulcerosa o exceso de callosidad en el pie, para uñas encarnadas y para infecciones fúngicas en el pie, para ayudar a prevenir una úlcera en el pie en una persona con diabetes que esté en riesgo de ulceración en el pie (riesgo IWGDF 1-3). (Fuerte; Muy bajo)
10. En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3) y un dedo en martillo o en garra no rígido con cambios ungueales, exceso de callo o una lesión pre-ulcerosa en el ápice o la parte distal de este dedo:
- a. considerar la tenotomía del tendón flexor del dedo para tratar estas lesiones y ayudar a prevenir una primera úlcera o una úlcera recurrente en el pie (Condicional; Moderado), o bien
 - b. considerar la prescripción de intervenciones ortopédicas, como la ortesis de silicona para dedos o dispositivos ortopédicos (semi)rígidos, para ayudar a reducir el exceso de callosidad en el dedo. (Condicional; Baja)
11. En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3), sugerimos no utilizar un procedimiento de descompresión nerviosa para ayudar a prevenir una úlcera del pie. (Condicional; Muy bajo)
12. Considerar la posibilidad de aconsejar y derivar a una persona con diabetes que tenga un riesgo bajo o moderado de ulceración del pie (riesgo 1 o 2 del IWGDF) para que participe en un programa de ejercicios para el pie y tobillo de 8-12 semanas, preferiblemente bajo la supervisión de un profesional sanitario con la formación adecuada, y para que continúe realizando ejercicios para el pie y tobillo, con el objetivo de reducir los factores de riesgo de ulceración. (Condicional; Bajo)
13. Considerar la posibilidad de comunicar a una persona con diabetes que presenta un riesgo bajo o moderado de ulceración del pie (riesgo 1 ó 2 del IWGDF) que es probable que un aumento gradual de la actividad de 1.000 pasos/día soportando carga en el pie pudiera ser seguro para el riesgo de ulceración. Aconseje a esta persona que utilice calzado adecuado cuando realice actividades en las que soporte peso y que vigile frecuentemente la piel en busca de lesiones (pre)ulcerosas. (Condicional; Bajo)
14. Proporcione un cuidado integral de los pies a una persona con diabetes que presente un riesgo moderado o alto de ulceración del pie (riesgo 2 y 3 del IWGDF) para ayudar a prevenir una primera úlcera del pie o una úlcera recurrente. Este cuidado integral de los pies debe incluir al menos una atención profesional de los pies por parte de un podólogo, calzado adecuado y un programa de educación estructurada sobre el autocuidado. Repetir este cuidado de los pies o reevaluar la necesidad de este cada uno a tres meses para una persona con riesgo alto, y cada tres a seis meses para una persona con riesgo moderado, según sea necesario. (Fuerte; Bajo)



INTRODUCCIÓN

La úlcera del pie es una complicación importante de la Diabetes mellitus y se asocia a altos niveles de morbilidad y mortalidad, así como a importantes costes económicos (1-4). La incidencia a lo largo de la vida de la ulceración del pie relacionada con la diabetes es del 19-34%, con una incidencia anual del 2% (5). Tras una cicatrización satisfactoria, la recurrencia de la úlcera del pie relacionada con la diabetes es del 40% en el plazo de un año y del 65% en el plazo de 3 años (5). Por lo tanto, la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes es primordial para reducir el riesgo para el paciente y la consiguiente carga económica y social para la sociedad.

No todas las personas con diabetes corren riesgo de ulceración. Los principales factores de riesgo son: la pérdida de sensibilidad protectora (PSP), la arteriopatía periférica (EAP) y la deformidad del pie (5-7). Además, los antecedentes de ulceración del pie y cualquier nivel de amputación de las extremidades inferiores aumentan aún más el riesgo de ulceración hasta un 40% en un año tras la cicatrización (5-7). En general, las personas con diabetes sin ninguno de estos factores de riesgo no parecen tener un mayor riesgo de ulceración del pie en comparación con las personas sin diabetes (5-7). Para la presente guía, definimos a una persona con riesgo de ulceración del pie como una persona diagnosticada, actual o previamente, de diabetes que no tiene una úlcera en el pie, pero que tiene al menos PSP o EAP. La tabla 1 muestra el sistema del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético (IWGDF) para estratificar el riesgo de ulceración del pie.

Teniendo en cuenta lo anterior, en estas recomendaciones sólo se incluyen las intervenciones dirigidas, específicamente, a la prevención de las úlceras del pie en personas de riesgo. Dentro de este grupo, las personas con antecedentes de ulceración o amputación del pie relacionada con la diabetes se consideran de mayor riesgo de ulceración en comparación con las que no tienen tales antecedentes (7). Así pues, consideramos la primera incidencia de ulceración del pie relacionada con la diabetes y las incidencias recurrentes como resultados de interés independientes. Aparte de la ulceración como resultado clínico clave, hay otros resultados que también son importantes para la prevención de las úlceras del pie y que se tienen en cuenta en esta Guía, siguiendo la metodología del "Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations" (GRADE). Entre ellos se incluyen las lesiones pre-ulcerosas, la calidad de vida, los costes, el estrés mecánico relacionado con el pie y la adherencia, entre otros.

Se han utilizado diversas intervenciones para la prevención de las úlceras del pie en la práctica clínica que se han estudiado en la investigación científica (8, 9). Identificamos cinco elementos clave para la prevención: 1) Identificar el pie de riesgo; 2) Inspeccionar y examinar periódicamente el pie de riesgo; 3) Educar a la persona con diabetes, a la familia y a los profesionales sanitarios (esta actualización incluye de nuevo intervenciones psicológicas); 4) Garantizar el uso rutinario de calzado adecuado; 5) Tratar los factores de riesgo de ulceración. El cuidado integral de los pies es una combinación de estos elementos, y se refiere al 6º elemento recogido en esta guía.

El objetivo de esta guía es proporcionar recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia para la prevención de las úlceras del pie en personas con diabetes, e incluye una justificación de cómo hemos llegado a cada recomendación. Esta guía está dirigida a médicos y otros profesionales sanitarios del sector. Esta guía forma parte de las Guías del IWGDF sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes (10-15), y actualiza y sustituye a nuestra guía anterior (16). La justificación que se ofrece se basa en dos revisiones sistemáticas de la bibliografía (8, 9), junto con una consideración de los efectos deseables e indeseables de cada intervención, así como de los valores y preferencias de los pacientes, los costes relacionados con la intervención, la equidad, la viabilidad y la aceptabilidad, utilizando la metodología GRADE. También se ofrecen consideraciones generales y se propone una agenda para futuras investigaciones.



NOVEDADES DE LA ACTUALIZACIÓN 2023

Hemos introducido varios cambios en las recomendaciones incluidas en esta guía actualizada de 2023 sobre la prevención de las úlceras del pie en comparación con la guía anterior de 2019. Los principales cambios son los siguientes:

- Utilización de un enfoque metodológico mediante GRADE, más exhaustivo para cada recomendación y la revisión sistemática que la sustenta, mediante la realización de metaanálisis, clasificación de los tamaños de los efectos, clasificación de la certeza (calidad) de la evidencia con "muy baja" como opción, y la elaboración de tablas de resumen de las valoraciones;
- Se ha añadido una nueva pregunta clínica sobre la intervención psicológica para la prevención de úlceras;
- Se han añadido nuevos resultados importantes, como la calidad de vida relacionada con la salud, los costes, la mortalidad, la autoeficacia, el bienestar y los acontecimientos adversos;
- Se ha dividido la recomendación sobre el uso de calzado en función de la gravedad de la deformidad presente en el pie;
- Se han reorganizado las recomendaciones para la persona con diabetes en riesgo de ulceración del pie y deformidad de dedo en martillo no rígida para proporcionar tanto una recomendación de intervención quirúrgica como ortésica; y
- Se ha actualizado la fuerza de la recomendación y la certeza de la evidencia subyacente a la recomendación, cuando procedía, basándose en la nueva evidencia disponible y en el uso de un enfoque GRADE más exhaustivo.
-

MÉTODOS

En esta guía hemos seguido los pasos clave del sistema GRADE para la toma de decisiones basadas en la evidencia, incluyendo: i) establecer un panel de expertos diverso para el desarrollo de la guía, ii) definir preguntas clínicas clave y resultados importantes en el formato PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Resultado), iii) realizar revisiones sistemáticas y evaluaciones rigurosas de toda la evidencia disponible que aborde las preguntas, iv) evaluar los elementos de la síntesis de las valoraciones para cada pregunta, v) desarrollar recomendaciones y su justificación basadas en esta sintetización de las valoraciones, y vi) consultar a las partes externas involucradas en cada paso (17, 18). A continuación, se resume la metodología de estas recomendaciones; remitimos a quienes deseen una descripción más detallada de los métodos de elaboración y redacción de estas recomendaciones al documento "Guía del WGDF sobre desarrollo y metodología" (19).

En primer lugar, el Consejo Editorial del IWGDF invitó a un grupo multidisciplinar de expertos internacionales independientes en la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (los autores de esta guía) a desarrollar y redactar esta guía. Los expertos internacionales se definieron como aquellos que tenían una experiencia significativa en la práctica clínica y/o en el estudio de la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes y habían publicado sobre el tema en los cuatro años anteriores. El grupo de trabajo estaba formado por miembros de las disciplinas de ciencias de la actividad física, el ejercicio y del movimiento humano, podología, cirugía podológica y fisioterapia provenientes de Europa, Norteamérica, Sudamérica y Australia.



En segundo lugar, el grupo de trabajo diseñó preguntas clínicas importantes y sus resultados asociados, basándose en la última versión de la guía, que debían responderse utilizando el enfoque GRADE. Las preguntas y los resultados se revisaron y priorizaron con la ayuda de 18 expertos clínicos externos y dos personas que habían sufrido de úlceras del pie relacionadas con la diabetes procedentes de diversas regiones geográficas, así como del Consejo Editorial del IWGDF. El objetivo era garantizar que las preguntas y los resultados fueran relevantes para un amplio abanico de profesionales sanitarios y personas con la enfermedad, a fin de proporcionar la información clínica más útil sobre la prevención de las úlceras del pie en personas con diabetes. El grupo de trabajo clasificó la importancia crítica de los resultados, en consonancia con las normas internacionales sobre úlceras del pie relacionadas con la diabetes (20, 21) o en base a la opinión experta del grupo de trabajo si no existían resultados.

En tercer lugar, se revisó sistemáticamente la bibliografía y se evaluaron todos los estudios que abordaban las preguntas clínicas acordadas anteriormente. Se realizó un metaanálisis de cada resultado evaluable para cada pregunta, si procedía, y se evaluaron los tamaños del efecto y la certeza de la evidencia mediante los manuales Cochrane y GRADE. Por último, definimos los niveles de evidencia para cada resultado evaluable de cada pregunta, los cuáles presentamos en su totalidad en la revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas en las que se basa esta guía se publican por separado (8, 9).

En cuarto lugar, basándose en la revisión sistemática, varios equipos formados por dos miembros del grupo de trabajo elaboraron tablas de resumen y valoraron la opinión de los expertos para cada pregunta siguiendo GRADE (véase la información complementaria). Los ítems del resumen de las valoraciones incluyeron efectos deseables e indeseables, el balance de los efectos, la certeza de la evidencia, los valores, los costes, el coste-efectividad, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad. Las definiciones de estos elementos figuran en las tablas resumen de valoración de la información complementaria. Tras sopesar cuidadosamente el resumen de las valoraciones, cada equipo propuso al grupo de trabajo una orientación, fuerza, certeza de la evidencia y redacción de la(s) recomendación(es) y su justificación para abordar la pregunta en cuestión. La certeza de la evidencia se clasificó como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja" en función de los resultados críticos revisados para la pregunta, de acuerdo con GRADE. Las recomendaciones debían ser claras, específicas e inequívocas en cuanto a qué se recomendaba, para qué personas y en qué circunstancias. También se proporcionó la justificación de cada recomendación, basada en las tablas de resumen de las valoraciones (17, 18).

En quinto lugar, las tablas resumen de las valoraciones y las recomendaciones para cada pregunta se discutieron ampliamente en reuniones en línea con el grupo de trabajo. Tras el debate, se utilizó un procedimiento de votación para cada recomendación con el fin de calificar la orientación de la recomendación como "a favor" o "en contra" de la intervención concreta, y la fuerza de cada recomendación como "fuerte" o "condicional". Se necesitó un quórum del 60% de los miembros para debatir y votar, y una mayoría de votos de los presentes para tomar la decisión final sobre cada recomendación. Los resultados de la votación figuran en la información complementaria.

Por último, todas las recomendaciones, junto con su justificación, se recopilaron en un manuscrito de consulta (borrador) de la guía que fue revisado por los mismos expertos clínicos y las personas con antecedentes que revisaron las preguntas clínicas, así como por miembros del Consejo Editorial del IWGDF. A continuación, el grupo de trabajo cotejó, examinó y debatió todas las observaciones sobre el manuscrito de consulta y lo revisó en consecuencia para elaborar la guía definitiva.



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El grupo de trabajo sobre recomendaciones de prevención se compromete a elaborar directrices de práctica clínica fiables, con transparencia y total divulgación por parte de quienes participan en el proceso de elaboración de recomendaciones. Para evitar un conflicto de intereses importante (CI), no se permitió a los miembros del grupo de trabajo actuar como directivos, miembros del consejo de administración, administradores, propietarios o empleados de una empresa directa o indirectamente relacionada con el tema de esta guía. Antes de la primera y la última reunión del grupo de trabajo de la guía, se pidió a los miembros que informaran por escrito de cualquier conflicto de intereses. Además, al comienzo de cada reunión también se formuló esta pregunta y, en caso de respuesta afirmativa, se pidió a los miembros que presentaran un formulario de CI. Entre estos CI se incluían los ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, empresas farmacéuticas u otras empresas que fabricasen productos relacionados con este campo. Además, hubo que declarar en cada ocasión las relaciones con la industria, que incluían: propiedad de acciones/opciones o bonos de una empresa; labores de consultoría, pertenencia a un comité científico asesor o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes. Estos ingresos podían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera relación. Todas las declaraciones fueron revisadas por el presidente y el secretario de los grupos de trabajo y pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies. Ninguna empresa participó en la elaboración o revisión de la Guía. Ningún participante en la elaboración de la guía ha recibido pago o remuneración alguna, excepto los gastos de viaje y alojamiento cuando se reunían en persona.

RESULTADOS

En total, se finalizaron 14 preguntas clínicas que se abordaron en esta guía, cada una con hasta 13 resultados (críticamente) importantes. Las revisiones sistemáticas adjuntas identificaron 172 estudios elegibles, realizaron 10 metaanálisis y desarrollaron 33 declaraciones de evidencia para abordar colectivamente estas preguntas (8,9). Basándose en las revisiones sistemáticas y en la opinión de expertos del grupo, se completaron 9 tablas resumen de las valoraciones (véase el material suplementario) y se elaboraron 14 recomendaciones que abordaban las preguntas clínicas.

Las diferentes intervenciones para la prevención de úlceras se organizan y discuten de acuerdo a cinco categorías clave de prevención: 1) Identificar el pie de riesgo; 2) Inspeccionar y examinar periódicamente el pie de riesgo; 3) Educar a la persona con diabetes, a la familia y a los profesionales sanitarios (en esta actualización se incluyen de nuevo las intervenciones psicológicas); 4) Garantizar el uso rutinario de calzado adecuado; 5) Tratar los factores de riesgo de ulceración. El cuidado integral de los pies es una combinación de estos elementos, y se refiere al 6º elemento cubierto en esta guía.

Remitimos a los lectores al glosario que figura al final de las presentes recomendaciones para consultar las definiciones de las intervenciones comentadas. Además, muchas de las intervenciones recomendadas requieren formación, habilidades, materiales y equipos específicos para su correcta aplicación. Estos aspectos sólo se tratan de forma limitada en esta guía, ya que a menudo no se describen en los estudios realizados y pueden diferir entre centros y países, y quedan fuera del alcance de la guía. Sugerimos que la persona que aplique la intervención sea un profesional sanitario debidamente formado que, de acuerdo con sus normativa nacional o regional, tenga los conocimientos, la experiencia y las habilidades necesarias para tratar a personas con diabetes con riesgo de ulceración del pie.



RECOMENDACIONES

I. IDENTIFICAR EL PIE DE RIESGO

Preguntas clínicas:

- En personas con diabetes ¿qué estructura y frecuencia de cribado de los factores de riesgo de ulceración del pie están indicadas?
- En personas con diabetes, ¿qué factores de riesgo de ulceración del pie deben examinarse?
- En personas con diabetes, ¿cómo se debe detectar la neuropatía sensorial periférica y las deformidades del pie?
- En personas con diabetes, ¿cómo debe definirse el riesgo de padecer una úlcera?

Recomendación 1: Examinar anualmente a una persona con diabetes con un riesgo muy bajo de ulceración del pie (riesgo 0 del IWGDF) en busca de signos o síntomas de neuropatía y arteriopatía periférica, para determinar si la persona tiene un mayor riesgo de ulceración del pie, utilizando el sistema de estratificación del riesgo del IWGDF. (Recomendación GRADE: Fuerte; Certeza de la evidencia: Alta).

Fundamento: La selección de personas con diabetes para la prevención de úlceras del pie requiere, en primer lugar, la identificación de personas en situación de riesgo. No se han encontrado evidencias en la bibliografía sobre el efecto directo del cribado en la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes. Sin embargo, recomendamos un cribado anual de los pies para todas las personas adultas con diabetes sin factores de riesgo adicionales (riesgo 0 del IWGDF). El cribado de los pies identifica a las personas en situación de riesgo y debe incluir específicamente la detección de (PSP) causadas por neuropatía periférica y de signos o síntomas de arteriopatía periférica. El cribado del pie también debe incluir la evaluación de la presencia de una úlcera en el pie, un exceso de callosidad o una lesión pre-ulcerosa, como ampollas, fisuras y hemorragias. El cribado del pie debe ser realizado por un profesional sanitario con la formación adecuada (véase la definición en el glosario). No pretendemos ofrecer una descripción exhaustiva de las técnicas o métodos de evaluación, ya que se han detallado en otros apartados, incluidas en la Guía práctica del IWGDF (22). La (PSP) puede evaluarse con un monofilamento Semmes Weinstein de 10 gramos (22): un metaanálisis de datos individuales de pacientes halló resultados coherentes utilizando esta evaluación para predecir el riesgo de úlcera del pie (7). Si no se dispone de un monofilamento de 10 gramos, se puede utilizar la prueba táctil de Ipswich (23). Aunque los resultados de esta prueba no se incluyeron en el metaanálisis antes mencionado, la prueba táctil de Ipswich ha mostrado resultados similares a las pruebas con el monofilamento de 10 gramos (24). Dado que la reducción de la sensibilidad vibratoria también puede predecir el riesgo de ulceración del pie (5), sugerimos realizar un cribado con un diapasón o un biotesiómetro/neurotesiómetro, si los resultados de la prueba del monofilamento no muestran PSP. El cribado de la arteriopatía periférica se trata en las directrices del IWGDF sobre la arteriopatía periférica (13). En resumen, incluye la realización de una historia cardiovascular, la palpación de los pulsos del pie y la obtención de formas de onda Doppler de las arterias del pie y mediciones del índice tobillo-brazo y del índice dedo-brazo. Aunque no existen evidencias sobre el intervalo de cribado, recomendamos un cribado anual para las personas con diabetes en las que aún no se haya identificado una PSP o una EAP.

Según un metaanálisis (7), la calidad de la evidencia de que la PSP y la EAP son predictivas de la ulceración del pie es alta. Sugerimos que no hay efectos indeseables asociados a las revisiones anuales de los pies, los efectos deseables de la revisión de los pies superan a los efectos indeseables. También sugerimos que las personas con diabetes deben valorar estas revisiones anuales como parte de sus controles periódicos de la diabetes.



Si bien el cribado, en general, es factible, aceptable y barato a nivel individual, puede ser más complejo y costoso de organizar a nivel general, dado el creciente número de personas con diabetes y el limitado tiempo asignado a las visitas de atención primaria. Sin embargo, la identificación temprana de las personas con riesgo de ulceración del pie es importante y necesaria para seleccionar a quienes requieren tratamiento preventivo. Por lo tanto, la recomendación sobre la revisión anual de los pies es robusta.

Debido a que no se encontraron evidencias en la bibliografía sobre el efecto del cribado para prevenir una úlcera del pie relacionada con la diabetes, no se realizaron tablas resumen para esta pregunta.

2. INSPECCIONAR Y EXAMINAR PERIÓDICAMENTE EL PIE DE RIESGO

Preguntas clínicas véase el apartado I. IDENTIFICACIÓN DEL PIE DE RIESGO

Recomendación 2: Si una persona con diabetes presenta pérdida de sensibilidad protectora o arteriopatía periférica, amplíe el cribado mediante la historia clínica y nuevos exámenes de los pies para evaluar la presencia de;

- antecedentes de ulceración del pie o amputación de las extremidades inferiores;
- diagnóstico de insuficiencia renal terminal;
- presencia o progresión de la deformidad del pie;
- limitación de la movilidad de las articulaciones del pie y del tobillo;
- exceso de callosidades;
- y cualquier lesión pre ulcerosa o úlcera en el pie,

para determinar su riesgo de ulceración del pie mediante el sistema de estratificación del riesgo IWGDF y para informar sobre el tratamiento. Repetir este cribado cada 6-12 meses para los clasificados como riesgo 1 del IWGDF, cada 3-6 meses para los de riesgo 2 del IWGDF, y cada 1-3 meses para los de riesgo 3 del IWGDF. (Fuerte; Alto)

Fundamento: Cuando se identifica una PSP o una EAP en una persona con diabetes, es necesario realizar una exploración más exhaustiva y frecuente de los pies, ya que el riesgo de úlcera es mayor (5, 7). Esta exploración debe consistir en la realización de una historia detallada de antecedentes de ulceración del pie, amputación de las extremidades inferiores y determinación del diagnóstico de enfermedad renal terminal. Examinar físicamente el pie para detectar la presencia de deformidades o su agravamiento; exceso de callosidad y lesiones pre-ulcerosas, como ampollas, fisuras y hemorragias; y limitación de la movilidad articular del pie y el tobillo (6, 7). Los antecedentes de úlcera previa en el pie o amputación son factores predictivos importantes de una nueva ulceración, según se identificó en un metaanálisis de datos individuales de pacientes (7). Las deformidades del pie, el exceso de callo, las lesiones pre-ulcerosas y la limitación de la movilidad articular pueden aumentar el riesgo de ulceración del pie (5, 25), y son importantes factores determinantes del tratamiento en personas con LOPS o EAP. Una vez más, no pretendemos ofrecer una descripción exhaustiva de las técnicas o métodos de evaluación, ya que se han detallado en otros apartados, incluidas las recomendaciones prácticas del IWGDF (22).

A pesar de la falta de pruebas, otros factores que sugerimos que se tengan en cuenta son: la presencia de aislamiento social, el acceso deficiente a la asistencia sanitaria y las limitaciones económicas, la



depresión o comorbilidades psicológicas similares, la fragilidad, el dolor de pies (al caminar o en reposo) y el entumecimiento o la claudicación. También se sugiere examinar el uso de calzado mal ajustado, inadecuado o la falta del mismo; el color anormal de la piel, temperatura o edema; mala higiene de los pies, por ejemplo, uñas mal cortadas, falta de higiene, infección micótica o calcetines sucios; limitaciones físicas que pueden dificultar el autocuidado de los pies (por ejemplo, agudeza visual, obesidad); y escasos conocimientos sobre el cuidado de los pies (25-28). La ausencia de calzado, o un calzado inadecuado o mal ajustado, puede ser causa de ulceración (26), y una higiene deficiente puede reflejar una incapacidad para el autocuidado. Las intervenciones adecuadas pueden mejorar potencialmente estos factores de riesgo modificables cuando se identifican.

Cualquier úlcera del pie identificada durante el cribado debe tratarse de acuerdo con los principios descritos en las demás directrices del IWGDF (10-15).

Estratificación del riesgo del IWGDF

En función de los resultados del cribado, se puede estratificar a una persona con diabetes según su riesgo de ulceración del pie (Tabla 1). Las categorías de riesgo definidas se basan en un metaanálisis y una revisión sistemática de estudios prospectivos de factores de riesgo de ulceración del pie (7).

Tabla 1: Sistema de estratificación del riesgo del IWGDF y frecuencia de exploración y cribado del pie correspondiente

Categoría	Riesgo úlcera	Características	Frecuencia*
0	Muy bajo	No PSP y no EAP	Una vez al año
1	Bajo	PSP or EAD	Una vez cada 6-12 meses
2	Moderado	LOPS + PAD, or PSP + deformidad en el pie r EAP + deformidad en el pie	Una vez cada 3-6 meses
3	Alto	PSP o EAP, y uno o más de lo siguiente: • Antecedente de úlcera • Antecedente de amputación (menor o mayor) • Enfermedad renal terminal	Una vez cada 1-3 meses

Nota: PSP = pérdida de sensibilidad protectora; EAP = enfermedad arterial periférica. *: La frecuencia de cribado se basa en la opinión de expertos, ya que no se dispone de evidencia que respalden estos intervalos. Cuando el intervalo de cribado esté próximo a una revisión periódica de la diabetes, considere la posibilidad de realizar el cribado del pie en dicha revisión

Una persona sin PSP y sin EAP se clasifica como riesgo 0 IWGDF y tiene un riesgo muy bajo de ulceración. Esta persona sólo requiere una revisión anual. Todas las demás categorías se consideran "de riesgo" y requieren revisiones más frecuentes, inspecciones periódicas y exámenes de los pies que las personas que no son de riesgo.

Una persona con LOPS o PAD, pero sin factores de riesgo adicionales, se estratifica como riesgo IWGDF 1, y se considera de bajo riesgo. Esta persona debe someterse a un cribado cada 6-12 meses. Cuando se da una combinación de factores de riesgo, la persona se estratifica como riesgo 2 del IWGDF y se considera de riesgo moderado. Como su riesgo es mayor, esta persona debe someterse a cribado cada 3-6 meses. Todas las personas con LOPS o EAP y antecedentes de úlcera en el pie o amputación de las extremidades inferiores se estratifican como riesgo 3 del IWGDF y se consideran de alto riesgo de ulceración. Estas personas deben someterse a cribado cada 1-3 meses. También consideramos a las personas con LOPS o EAP en combinación con enfermedad renal terminal (29-31)



como estar en alto riesgo, independientemente de su historial de úlceras, y por lo tanto los hemos añadido al riesgo 3 del IWGDF. No hemos ampliado el nivel de alto riesgo en el sistema de estratificación del riesgo con nuevas capas de sub-riesgo, ni hemos incluido la neuro-osteo-artropatía de Charcot como factores de alto riesgo o de riesgo modificable en nuestro sistema de estratificación del riesgo. Estas opciones se debatieron en el grupo de trabajo y llegamos a la conclusión de que aún no había evidencias suficientes para añadir estos aspectos al sistema de estratificación del riesgo.

Debe comunicarse el estado de riesgo de una persona y considerar que éste puede cambiar con el tiempo, por lo que requiere un seguimiento continuo. Las frecuencias de cribado que hemos proporcionado ayudan a orientar dicho seguimiento. Si los hallazgos conducen a un cambio en el estado de riesgo, la frecuencia de cribado debe ajustarse en consecuencia. A medida que avanza la evolución de la diabetes, lo más probable es que se produzca un cambio de nivel. El descenso del nivel de riesgo puede producirse tras intervenciones (quirúrgicas) que normalicen la estructura del pie o mejoren el flujo sanguíneo de las extremidades inferiores. Además, en una persona con PSP, no es necesario repetir la evaluación de la LOPS en revisiones posteriores. También hay que tener en cuenta que sólo las medidas biológicas determinan el nivel de riesgo, no las medidas conductuales. Sin embargo, el comportamiento desempeña un papel en el riesgo de úlcera del pie. Cuando una persona con diabetes y neuropatía no sigue las recomendaciones para una persona de bajo riesgo, por ejemplo, no usando zapatos adecuados, el riesgo de desarrollar una úlcera es probablemente mucho mayor, a pesar de la estratificación de bajo riesgo. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de determinar las medidas preventivas adecuadas para cada persona.

En vista de la falta de evidencia sobre la eficacia de un intervalo de cribado en las personas con diabetes en riesgo, recomendamos estos intervalos basándonos en la opinión de los expertos. El objetivo de un cribado más frecuente es la identificación precoz de los factores de riesgo que pueden aumentar las probabilidades de desarrollar una úlcera del pie. Esto debería ir seguido de una atención preventiva adecuada de los pies. Por ejemplo, el diagnóstico y el tratamiento precoces de las lesiones pre-ulcerosas del pie pueden prevenir las úlceras del pie, así como complicaciones más graves como la infección y la hospitalización. La detección de todos estos factores debería ayudar a aumentar la concienciación, aunque también podría suscitar preocupación o sentimientos de ansiedad en algunas personas. Sin embargo, creemos que en general el daño potencial es limitado. Todos los cribados pueden realizarse sin necesidad de intervenciones intrusivas y también pueden brindar la oportunidad de proporcionar educación, asesoramiento y apoyo a los pacientes. Sugerimos que los beneficios asociados con la intervención preventiva específica, tras el cribado, probablemente superen los daños potenciales, siempre que el tratamiento adecuado sea administrado por un profesional sanitario con la formación adecuada. El cribado requiere relativamente poco tiempo y, aunque es factible, aceptable y barato a nivel individual, puede ser más difícil de organizar y más costoso si se generaliza. Teniendo en cuenta todos los datos disponibles, recomendamos encarecidamente este cribado.

Debido a que no se encontraron evidencias en la literatura sobre el efecto del examen del pie y sobre el intervalo de cribado para prevenir una úlcera del pie relacionada con la diabetes, no se planteó la realización de tablas resumen para esta pregunta.



3. EDUCAR A LA PERSONA CON DIABETES, A SU FAMILIA Y A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

3A. Educación sobre el autocuidado de los pies

Pregunta clínica: En una persona con diabetes y riesgo de ulceración del pie, ¿debe recomendarse el autocuidado del pie?.

Recomendación 3: Educar y, posteriormente, alentar y recordar a una persona con Diabetes que esté en riesgo de ulceración en el pie (riesgo IWGDF 1-3) que proteja sus pies no caminando descalza, no caminando en calcetines sin zapatos y no caminando en zapatillas de suela fina, ya sea en interiores o al aire libre. (Fuerte; Bajo)

Fundamento Los pies de una persona con diabetes de riesgo deben estar protegidos frente a tensiones mecánicas elevadas, así como frente a traumatismos físicos externos, ya que ambos pueden causar úlceras en los pies (22). Por lo tanto, para proteger sus pies, una persona con diabetes no debe andar descalza, ni en calcetines sin zapatos, ni con zapatillas de suela fina, ni en casa ni fuera de ella. Esto incluye también cualquier otro tipo de calzado abierto que aumente el riesgo de daño directo en la piel por un objeto extraño. Aunque no se han realizado estudios directos para evaluar el efecto de caminar descalzo, en calcetines sin zapatos o en zapatillas estándar de suela fina sobre el riesgo de ulceración del pie, existen grandes estudios prospectivos que demuestran que las personas con diabetes en situación de riesgo presentan niveles elevados de presión plantar al caminar descalzas, en calcetines sin zapatos y en zapatillas de suela fina (32, 33). Estas presiones elevadas son un importante factor de riesgo independiente de ulceración del pie y, por lo tanto, deben evitarse (5). Además, caminar descalzo, en calcetines sin zapatos o en zapatillas estándar de suela fina tiene otros efectos perjudiciales en las personas con diabetes de riesgo, como la falta de protección contra los traumatismos térmicos o mecánicos externos. Por lo tanto, a pesar de la falta de evidencias directas para esta recomendación, abogamos firmemente por que se eduque a las personas para que eviten estas condiciones al caminar con el fin de reducir el riesgo de dañar el pie. Sólo cuando esté supervisada por un profesional sanitario cualificado, andar descalzo de forma limitada puede formar parte de los programas de ejercicios de pie y tobillo para personas con diabetes de riesgo bajo a moderado (véase la recomendación 12).

Las personas con diabetes pueden preferir no seguir esta recomendación, especialmente dentro de casa (34- 36). Sin embargo, dado que el daño potencial de caminar descalzos supera cualquier beneficio que se pueda obtener al elegir esta preferencia, recomendamos encarecidamente educar a las personas con diabetes en situación de riesgo que no caminen descalzas, que no caminen con calcetines sin calzado y que no caminen con zapatillas estándar de suela fina, tanto en casa como fuera de ésta. La educación debe impartirla un profesional sanitario con conocimientos específicos de la enfermedad y habilidades en educación

Recomendación 4: Educar y, posteriormente, alentar y recordar a una persona con Diabetes con riesgo de ulceración en los pies (riesgo IWGDF 1-3) que se lave los pies a diario (secándolos con cuidado, sobre todo entre los dedos), que utilice emolientes para hidratar la piel seca y que se corte las uñas de los pies en línea recta. (Fuerte; Bajo)

Recomendación 5: Educar y, posteriormente, alentar y recordar a una persona con Diabetes que esté en riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3) que se examine los pies a diario y que, ante la presencia o sospecha de tener una lesión (pre)ulcerosa, se ponga rápidamente en contacto con un profesional sanitario con la formación adecuada para recibir asesoramiento adicional. (Fuerte; Bajo)



Fundamento: Aunque no se dispone de evidencias directas del efecto de estas intervenciones de autocuidado en la prevención de las úlceras del pie, permiten a una persona detectar y responder de forma precoz a los signos de ulceración del pie relacionada con la diabetes y contribuyen a la higiene básica del pie y a la intensificación de la atención si está indicada (es decir, si se sospecha una lesión pre-ulcerosa). Es probable que esta educación ayude a prevenir una úlcera en el pie, aunque puede suponer cierta carga para las personas con diabetes.

La educación debe ser impartida por un profesional sanitario con conocimientos específicos de la enfermedad y habilidades en educación. En concreto, para lavarse los pies a diario, las personas deben evitar sumergir los pies en un baño. Por ponerse rápidamente en contacto con un profesional sanitario debidamente formado se entiende llamar inmediatamente al identificar la lesión durante el horario laboral normal, o a la mayor brevedad posible fuera del horario laboral. Una formación adecuada significa estar cualificado para diagnosticar, tratar o derivar a personas con diabetes y lesiones (pre)ulcerosas.

Cabe esperar que, en general, las personas consideren que la higiene básica de los pies es accesible y factible, y que los efectos deseables superen a los efectos indeseables asociados a un autocuidado inapropiado o inadecuado de los pies, o a la ausencia total del mismo. Estas conductas de autocuidado de los pies pueden llevarse a cabo con un bajo coste por la persona que corra el riesgo de sufrir una ulceración del pie relacionada con la diabetes. A pesar de la escasez de evidencias sobre el efecto de estas actividades de autocuidado en la prevención de úlceras, se trata de una recomendación robusta.

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

3B. Proporcionar educación estructurada sobre el autocuidado de los pies

Preguntas clínicas:

- En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie, ¿debe ofrecerse o proporcionarse una educación estructurada?
- En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie, ¿deben ofrecerse o proporcionarse intervenciones psicológicas?

Recomendación 6: Proporcionar un programa de educación estructurada a una persona con Diabetes que esté en riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3) sobre el autocuidado del pie dirigido a prevenir una úlcera del pie. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: La educación estructurada se considera una parte esencial e integral de la prevención de las úlceras del pie, ya que en general se considera fundamental que las personas con diabetes con riesgo de úlceras del pie entiendan su enfermedad y cuáles son los autocuidados del pie recomendados, a fin de comprometerse con dichos cuidados (37). La educación estructurada se define como cualquier modalidad educativa que se proporciona a las personas de forma estructurada, es decir, mediante un protocolo u otro conjunto definido de rutinas y contenidos secuenciales. Puede adoptar muchas formas, como la educación verbal individualizada, la educación integrada en la entrevista motivacional, las sesiones educativas en grupo, la educación en vídeo, los folletos, las aplicaciones informáticas, los cuestionarios y la educación pictórica mediante dibujos animados o imágenes descriptivas. A pesar de esta variedad de formas disponibles y de que la educación está arraigada en la práctica clínica en todo el mundo, la investigación sobre su eficacia específica (es decir, sus efectos deseables) para la prevención de la ulceración del pie relacionada con la diabetes es limitada, aunque la educación parece mejorar los conocimientos y la conducta de autocuidado del pie (9).



Nuestro metaanálisis de 5 ECAs muestra un riesgo relativo (RR) de aparición de úlceras (ya sean por primera vez o recurrentes) de 0,66 (IC 95%: 0,37-1,19), con diferencia estadísticamente no significativa a favor de la intervención (9). La educación pareció más eficaz en los subgrupos con participantes con menor riesgo de ulceración. Dado su coste relativamente bajo, la facilidad con que se imparte y los probables efectos indeseables triviales, el uso de esta intervención probablemente se vea favorecido en conjunto. Por lo tanto, la educación debería tener como objetivo mejorar los conocimientos de la persona sobre el cuidado de los pies y su conducta de autocuidado, y animar a la persona a seguir la educación sobre el autocuidado de los pies que se le proporcione.

La educación estructurada sobre el cuidado de los pies debe consistir en información sobre:

- Las úlceras del pie y sus consecuencias
- Conductas de autocuidado de los pies centradas en la prevención, como: no andar descalzo o en calcetines sin zapatos o en zapatillas de suela fina.
- Llevar un calzado de protección adecuado
- Someterse a revisiones periódicas de los pies
- Practicar una higiene adecuada de los pies; y
- Buscar ayuda profesional a tiempo tras identificar un problema en el pie (véanse las recomendaciones 4 y 5).

Como hay evidencias de los beneficios en los resultados en la prevención de las úlceras (38, 39), hay que animar a las personas con riesgo de úlceras del pie relacionadas con la diabetes a que sigan la educación sobre el autocuidado del pie que se les imparta. Lo mejor es que esa educación se integre en las revisiones periódicas de los pies (véanse las recomendaciones 1 y 2), se aplique de nuevo y forme parte de la atención integrada de los pies (véase la recomendación 16). La educación estructurada debe ser adecuada desde el punto de vista cultural, tener en cuenta el perfil de riesgo y las diferencias de género, y ajustarse a los conocimientos sanitarios de la persona y a sus circunstancias personales. La educación debe impartirla un profesional sanitario con conocimientos específicos de la enfermedad y competencias en educación. Es probable que estos pasos mejoren aún más la aceptabilidad y la viabilidad de la intervención. No es posible proporcionar recomendaciones aplicables globalmente sobre la mejor forma de educación, dada la diversidad de contextos en los que se impartirá la educación. Sugerimos que la educación estructurada para el autocuidado de los pies se imparta individualmente o en pequeños grupos de personas con diabetes. Debería impartirse a lo largo de varias sesiones y con refuerzos periódicos, para maximizar su efecto.

En resumen, aunque la certeza de la evidencia sobre los efectos deseables de la educación estructurada es baja, recomendamos encarecidamente que se imparta educación estructurada sobre el autocuidado de los pies, ya que es probable que los efectos indeseables sean triviales, el valor nominal es alto, la mayoría considera que la educación es una intervención aceptable y factible, y consideramos que, si se sopesan los efectos, es probable que los beneficios de la educación superen a los posibles daños. Aunque la educación podría potencialmente provocar daños, como un mayor temor a las complicaciones (40), también puede brindar a las personas con diabetes la oportunidad de aclarar malentendidos y buscar respuestas a las preguntas que tengan (28). Las personas con diabetes preferirán probablemente la educación estructurada cuando sea adecuada a sus circunstancias, factible y accesible. Aunque la educación estructurada es barata a nivel individual, puede ser más difícil de organizar y más costosa a nivel general. En conjunto, recomendamos encarecidamente ofrecer una educación estructurada.

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.



Intervenciones psicológicas: No podemos hacer una recomendación específica sobre el uso de intervenciones psicológicas para la prevención de la úlcera del pie relacionada con la diabetes en personas de riesgo, debido a que la evidencia es muy escasa en este momento. Creemos que se trata de una vía importante para futuras investigaciones y orientaciones clínicas debido al éxito de las intervenciones psicológicas en otras áreas relacionadas con la salud, utilizando enfoques basados en la evidencia, como la entrevista motivacional, la terapia cognitivo-conductual (TCC) y las estrategias de cambio de conductas de salud

3C. Instrucciones sobre el autocontrol de los pies

Pregunta clínica: En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie, ¿deberían darse instrucciones sobre el autocontrol del pie, incluida la monitorización domiciliar de la temperatura del pie?

Recomendación 7: Considere la posibilidad de instruir a una persona con Diabetes que tenga un riesgo moderado o alto de ulceración del pie (riesgo 2-3 del IWGDF) a autocontrolar la temperatura de la piel del pie, una vez al día, para identificar cualquier signo temprano de inflamación del pie y ayudar a prevenir una primera úlcera plantar o una úlcera plantar recurrente. Si la diferencia de temperatura entre las regiones correspondientes del pie izquierdo y derecho supera un umbral de temperatura de 2,2 °C (o 4,0 °F) en dos días consecutivos, indique al paciente que reduzca la actividad ambulatoria y consulte a un profesional sanitario con la formación adecuada para obtener un diagnóstico y tratamiento adicionales. (Condicional; Moderado)

Fundamento: El autocontrol del pie difiere del autocuidado del pie en que implica intervenciones más avanzadas que están diseñadas específicamente para la prevención de úlceras, como herramientas de monitorización domiciliar y el uso de la telemedicina. El autocontrol puede incluir muchas intervenciones, pero no se encontraron evidencias que apoyaran el uso de ninguna intervención específica, a excepción de la monitorización domiciliar de la temperatura de la piel del pie (9). En nuestro metaanálisis se encontraron pruebas de que la monitorización domiciliar de la temperatura de la piel de la planta del pie, al menos una vez al día, con un termómetro de infrarrojos fácil de usar, combinada con acciones preventivas posteriores cuando se observaban temperaturas elevadas durante dos días consecutivos, es estadísticamente más eficaz que el tratamiento estándar para prevenir las úlceras de pie en personas con diabetes de alto riesgo (riesgo 2-3 del IWGDF), con un riesgo relativo de 0,51 (IC 95%: 0,31-0,84) a favor de la intervención (9). Estas acciones preventivas incluyen: reducción de la actividad ambulatoria, consulta con un profesional sanitario adecuadamente formado para discutir los hallazgos, y tratamiento preventivo adicional según la evaluación del profesional sanitario. Para que esta recomendación sea eficaz, la persona debe tener fácil acceso a un termómetro adecuado, saber utilizarlo y estar en contacto con un profesional sanitario con la formación adecuada.

Los profesionales pueden valorar la monitorización domiciliar de la temperatura del pie como un método fácil de usar y relativamente asequible (en comparación con el calzado terapéutico o la cirugía) que puede tener un alto valor clínico y ayuda a capacitar a las personas en el cuidado de sus propios pies. Sin embargo, las personas con diabetes pueden tener dificultades para utilizar la monitorización de la temperatura debido a la necesidad de realizar mediciones diarias, el requisito de centrarse en puntos concretos del pie, el riesgo de falsas alarmas, el requisito de infraestructura circundante y los costes (41). Tanto para los profesionales como para las personas con diabetes, el valor de la medición de la temperatura cutánea puede verse comprometido por el riesgo de pasar por alto una úlcera que se desarrolle sin que la piel se caliente antes de la ulceración (42).



Además, los aspectos prácticos de la ampliación del uso de la monitorización de la temperatura del pie a escala mundial plantean dudas acerca de la aplicación de esta intervención en diferentes entornos de todo el mundo, por lo que existe incertidumbre acerca de la viabilidad generalizada a escala mundial de estos dispositivos.

Los datos disponibles muestran que el cumplimiento de la medición de la temperatura del pie es un factor importante para su eficacia, pero las personas que no han tenido una úlcera en el pie, pueden considerarlo como una carga el requisito de la evaluación diaria (43, 44). Los falsos positivos y falsos negativos de las mediciones de la temperatura pueden preocupar innecesariamente a las personas y afectar a su confianza en el uso de este método (42, 45-48).

Hasta donde sabemos, la monitorización domiciliar de la temperatura del pie no se aplica actualmente de forma rutinaria en el cuidado de los pies de las personas con diabetes con riesgo moderado a alto de ulceración del pie relacionada con la diabetes. Esto puede deberse a como valoran las personas la necesidad y la facilidad de uso de las mediciones diarias de la temperatura, la falta de acceso a equipos calibrados, la falta de información completa sobre la rentabilidad y la viabilidad de la implementación. Aunque los efectos deseables superan a los efectos indeseables, dadas las posibles limitaciones de esta intervención en relación con i) la equidad entre los diferentes entornos, ya que la herramienta necesaria puede no estar disponible con frecuencia para ser utilizada; ii) la aceptabilidad del paciente, ya que añade una carga para medir la temperatura del pie diariamente; y iii) viabilidad, hemos decidido que se trata de una recomendación condicional.

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

4. GARANTIZAR EL USO RUTINARIO DE CALZADO ADECUADO

Pregunta clínica: En una persona diabética con riesgo de ulceración del pie, ¿qué intervenciones ortopédicas, incluido el calzado terapéutico, deben utilizarse?

Recomendación 8: En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie

- a. y sin deformidad del pie o con una deformidad limitada, sin lesión pre-ulcerosa y sin antecedentes de úlcera plantar (riesgo IWGDF 1-3), educar para usar un calzado que se adapte a la forma de los pies y que se ajuste correctamente. (Fuerte; Bajo)
- b. y con una deformidad del pie que incremente de forma significativa la presión o una lesión pre-ulcerosa (riesgo 2 o 3 del IWGDF), considere la posibilidad de prescribir calzado con profundidad extra, calzado a medida, plantillas a medida y/u órtesis para los dedos. (Fuerte; Bajo)
- c. y con una úlcera plantar del pie cicatrizada (riesgo 3 del IWGDF), prescribir calzado terapéutico que haya demostrado un efecto de alivio de la presión plantar al caminar, para ayudar a prevenir una úlcera en la planta del pie recurrente; además, alentar a la persona a llevar, sistemáticamente, el calzado prescrito, tanto en interiores como en el exterior. (Fuerte; Moderado)



Fundamento: El calzado adecuado se considera una parte esencial e integral de la prevención de las úlceras del pie, ya que se considera fundamental que las personas con diabetes con riesgo de ulceración del pie necesiten proteger sus pies del estrés externo, ya sea por traumatismo directo o repetitivo por actividad en carga o por estrés térmico.

Cuando eduque sobre el calzado o lo prescriba, enseñe también a la persona a comprobar el interior del zapato en busca de objetos extraños cada vez que se ponga el calzado. Además, el profesional sanitario debe ser consciente de las consideraciones culturales en torno al calzado y del impacto que esto puede tener sobre la adopción del uso de calzado adecuado y el nivel de educación y apoyo necesario para su adopción.

Aconseje a la persona al calzarse, utilice calcetines de materiales/hilos naturales, sin costuras y preferiblemente de color claro para que las manchas de las lesiones (pre)ulcerosas sean visibles.

Fundamento para 8a y 8b: Las personas con riesgo moderado o alto de ulceración en el pie (riesgo 2-3 del IWGDF) a menudo han perdido la capacidad de sentir dolor o presión, y pueden no sentir adecuadamente como se ajusta el calzado o el nivel de presión que recibe su pie. Al tener un mayor riesgo de ulceración, es importante que el calzado se ajuste, proteja y acomode a la forma de sus pies; esto incluye que tenga una longitud, anchura y profundidad adecuadas (49). Cuando existe una deformidad del pie o una lesión pre-ulcerosa, es aún más importante corregir las alteraciones de la biomecánica del pie y reducir la presión plantar en las zonas de riesgo. Esto puede requerir calzado a medida, plantillas a medida u ortesis para los dedos. Para las personas que se han curado de una úlcera plantar del pie, el calzado terapéutico debe reducir la presión plantar en las zonas de alto riesgo, incluida la zona donde se localizó anteriormente de la úlcera.

Según un metaanálisis de 3 ECAs y 3 estudios de cohortes, sobre calzado terapéutico, que incluyó a los zapatos, las plantillas o las órtesis, se puede reducir el riesgo de la primera úlcera del pie o una recurrente en comparación con el calzado convencional en personas con un riesgo moderado-alto de ulceración del pie relacionada con la diabetes (riesgo 2 a 3 del IWGDF), con un riesgo relativo de 0,53 (IC del 95%: 0,24-1,17) (8).

Además, el calzado terapéutico puede reducir la presión plantar durante la marcha (50). Las presiones plantares elevadas son un importante factor de riesgo independiente de ulceración del pie, por lo que deben evitarse (5, 51). Dado que las personas con diabetes y PSP no pueden sentir de forma adecuada el ajuste del calzado, éste debe ser evaluado por profesionales debidamente formados. Evalúe el ajuste del mismo con la persona de pie, y preferiblemente al final del día (49). Las personas con un riesgo moderado o alto, que presenten una deformidad del pie que aumenta significativamente la presión o la aparición de una lesión pre-ulcerosa pueden necesitar un calzado de profundidad extra, un calzado a medida, plantillas a medida y/u ortesis para los dedos. La evidencia demuestra efectos variables sobre la recurrencia de úlceras para las plantillas específicas en comparación con las plantillas estándar utilizadas en el calzado terapéutico (9). Estas plantillas tienen un efecto positivo sobre la presión plantar dentro del zapato.



Las personas con diabetes pueden comprender el papel del un calzado ajustado adecuadamente, del calzado de profundidad extra y del calzado personalizado cuando tienen una deformidad, para prevenir las úlceras, pero algunas siguen considerando que su zapato es la causa de sus problemas, especialmente cuando el calzado no se ajusta adecuadamente. El calzado calzado ajustado adecuadamente, el calzado de profundidad extra o el calzado hecho a medida también pueden no coincidir con las preferencias personales de comodidad y estilo, además en algunos países llevar calzado no es habitual en absoluto o puede suponer un inconveniente (por ejemplo, en climas más cálidos o húmedos). Por otro lado, sabemos poco sobre la adherencia de las personas con diabetes con riesgo moderado de ulceración al uso de calzado de ajuste adecuado. También es posible que no en todos los países haya calzado terapéutico o profesionales con la formación adecuada, lo que limita el acceso a las intervenciones ortopédicas. Con el beneficio adicional de la protección contra los traumatismos térmicos y mecánicos, y las evidencias de la reducción del riesgo de úlceras, consideramos que los beneficios superan a los perjuicios y, por lo tanto, asignamos una recomendación firme.

Fundamento para 8c: Para las personas con una úlcera plantar cicatrizada (riesgo 3 del IWGDF), el calzado terapéutico debe reducir la presión plantar en las zonas de alto riesgo, incluida la localización de la úlcera previa. Un metaanálisis de dos ECAs sobre calzado y plantillas a medida demostró que ambas intervenciones reducían la presión con un riesgo relativo de 0,62 (IC del 95%: 0,26-1,47) (9). Otros resultados, no demostraron diferencias en el uso de un calzado óptimo para reducir la presión y la aparición de lesiones pre-ulcerosas, la reducción de acontecimientos adversos, la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, la adherencia y la mortalidad, aunque que la presión plantar fuera menor cuando se usaba un calzado adecuado con plantillas (3 ECA y 3 estudios no controlados; (9)).

Aliviar la presión plantar significa que se ha demostrado una reducción en las zonas de alta presión de $\geq 30\%$ de reducción de la presión máxima en el calzado durante la marcha (en comparación con el calzado terapéutico actual), o una presión máxima en el calzado $< 200\text{kPa}$ (si se mide con un sistema de medición de la presión en el calzado validado, fiable y calibrado con sensores de tamaño de 2 cm^2) (52, 53). La forma de conseguir tal alivio o nivel de presión es aplicando los conocimientos científicos más avanzados disponibles sobre diseños de calzado que descarguen eficazmente el pie (54).

Los efectos deseables del uso continuado de calzado optimizado y plantillas con un efecto de reducción de la presión demostrado superan a los efectos indeseables, que son pocos según los ensayos disponibles (9). Por otro lado, un calzado inadecuado (longitud o anchura inadecuadas) aumenta el riesgo de ulceración (55), por lo que volvemos a insistir en la importancia de garantizar un ajuste adecuado. Los médicos también deberían animar a las personas con diabetes a llevar siempre el calzado prescrito. Los costes de la prescripción de calzado terapéutico de descarga pueden ser bastante elevados, ya que requiere la medición de la presión plantar descalzo o en el zapato, que hasta la fecha es relativamente cara para los sistemas validados. Sin embargo, estos costes deben considerarse siempre en asociación con el beneficio de la prevención de úlceras.

Hasta la fecha no se ha informado de la relación coste-eficacia. Sin embargo, basándonos en un análisis inédito de rentabilidad del calzado a medida optimizado para la reducción de la presión, así como en los costes de la ulceración del pie, en nuestra opinión, es probable que el diseño del calzado y la evaluación de la medición de la presión plantar sea rentable cuando pueda reducir el riesgo de úlcera en un 37% (el resultado del metaanálisis), y aún más cuando se garantice la adherencia (9). Se trata, por tanto, de una recomendación firme



Debe tenerse en cuenta que esta recomendación se basa en la disponibilidad tanto de calzado terapéutico como de tecnología precisa para la medición de la presión. Reconocemos que la tecnología y la experiencia para tales mediciones aún no están ampliamente disponibles. Para las regiones y entornos en los que se puede disponer de ello, animamos a los servicios de salud a invertir en mediciones periódicas de la presión plantar. Para las regiones y los entornos clínicos en los que todavía no se pueda disponer de ello, sugerimos prescribir calzado terapéutico utilizando los conocimientos científicos más avanzados disponibles sobre el diseño de calzado que descarguen eficazmente el pie (54).

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria..

5. TRATAR LOS FACTORES DE RIESGO DE ULCERACIÓN

5A. Tratamiento de los factores de riesgo o de las lesiones pre-ulcerosas del pie

Pregunta clínica: ¿En una persona con diabetes y con riesgo de ulceración del pie, ¿cómo deben tratarse las lesiones pre-ulcerosas?

Recomendación 9: Proporcionar el tratamiento adecuado para cualquier lesión pre-ulcerosa o exceso de callosidad en el pie, para uñas encarnadas y para infecciones fúngicas en el pie, para ayudar a prevenir una úlcera en el pie en una persona con diabetes que esté en riesgo de ulceración en el pie (riesgo IWGDF 1-3). (Fuerte; Muy bajo).

Fundamento: Las lesiones pre-ulcerosas del pie, como ampollas, fisuras o hemorragias, subqueratósicas parecen ser fuertes predictores de una futura ulceración (5, 25, 27). Otros factores de riesgo que requieren tratamiento son el exceso de callosidad, las uñas encarnadas o engrosadas y las infecciones fúngicas. Estos signos requieren un tratamiento inmediato por parte de un profesional sanitario debidamente formado.

Un tratamiento adecuado significa: eliminar el exceso de callosidad; proteger las ampollas y drenarlas cuando sea necesario; tratar las fisuras; tratar las uñas encarnadas o engrosadas; tratar las hemorragias subqueratósicas; y, prescribir un tratamiento antifúngico para las infecciones micóticas. No se ha investigado directamente la eficacia del tratamiento de estos signos en la prevención de una úlcera del pie relacionada con la diabetes. Una evidencia indirecta del beneficio es que la eliminación del callo reduce la presión plantar, un importante factor de riesgo de ulceración (9).

La relación riesgo-beneficio del tratamiento de las lesiones pre-ulcerosas por un profesional del cuidado de los pies (podólogo) con la formación adecuada será probablemente positiva y tendrá un coste relativamente bajo. Sin embargo, estos tratamientos pueden ser perjudiciales si se realizan de forma inadecuada, por lo que sólo deben ser realizados por un profesional sanitario con la formación adecuada (podólogo) y durante todo el tiempo que estén presentes los signos o lesiones. Cabe esperar que las personas que han sido educadas sobre los peligros de las lesiones pre-ulcerosas prefieran que se traten. A pesar de la falta de evidencias, consideramos que se trata de una práctica habitual y, por lo tanto, la recomendación es firme.



El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

5B. Intervenciones quirúrgicas

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes y con riesgo de ulceración del pie, ¿deben realizarse intervenciones quirúrgicas?

Recomendación 10: En una persona con diabetes y con riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3) y un dedo en martillo no rígido con cambios ungueales, exceso de callo o una lesión pre-ulcerosa en el ápice o la parte distal de este dedo:

- a. considerar la tenotomía del tendón flexor de los dedos para tratar estos resultados y para ayudar a prevenir una primera úlcera o una úlcera recurrente del pie. (Condicional; Moderado), o
- b. considerar la prescripción de intervenciones ortopédicas, como las ortesis de silicona para los dedos o dispositivos ortopédicos (semi)rígidos, para ayudar a reducir el exceso de callo en el dedo. (Condicional; Baja)

Fundamento: La tenotomía flexora puede reducir el riesgo de aparición de úlceras en personas con diabetes con exceso de callosidad en la punta de los dedos o uñas engrosadas (9). Consideramos que la tenotomía flexora es un procedimiento válido en un paciente que presenta una lesión pre-ulcerosa en el dedo del pie, que no responde al tratamiento no quirúrgico y que requiere la normalización de la estructura del pie para prevenir la ulceración. La cirugía preventiva sólo debe considerarse tras una evaluación completa de las opciones de tratamiento no quirúrgico por parte de un profesional sanitario con la formación adecuada.

Los efectos deseables de la tenotomía flexora son moderados y probablemente superan a los efectos indeseables, ya que se han notificado pocas complicaciones (9), lo que probablemente favorece la intervención. Las personas con diabetes que presentan lesiones pre-ulcerosas para las que están recibiendo tratamiento no quirúrgico regularmente que no mejora los resultados, pueden valorar y preferir el tratamiento mediante tenotomía flexora. El procedimiento se realiza fácilmente en un entorno ambulatorio, sin necesidad de inmovilización posterior, y no es probable que afecte negativamente a la función del pie. La tenotomía flexora se realiza en un tiempo limitado y como procedimiento ambulatorio y puede impedir el uso de opciones de tratamiento no quirúrgico; por lo tanto, los costes añadidos pueden ser insignificantes, y el procedimiento puede ser rentable dado el efecto que tiene en la prevención de úlceras. Los posibles efectos adversos de la cirugía pueden incluir una lesión o presión de transferencia y deben comentarse con el paciente. En las personas con diabetes con un flujo arterial deficiente al pie, se puede producir la posible falta de cicatrización de la incisión o herida quirúrgica. Siempre que haya un cirujano disponible, lo que parece ser el caso en la mayoría de los entornos, la tenotomía tendinosa tiene poco impacto en la equidad, es aceptable y factible. Debido al escaso número de ensayos controlados y a la baja certeza de las pruebas, consideramos que la recomendación es condicional.



El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

Para reducir el exceso de callosidad y el aumento de presión del pie asociado al mismo, las personas con diabetes con riesgo de ulceración (riesgo IWGDF 1-3) pueden recibir ortesis de silicona (semi)rígidas para los dedos o padding de fieltro, además del calzado terapéutico (9). El clínico debe proporcionar información sobre el uso adecuado de la órtesis, para evitar una colocación incorrecta que puede incluso agravar la situación.

Recomendación 11: En una persona con diabetes y con riesgo de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1-3), sugerimos no utilizar un procedimiento de descompresión nerviosa que ayude prevenir una úlcera del pie. (Condicional; Muy baja)

Fundamento: Aunque los estudios observacionales sobre procedimientos de descompresión nerviosa han demostrado tasas bajas de incidencia de úlceras durante periodos de seguimiento largos en personas con diabetes con o sin úlcera previa en el pie que experimentan dolor neuropático, no hay pruebas que aporten un efecto de prevención de úlceras tras la descompresión nerviosa (9). Además, si se compara con el tratamiento estándar en estos estudios, el tratamiento estándar era deficiente según las guías actuales basadas en la evidencia o estaba mal descrito. Actualmente, se están llevando a cabo dos ECAs para evaluar el efecto de la descompresión nerviosa, pero se centran principalmente en la calidad de vida y los síntomas neuropáticos, y de forma secundaria en la ulceración ((56) y NCT01762085). Teniendo en cuenta que se disponen de varias intervenciones no quirúrgicas u otras intervenciones quirúrgicas que están aceptadas como el estándar de calidad de tratamiento para prevenir una úlcera del pie en un paciente de riesgo (recomendaciones 1-10, 14), y dado el riesgo inherente del procedimiento quirúrgico, sugerimos no utilizar la descompresión nerviosa para ayudar a prevenir una úlcera del pie.

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

5C. Ejercicios relacionados con los pies y actividad de carga

Preguntas Clínicas:

- En una persona con diabetes y con riesgo de ulceración del pie, ¿deben realizarse ejercicios relacionados con el pie?
- En una persona con diabetes y con riesgo de ulceración del pie, ¿puede aumentarse el nivel de actividad física en carga?

Recomendación 12: Considerar la posibilidad de aconsejar y derivar a una persona con diabetes que presente un riesgo bajo o moderado de ulceración del pie (riesgo 1 o 2 del IWGDF) para que participe en un programa de ejercicios para el tobillo y pie de 8 a 12 semanas, preferiblemente bajo la supervisión de un profesional sanitario con la formación adecuada, y para que continúe realizando ejercicios de tobillo y pie posteriormente, con el objetivo de reducir los factores de riesgo de ulceración. (Condicional; Bajo)



Fundamento: El riesgo de ulceración aumenta con la presencia de factores de riesgo. Las intervenciones descritas en estas guías como parte de la educación (sección 3) y el calzado (sección 4) pueden ayudar a prevenir las úlceras del pie, pero no mitigan los factores de riesgo subyacentes. Aunque no todos los factores de riesgo pueden modificarse, algunos sí. Entre ellos se incluyen la distribución de la presión plantar, los signos y síntomas de neuropatía, el déficit de la sensibilidad del pie, el rango de movilidad de la articulación pie-tobillo y la fuerza (8). Para mejorar estos factores de riesgo modificables de ulceración del pie se pueden realizar diversos tipos de ejercicios relacionados con el pie. Estos ejercicios pueden incluir estiramientos y fortalecimiento de las articulaciones y la musculatura del pie y el tobillo y ejercicios funcionales, como ejercicios de equilibrio y marcha (8). Por lo general, estos ejercicios se proporcionan en programas de entrenamiento de 8-12 semanas, supervisados por fisioterapeutas u otros profesionales cualificados y formados, de forma presencial o a domicilio, individualmente o en grupos. En nuestros metaanálisis, hemos observado que estos programas de ejercicios no aumentan el riesgo de ulceración, al tiempo que mejoran la amplitud de movimiento de la articulación del pie y el tobillo, los signos y síntomas de neuropatía y la distribución de la presión plantar (8). Por lo tanto, los efectos deseables superan a los indeseables.

Dado que es probable que las personas con diabetes y con riesgo de ulceración del pie no conozcan los ejercicios adecuados, les recomendamos que antes de empezar a hacer ejercicio se sometan a una evaluación del pie y a una prescripción de ejercicios por parte de un profesional sanitario con la formación adecuada. Se recomienda la evaluación semanal de los progresos obtenidos con el entrenamiento y la modificación del programa en colaboración con el profesional. Si bien esto implica costes moderados, se evaluó la importancia de la participación de un profesional sanitario para la supervisión y el apoyo como valor añadido debido a la naturaleza de la intervención, y también se encontraron mejores resultados en algunos aspectos cuando se incorporaba esta supervisión.

Las personas con una lesión pre-ulcerosa o con una úlcera en el pie no deben participar en estos ejercicios relacionados con el pie en los que se cargue mecánicamente el pie, ya que aún no hay evidencias de que estos ejercicios sean seguros.

La recomendación de realizar ejercicios relacionados con los pies a las personas con diabetes y con un riesgo bajo o moderado de ulceración del pie (riesgo 1 o 2 del IWGDF) se basa en evidencias de baja certeza (8). Cualquier daño potencial se ve compensado por los beneficios generales del ejercicio para la salud y las mejoras específicas del déficit musculoesquelético que se desarrolla con la diabetes. Los ejercicios relacionados con los pies son relativamente fáciles de realizar de forma autónoma, son aceptables para las personas con diabetes y factibles de ejecutar. Se requiere un equipamiento para el ejercicio mínimo, por ejemplo, bandas elásticas o pelotas de ejercicio. Dado que la adherencia puede ser un reto, aconsejamos a los profesionales sanitarios que sigan motivando a las personas con diabetes para que completen el programa de ejercicios según lo prescrito.

Recomendamos evaluar periódicamente el progreso del entrenamiento y los resultados y actualizar el programa cuando sea necesario. Sin embargo, el apoyo continuado de por vida por parte de un profesional sanitario no es factible. Por lo tanto, recomendamos que las personas con diabetes continúen después del programa, sin apoyo profesional, preferiblemente con el apoyo de folletos, vídeos o herramientas tecnológicas de rehabilitación. No se ha estudiado la viabilidad de esta parte de nuestra recomendación, y se desconoce cómo valoran las personas con diabetes dicha continuación. Dado que



esperamos que los resultados positivos de los programas continúen si se siguen realizando los ejercicios, recomendamos a las personas con diabetes que sigan realizando el ejercicio después del programa de 8-12 semanas

Proporcionamos una recomendación condicional a esta intervención. Aunque los beneficios de la realización de ejercicios pie-tobillo sobre la salud y los resultados relacionados con el pie superan los efectos indeseables, puede requerir bastante esfuerzo obtener las mejoras en la amplitud de movimiento articular y los signos y síntomas de neuropatía, y aún no se ha demostrado la relación directa entre estas mejoras y la prevención de úlceras. Cuando se considere la implementación de ejercicios pie-tobillo como parte de los programas de prevención de úlceras, subrayamos la importancia de centrarse primero en las recomendaciones firmes de esta guía, como la disponibilidad de calzado adecuado. Si éstas se cumplen o no están disponibles en un entorno determinado, la realización de ejercicios para el tobillo del pie puede ser el siguiente paso pertinente.

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

Recomendación 13: Considerar la posibilidad de comunicar a una persona con diabetes que presenta un riesgo bajo o moderado de ulceración del pie (riesgo 1 ó 2 del IWGDF) que un aumento del nivel de actividad diaria caminando de 1.000 pasos/día adicionales, probablemente sea seguro con respecto al riesgo de ulceración del pie. Aconsejar a esta persona que lleve calzado adecuado cuando realice actividades en las que soporte peso y que vigile frecuentemente la piel en busca de lesiones (pre)ulcerosas. (Condicional; Bajo

Fundamento: El ejercicio tiene beneficios generales para la salud de las personas con diabetes, incluidas mejoras específicas de los déficits de los complejos musculoesqueléticos que se desarrollan con la diabetes (57). Sin embargo, cuando este ejercicio se hace en carga, aumenta la tensión acumulada del tejido en la planta del pie y, por lo tanto, debe considerarse el contexto de la enfermedad del pie (58). Basándonos en 4 estudios en los que personas con diabetes con riesgo de ulceración del pie participaron en un programa de entrenamiento que aumentaba su actividad en carga, pero en los que esto no produjo un aumento de la incidencia de ulceración (8), sugerimos que se considere aconsejar a las personas con riesgo bajo o moderado de ulceración (IWGDF 1 ó 2) que es probable que un aumento gradual del nivel de actividad en carga durante la marcha sea seguro. Se ha definido un objetivo final de un incremento gradual de la actividad de 1000 pasos/día adicionales, basándonos en lo observado en estos 4 estudios (8), y en un ECA que demostró que dicho aumento era beneficioso para el control glucémico en personas con diabetes (59). Es aconsejable evitar los picos bruscos de actividad y aumentar los pasos diarios un máximo del 10% por semana, hasta que la persona alcance un aumento global de 1.000 pasos/día en comparación con el valor basal. Este aumento de los pasos diarios también puede tenerse en cuenta para las personas con riesgo 3 de IWGDF (60), ya que se ha demostrado que estas personas dan de media el mismo número de pasos diarios que las personas con riesgo bajo o moderado (61). Por lo tanto, probablemente sea seguro, sobre todo si llevan calzado adecuado cuando realicen actividades en carga (véanse las recomendaciones 8-11). La certeza de las evidencias que apoyan esta recomendación es baja, ya que se basa en 4 ECA, pero ninguno de ellos tiene potencia suficiente para detectar una diferencia en el desarrollo de úlceras (8).

Esta incertidumbre es preocupante (y un área importante para futuras investigaciones). Sin embargo, creemos que la falta de diferencias en las tasas de ulceración entre los grupos de estos ensayos y los beneficios conocidos del aumento de los ejercicios en carga sobre la salud general y los resultados relacionados con los pies, superan a los daños.



Además, el aumento de la actividad en carga es factible para casi cualquier persona y, como tal, esto puede aumentar la equidad en la atención. Sin embargo, las personas con diabetes deben ser precavidas para evitar resultados adversos como caídas y lesiones pre-ulcerosas. Para prevenir resultados adversos, aconseje a las personas con diabetes que lleven calzado adecuado cuando realicen actividades en las que soporten peso (véanse las recomendaciones 8-11), y que vigilen su piel para detectar lesiones pre-ulcerosas o roturas (véanse las recomendaciones 4-6). Aumentar el nivel de actividad diaria con carga, tal como se recomienda, puede considerarse factible y aceptable para las personas con diabetes. Sin embargo, las altas tasas de abandono en algunos ensayos muestran que esto puede no ser válido para todas las personas con diabetes. Los programas de ejercicio son una intervención relativamente barata. Debido principalmente a la baja calidad de las evidencias en relación con la prevención de úlceras, se trata de una recomendación condicional.

El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.

6. CUIDADO INTEGRAL DEL PIE

Pregunta Clínica: ¿En una persona con diabetes con riesgo de ulceración del pie, ¿se debe prestar una atención integral?

Recommendation 14: Proporcione un cuidado integral de los pies a una persona con diabetes que presente un riesgo moderado o alto de ulceración del pie (riesgo 2 y 3 del IWGDF) para ayudar a prevenir una primera úlcera del pie o una úlcera recurrente. Este cuidado integral de los pies debe incluir al menos una atención profesional de los pies por parte de un podólogo, calzado adecuado y un programa de educación estructurada sobre el autocuidado. Repetir este cuidado de los pies o reevaluar la necesidad de este cada uno a tres meses para una persona con riesgo alto, y cada tres a seis meses para una persona con riesgo moderado, según sea necesario. (Fuerte; Bajo))

Fundamento: Definimos el cuidado integral de los pies como una intervención que, como mínimo, integra el cuidado y el examen regular de los pies por un profesional adecuadamente formado, la educación estructurada y el calzado adecuado. En nuestro metaanálisis de 3 ECAs, encontramos un RR de 0,78 (IC del 95%: 0,58-1,06), con una diferencia estadísticamente significativa que favorece la atención integral frente a la no integral (9). Un estudio de cohortes y cinco estudios no controlados informaron de un porcentaje significativamente menor de úlceras recurrentes en las personas con diabetes que recibieron una atención integral de los pies en comparación con las que no la recibieron, o en las personas con diabetes que seguían un programa integral de atención de los pies en comparación con las que no lo seguían (9). Ninguno de los estudios informó de complicaciones u otros daños relacionados con la atención integral.

El cuidado profesional de los pies, por parte de un profesional sanitario con la formación adecuada (podólogo), consiste en: tratar los factores de riesgo y las lesiones pre-ulcerosas según se describe en la recomendación 9; educación estructurada sobre el autocuidado de los pies según las recomendaciones 3-6; y, proporcionar calzado adecuado siguiendo la recomendación 8. Los pies de la persona deben examinarse periódicamente (véanse las recomendaciones 1 y 2). La atención integral de los pies puede incluir además el autocuidado de los pies (recomendación 7), el acceso a la cirugía (recomendación 10) y ejercicios relacionados con los pies y la actividad en carga (recomendaciones 12 y 13). Dada la eficacia de varias intervenciones en personas con diabetes sin antecedentes de úlceras en los pies, también recomendamos la atención integral de los pies para las personas con riesgo moderado de úlceras en los pies, basándonos en los mismos efectos acumulativos esperados de las intervenciones combinadas que con las personas de alto riesgo.



Aunque los programas integrales de cuidado de los pies se han investigado directamente en los estudios controlados y no controlados encontrados en nuestra revisión sistemática (9), ninguno incluía todos los componentes potenciales del cuidado integral de los pies. Se espera que el efecto de un programa de cuidados integrados de los pies de última generación que combine todas las recomendaciones de esta guía y que los resultados sean mucho mayores que los conseguidos por los programas investigados hasta la fecha (5, 62).

Nuestra recomendación de que el cuidado integral de los pies, como mínimo, consista en el cuidado profesional de los pies, la educación estructurada del paciente y un calzado adecuado, con un examen periódico de los pies de estas personas, se basa en este efecto potencial, demostrado por nuestra revisión sistemática y otros análisis (5, 9, 62). Sin embargo, los mayores tamaños del efecto en la prevención de úlceras se encuentran en el autocuidado y las intervenciones quirúrgicas (9). Por lo tanto, un enfoque integral completo del cuidado de los pies también debería incluirlas. En todos los aspectos de un programa integral de cuidados de los pies, el cumplimiento de las recomendaciones aumenta los beneficios y debe recibir la atención adecuada en la comunicación con la persona con diabetes. En conjunto, se calcula que los cuidados integrales de los pies más avanzados pueden prevenir hasta el 75% de todas las úlceras de pie relacionadas con la diabetes (62).

No se encontró información sobre los costes y la rentabilidad de la atención integral de los pies. Sin embargo, una publicación de los Estados Unidos sugirió que se produjo un aumento de los ingresos hospitalarios por una úlcera del pie relacionada con la diabetes después de que Medicare cancelara la cobertura financiera en un estado para el tratamiento preventivo administrado por podólogos (63). Otros dos estudios sugirieron que se produjo una reducción de las amputaciones tras la introducción de una atención integral del pie³ que incluía tanto la prevención como el tratamiento de las úlceras (64, 65).

La atención integral de los pies debe ser prestada por uno o más profesionales sanitarios adecuadamente formados. Las personas con diabetes y riesgo de ulceración del pie atendidas por profesionales sin conocimientos específicos sobre las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes deben derivar a estas personas a los servicios de atención integral del pie. Pueden ser importantes las intervenciones educativas dirigidas a los profesionales sanitarios para mejorar las tasas de realización de los exámenes anuales de los pies y para mejorar los conocimientos específicos sobre la enfermedad del pie relacionada con la diabetes de los profesionales sanitarios que no participan a diario en la atención de estos pacientes, pero la eficacia de dicha educación no está clara (66). Los equipos que prestan una atención integral de los pies pueden realizar actividades de divulgación educativa para los profesionales sanitarios de atención primaria o secundaria. No obstante, los equipos deben ser conscientes de que el efecto de dicha educación es limitado en lo que respecta a la mejora de los conocimientos y la realización de la exploración anual de los pies, y de que puede ser necesario repetirla con frecuencia.

Los beneficios de la atención integral de los pies por parte de uno o más profesionales sanitarios adecuadamente formados superan los posibles perjuicios de dicho tratamiento. Creemos que es probable que las personas con diabetes prefieran la atención integral de los pies prestada por profesionales sanitarios que trabajan en colaboración en lugar de recibir una atención no coordinada prestada por diferentes profesionales sanitarios que trabajan de forma aislada. Consideramos que el tamaño del efecto combinado de las diversas intervenciones que componen la atención integrada de los pies es alto. A pesar de la baja calidad de la evidencia, dadas las otras ventajas descritas, calificamos nuestra recomendación como fuerte. El resumen de las valoraciones para esta pregunta clínica se muestra en la información complementaria.



CONSIDERACIONES

1. Las recomendaciones de esta guía están dirigidas a los profesionales sanitarios que proporcionan tratamiento a las personas con enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. Sin embargo, estos profesionales tratan a las personas con diabetes dentro de un sistema u organización sanitaria, lo que en sí mismo puede tener un efecto sobre los resultados. Aunque no se dispone de evidencias directas al respecto, existen datos indirectos del efecto del aumento de la inclusión de la podología en los equipos multidisciplinares en los Países Bajos (67), que se tradujo en una reducción de las amputaciones de las extremidades inferiores. Un estudio realizado en EE.UU. demostró que el tratamiento realizado por podólogos redujo costes de atención médica a los 2 años en comparación con la ausencia de tratamiento podológico (68), y en otro estudio se observó que la supresión de la atención podológica de Medicare en los EE.UU. (63) provocó un aumento de las hospitalizaciones por enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. La incidencia de ulceración y recidiva de úlceras también está asociada a la disponibilidad, implantación y organización de servicios de prevención. Cada uno de los estudios anteriores apunta a la importancia potencial de la organización sanitaria en la atención del pie relacionada con la diabetes, incluida la prevención de úlceras. Sugerimos que un sistema sanitario incluya a la podología en los diferentes niveles de atención descritos en las guías prácticas del IWGDF (22), que las personas con diabetes puedan ser derivadas de la atención primaria a la secundaria sin demora, y que las intervenciones preventivas basadas en la evidencia sean reembolsadas dentro del sistema. Además, todos los profesionales sanitarios deben estar adecuadamente formados para realizar un triaje de las personas con diabetes, a fin de garantizar que sean tratadas por el profesional adecuado. La inversión en estos aspectos del sistema sanitario es importante para proporcionar una atención preventiva adecuada de los pies a las personas con diabetes en situación de riesgo. Esta recomendación no está dirigida a los gobiernos u otros organismos que invierten en organizaciones sanitarias, pero instamos a los políticos y gestores responsables a invertir en sistemas sanitarios que faciliten estas características.
2. Todas las recomendaciones de esta Guía se dirigen a sólo tres niveles dentro del sistema de estratificación del riesgo del IWGDF (Tabla 1). Se dan algunas especificaciones en relación con la localización de una úlcera previa (por ejemplo, plantar frente a no plantar; dedos frente a antepié) o la presencia de deformidades del pie, a la hora de recomendar intervenciones ortopédicas o quirúrgicas. Sin embargo, existen muchas diferencias entre las personas con diabetes del mismo nivel de riesgo, que pueden limitar la aplicación del tratamiento adecuado a la persona adecuada en el momento oportuno. No se han realizado investigaciones sobre este tipo de medicina personalizada y sus efectos en la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes, lo que significa que no pueden hacerse recomendaciones personalizadas específicas. Es posible que esto cambie en un futuro próximo, ya que la comunidad médica avanza cada vez más hacia soluciones personalizadas en el campo de la atención sanitaria(69).



3. Un factor importante para la mayoría de las recomendaciones formuladas es la adherencia de la persona a las mismas. Como señalamos en nuestra recomendación anterior (16), se ha demostrado que el cumplimiento de una intervención es crucial para prevenir las úlceras del pie, y se ha demostrado sistemáticamente de que las personas con diabetes que no cumplen las recomendaciones presentan tasas más elevadas de ulceración (9). Varios estudios han investigado métodos para mejorar la adherencia (36, 70, 71), pero sigue siendo urgente centrarse más en el desarrollo, la evaluación y la aplicación de métodos que mejoren la adherencia al tratamiento preventivo del pie. A su vez, la evaluación y optimización de la viabilidad y aceptabilidad de los tratamientos para las personas con diabetes, debería ser una prioridad clave en el desarrollo y la investigación clínica en curso sobre la prevención de la ulceración del pie relacionada con la diabetes.
4. Probablemente, las tres acciones preventivas más comunes en la práctica clínica diaria del pie a nivel mundial son el cribado del pie (recomendaciones 1 y 2), el autocuidado del pie (recomendaciones 3 y 4) y la educación (estructurada) (recomendación 5). A pesar de la aplicación generalizada de estas recomendaciones en la práctica clínica del pie, las evidencias en que se basan estas recomendaciones siguen siendo escasas (9). La frecuencia de las revisiones de los pies se basa únicamente en la opinión de expertos, y tanto el autocuidado de los pies como la educación estructurada no se han estudiado adecuadamente. La falta de efectos demostrados no implica que estas intervenciones no funcionen, pero se necesita más investigación para proporcionar una base de evidencia más sólida.
5. Los costes y la rentabilidad sólo se han investigado de forma muy limitada para cualquiera de las intervenciones descritas en esta guía, y está justificado prestar más atención a aquellos aspectos relacionados con los costes. Aunque algunas intervenciones son relativamente baratas a nivel individual (como el cribado de los pies), pueden ser costosas a nivel social, teniendo en cuenta los millones de personas con diabetes. Otras intervenciones son costosas a nivel individual (como el calzado a medida y las intervenciones quirúrgicas), pero reducen el riesgo de recurrencia de úlceras hasta un nivel en el que se espera que ahorren costes a nivel social. Además, la relación coste-eficacia puede depender en gran medida del entorno (por ejemplo, recursos altos frente a recursos bajos). Es necesario seguir investigando en este ámbito.
6. Reconocemos que varias o tal vez muchas de las recomendaciones de esta guía y su aplicación están sujetas a aspectos como la diversidad cultural, la religión, la situación socioeconómica, la equidad, el clima, la geografía, los modos de vida, los valores, las prioridades, etc. La identificación de estos factores es importante en un entorno determinado para evaluar hasta qué punto estas directrices son aplicables en dicho entorno. La traducción de las guías a diferentes idiomas y su utilización para la elaboración de guías nacionales pueden ser herramientas útiles en este sentido.



FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Basándonos en las lagunas en la evidencia identificadas en nuestras revisiones sistemáticas (8, 9), y en las recomendaciones y consideraciones realizadas en esta guía, consideramos que los siguientes temas son los más importantes para futuras investigaciones:

- Un aumento general de la investigación sobre la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes, tanto en cantidad como en calidad, ya que los organismos de financiación, los responsables políticos, los centros sanitarios y los propios médicos y otros profesionales sanitarios aún no dan suficiente prioridad a la investigación sobre la prevención (9).
- Hasta la fecha no se ha investigado la eficacia para prevenir las úlceras del pie con un enfoque integral de vanguardia sobre el cuidado de los pies que combine intervenciones actualizadas como las recomendadas incluídas en esta guía, a pesar que los tamaños del efecto de las diversas intervenciones encontradas sugieren que pueden prevenirse hasta el 75% de las úlceras del pie (62). Esto debe investigarse en ensayos controlados aleatorizados bien diseñados, de los que actualmente hay uno en curso (NCT05236660).
- Las recomendaciones terapéuticas actuales se basan en una atención sanitaria estratificada. Se necesita investigación para explorar el potencial de un enfoque de medicina más personalizada en la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes, con el fin de administrar el tratamiento adecuado, a la persona adecuada, en el momento adecuado (69). Véase también la consideración 2.
- Es probable que la organización de la asistencia y el entorno sanitarios desempeñen un papel importante en la prevención de las úlceras, pero esto aún no se ha investigado. Esto incluye los servicios de podología, pero también las residencias de ancianos, de las que se dispone de pocos datos. Véase también la consideración 1.
- Muchos autores consideran que la educación estructurada es un aspecto clave de un programa de prevención de las úlceras del pie, pero aún se desconoce cuál es el efecto exacto y qué enfoque educativo funciona mejor. En el futuro, la investigación, debe evaluar la eficacia de diversas intervenciones educativas, así como la frecuencia de la educación impartida. Esto incluye, entre otras, intervenciones motivacionales, psicológicas u otras intervenciones conductuales, aplicaciones de salud digital y sistemas de apoyo social (en línea) por parte de compañeros o de profesionales sanitarios.
- La adherencia al tratamiento es crucial para lograr los mejores resultados posibles en la prevención de úlceras, pero aún se desconoce en gran medida cómo puede mejorarse. Es necesario investigar en el desarrollo de intervenciones que tengan el potencial de mejorar la adherencia. Estas intervenciones pueden incluir, entre otras cosas, tecnología de asistencia, intervenciones educativas y de cambio de comportamiento o soluciones para el calzado. Se han realizado algunos estudios de prueba de concepto sobre algunas de estas intervenciones, que se recogen en estas guías o en la revisión sistemática en la que se basan (9). Sin embargo, se necesitan estudios aleatorizados y controlados definitivos para comprobar la eficacia de las intervenciones destinadas a mejorar el cumplimiento del tratamiento para prevenir las úlceras. Véase también la consideración 3.



- Es necesario investigar más a fondo los costes y la rentabilidad de las intervenciones destinadas a prevenir las úlceras del pie. Véase también la consideración 5.
- La neuropatía periférica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de úlceras en los pies de las personas con diabetes, pero se ha investigado poco sobre la prevención o el tratamiento de la neuropatía. Se necesita una investigación más centrada en este campo.
- Se carece de datos sólidos sobre quién, cómo y cuándo detectar el riesgo de ulceración del pie. Así mismo son escasos los datos de alta calidad sobre el beneficio de las intervenciones para prevenir una primera úlcera del pie. Dado que la tasa de eventos (ulceración del pie) es relativamente baja en una población sin una úlcera previa, para tener un impacto clínico sobre la aparición de la primera úlcera del pie, sería necesario dirigirse a un gran número de personas con diabetes. No está claro si el beneficio potencial para un número relativamente pequeño de primeras úlceras evitadas compensaría la carga de recursos y costes de la aplicación de un tratamiento preventivo a gran escala. No obstante, los estudios deberían definir mejor las categorías de personas con diabetes que se beneficiarían de las intervenciones preventivas y qué tipos específicos de intervenciones deberían incluirse.
- Los programas de ejercicios para el pie y tobillo muestran algunos beneficios prometedores sobre los factores de riesgo de ulceración, también en los metaanálisis (8). Sin embargo, éstos se miden principalmente de forma directa al final del programa, sobre todo a las 8 ó 12 semanas. Los estudios futuros deberían investigar los resultados a más largo plazo, incluida la aceptabilidad y la viabilidad de continuar con los ejercicios más allá de la parte supervisada del programa, y también deberían centrarse en la ulceración como resultado.
- Se necesita urgentemente el desarrollo y la evaluación de intervenciones psicológicas adyuvantes, para apoyar el bienestar psicosocial de las personas con diabetes, sus familias y amigos, y ayudar a prevenir la úlcera del pie relacionada con la diabetes. Se trata de un área poco desarrollada en la prevención de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes, pero es muy prometedora y constituye un importante foco de atención para futuras investigaciones.



OBSERVACIONES FINALES

El impacto económica y la carga para el paciente que suponen las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes puede reducirse considerablemente cuando se aplica un tratamiento preventivo basado en evidencias sobre el cuidado de los pies de las personas con diabetes que corren el riesgo de desarrollar una úlcera en el pie. Reducir el riesgo de ulceración también reduce el riesgo de infección, hospitalización y amputación de extremidades inferiores en estas personas con diabetes. A pesar de que el tratamiento de la úlcera del pie sigue siendo considerado la máxima prioridad por la mayoría de los médicos e investigadores, la prevención de la úlcera del pie debería considerarse la mejor forma de evitar la morbilidad grave y la mortalidad en las personas con diabetes. Seguir las recomendaciones para el tratamiento preventivo de esta guía ayudará a los profesionales y equipos sanitarios a mejorar continuamente la calidad de la atención prestada a las personas con diabetes que corren riesgo de ulceración.

Como parte de la mejora de la calidad, animamos a nuestros colegas, tanto a los que trabajan en atención primaria como en clínicas del pie relacionadas con la diabetes, a que consideren la posibilidad de desarrollar estrategias de vigilancia (por ejemplo, registros, vías) para supervisar y hacer un seguimiento de los resultados de salud del pie de las personas con diabetes con riesgo de ulceración del pie. También animamos a nuestros colegas investigadores a considerar nuestra sugerencias sobre futuras líneas de investigación para llevar a cabo estudios adecuadamente diseñados en colaboración con los clínicos (20) que aborden las lagunas identificadas en la evidencia disponible y así orientar mejor la toma de decisiones políticas y de práctica clínica, sobre el tratamiento más eficaz para ayudar a prevenir la ulceración del pie en personas con diabetes que corren riesgo de ulceración.



GLOSARIO

Exceso de callosidad: Callosidad que, según la evaluación de un profesional sanitario debidamente formado, requiere desbridamiento para reducir el riesgo de ulceración.

Adherencia El grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones de tratamiento acordadas por un profesional sanitario (72), expresado de la forma más cuantitativa posible; por ejemplo, la proporción de tiempo, pasos o instancias en que se utiliza la intervención prescrita (o el comparador).

Profesional sanitario con formación adecuada: persona que, de acuerdo con la regulación nacional o regional, posee los conocimientos, la experiencia y las habilidades necesarias para llevar a cabo una tarea específica de cribado, examen o tratamiento de una persona con diabetes que presenta riesgo de úlcera en el pie.

Plantilla a medida: Plantilla que se fabrica a medida del pie del individuo utilizando una impresión 2D o 3D del pie, y que a menudo se construye en una estructura multicapa. También puede incorporar otras características, como una almohadilla metatarsal o una barra metatarsal. La plantilla está diseñada para adaptarse a la forma del pie, proporcionando amortiguación y redistribuyendo la presión plantar. El término "plantilla" también se conoce como "ortesis plantar".

Calzado a medida (de grado médico): Calzado fabricado exclusivamente para una persona, cuando ésta no puede adaptarse con seguridad a un calzado prefabricado (de grado médico). Se fabrica para adaptarse a la deformidad y aliviar la presión en las zonas de riesgo de las superficies plantar y dorsal del pie. Para su fabricación suele ser necesaria una evaluación en profundidad, múltiples mediciones, impresiones o un molde, y un molde positivo del pie y el tobillo de la persona. Este calzado incluye una plantilla hecha a medida. También se conoce como "calzado a medida" o "calzado ortopédico".

Úlcera del pie relacionada con la diabetes (UPD): véase el documento de definiciones y criterios del IWGDF (21).

Calzado extraprofundo: Calzado construido con profundidad y volumen adicionales para acomodar deformidades como dedos en garra/martillo y/o dejar espacio para una plantilla gruesa. Por lo general, se añade un mínimo de 5 milímetros de profundidad en comparación con el calzado estándar. A veces se añade incluso más profundidad en el calzado denominado de doble profundidad o super extraprofundo.

Deformidad del pie: Alteraciones o desviaciones de la forma o tamaño normal del pie, como dedos en martillo, dedos en mazo, dedos en garra, hallux valgus, cabezas metatarsales prominentes, pie cavo, pie plano, pie equino, o como resultado de la neuro-osteo-artropatía de Charcot, traumatismos, amputaciones, otras cirugías del pie u otras causas. También incluye la limitación de la movilidad articular del pie y/o el tobillo (21).

Ejercicios relacionados con el pie: Cualquier ejercicio físico dirigido específicamente al pie o a la extremidad inferior con el objetivo de cambiar la función del pie. Estos ejercicios pueden incluir estiramientos y fortalecimiento de la musculatura del pie y del tobillo y ejercicios funcionales como el entrenamiento del equilibrio y de la marcha. Estos ejercicios son proporcionados y/o supervisados por un fisioterapeuta o un profesional sanitario con una formación similar.



Autocuidado de los pies: Intervenciones para el cuidado de los pies que la persona con diabetes puede realizar en casa y que consisten, entre otras, en: inspección de los pies, lavado de los pies, secado cuidadoso entre los dedos, corte de las uñas, uso de emolientes para lubricar la piel, no utilizar agentes químicos ni tiritas para eliminar las callosidades, inspección del calzado, evitar caminar descalzo o sólo con calcetines o en zapatillas de suela fina, evitar el uso de calcetines apretados, evitar la exposición al frío y al calor excesivos.

Autogestión de los pies: Intervenciones avanzadas de asistencia que la persona con diabetes puede utilizar en casa, consistentes, entre otras cosas, en: sistemas de monitorización domiciliaria, intervenciones sobre el estilo de vida, telemedicina, aplicaciones tecnológicas, programas de apoyo entre iguales.

Calzado: definido en sentido amplio como cualquier calzado, incluidas las plantillas.

Modificación del calzado: Modificación del calzado existente con un efecto terapéutico previsto, por ejemplo, alivio de la presión.

Medias: Medias o calcetines de cualquier tipo. Véase también Medias o calcetines.

Ortesis (semi)rígida dentro del zapato: Término utilizado para el dispositivo que se coloca dentro del zapato para conseguir una reducción de la presión o una alteración de la función del pie. Puede ser prefabricada o hecha a medida.

Limitación de la movilidad articular: Movilidad reducida de las articulaciones del pie, incluido el tobillo, causada por cambios en las articulaciones y los tejidos blandos asociados (21).

Calzado de grado médica: Calzado que satisface las necesidades específicas de una persona. Puede ser prefabricado (véase "Calzado de grado médico prefabricado") o hecho a medida (véase "Calzado de grado médico hecho a medida"). También conocido como calzado ortopédico,

Calzado comercial: Calzado fácilmente disponible que no ha sido modificado y no tiene funciones terapéuticas previstas. El término preferido es calzado prefabricado.

Calzado prefabricado de grado médico: Calzado prefabricado que satisface las necesidades específicas de una persona, sobre la base de un calzado que proporciona una profundidad adicional, múltiples ajustes de anchura y características diseñadas para adaptarse a una gama más amplia de tipos de pie. Otras características pueden incluir suelas modificadas, cierres y forros internos lisos. Este tipo de calzado suele adquirirse en zapaterías especializadas.

Plantilla prefabricada: Plantilla plana o contorneada "lista para usar" fabricada sin tener en cuenta la forma del pie del paciente.

Horma de calzado: Horma utilizada para fabricar calzado. La parte superior del calzado se moldea sobre la horma. La forma de la horma define la forma del calzado, incluida la forma de la suela, la inclinación del talón y el resorte de la puntera. Para el calzado estándar o prefabricado se utilizan hormas generadas en diferentes tamaños de forma general.

Zapatilla: Calzado abierto de corte bajo que se coloca fácilmente en el pie. Incluye zapatillas de suela fina y chanclas.

Calcetines: Prenda para el pie y la parte inferior de la pierna, normalmente tejida con lana, algodón o nailon.



Medias: Prenda que se ajusta estrechamente al pie y a la parte inferior de la pierna, normalmente elástica. Incluye las medias de compresión con fines médicos.

Educación estructurada: Cualquier modalidad educativa que se imparta de forma estructurada. Puede adoptar muchas formas, como la educación verbal individualizada, las entrevistas motivacionales, las sesiones educativas en grupo, la educación en vídeo, los folletos, los programas informáticos, los cuestionarios y la educación pictórica mediante dibujos animados o imágenes descriptivas.

Ortesis del dedo del pie: una ortesis dentro del zapato para conseguir alguna alteración en la función del dedo del pie.

Actividad en carga: Actividad durante la cual el pie soporta la carga del peso corporal de la persona, y expresada de la forma más cuantitativa posible. Incluye caminar y estar de pie.



DECLARACIONES DE CONFLICTO DE INTERESES

La elaboración de las guías del 2023 del IWGDF contó con el patrocinio mediante subvenciones educativas sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reaplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación con relación a las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con los miembros del grupo de trabajo de las guías durante la redacción de las recomendaciones, y no han visto ninguna recomendación, guía o documento relacionado con estas guías antes de su publicación.

Todas las declaraciones individuales de conflictos de interés de los autores de estas guías pueden consultarse en: www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los siguientes expertos externos su revisión de nuestras preguntas PICO para determinar su relevancia clínica: Lee Brentnall y Tom Fitzpatrick (Australia), Ingrid Ruys (Países Bajos), Jill Cundell (Reino Unido), Mieke Fransen (Bélgica), Alfred Gatt (Malta), Yamile Jubiz (Colombia), Rajesh Kesavan (India), Elisabetta Iacopi (Italia), Jarmila Jirkovska (República Checa), Gerald Oguzie (Nigeria), Virginie Blanchett (Canadá), James Ngoyo (Kenia), Sharad Pendsey (India), Heidi Corcoran (Hongkong), Simone McConnie (Barbados), Maimouna Mbaye (Senegal), Hermelinda Pedrosa (Brasil), así como los pacientes Jane Cheney (Australia) y Ole Frejlev (Dinamarca).

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

SAB realizó evaluaciones cualitativas, completó el resumen de criterios y redactó recomendaciones para las intervenciones 5 y 6, y redactó el manuscrito. AnitaR y MMS realizaron evaluaciones cualitativas, completaron el resumen de valoraciones y redactaron recomendaciones para las intervenciones 1-3, y revisaron críticamente y editaron el manuscrito. LL y JvN realizaron evaluaciones cualitativas, completaron el resumen de valoraciones y redactaron recomendaciones para las preguntas clínicas 5 y 8, y revisaron críticamente y editaron el manuscrito. JP realizó evaluaciones cualitativas, completó el resumen de valoraciones y redactó recomendaciones para las preguntas clínicas 4, 6 y 8, y revisó críticamente y editó el manuscrito. IS realizó evaluaciones cualitativas, completó el resumen de valoraciones y redactó recomendaciones para la intervención 4, además de revisar críticamente y editar el manuscrito. AnneR realizó evaluaciones cualitativas, completó el resumen de valoraciones y redactó recomendaciones para las intervenciones 5 y 6, y revisó críticamente y editó el manuscrito.

SAB actuó como presidente del grupo de trabajo y JvN como secretario y asumen toda la responsabilidad del contenido del manuscrito.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
- (2) Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med*. 2018.
- (3) Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *International wound journal*. 2016;13(5):892-903.
- (4) Kerr M, Barron E, Chadwick P, Evans T, Kong WM, Rayman G, et al. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med*. 2019;36(8):995-1002.
- (5) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
- (6) Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(7):574-600.
- (7) Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess*. 2015;19(57):1-210.
- (8) Van Netten JJ, Sacco ICN, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, et al. Clinical and biomechanical effectiveness of foot-ankle exercise programs and weight-bearing activity in people with diabetes and neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (9) Van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, Rasmussen A, et al. Prevention of foot ulcers people with diabetes at risk of ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (10) Chen P, Vilorio NC, Dhataria K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (11) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (12) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (13) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (14) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (15) Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (16) Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3269.
- (17) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
- (18) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
- (19) Bus SA, Game F, Monteiro-Soares M, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.



- (20) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(9):781-8.
- (21) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (22) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (23) Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG, Jr., Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes care.* 2011;34(7):1517-8.
- (24) Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2014;31(9):1100-3.
- (25) Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1697-705.
- (26) Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabet Complications.* 1990;4(1):21-5.
- (27) Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes care.* 1999;22(1):157-62.
- (28) Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J.* 2019;16(1):183-210.
- (29) Lavery LA, Hunt NA, Ndip A, Lavery DC, Van Houtum WV, Boulton AJ. Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes care.* 2010;33(11):2365-9.
- (30) Otte J, van Netten JJ, Woittiez AJ. The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. *J Vasc Surg.* 2015;62(2):406-11.
- (31) Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3207-10.
- (32) Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(6):e99050.
- (33) Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon).* 2013;28(8):831-45.
- (34) Barwick AL, van Netten JJ, Hum SE, Reed LF, Lazzarini PA. Factors associated with type of footwear worn inside the house: a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res.* 2019;12:45.
- (35) Waaijman R, Keukenkamp R, de Haart M, Polomski WP, Nollet F, Bus SA. Adherence to wearing prescription custom-made footwear in patients with diabetes at high risk for plantar foot ulceration. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1613-8.
- (36) Keukenkamp R, Van Netten JJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. Custom-made footwear designed for indoor use increases short-term and long-term adherence in people with diabetes at high ulcer risk. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2022;10(1).
- (37) Price P. How can we improve adherence? *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:201-5.
- (38) Calle-Pascual AL, Duran A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Diaz JA, et al. Reduction in foot ulcer incidence: relation to compliance with a prophylactic foot care program. *Diabetes care.* 2001;24(2):405-7.
- (39) Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R. Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes care.* 2005;28(5):1019-21.
- (40) Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot & ankle specialist.* 2018;11(1):17-21.



- (41) Rovers FJ, Van Netten JJ, Busch-Westbroek TE, Aan de Stegge WB, Bus SA. Adherence to at-Home Monitoring of Foot Temperatures in People with Diabetes at High Risk of Ulceration. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022;15347346221114565.
- (42) Stegge WBA, Van Netten JJ, Bus SA. Does the skin heat up before it breaks down in diabetic foot ulceration? *Diabetes Metab Res Rev*. 2023:e3621.
- (43) Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care*. 2007;30(1):14-20.
- (44) Bus SA, Aan de Stegge WB, van Baal JG, Busch-Westbroek TE, Nolllet F, van Netten JJ. Effectiveness of at-home skin temperature monitoring in reducing the incidence of foot ulcer recurrence in people with diabetes: a multicenter randomized controlled trial (DIATEMP). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1).
- (45) Wijlens AM, Holloway S, Bus SA, van Netten JJ. An explorative study on the validity of various definitions of a 2.2°C temperature threshold as warning signal for impending diabetic foot ulceration. *Int Wound J*. 2017;14(6):1346-51.
- (46) van Netten JJ, Pijls M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(11):714-21.
- (47) Featherston J, Wijlens AM, van Netten JJ. Is a Left-to-Right >2.2°C Difference a Valid Measurement to Predict Diabetic Foot Ulceration in People with Diabetes and a History of Diabetic Foot Ulceration? *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;15347346211062719.
- (48) Frykberg RG, Gordon IL, Reyzelman AM, Cazzell SM, Fitzgerald RH, Rothenberg GM, et al. Feasibility and Efficacy of a Smart Mat Technology to Predict Development of Diabetic Plantar Ulcers. *Diabetes Care*. 2017;40(7):973-80.
- (49) van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, Bus SA, Fritridge R, Harding K, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2018;11:2.
- (50) Arts ML, Waaijman R, de Haart M, Keukenkamp R, Nolllet F, Bus SA. Offloading effect of therapeutic footwear in patients with diabetic neuropathy at high risk for plantar foot ulceration. *Diabet Med*. 2012;29(12):1534-41.
- (51) Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Sangla KS, Wearing S, Buttner P, et al. Plantar pressures are higher in cases with diabetic foot ulcers compared to controls despite a longer stance phase duration. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):51.
- (52) Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4109-16.
- (53) Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of Recurrent Foot Ulcers With Plantar Pressure-Based In-Shoe Orthoses: The CareFUL Prevention Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1982-9.
- (54) Bus SA, Zwaferink JB, Dahmen R, Busch-Westbroek T. State of the art design protocol for custom made footwear for people with diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1(Suppl 1):e3237.
- (55) Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. The role of footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM. Conventional wisdom or evidence-based practice? *Diabetes Care*. 1997;20(2):156-62.
- (56) Rinkel WD, Fakkkel TM, Castro Cabezas M, Birnie E, Coert JH. (Cost-)effectiveness of lower extremity nerve decompression surgery in subjects with diabetes: the DeCompression (DECO) trial-study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(4):e035644.
- (57) Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79.
- (58) Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *Journal of diabetes science and technology*. 2019;13(5):869-80.
- (59) Kooiman TJM, de Groot M, Hoogenberg K, Krijnen WP, van der Schans CP, Kooy A. Self-tracking of Physical Activity in People With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Computers, informatics, nursing : CIN*. 2018;36(7):340-9.



- (60) Fernando ME, Woelfel SL, Perry D, Najafi B, Khan T, DuBourdieu C, et al. Dosing Activity and Returning to Pre-Ulcer Function in Diabetic Foot Remission: Patient Recommendations and Guidance from the Limb Preservation Consortium at USC and The National Rehabilitation Center at Rancho Los Amigos. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2021;111(5).
- (61) van Netten JJ, Fijen VM, Bus SA. Weight-bearing physical activity in people with diabetes-related foot disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(6):e3552.
- (62) Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:195-200.
- (63) Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-wallet disease: tripped up by "cost-saving" reductions? *Diabetes Care.* 2014;37(9):e196-7.
- (64) Mam Pernat A, Persic V, Usvyat L, Saunders L, Rogus J, Maddux FW, et al. Implementation of routine foot check in patients with diabetes on hemodialysis: associations with outcomes. *BMJ open diabetes research & care.* 2016;4(1):e000158.
- (65) Schmidt BM, Wrobel JS, Munson M, Rothenberg G, Holmes CM. Podiatry impact on high-low amputation ratio characteristics: A 16-year retrospective study. *Diabetes research and clinical practice.* 2017;126:272-7.
- (66) van Netten JJ, Sacco ICN, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, et al. Treatment of modifiable risk factors for foot ulceration in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3271.
- (67) van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1042-6.
- (68) Carls GS, Gibson TB, Driver VR, Wrobel JS, Garoufalidis MG, Defrancis RR, et al. The economic value of specialized lower-extremity medical care by podiatric physicians in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011;101(2):93-115.
- (69) Van Netten JJ, Woodburn J, Bus SA. The future for diabetic foot ulcer prevention: A paradigm shift from stratified healthcare towards personalized medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3234.
- (70) Keukenkamp R, Merckx MJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. An Explorative Study on the Efficacy and Feasibility of the Use of Motivational Interviewing to Improve Footwear Adherence in Persons with Diabetes at High Risk for Foot Ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2018;108(2):90-9.
- (71) McDonogh C, Nube VL, Frank G, Twigg SM, Penkala S, Holloway S, et al. Does in-shoe pressure analysis to assess and modify medical grade footwear improve patient adherence and understanding? A mixed methods study. *J Foot Ankle Res.* 2022;15(1):94.
- (72) World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland 2003.

Guía del IWGDF sobre la clasificación de úlceras del pie en personas con diabetes

Actualización 2023 IWGDF



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la
prevención y el tratamiento de las enfermedades
del pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Matilde Monteiro-Soares^{1,2,3}, Emma J. Hamilton^{4,5},
David A. Russel^{6,7}, Gulapar Srisawasdi^{8,9},
Ed J. Boyko^{10,11}, Joseph L. Mills¹², William Jeffcoat¹³,
Fran Game¹⁴, on behalf of the International Working
Group on the Diabetic Foot

INSTITUCIONES

¹ Higher School of Health of the Portuguese Red Cross, Lisbon, Portugal

² Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

³ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine, Oporto University, Porto, Portugal

⁴ Department of Endocrinology and Diabetes, Fiona Stanley Hospital, Murdoch, Australia

⁵ University of Western Australia, Medical School, Fiona Stanley Hospital, Murdoch, Australia

⁶ Leeds Institute of Clinical Trials Research, University of Leeds, Leeds, UK

⁷ Leeds Vascular Institute, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

⁸ Department of Rehabilitation Medicine, Sirindhorn School of Prosthetics Orthotics, Bangkok, Thailand

⁹ Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

¹⁰ Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA

¹¹ Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington, USA

¹² Baylor College of Medicine, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Houston, Texas, USA

¹³ Nottingham University Hospitals Trust, UK

¹⁴ University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust





RESUMEN

Esta publicación representa una actualización de las guías del 2019 del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) que abordan el uso de las clasificaciones de las úlceras del pie en personas con diabetes en la práctica clínica habitual. Las guías se basan en una revisión sistemática de la literatura disponible donde se identificó 28 clasificaciones en 149 artículos y, posteriormente, en la opinión de expertos utilizando la metodología GRADE. En primer lugar, hemos elaborado una lista de sistemas de clasificación adecuados para su uso en un entorno clínico, a través del resumen de análisis para pruebas diagnósticas, centrándonos en la usabilidad, precisión y fiabilidad de cada sistema para predecir las complicaciones relacionadas con las úlceras, así como el uso de los recursos. En segundo lugar, hemos determinado, tras el debate y el consenso del grupo, cuál de ellas debería utilizarse en escenarios clínicos específicos. Como conclusión de este proceso, en una persona con diabetes y una úlcera en el pie recomendamos:

1. Para la comunicación entre los profesionales sanitarios: utilizar la clasificación SINBAD (Sitio, Isquemia, Infección bacteriana, Área y Profundidad) (primera opción) o considerar el uso del sistema WIfI (Herida, Isquemia, Infección del pie) (opción alternativa, cuando se disponga del equipo y el nivel de conocimientos necesarios y se considere factible) y, en cada caso, deben describirse las variables individuales que componen los sistemas en lugar de una puntuación total;
2. Para predecir el pronóstico de una úlcera en un individuo concreto: no se pudo recomendar ningún sistema existente;
3. Para caracterizar a una persona con una úlcera infectada: considerar el uso de la clasificación IDSA/IWGDF (primera opción) o considerar el uso del sistema WIfI (opción alternativa, cuando se disponga del equipo y el nivel de conocimientos necesarios y se considere factible);
4. Para caracterizar a una persona con arteriopatía periférica: considerar el uso del sistema WIfI como medio para estratificar la probabilidad de curación y el riesgo de amputación;
5. Para la auditoría de los resultados de la población afectada: el uso de la puntuación SINBAD. .

Para todas las recomendaciones realizadas mediante GRADE, la calidad de las pruebas se consideró, en el mejor de los casos, baja. No obstante, basándose en la aplicación racional de los datos actuales, este enfoque permitió proponer recomendaciones que probablemente tengan utilidad clínica.



LISTA DE RECOMENDACIONES

- 1a. En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, utilizar el Sistema SINBAD para la comunicación entre los profesionales sanitarios sobre las características de la úlcera, e indicar claramente la presencia o ausencia de cada una de las variables que lo componen. (Grado de recomendación: Fuerte; Calidad de evidencia: Baja).
- 1b. En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, cuando existan recursos disponibles además de una experiencia adecuada y se considere factible, considerar el uso del Sistema WIfI para la comunicación entre profesionales sanitario sobre las características de una úlcera, pero con la caracterización de cada una de las variables que lo componen. (Moderado; Baja).
2. No utilizar ninguno de los sistemas de clasificación/puntuación actualmente disponibles para ofrecer un pronóstico individual a una persona con diabetes y una úlcera en el pie. (Fuerte; Baja).
- 3a. Para clasificar a una persona con diabetes y una úlcera en el pie infectada, utilizar el Sistema IDSA/IWGDF (versión 2015). (Fuerte; Baja).
- 3b. Para clasificar a una persona con diabetes y una úlcera en el pie infectada, cuando existan recursos además de una experiencia adecuada y se considere factible, considerar el uso del Sistema WIfI. (Moderado; Baja).
4. En una persona con diabetes, enfermedad arterial periférica y úlcera en el pie, considerar el uso del Sistema WIfI como medio para estratificar la probabilidad de curación y del riesgo de amputación (Moderado; Baja).
5. Utilizar la puntuación del Sistema SINBAD para cualquier auditoria regional/nacional/internacional, para permitir comparaciones entre instituciones sobre los resultados en personas con diabetes y úlcera en el pie. (Fuerte; Baja).



INTRODUCCIÓN

Se estima que la diabetes afecta a 537 millones de personas en todo el mundo, el 10,5% de la población adulta, y el aumento de la prevalencia se produce a un ritmo más rápido en los países de bajos y medianos ingresos (1). Hasta una de cada tres personas con diabetes desarrollará una úlcera en el pie a lo largo de su vida (2). El riesgo de desarrollar una úlcera del pie relacionada con la diabetes y los factores asociados al desarrollo de complicaciones (como la hospitalización, la amputación de extremidades inferiores y la mortalidad) pueden estar relacionados con el paciente, con la extremidad o con la úlcera. El impacto de los factores individuales sobre el resultado de las úlceras de pie en personas con diabetes variará entre comunidades y países. Por ejemplo, la infección influirá con más fuerza en países en los que no se disponga fácilmente de antibióticos, mientras que la isquemia tendrá un mayor impacto en países donde la enfermedad arterial periférica es más prevalente. Cabe destacar que más del 80% de las personas con diabetes viven en países de bajos y medios ingresos, donde muchas herramientas de diagnóstico no están fácilmente disponibles y no se espera que lo estén en un futuro próximo (1).

Un sistema de clasificación puede definirse como una herramienta descriptiva que tiene como objetivo dividir a los pacientes en grupos, sin necesariamente relacionarse con el riesgo de resultados adversos, mientras que un sistema de puntuación atribuirá una escala mediante la cual se cuantifica la contribución de los factores dentro del sistema y las puntuaciones se pueden fusionar para generar una puntuación global (normalmente numérica), asociándose una mayor puntuación con un mayor riesgo de resultados adversos. En otras palabras, los sistemas de clasificación tienden a centrarse en la discriminación (la capacidad de separar datos/individuos en clases), mientras que los sistemas de puntuación tienden a centrarse en la calibración (una medida de la proximidad de la probabilidad estimada de un determinado acontecimiento a la probabilidad subyacente de la población estudiada) (3). Con ambos tipos de herramientas, se puede intentar crear grupos más homogéneos de pacientes a los que se debe proporcionar niveles similares de atención y también estandarizar los factores modificables en los que hay que centrarse para mejorar los resultados clínicos. Esto no significa que debamos prestar la misma atención a todos los pacientes dentro del mismo grupo, sino que la urgencia y el uso de los recursos deben priorizarse para los más necesitados. Este enfoque no invalida la experiencia clínica, los conocimientos y el enfoque general que debemos proporcionar a una persona con una úlcera del pie relacionada con la diabetes, sino que está diseñado para ayudarnos a estandarizar la comunicación entre los profesionales sanitarios y facilitar un uso más racional de los recursos disponibles (independientemente de su naturaleza). Por otro lado, la correcta aplicación de dichos sistemas depende del conocimiento y la experiencia de los procedimientos necesarios para recoger cada una de las variables que componen un sistema, y de cómo aplicar el sistema en su conjunto.

Debido a su frecuencia, complejidad y recursos limitados para tratar las úlceras del pie relacionadas con la diabetes, es vital caracterizarlas con precisión, comprender su gravedad y dirigir a los pacientes, en el caso que lo necesiten, a la atención especializada. Para ello, los profesionales sanitarios deberían usar clasificaciones que tengan evidencia de su precisión, fiabilidad e impacto en la atención clínica.

En nuestra revisión sistemática (4), encontramos numerosos sistemas de clasificación y puntuación propuestos para las úlceras del pie en personas con diabetes (n=28), y esto sugiere que ninguno es ideal para el uso rutinario en poblaciones de todo el mundo. Esto también pone de relieve los diferentes propósitos de los sistemas de clasificación y puntuación de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes que pueden utilizarse para: (a) la comunicación entre profesionales sanitarios (independientemente del nivel de atención clínica); (b) el pronóstico clínico del resultado de una úlcera individual; (c) la evaluación



de una persona con infección; (d) la evaluación de una persona con enfermedad arterial periférica; y (e) la auditoría clínica de los resultados entre unidades y poblaciones.

El uso previsto de un sistema de clasificación o puntuación influirá en su contenido. Un sistema diseñado para evaluar el riesgo o el pronóstico de un individuo con diabetes y una úlcera en el pie requerirá necesariamente un cierto nivel de detalle. Por el contrario, un sistema que pretenda comparar resultados entre poblaciones necesitará minimizar la introducción de datos por parte de profesionales saturados y debería tener requisitos menos complejos para la recogida y el procesamiento de datos, si se quiere que sea utilice en la práctica clínica. Idealmente, las clasificaciones utilizadas para la comunicación entre profesionales sanitarios deberían ser fáciles de memorizar y utilizar. Esta guía pretende ofrecer recomendaciones sobre el uso de las clasificaciones de las úlceras del pie en personas con diabetes para los distintos fines en nombre del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF).

NOVEDADES

Hemos realizado varios cambios en las recomendaciones incluidas en esta guía actualizada sobre la clasificación de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes de 2023 en comparación con la guía anterior de 2019 (5). Los principales cambios son los siguientes:

- Utilizamos una revisión sistemática en lugar de una revisión crítica para respaldar nuestras recomendaciones;
- Se utilizó un enfoque metodológico GRADE más exhaustivo graduando la magnitud de los efectos, y calificando la calidad de la evidencia como “muy baja” como nueva opción, y desarrollando tablas de resumen de resultados y tablas de resumen de análisis;
- Se han añadido nuevos resultados importantes, como la hospitalización, la calidad de vida relacionada con la salud, las úlceras del pie relacionadas con la diabetes y la supervivencia sin amputaciones, y los costes;
- Se añadió el uso de alternativas para la comunicación entre los profesionales sanitarios y el manejo de casos complejos (como en presencia de infección o enfermedad arterial periférica), reconociendo las diferencias en el acceso a los equipos y los detalles necesarios según los entornos.

METODOLOGÍA

En esta guía hemos seguido los pasos clave del marco GRADE de evidencia a la decisión, incluyendo: i) el establecimiento de un panel variado de expertos para desarrollar la guía, ii) la definición de preguntas clínicas clave y resultados importantes en el formato PI/ECO (Paciente-Intervención/Exposición-Comparación-Resultado), iii) la realización de revisiones sistemáticas y evaluaciones rigurosas de toda la evidencia disponible que aborda las preguntas, iv) la evaluación de los puntos clave del resumen de análisis para cada pregunta, v) el desarrollo de recomendaciones y su justificación basada en estos resúmenes de análisis, y vi) la consulta a partes interesadas externas en cada paso (6, 7). A continuación, se resume la metodología de estas guías; remitimos a quienes deseen una descripción más detallada de los métodos de elaboración y redacción de estas guías al documento "IWGDF Desarrollo de la Guías y Metodología" (8).



En primer lugar, el Comité Editorial del IWGDF invitó a un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos internacionales independientes en el desarrollo, la evaluación o la difusión de sistemas de clasificación o puntuación de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (los autores de esta guía) a desarrollar y redactar esta guía. Se definió a los expertos internacionales como aquellos que tenían una experiencia significativa en la práctica o el estudio de sistemas de clasificación o puntuación para caracterizar las úlceras del pie relacionadas con la diabetes y que habían publicado sobre el tema en los cuatro años anteriores. El grupo de trabajo estaba formado por endocrinólogos, médicos internistas, fisioterapeutas, podólogos y cirujanos vasculares de los Estados Unidos de América, Europa, Asia y Australia.

En segundo lugar, el grupo de trabajo diseñó preguntas clínicas importantes y resultados asociados, basándose en la última versión de la guía, que debían responderse utilizando el enfoque GRADE. Las preguntas y los resultados se revisaron y priorizaron con la ayuda de nueve expertos clínicos externos y dos personas que habían sufrido de úlceras del pie relacionadas con la diabetes de varias regiones geográficas, así como del Comité Editorial del IWGDF. El objetivo era garantizar que las preguntas y los resultados fueran relevantes para un amplio abanico de profesionales sanitarios y personas con la enfermedad, a fin de proporcionar la información clínica más útil sobre cómo clasificar las úlceras del pie en personas con diabetes. El grupo de trabajo clasificó los resultados como de importancia crítica o importante, de acuerdo con las normas internacionales sobre úlceras del pie relacionadas con la diabetes (9) o con la opinión experta del grupo de trabajo si no existían definiciones.

Como se indica en nuestra revisión sistemática (4), los resultados de importancia crítica se agruparon y definieron como:

a. Resultados Clínicos

- Amputación de la extremidad inferior: resección de un segmento de la extremidad a través de un hueso o a través de una articulación de la extremidad inferior,
- Cicatrización de la herida: conseguir una piel intacta, es decir, una epitelización completa sin drenaje de la úlcera previa en el pie,
- Hospitalización: atención en un hospital que requiere ingreso como paciente hospitalizado y generalmente requiere una noche de estancia,
- Supervivencia: estado o hecho de continuar vivo o existir ,
- Calidad de vida relacionada con la salud: percepción de la salud física y mental de una persona,

b. Resultados clínicos posteriores

- Periodo libre de úlcera: tiempo que una persona está viva y sin úlcera en el pie,
- Periodo sin amputación de extremidades inferiores: tiempo que una persona está viva y sin amputación,

c. Usabilidad

- Facilitar la derivación y la comunicación: el acto de derivar a alguien o algo para consulta, revisión o acción adicional,
- Viabilidad: estado o grado de realización fácil o conveniente,
- Fiabilidad: grado en que el instrumento produce los mismos resultados en múltiples ensayos,
- Auditoría: capacidad de comparar resultados entre instituciones,
- Orientar la gestión y las intervenciones, y

d. Uso de recursos: necesidades de costes físicos, de personal o financieros.



Los siguientes resultados se consideraron importantes, pero no críticos y, por tanto, no se incluyeron: infección futura, bienestar, funcionalidad/funcionamiento físico, dolor, aceptabilidad, costes (directos/indirectos) relacionados con la implantación del sistema, rentabilidad y satisfacción/preferencia del paciente.

En tercer lugar, se revisó sistemáticamente la bibliografía y se valoraron todos los estudios que abordaban las preguntas clínicas acordadas anteriormente (4). Debido al escaso número previsto de estudios de validación por clasificación, junto con la gran heterogeneidad de los contextos clínicos, los periodos de seguimiento y la información y definición de los resultados clínicos, el grupo decidió no realizar un metaanálisis. Por último, se elaboraron tablas de resumen de los resultados, incluidos los grados de evidencia, para cada resultado evaluable de cada pregunta, que se presentaron en su totalidad en la revisión sistemática. La revisión sistemática en la que se basa esta guía se publica por separado (4).

En cuarto lugar, basándose en la revisión sistemática, las tablas de resumen de resultados y la opinión de expertos, equipos de dos miembros del grupo de trabajo elaboraron tablas de resumen de análisis para cada pregunta siguiendo GRADE (véase la información complementaria).

Sin embargo, en comparación con el resto de las guías elaboradas por el IWGDF, ésta es diferente en tres aspectos principales. En primer lugar, no planteamos preguntas clínicas relativas al tratamiento/intervención, sino preguntas de pronóstico, y esto requiere una diferencia importante en la forma de formular las preguntas clínicas. En segundo lugar, dentro de las preguntas clínicas de pronóstico, nos hemos centrado en las medidas de validez (es decir, exactitud y fiabilidad) creando un enfoque metodológico entre el diagnóstico (propiedades discriminativas) y el pronóstico (capacidad de estimar la probabilidad de un evento específico). En consecuencia, hemos utilizado el enfoque GRADE para las preguntas diagnósticas y el respectivo "resumen de análisis" (10). En tercer lugar, aunque en nuestra revisión sistemática hemos proporcionado un resumen de la evidencia disponible y una declaración de evidencia para cada clasificación disponible y, por lo tanto, hemos creado un resumen de análisis para cada clasificación, hemos considerado que no sería beneficioso sugerir recomendaciones para cada una de ellas. En su lugar, hemos utilizado este proceso para poder recomendar una clasificación como primera opción y, cuando proceda, una clasificación de alternativa que se utilizará para cada uno de los cuatro contextos clínicos especificados. Para uno de los escenarios (evaluación de una persona con úlcera en el pie y enfermedad arterial periférica) hemos determinado que el grupo "Enfermedad Arterial Periférica" debería proporcionar pautas sobre qué sistema recomendar, por lo que nuestro grupo no lo ha abordado (11). Sin embargo, para proporcionar a los lectores toda la información sobre qué clasificaciones utilizar, hemos copiado la información presente en las pautas del grupo "Enfermedad arterial periférica".

El resumen de las valoraciones de las preguntas de diagnóstico incluía los siguientes elementos: prioridad del problema, precisión de la prueba, efectos deseables, efectos indeseables, calidad de evidencia de la precisión de la prueba, calidad de la evidencia de los efectos de la prueba, calidad de la evidencia del efecto de la gestión, calidad de la evidencia del vínculo entre el resultado de la prueba y la gestión, calidad de cualquier efecto sobre la gestión, valor, equilibrio de los efectos, recursos necesarios, calidad de la evidencia de los recursos necesarios, rentabilidad, equidad, aceptabilidad por las partes interesadas y viabilidad. Todos estos puntos fueron evaluados de forma independiente por dos revisores y, a continuación, presentados y debatidos en todo el grupo.

El grupo determinó que el problema de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes tiene una alta prioridad, dado que el primer paso para nuestra revisión sistemática y la creación de las guías fue la selección de resultados críticos dentro de este campo por parte del comité editorial, expertos y



representantes de pacientes de varios países (más detalles en la sección de agradecimientos). Por razones similares, el grupo determinó que probablemente no existe una incertidumbre o variabilidad importante en la forma en que las personas valoran los resultados principales.

La precisión de cada clasificación se basó en los resultados de la revisión sistemática, haciendo hincapié en aquellos estudios en los que se realizó una comparación directa entre clasificaciones. El grupo consideró la mejora directa de la atención en cualquiera de los cinco escenarios clínicos como efectos deseables, y los efectos adversos directamente relacionados con la aplicación de la clasificación como efectos indeseables. Para garantizar el peso de la evidencia, el grupo usó la información recogida de la revisión sistemática y basó su decisión principalmente en el riesgo de sesgo de los estudios recuperados, la inconsistencia de los resultados, las desviaciones y la imprecisión.

La mayor parte de la evidencia encontrada determinó únicamente la precisión de las clasificaciones. Faltaban evidencias sólidas de que la implementación del uso de una clasificación específica en la práctica clínica pudiera tener un verdadero impacto en la toma de decisiones, cambiar un plan de tratamiento y, en consecuencia, el pronóstico de la persona. Debido a la falta de evidencia o a que éstas se limitaban a la disponibilidad de evidencias indirectas, la calidad de la evidencia de los efectos, el efecto del tratamiento o la relación entre el resultado de la prueba y el tratamiento se basaron principalmente en la opinión de expertos.

Para equilibrar los efectos, el grupo evaluó todos estos ítems en conjunto y determinó si, en este punto, había suficiente información a favor o en contra del uso de cada clasificación específica.

En cuanto a los recursos necesarios, el grupo consideró los posibles recursos financieros o humanos directamente relacionados con la recopilación de la información necesaria para cada clasificación. Sin embargo, como en la revisión sistemática no se ofrecían detalles específicos al respecto, la evidencia disponible fue muy baja.

Teniendo en cuenta el balance de los efectos y los recursos necesarios, el grupo reflexionó sobre la posible rentabilidad de cada clasificación. Sin embargo, destacamos que estos resultados no se consideraron de importancia crítica, y, por lo tanto, se les dio menos prioridad en nuestra selección de los sistemas a recomendar.

El grupo definió la equidad en este contexto como la capacidad de todas las personas con diabetes y una úlcera de pie de tener un acceso equitativo a los procedimientos necesarios para la aplicación de la clasificación (es decir, a nivel social).

La aceptabilidad para las partes interesadas se basó en la opinión de expertos y en la consideración de si existía equilibrio en la clasificación entre su exhaustividad, simplicidad y objetividad.

La viabilidad se determinó en función de la experiencia de los grupos y la facilidad de uso de cada clasificación.

Tras todo este proceso, una vez considerada la evidencia disponible, se excluyeron de la lista de sistemas que podían ser elegidos como primera o segunda línea en cada uno de los cuatro escenarios específicos, aquellos que se consideraron no aptos para ser utilizados en la práctica clínica habitual. Las razones para recomendar o no un sistema concreto se describen en el Apéndice 1.

El resumen de las valoraciones de los 28 sistemas se presenta en el Apéndice 2 (tablas complementarias 1 a 28). En la Tabla 1, presentamos el resumen de análisis de cada una de las clasificaciones que pasaron esta primera fase (6 de 28), es decir, aquellas que consideramos que, ante la evidencia disponible, podían ser recomendadas moderadamente o fuertemente: DIAFORA,



Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)/IWGDF, SINBAD, Sistema de clasificación de heridas de la Universidad de Texas (UTWCS), (Meggett-)Wagner y Wlfl (Herida, Isquemia, Infección del pie).

Se consideró que todos estos sistemas eran precisos, tenían efectos deseables moderados y efectos secundarios pequeños o triviales, con un balance global que probablemente favorece su uso en la práctica clínica y presumiblemente aceptables para las partes interesadas. El nivel general de calidad de la evidencia para los diferentes aspectos de los análisis emitidos sobre estos sistemas varió entre muy bajo y bajo

Tabla 1: Resumen de las clasificaciones consideradas aptas para uso clínico

Clasificación/ análisis	DIAFORA	IDSA/IWGDF	SINBAD	UTWCS	Wagner	Wlfl
Prioridad del problema	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Precisión de las pruebas	Preciso	Preciso	Preciso	Preciso	Preciso	Preciso
Efectos deseables	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Efectos adversos	Insignificante	Pequeño	Insignificante	Insignificante	Insignificante	Insignificante
Certeza de evidencia de la prueba de seguridad	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Certeza de evidencia de los efectos de la prueba	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Bajo	Muy bajo
Certeza de evidencia de los efectos del manejo	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Bajo	Muy bajo
Certeza de evidencia de la relación entre resultado y manejo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Calidad de los efectos	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Bajo	Muy bajo
Valoración el resultado principal	Probablemente ninguna incertidumbre importante o variabilidad	Probablemente ninguna incertidumbre importante o variabilidad	Probablemente ninguna incertidumbre importante o variabilidad	Probablemente ninguna incertidumbre importante o variabilidad	Probablemente ninguna incertidumbre importante o variabilidad	Probablemente ninguna incertidumbre importante o variabilidad
Balance de los efectos	Probablemente favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención
Recursos necesarios	Costes insignificantes y ahorro	Costes moderados	Ahorro moderado	Costes moderados	Costes insignificantes y ahorro	Ahorro moderado
Certeza de evidencia de los recursos necesarios	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo	Muy bajo
Rentabilidad	No favorece a ninguno	No favorece a ninguno	Probablemente favorece	No favorece a ninguno	No favorece a ninguno	Probablemente favorece
Equidad	Probablemente no impacto	Probablemente reducido	Probablemente mayor	Probablemente reducido	Probablemente mayor	Probablemente reducido
Aceptabilidad	Probablemente si	Probablemente si	Probablemente si	Probablemente si	Probablemente si	Probablemente si
Viabilidad	Probablemente si	Probablemente si	SI	Probablemente si	SI	Probablemente no

Nota: Por cada color, un tono más oscuro implica una valoración más fuerte, el verde representa un análisis positivo (es decir, que apoya el uso del sistema), el azul representa un análisis neutro (es decir, un equilibrio entre apoyar o no el uso del sistema) y el rojo representa un análisis negativo (es decir, que no apoya el uso del sistema). IDSA/IWGDF: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América/Grupo Internacional del Trabajo sobre el Pie Diabético; UTWCS: Sistema de clasificación de heridas de la Universidad de Texas.



Tras sopesar cuidadosamente el resumen de las valoraciones, el equipo propuso al grupo de trabajo una dirección, fuerza, calidad de la evidencia y redacción de las recomendaciones y justificación para abordar la pregunta en cuestión. La calidad de la evidencia se calificó como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja" en función del resultado o resultados críticos revisados para la pregunta de acuerdo con GRADE. Las recomendaciones pretendían ser claras, específicas e inequívocas en cuanto a qué se recomendaba, para qué personas y en qué circunstancias. También se proporcionó la justificación de cada recomendación, basada en las tablas de resumen de análisis (12, 13).

En quinto lugar, las tablas de resumen de análisis y las recomendaciones para cada pregunta se discutieron ampliamente en reuniones en online con el grupo de trabajo. Tras el debate, se utilizó un procedimiento de votación para cada recomendación con el fin de calificar la dirección de la recomendación como "a favor" o "en contra" de la intervención concreta, y la fuerza de cada recomendación como "fuerte" o "moderada". Se necesitaba un quórum del 60% de los miembros para debatir y votar, y una mayoría de votos de los presentes para tomar la decisión final sobre cada recomendación. Los resultados de la votación se proporcionan en el material complementario Apéndices 2 y 3.

Por último, todas las recomendaciones, junto con las justificaciones, se recopilaron en un manuscrito de guía de consulta (borrador) que fue revisado por los mismos expertos clínicos y personas con experiencia vivida que revisaron las preguntas clínicas, así como por miembros del Comité Editorial del IWGDF. A continuación, el grupo de trabajo recopiló, examinó y debatió todas las observaciones sobre el manuscrito de consulta y lo revisó en consecuencia para elaborar el manuscrito final de la guía.

GESTIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El grupo de trabajo de las guías de clasificación se compromete a desarrollar guías de práctica clínica fiables a través de la transparencia y la divulgación completa por parte de quienes participan en el proceso de desarrollo. Para evitar un conflicto de intereses importante, no se permitió que los miembros del grupo de trabajo actuaran como directivos, miembros del consejo de administración, administradores, propietarios o empleados de una empresa directa o indirectamente relacionada con el tema de esta guía. Antes de la primera y la última reunión del grupo de trabajo de la guía, se pidió a los miembros que informaran por escrito de cualquier conflicto de intereses. Además, al comienzo de cada reunión también se hizo esta pregunta y, en caso de respuesta afirmativa, se pidió a los miembros que presentaran un formulario de conflicto de interés. Entre estos conflictos de interés se incluían los ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, empresas farmacéuticas u otras empresas que fabricasen productos relacionados con el campo. Además, las relaciones con la industria había que declararlas cada vez y éstas incluían: propiedad de acciones/opciones o bonos de una empresa; cualquier consultoría, pertenencia a un comité científico asesor o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes. Estos ingresos podían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera relación. Todas las declaraciones fueron revisadas por el presidente y el secretario de los grupos de trabajo, y pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org. Ninguna empresa participó en la elaboración o revisión de la guía. Ninguna otra persona implicada en la guía recibió pago o remuneración de ningún tipo, salvo los gastos de viaje y alojamiento cuando se reunió in situ.



RESULTADOS

En total, esta guía abordó 5 preguntas clínicas, cada una con hasta 13 resultados (críticamente) importantes. La revisión sistemática adjunta identificó 149 estudios elegibles, que evaluaban 28 sistemas diferentes. Basándose en la revisión sistemática y en la opinión de expertos del grupo, se completaron 28 tablas de resumen de juicios (véase el material complementario Apéndice 2) con 7 recomendaciones desarrolladas que abordan las preguntas clínicas y tienen en cuenta la existencia de diferentes contextos clínicos.

Además, para garantizar la precisión de la mayoría de los sistemas recomendados para caracterizar las úlceras del pie, se necesitarán formación, habilidades y experiencia específicas. Estas habilidades y formación específicas no se describen en los estudios realizados y pueden diferir entre centros y países. Por lo tanto, cualquier recomendación debe leerse en el entendimiento de que la persona que aplique los diferentes sistemas debe ser un profesional sanitario debidamente formado que, de acuerdo con sus normas nacionales o regionales, tenga los conocimientos, la experiencia y las habilidades necesarias para tratar a las personas con una úlcera del pie relacionada con la diabetes siguiendo las directrices prácticas del IWGDF (14).



RECOMENDACIONES

PARA LA COMUNICACIÓN ENTRE PROFESIONALES SANITARIOS

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, ¿qué sistema o sistemas de clasificación son los mejores para la comunicación entre los profesionales sanitarios y para optimizar el proceso de derivación?

Recomendación Ia: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, utilice el sistema SINBAD para la comunicación entre los profesionales sanitarios sobre las características de una úlcera, e indicar claramente la presencia o ausencia de cada una de las variables lo componen. (Grado de recomendación: Fuerte; Calidad de evidencia: Baja).

Recomendación Ib: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, cuando existan recursos además de un nivel adecuado de experiencia y se considere factible, considerar el uso del sistema Wifl para la comunicación sobre las características de una úlcera entre profesionales sanitarios, pero con caracterización de cada una de las variables que lo componen. (Moderada: Baja).

Fundamento: Estandarizar la comunicación entre profesionales sanitarios sobre la gravedad de una úlcera del pie podría mejorar en gran medida la calidad de cualquier proceso de clasificación, derivación o seguimiento de una persona con una úlcera del pie relacionada con la diabetes. Para que un sistema de clasificación pueda ser utilizado por todos los profesionales sanitarios que atienden a personas con úlceras en el pie relacionadas con la diabetes para realizar una derivación adecuada y/o una derivación a ellos, debería de ser rápido y sencillo de aplicar y, preferiblemente, no requerir equipos complejos o caros. Por otro lado, para que resulte útil al profesional que lo recibe, debe contener información adecuada que permita la clasificación de los pacientes para garantizar una revisión oportuna, lo que puede requerir información más detallada en algunos casos. También debería confirmarse que este sistema de clasificación cuente con una alta fiabilidad interobservador. Aunque la mayoría de las personas con diabetes y una úlcera en el pie pueden beneficiarse de la derivación a un equipo multidisciplinar sin demora, los factores que requieren una revisión urgente deben incluir al menos las dimensiones de la úlcera (área y profundidad), la presencia de infección y la isquemia. Por lo tanto, cualquier sistema de clasificación que se utilice como herramienta de clasificación deberá incluir estos criterios sin necesidad de realizar mediciones que requieran equipos especializados (por ejemplo, presiones en los dedos de los pies, presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂)). Sin embargo, en entornos donde se disponen de estos equipos y exista la sospecha o la confirmación de la presencia de una arteriopatía periférica, una información más detallada es extremadamente relevante para el profesional receptor.

Para estas recomendaciones, el grupo se centró en los aspectos organizativos de los seis sistemas seleccionados, principalmente en las medidas de precisión (extraídas de nuestra revisión sistemática (4)), viabilidad, equidad, recursos, etc.

El sistema SINBAD puntúa la localización, la isquemia, la infección bacteriana, el área y la profundidad, bien con 0 o 1 puntos (véase más abajo), creando un sistema de puntuación fácil de usar que puede alcanzar un máximo de 6 puntos (15), como se describe en la Tabla 2.



Tabla 2: Sistema SINBAD

Categoría	Definición	Puntuación
Localización	Antepié	0
	Mediopié y retropié	1
Isquemia	Flujo sanguíneo intacto del pie: al menos un pulso palpable	0
	Evidencia clínica de flujo sanguíneo reducido del pie	1
Neuropatía	Sensación protectora intacta	0
	Pérdida sensación protectora	1
Infección bacteriana	Ausente	0
	Presente	1
Área úlcera	Úlcera < 1 cm ²	0
	Úlcera ≥ 1 cm ²	1
Profundidad	Úlcera limitada a la piel y tejido subcutáneo	0
	Úlcera que alcanza el músculo, tendón o más profunda	1
Puntuación total posible		0 – 6

El sistema SINBAD es sencillo y rápido de utilizar, no requiere equipamiento especializado más allá del mero examen clínico, y contiene la información necesaria para permitir la clasificación por parte de un equipo especializado. Por lo tanto, sería factible emplear este sistema de clasificación en lugares en los que no se disponga fácilmente de este tipo de equipos, incluyendo las medidas de perfusión no invasivas, que es el caso de la mayoría de los entornos geográficos en los que se producen úlceras del pie relacionadas con la diabetes. Si se utiliza con el propósito de la comunicación entre profesionales sanitarios, es importante utilizar los descriptores clínicos individuales y no solo la puntuación total. Este sistema de puntuación se ha validado en 12 estudios para varios resultados clínicos relacionados con las úlceras del pie (incluida la cicatrización, la amputación, la hospitalización, la muerte, etc.) con cierta coherencia de los resultados, así como una fiabilidad entre buena y relevante (4). Por tanto, consideramos la descripción de la presencia o ausencia de las variables incluidas en este sistema como la información mínima que debe compartirse para una comunicación adecuada entre los profesionales sanitarios sobre las características de una úlcera del pie. Para ello consideramos que el uso de la puntuación final es insuficiente.

La clasificación propuesta por Meggitt y modificada por Wagner (16) es la más antigua y clasifica las heridas en zona pre o postulcerosa (grado 0), úlcera superficial (grado 1), úlcera que penetra hasta el tendón o la cápsula articular (grado 2), lesión que afecta a tejidos más profundos (grado 3), gangrena del antepié (grado 4) y gangrena completa del pie que afecta a más de dos tercios del pie (grado 5). En nuestra revisión sistemática fue el sistema con mayor número de artículos que lo validaban (n=74) (4). Sin embargo, se consideraron que la mayoría de los artículos tenían un alto riesgo de sesgo y se observó cierta inconsistencia, junto con un predominio de estudios que informaban de medidas de asociación en lugar de medidas de precisión. Por otra parte, nuestro grupo consideró que esta clasificación tenía una mala discriminación clínica, al no incluir individualmente el área, la neuropatía, la infección y la enfermedad arterial periférica. Además, el gran impacto de la gangrena en esta clasificación la hace poco precisa.

La puntuación DIAFORA incluye cuatro variables relacionadas con el pie y cuatro relacionadas con la úlcera: neuropatía, deformidad del pie, arteriopatía, úlcera previa en el pie o amputación de la extremidad inferior; y presencia de múltiples úlceras, infección, gangrena y/o afectación ósea, respectivamente. Este sistema, al igual que el de Wagner, también incluye la gangrena (17), pero no se



realizó ninguna validación externa ni evaluación de la fiabilidad (4), por lo que no podemos recomendarlo para este fin.

El sistema UTWCS se utilizó en 30 artículos (la mayoría con alto riesgo de sesgo, utilizando el estadio o el grado por separado y notificando principalmente medidas de asociación), mientras que el sistema Wlfl se utilizó en 13 (cinco de ellos realizados en la misma institución y con una población más amplia que incluía a los participantes notificados previamente más participantes adicionales) (4). Para ambos sistemas, la calidad de la evidencia se consideró baja. El sistema Wlfl utiliza una combinación de puntuaciones para la herida (basadas en la profundidad de la úlcera o la extensión de la gangrena), la isquemia (basadas en la presión en el tobillo, la presión en los dedos del pie o la TcPO₂) y la infección del pie (basadas en los criterios IDSA/IWGDF), que se detallan en la tabla 3, para proporcionar un riesgo de amputación en un año y un beneficio de revascularización en un año, ambos estratificados como muy bajo, bajo, moderado o alto (18). Esto presenta ventajas con respecto a las presiones de perfusión por sí solas, ya que incluye los criterios asociados de herida e infección, proporcionando una visión general más holística de la úlcera en la toma de decisiones para la revascularización. Tanto el UTWCS (19) como el Wlfl (18) requieren como mínimo equipamiento y experiencia clínica para realizar el índice tobillo-brazo (ITB), lo que reduce la equidad y la viabilidad. Además, los falsos positivos pueden provocar más ansiedad, por lo que no apoyamos el uso de estas pruebas sin la formación adecuada. Por otro lado, aquellos individuos con signos y síntomas previos pueden tener ya un resultado reciente de la prueba ABI o pueden ser seguidos en entornos en los que el examen vascular es posible y factible. Ni el UTWCS ni el Wlfl incluyeron la pérdida de sensibilidad protectora (para la que es importante recomendar la descarga) como variable.

En comparación con el sistema Wlfl, el sistema UTWCS tiene menos detalles y clasifica las UPD utilizando una matriz bidimensional de 4 × 4, según la profundidad (grados 0, 1, 2 y 3) y la presencia de infección (estadio B), isquemia (estadio C) o ambas (estadio D) (19). La publicación original (19) describía una combinación de signos y síntomas clínicos, además de uno o más criterios no invasivos (mediciones transcutáneas de oxígeno, ITB o presión sistólica de los dedos del pie) para evaluar la perfusión. Además, el tamaño (área) no se incluye en esta clasificación.

Por estos motivos, cuando existan recursos además de un nivel adecuado de experiencia y se considere factible, recomendamos a los profesionales sanitarios que consideren también el uso del sistema Wlfl para la comunicación sobre las características de una úlcera (véase Tabla 3), centrándose en la descripción del grado de cada variable que la compone.



Tabla 3: Sistema WIfI

Herida

Grado	UPD	Gangrena
0	Sin úlcera Descripción clínica: leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.	Sin gangrena
1	Úlcera(s) pequeña(s) poco profunda(s) en la parte distal o pie; sin exposición ósea, a menos que se limite a la falange distal Descripción clínica: leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.	Sin gangrena
2	Úlcera profunda con exposición ósea, de articulación o tendón; generalmente no afecta al talón; úlcera en el talón poco profunda, sin afectación del calcáneo. Descripción clínica: pérdida importante de tejido con amputaciones digitales múltiples (≥ 3) o amputación transmetatarsal estándar (ATM) $\pm$ cobertura cutánea.	Gangrena limitada a los dedos
3	Úlcera extensa y profunda que afecta al antepié y/o mediopié; úlcera en el talón profunda $\pm$ afectación del calcáneo. Descripción clínica: pérdida extensa de tejido solo salvable con una reconstrucción del pie compleja o una ATM no tradicional (Chopart o Lisfranc), se necesita cobertura con colgajo o un manejo complejo de la úlcera para cubrir el gran defecto de tejido blando.	Gangrena extensa que afecta al antepié y/o mediopié; necrosis en talón $\pm$ afectación del calcáneo.

Isquemia

Grado	Índice Tobillo-Brazo	Presión sistólica del tobillo (mmHg)	Presión del dedo (TP), Presión transcutánea de oxígeno (TcPO ₂) (mmHg)
0	≥ 0.80	> 100	≥ 60
1	$0.6 - 0.79$	$70 - 100$	$40 - 59$
2	$0.4 - 0.59$	$50 - 70$	$30 - 39$
3	≤ 0.39	< 50	< 30



Infección del pie

Grado	Manifestaciones clínicas
0	Ausencia de síntomas o signos de infección Presencia de infección con al menos dos de los siguientes signos: • Inflamación local o induración • Eritema perilesional > 0.5 o ≤ 2 cm • Sensibilidad local o dolor • Calor local • Secreción purulenta (espesa, de opaca a blanca o secreción sanguinolenta)
1	Infección local que afecta a la piel o tejido celular subcutáneo (sin afectación de tejido profundo y sin signos sistémicos descritos más abajo) Excluir otras causas de una respuesta inflamatoria de la piel como por ej. traumatismo, gota, neuro-osteoartropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis, estasis venosa.
2	Infección local como la descrita más arriba con eritema > 2 cm, o que afecte a estructuras más profundas que la piel y los tejidos subcutáneos (por ej. absceso, osteomielitis, artritis séptica, fascitis) y sin signos de respuesta inflamatoria sistémica (como se describe más abajo)
3	Infección local como la descrita anteriormente con signos de SRIS y con la presencia de dos o más de los siguientes signos: • Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$ • Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min • Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg • Recuento de glóbulos blancos > 12.000 o < 4000 μL o 10% de formas inmaduras (en banda)

PaCO_2 : Presión parcial de dióxido de carbono; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

PARA PREDECIR EL RESULTADO DE UNA ÚLCERA EN UNA PERSONA

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, ¿qué sistema o sistemas de clasificación son los mejores para evaluar el pronóstico de una persona con diabetes y una úlcera en el pie?

Recomendación 2: No utilizar ninguno de los sistemas de clasificación/puntuaciones actualmente disponibles para ofrecer un pronóstico de resultado individual para una persona con diabetes y una úlcera en el pie. (Fuerte; Baja)

Fundamento: Podemos utilizar sistemas en un entorno clínico para estratificar a las personas según una probabilidad similar de desarrollar un determinado evento y crear grupos más homogéneos que deberían recibir una atención sanitaria similar o para estimar la probabilidad individual de una persona concreta con una serie de características determinadas. Un buen ejemplo de esto último es la puntuación del riesgo de Framingham para enfermedades cardiovasculares (20). Este modelo utiliza seis variables diferentes y estima el riesgo del individuo a 10 años de desarrollar o morir por una enfermedad cardiovascular.

Para que pueda utilizarse como herramienta de pronóstico, un sistema de clasificación debe ser lo suficientemente complejo como para proporcionar una predicción individualizada de los resultados, pero rápido de utilizar en un servicio clínico con mucha actividad, y lo ideal sería que no requiriera mediciones adicionales a las realizadas para la atención clínica rutinaria. La clasificación también necesita



ser validada ampliamente para la población en la que se propone su uso, ya que los factores dominantes de los malos resultados en las úlceras del pie en personas con diabetes varían en todo el mundo debido a las diferencias en la población, el contexto local y los recursos disponibles para la atención sanitaria. Esta validación debe incluir la exactitud con la que el sistema de clasificación predice tanto la cicatrización de la úlcera como el riesgo de amputación. Sin embargo, encontramos datos insuficientes sobre la precisión de las clasificaciones utilizadas e incluso cuando se describieron tenían amplios intervalos de confianza, debido a la alta variabilidad, los pequeños tamaños de las muestras y las bajas tasas de eventos (p. ej., para la amputación mayor).

Por este propósito, consideramos que los cocientes de probabilidad (tanto positivos como negativos) serían más válidos, ya que resumen (en este contexto) cuántas veces es más (o menos) probable que un paciente desarrolle un resultado clínico a que no lo desarrolle cuando se clasifica como de alto riesgo (o bajo riesgo, respectivamente), y no se ve afectado por la prevalencia de los resultados (a diferencia de los valores predictivos) (21).

En los raros casos en los que se notificaron cocientes de probabilidad positivos (4), éstos eran inferiores a 5, mientras que los cocientes de probabilidad negativos se situaban en torno a 0,2-0,4, lo que indica que sólo se producirían pequeños cambios en la probabilidad de resultados clínicos antes y después de la prueba (22). Un sistema de clasificación o puntuación también debe tener una buena fiabilidad interobservadores e intraobservadores para proporcionar coherencia de los resultados pronósticos y permitir el seguimiento de los progresos con cualquier intervención. Ninguno de los sistemas evaluados cumplía estos criterios, por lo que puede ser necesario seguir investigando, para validar adecuadamente una clasificación existente o bien desarrollar un sistema de clasificación/puntuación de acuerdo con esos criterios.

La calidad de las pruebas para la predicción de los resultados relacionados con las úlceras del pie es escasa (4) y, por lo tanto, la aplicabilidad de la precisión de un sistema de clasificación en la predicción de los resultados de pacientes individuales es deficiente. Esto nos ha llevado a recomendar encarecidamente que no se utilice ningún sistema para predecir los resultados de cada paciente.

PARA CLASIFICAR A UNA PERSONA CON UNA ÚLCERA INFECTADA

Pregunta Clínica En una persona con diabetes y una úlcera infectada en el pie, ¿qué sistema o sistemas de clasificación son los mejores para predecir los resultados clínicos y de recursos sanitarios?

Recomendación 3a: Para clasificar a una persona con diabetes y una úlcera del pie infectada, utilizar el sistema IDSA/IWGDF (versión 2015) (Fuerte; Baja).

Recomendación 3b: Para clasificar a una persona con diabetes y una úlcera del pie infectada, cuando existan recursos además de un nivel adecuado de experiencia y se considere factible, considerar el uso del sistema Wlfl. (Moderada; Baja)

Fundamento La clasificación IDSA/IWGDF consta de cuatro grados de infección del pie diabético (véase el cuadro 4). Se desarrolló originalmente como parte de la clasificación PEDIS con fines de investigación (23) y se utiliza como guía para el manejo, en particular para identificar qué pacientes requieren ingreso hospitalario. Aunque los componentes de cada grado pueden considerarse complejos, y un estudio previo ha mostrado sólo una fiabilidad moderada (4), los criterios se utilizan ampliamente.



Tabla 4: Sistema IDSA/IWGDF

Manifestaciones clínicas	Infección Gravedad	PEDIS grado
Herida carente de purulencia o de cualquier manifestación de inflamación.	Sin infección	1
Presencia de dos o más manifestaciones de inflamación (purulencia, eritema, sensibilidad, calor o induración), o celulitis/eritema alrededor de la úlcera ≤ 2 cm, o la infección se limita al tejido subcutáneo superficial; sin ninguna otra complicación local o enfermedad sistémica.	Leve	2
Infección (como la anterior) en un paciente sistémicamente bien y metabólicamente estable pero que presenta una o más de las siguientes características: celulitis de extensión >2 cm, estrías linfangíticas, diseminación por debajo de la fascia superficial, absceso de tejido profundo, gangrena y afectación de músculo, tendón, articulación o hueso	Moderada	3
Infección en un paciente con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (p. ej., fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, trastornos graves de la hiperglucemia o azotemia)	Grave	4

En nuestra revisión sistemática, encontramos ocho estudios que validaban este sistema y, aunque la mayoría tenían un alto riesgo de sesgo, mostraban que un aumento de la gravedad de la infección se asociaba con una menor incidencia de curación de la úlcera, una mayor incidencia de amputación, ingreso(s) hospitalario(s) y una mayor duración de las estancias intrahospitalarias (24).

En 2019, esta clasificación sufrió una modificación durante el proceso de elaboración de las directrices del IWGDF (25). Sin embargo, esta versión actualizada se derivó de un estudio clasificado como de alto riesgo de sesgo (26), por lo que, en la actualidad, no podemos recomendar su uso.

Cabe señalar que la IDSA/IWGDF está incorporada a Wlfl (véase Tabla 3), en situaciones en las que sólo se está evaluando la infección y no se dispone de equipos para utilizar la Wlfl, la clasificación de infección de la IDSA/IWGDF puede valer por sí sola. Por otra parte, en un caso de sospecha o confirmación de úlcera infectada complicada con isquemia, es decir, en presencia de arteriopatía periférica diagnosticada previamente o en un contexto en el que se disponga de cirujanos expertos en cirugía vascular, podría considerarse el uso de la clasificación Wlfl.

Los estudios realizados para validar el sistema UTWCS han demostrado claramente que la presencia concomitante de infección y arteriopatía periférica en una persona con diabetes y una úlcera tiene un efecto incremental en el riesgo de malos resultados clínicos (como la no cicatrización, el retraso en la cicatrización o la amputación), así como en los costes (19, 27- 36). Por ejemplo, es bien sabido que la terapia antibiótica oral es menos eficaz en personas con un riesgo vascular limitado. Por ello, el grupo consideró que, cuando se disponga de recursos y experiencia clínica, debe determinarse el estado vascular.

Como se ha comentado para el primer escenario clínico (comunicación entre profesionales sanitarios), al comparar el sistema Wlfl con el UTWCS consideramos que la certeza de la evidencia es similar (baja para ambos) (4), pero el nivel de detalle del sistema Wlfl y el vínculo directo con la gestión clínica favorece su uso en comparación con el UTWCS.



En nuestra opinión, el resto de las clasificaciones no proporcionan información suficiente para permitir una caracterización precisa de una úlcera del pie infectada.

Nos gustaría enfatizar que esta recomendación pretende clasificar la gravedad de la infección en personas con diabetes y una úlcera en el pie solamente, y no la gravedad de cualquier infección de las extremidades inferiores en general. Además, nos centramos en basar nuestra recomendación en las pruebas disponibles sobre la precisión de los sistemas para predecir los resultados clínicos y el uso de recursos sanitarios, y no en dirigir a los profesionales sanitarios hacia decisiones de gestión sanitaria. Llamamos la atención sobre esto, ya que estas diferencias pueden crear disparidades entre nuestras recomendaciones y la fuerza de recomendación de estas, en comparación con las del grupo con infección (37)

PARA CLASIFICAR A UNA PERSONA CON ÚLCERA Y ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie, ¿qué sistema o sistemas de clasificación son los mejores para predecir los resultados clínicos y de recursos sanitarios?

Recomendación 4: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie, considerar el uso del sistema WIfI como medio para estratificar la probabilidad de curación y el riesgo de amputación (Moderado; Baja).

Fundamento: Dado que 1) existe un grupo específico para crear recomendaciones sobre cómo diagnosticar y tratar la arteriopatía periférica en personas con diabetes, 2) la importancia de alinear las recomendaciones entre grupos dentro del IWGDF, y 3) la similitud de la población utilizada (aunque el grupo de arteriopatía periférica incluía a personas con gangrena del pie, mientras que nuestra población se limitaba únicamente a las úlceras del pie) y los resultados más importantes seleccionados (predicción de curación y amputación), hemos compartido los resultados de nuestra revisión sistemática con el grupo de arteriopatía periférica y hemos acordado que este grupo debería realizar la recomendación sobre qué sistema utilizar en este contexto clínico específico.

El grupo de trabajo sobre arteriopatía periférica ha recomendado el uso de la clasificación WIfI para estimar la probabilidad de curación y amputación (11). La elección de este sistema se alinea con la selección del grupo de trabajo sobre clasificación para los demás fines para los que se formularon recomendaciones (véanse la recomendación 2 y la Tabla 3).

El grupo de trabajo sobre arteriopatía periférica aplica esta recomendación tanto a personas con úlcera en el pie como con gangrena, centrándose en la pérdida de tejido. Al apoyar el uso de este sistema para ambos tipos de población, consideramos que también facilitará su aplicación, ya que, en las personas con diabetes y arteriopatía periférica, a menudo se observa gangrena sin úlcera abierta.

El grupo de trabajo de arteriopatía periférica también refuerza la importancia de realizar una historia clínica relevante para la arteriopatía periférica y de examinar los pulsos del pie, pero también que las formas de la onda Doppler del pie en combinación con las mediciones del índice tobillo-brazo (ITB) y del índice dedo-brazo (IDB) son preferibles como métodos para diagnosticar la arteriopatía periférica en personas con diabetes y con úlceras en los pies. Para una población con sospecha de arteriopatía periférica, respaldamos las afirmaciones del grupo de arteriopatía periférica sobre la importancia del



del acceso a estos procedimientos diagnósticos, pero destacamos la necesidad de que los expertos clínicos los realicen de forma fiable y precisa. Este método de graduación de la isquemia se incluye en la clasificación WIfI junto con la profundidad de la úlcera y la caracterización de la infección, un sistema que se considera relativamente fácil de aplicar y preciso cuando se realiza en entornos en los que se dispone de estos recursos.

PARA LA AUDITORÍA DE RESULTADOS DE LA POBLACIÓN

Pregunta Clínica: En una población de personas con diabetes y úlceras del pie y en la que el propósito es utilizar un sistema/s de clasificación en una auditoría, ¿qué sistema o sistemas de clasificación son los mejores para predecir los resultados clínicos y de recursos sanitarios?

Recomendación 5: Utilizar el sistema SINBAD para cualquier auditoría regional/nacional/internacional que permita realizar comparaciones entre instituciones sobre los resultados de las personas con diabetes y úlceras del pie. (Fuerte; Baja).

Fundamento: El término "auditoría" se refiere a la caracterización de todas las úlceras del pie relacionadas con las diabetes tratadas en un área o centro concreto, para comparar los resultados con una población de referencia o un estándar nacional, y no alude a las implicaciones económicas de la atención. Lo ideal sería utilizar un sistema de clasificación a nivel internacional para poder comparar los resultados. Para ello, dicho sistema de clasificación tendría que evaluar con precisión la gravedad de la úlcera del pie en todo el espectro de etiologías. Así, los sistemas sanitarios en los que la arteriopatía periférica es una de las principales causas de la falta de cicatrización y la amputación pueden compararse con los sistemas sanitarios en los que la infección es una de las principales causas de amputación debido a la limitada disponibilidad de antibióticos. Además, el sistema debe ser fácil de usar y no requerir equipo especializado, para permitir que los datos clínicos necesarios se recojan de forma rutinaria de todos los pacientes en todos los entornos sanitarios que abarcan el espectro de baja a alta disponibilidad de recursos.

De los seis sistemas preseleccionados, sólo los sistemas SINBAD y (Meggitt-)Wagner se consideraron claramente viables. La clasificación de Wagner, como se ha indicado anteriormente, fue la más frecuentemente comunicada en los artículos que encontramos en nuestra revisión sistemática (4). Sin embargo, se considera que no es suficientemente detallada en comparación con la clasificación SINBAD.

Aunque ninguno de los sistemas existentes se diseñó, que sepamos, para auditoría, sólo la clasificación SINBAD se ha utilizado realmente para realizar una auditoría a escala nacional en el Reino Unido, dentro de la Auditoría Nacional de Cuidados de los Pies en Diabéticos (NDFA) de Inglaterra y Gales. El informe anual de 2021 de la NDFA (38) recoge los resultados de 76.310 personas con diabetes y 108.450 úlceras en el momento de la presentación y muestra que una puntuación SINBAD más alta conlleva una menor probabilidad de seguir vivo y libre de úlceras a las 12 semanas y una mayor probabilidad de amputación mayor a los 6 meses. El grupo ha determinado que no debe sugerirse ningún otro sistema como opción debido a la falta de pruebas sobre la viabilidad de los sistemas restantes.



CONSIDERACIONES ADICIONALES / INVESTIGACIONES FUTURAS / CONTROVERSIAS CLAVE

Este documento representa la actualización de nuestras recomendaciones de 2019 sobre la clasificación de las úlceras del pie en personas con diabetes (5). En lugar de limitarnos a incluir las nuevas pruebas publicadas desde entonces, en esta ronda hemos realizado una revisión sistemática en lugar de crítica y hemos utilizado el enfoque GRADE completo (39) para el análisis de las pruebas y la elaboración de las recomendaciones. Esto ha conducido a un cambio en la certeza de la evidencia en varios escenarios. De hecho, para todas las recomendaciones la certeza de la evidencia se ha calificado como baja.

Otro cambio fue la propuesta de sistemas de primera y segunda línea para su uso en la comunicación entre profesionales y en el tratamiento de las úlceras del pie infectadas, lo que creemos que conducirá a un uso más apropiado de estos sistemas en los diferentes contextos de todo el mundo. Con este proceso hemos desarrollado seis recomendaciones, además de incluir una del grupo de trabajo "Enfermedad arterial periférica", que está incluida en nuestro documento (11).

En nuestra revisión sistemática (4) recuperamos 149 artículos que evaluaban 28 sistemas diferentes utilizados para caracterizar las úlceras del pie en personas con diabetes. Sin embargo, las pruebas disponibles actualmente siguen siendo limitadas debido a la falta de artículos que comparen directamente los sistemas existentes, a que el tamaño de las muestras es pequeño, a que la mayoría de los estudios se califican como de alto riesgo de sesgo, a que con frecuencia sólo informan de medidas de asociación (sin ajuste multivariable) y a que se centran en la cicatrización o la amputación. Todos estos aspectos deberían tenerse en cuenta antes de llevar a cabo la tan necesaria investigación futura sobre este tema para apoyar el uso de los sistemas existentes, en lugar de crear otros nuevos que tienden a ser meramente derivados. Debido a las limitaciones en la evidencia disponible, sólo pudimos recomendar el uso de seis (21%) de los 28 sistemas encontrados (DIAFORA, IDSA/IWGDF, SINBAD, UTWCS, Wagner y Wlfl). Además, al elegir los más indicados para escenarios específicos, DIAFORA, UTWCS y Wagner no fueron seleccionados para ser aplicados en uso clínico o auditorías.

Los sistemas varían considerablemente en cuanto al número (de 3 a más de 30) y el tipo de variables incluidas. Algunos requieren muestras de sangre y análisis de biomarcadores, otros equipos específicos, mientras que otros sólo utilizan datos fácilmente disponibles. La población en la que se aplicaban también variaba enormemente, desde úlceras del pie infectadas relacionadas con la diabetes hasta heridas crónicas de cualquier tipo. Algunos tenían una estructura bidimensional, otros requerían el uso de una app para mejorar la viabilidad, otros presentaban una puntuación fácil de calcular y otros usaban un sistema de clasificación lineal. Todo ello influye en la complejidad, el detalle, la aceptabilidad y la viabilidad. Algunas de las opciones elegidas por el grupo pueden ser discutibles, pero son transparentes, fueron debatidas cuidadosamente y se acordaron dentro de este grupo y el consejo editorial del IWGDF. Es inevitable que surjan dudas, ya que se dispone de mucha menos información sobre el proceso de elaboración de recomendaciones en el ámbito del diagnóstico y el pronóstico que en el de la terapéutica u otras intervenciones.

Una de las decisiones discutibles es el uso del "Resumen de Juicios" ideado para preguntas clínicas diagnósticas cuando en realidad estábamos evaluando preguntas clínicas pronósticas. Sin embargo, creemos que debemos centrarnos en el uso de estos sistemas para cambiar la gestión clínica y no sólo en su



capacidad para predecir el curso clínico de cualquier individuo. Esto nos lleva a reconocer que varios de los ítems relacionados con la evaluación del impacto de la implantación de estos sistemas en la práctica clínica no contaban con pruebas de apoyo suficientes y, en consecuencia, se calificaron principalmente según la opinión de los expertos.

Como era de esperar, varios miembros del grupo tenían posibles conflictos de interés en relación con algunos de los sistemas identificados. Al buscar expertos en la materia, era previsible que varios de los miembros tuvieran algún papel en el desarrollo, validación o discusión de los sistemas de clasificación existentes. En tales casos, los miembros que eran autores o coautores de un artículo en el que se desarrollaba un sistema específico no pudieron puntuar o calificar ninguno de los ítems del riesgo de sesgo, resumen de juicios, dirección o fuerza de la recomendación en los que ese posible conflicto de interés pudiera haber desempeñado un papel. El grupo decidió no realizar un metaanálisis porque consideró que la heterogeneidad esperada en la definición de los resultados, el seguimiento y el entorno clínico era demasiado alta para permitir la generación de un metaanálisis significativo.

Uno de los escenarios a los que asignamos una alta prioridad de desarrollo es la posibilidad de que una clasificación se utilice en el pronóstico del resultado clínico de un individuo. Para esta aplicación específica creemos que se requerirá un alto nivel de detalle y que las técnicas de aprendizaje automático (incluidas en los sistemas de apoyo a la toma de decisiones) pueden ser clave. Como ejemplo, tenemos los modelos desarrollados por Xie et al. (40), aunque su uso puede reducir la equidad y se requieren más estudios de validación. Otra opción puede ser el perfeccionamiento de los sistemas existentes. Además, aún no se ha evaluado la posibilidad de que SINBAD mejore la estratificación mediante la inclusión de factores mórbidos relacionados con el paciente, como la presencia de insuficiencia renal terminal o historia previa de amputación, y se prevé que tales determinaciones futuras, potencialmente también combinadas con biomarcadores sistémicos validados, puedan, al menos a nivel de grupo, añadir utilidad clínica a dicho sistema de clasificación de heridas por sí solo a la hora de predecir los resultados de las úlceras del pie.

Al igual que en las directrices de clasificación del IWGDF de 2019, seguimos conjeturando que es posible que nunca se prefiera un único sistema de clasificación de úlceras del pie para las personas con diabetes, ya que la especificación de cualquier clasificación dependerá en gran medida de su propósito y entorno clínico. Además, subrayamos la importancia de evaluar el impacto de incluir el uso de un sistema en la práctica clínica, como la observada en el uso del sistema SINBAD en el marco del NDFA, con sede en el Reino Unido, que ha constatado sistemáticamente que una derivación más rápida a un servicio especializado en el cuidado de los pies se asocia a un menor número de úlceras graves y a mejores resultados a las 12 semanas (38). Por consiguiente, se espera que la capacidad de clasificar la gravedad de una úlcera de forma fácil y adecuada y de comunicarla con rapidez y de manera normalizada al servicio especializado en el cuidado de los pies tenga un efecto positivo en los resultados clínicos.



CONCLUSIONES FINALES

La clasificación de las úlceras del pie en personas con diabetes es de vital importancia en la práctica diaria. Su objetivo es ayudar en la comunicación entre los profesionales sanitarios, la evaluación/alineación de amplias categorías de riesgo y la elección de la mejor estrategia de tratamiento, así como la auditoría de los resultados clínicos en todas las unidades y poblaciones.

Basándose en la evidencia y en el juicio consensuado mediante la metodología GRADE, esta guía recomienda el uso del SINBAD como sistema prioritario de clasificación de heridas a utilizar en personas con diabetes y una úlcera del pie, para la comunicación interprofesional (describiendo cada variable compuesta), las auditorías clínicas (utilizando la puntuación completa), mientras que recomienda el uso de otros sistemas de evaluación más específicos para la infección (IDSA/IWGDF) y la arteriopatía periférica (Wlfl) o cuando existan recursos además de un nivel de experiencia adecuado (Wlfl).

Animamos a los clínicos a utilizar las clasificaciones descritas en esta guía. Para ello, es necesario disponer de herramientas diagnósticas específicas, utilizar definiciones estandarizadas (41) y promover la formación.



AGRADECIMIENTOS

Varios revisores expertos internacionales externos revisaron nuestras preguntas clínicas, valoraron la importancia de los resultados clínicos y la versión final de nuestro documento. Queremos dar las gracias, por orden alfabético, a Fermín Martínez-de-Jesús (México), Kristien van Acker (Bélgica), Maimona Mbaye (Senegal), Norina Gavan (Rumanía), Rui Carvalho (Portugal), Shigeo Kono (Japón), Simone McConnie (Barbados), Stephen Twigg (Australia) y Zahid Miyan (Pakistán). Asimismo, dos representantes de pacientes (Jonathan Cohen (Reino Unido) y Rama Krishnan (India)), revisaron nuestras preguntas clínicas y valoraron la importancia de los resultados clínicos, por lo que les estamos muy agradecidos.

El trabajo de Matilde Monteiro-Soares fue financiado con fondos nacionales a través de la FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., en el ámbito del proyecto "RISE - LA/P/0053/2020. Emma Hamilton recibió el apoyo de una beca de investigación clínica de la Raine Medical Research Foundation. David Russell recibió el apoyo de una beca avanzada del Instituto Nacional de Investigación Sanitaria y Asistencial (NIHR300633). VA Puget Sound proporcionó apoyo para la participación de Edward Boyko en este trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El grupo de trabajo de la guía estuvo presidido por FG y MM-S actuó como secretario científico. Todos los miembros son expertos reconocidos en la materia, con el objetivo de crear un comité de directrices internacional y multidisciplinar de expertos, que incluyera las disciplinas de endocrinología, medicina interna, psiquiatría, podología y cirugía vascular de los Estados Unidos de América, Europa, Asia y Australia. El grupo de trabajo estaba formado por ocho miembros en total (los autores de esta directriz). Todos los miembros del grupo de trabajo de la directriz participaron en el proceso de obtención del marco de evidencia para la toma de decisiones, en su mayor parte trabajando en equipo (véanse los Métodos), desde el resumen de la evidencia disponible en la revisión sistemática de apoyo (4) hasta la redacción de las recomendaciones y los fundamentos. MM-S redactó el borrador de la directriz, y todos los coautores revisaron el borrador y aportaron comentarios, por escrito y durante las reuniones en línea, en las que se debatió el contenido. Todos los autores revisaron el borrador final del documento de directrices y estuvieron de acuerdo con el contenido y la presentación del documento definitivo. Todos los miembros del grupo de trabajo recibieron formación GRADE de nivel 1, y el presidente y la secretaria recibieron formación sobre metodología de las directrices de nivel 2 (programa InGuide, Universidad McMaster).



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Federation ID. IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. IDF Diabetes Atlas. 2021.
- (2) Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-75.
- (3) Walsh CG, Sharman K, Hripcsak G. Beyond discrimination: a comparison of calibration methods and clinical usefulness of predictive models of readmission risk. *Journal of biomedical informatics*. 2017;76:9-18.
- (4) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (5) Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020;36:e3273.
- (6) Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
- (8) Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (9) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020;36:e3268.
- (10) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2008;13(6):162-3.
- (11) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev*. 2023.
- (12) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *Bmj*. 2016;353:i2089.
- (13) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
- (14) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (15) Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes care*. 2008;31(5):964-7.
- (16) Wagner F. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. *Instr Course Lect*. 1979;28(1):143-65.
- (17) Monteiro-Soares M, Dinis-Ribeiro M. A new diabetic foot risk assessment tool: DIAFORA. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32(4):429-35.
- (18) Mills Sr JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischaemia, and foot infection (WIFI). *Journal of vascular surgery*. 2014;59(1):220-34. e2.



- (19) Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system: the contribution of depth, infection, and ischaemia to risk of amputation. *Diabetes care*. 1998;21(5):855-9.
- (20) Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 1976;38(1):46-51.
- (21) Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *Bmj*. 2004;329(7458):168-9.
- (22) Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL, Guyatt G, Bass E, Brill-Edwards P, et al. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *Jama*. 1994;271(9):703-7.
- (23) Schaper N. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2004;20(S1):S90-S5.
- (24) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell D, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *DMRR*. 2023.
- (25) Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020;36:e3280.
- (26) Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, et al. The infected diabetic foot: re-evaluating the Infectious Diseases Society of America diabetic foot infection classification. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(8):1573-9.
- (27) Ali S, Fareed A, Humail S, Basit A, Ahmedani M, Fawwad A, et al. The personal cost of diabetic foot disease in the developing world—a study from Pakistan. *Diabetic medicine*. 2008;25(10):1231-3.
- (28) Ali SM, Basit A, Fawwad A, Ahmedani MY, Miyan Z, Malik RA. Presentation and outcome of diabetic foot at a tertiary care unit. *Pak J Med Sci*. 2008;24(5):651-6.
- (29) Gul A, Basit A, Ali SM, Ahmadani MY, Miyan Z. Role of wound classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcer. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006;56(10):444.
- (30) Habacher W, Rakovac I, Görzer E, Haas W, Gfrerer RJ, Wach P, et al. A model to analyse costs and benefit of intensified diabetic foot care in Austria. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2007;13(6):906-12.
- (31) Leese GP, Soto-Pedre E, Schofield C. Independent observational analysis of ulcer outcomes for SINBAD and university of Texas ulcer scoring systems. *Diabetes Care*. 2021;44(2):326-31.
- (32) Monami M, Longo R, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. The diabetic person beyond a foot ulcer: healing, recurrence, and depressive symptoms. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2008;98(2):130-6.
- (33) Oyibo S, Jude E, Tarawneh I, Nguyen H, Armstrong D, Harkless L, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*. 2001;18(2):133-8.
- (34) Parisi MCR, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(4):417.
- (35) 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;51(10):1826-34.
- (36) Smith-Strøm H, Iversen MM, Igland J, Østbye T, Graue M, Skeie S, et al. Severity and duration of diabetic foot ulcer (DFU) before seeking care as predictors of healing time: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177176.



- (37) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (38) (NDFCA) NDFCA. NDFCA Interval Review: July 2014-March 2021. https://www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2022/05/REF240_NDFCA-Rep_FINAL-v1.1-20220511.pdf; 2022.
- (39) Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. 2019.
- (40) Xie P, Li Y, Deng B, Du C, Rui S, Deng W, et al. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer. *International Wound Journal.* 2022;19(4):910-8.
- (41) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (42) Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb amputation following foot ulcers in patients with diabetes: classification systems, external validation and comparative analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2015;31(5):515-29.
- (43) Rigor J, Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M. Risk factors for mortality in patients with a diabetic foot ulcer: a cohort study. *European Journal of Internal Medicine.* 2020;71:107-10.
- (44) Chetpet A, Dikshit B, Phalgune D. Evaluating a Risk Score for Lower Extremity Amputation in Patients with Diabetic Foot Infections. *Journal of Clinical & Diagnostic Research.* 2018;12(10).
- (45) Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical infectious diseases.* 2007;44(4):562-5.
- (46) Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes care.* 2015;38(5):852-7.
- (47) Richard J-L, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes & metabolism.* 2008;34(4):363-9.
- (48) Rubio JA, Jiménez S, Lázaro-Martínez JL. Mortality in patients with diabetic foot ulcers: Causes, risk factors, and their association with evolution and severity of ulcer. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):3009.
- (49) Ryan EC, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK, Lavery LA. Do SIRS Criteria Predict Clinical Outcomes in Diabetic Skin and Soft Tissue Infections? *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2019;58(6):1055-7.
- (50) Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanali A, Karagoz G, Batirel A, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clinical microbiology and infection.* 2015;21(7):659-64.
- (51) Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, Seth SA, Gautam N. Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection. *International Journal of Applied and Basic Medical Research.* 2019;9(1):14.
- (52) Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot & ankle international.* 2013;34(3):351-8.
- (53) Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot and Ankle Surgery.* 2018;24(1):60-4.
- (54) Alsabek MB, Abdul Aziz AR. Diabetic foot ulcer, the effect of resource-poor environments on healing time and direct cost: A cohort study during Syrian crisis. *International Wound Journal.* 2022;19(3):531-7.



- (55) Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. PloS one. 2015;10(4):e0124739.
- (56) Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. International wound journal. 2017;14(3):537-45.
- (57) Camilleri A, Gatt A, Formosa C. Inter-rater reliability of four validated diabetic foot ulcer classification systems. Journal of Tissue Viability. 2020;29(4):284-90.
- (58) Forsythe RO, Ozdemir BA, Chemla ES, Jones KG, Hinchliffe RJ. Interobserver reliability of three validated scoring systems in the assessment of diabetic foot ulcers. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2016;15(3):213-9.
- (59) Jørgensen TS, Hellsten Y, Gottlieb H, Brorson S. Assessment of diabetic foot ulcers based on pictorial material: an interobserver study. Journal of Wound Care. 2020;29(11):658-63.
- (60) Santema TB, Lenselink EA, Balm R, Ubbink DT. Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. International wound journal. 2016;13(6):1137-41.
- (61) Bates-Jensen B. New pressure ulcer status tool. Decubitus. 1990;3(3):14-5.
- (62) Arisandi D, Oe M, Roselyne Yotsu R, Matsumoto M, Ogai K, Nakagami G, et al. Evaluation of validity of the new diabetic foot ulcer assessment scale in Indonesia. Wound repair and regeneration. 2016;24(5):876-84.
- (63) Oe M, Yotsu RR, Arisandi D, Sakai Y, Takehara K, Nakagami G, et al. Validity of DMIST for monitoring healing of diabetic foot ulcers. Wound Repair and Regeneration. 2020;28(4):539-46.
- (64) Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA, et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. Advances in wound care: the journal for prevention and healing. 1997;10(5):96-101.
- (65) Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: the association of wound size, wound duration, and wound grade on healing. Diabetes care. 2002;25(10):1835-9.
- (66) Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: predicting which ones will not heal. The American journal of medicine. 2003;115(8):627-31.
- (67) Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers and amputation. Wound Repair and Regeneration. 2005;13(3):230-6.
- (68) Van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. Diabetic medicine. 2011;28(2):199-205.
- (69) Gardner SE, Frantz RA, Troia C, Eastman S, MacDonald M, Buresh K, et al. A tool to assess clinical signs and symptoms of localized infection in chronic wounds: development and reliability. Ostomy/Wound Management. 2001;47(1):40-7.
- (70) Younes NA, Albsoul AM. The DEPA scoring system and its correlation with the healing rate of diabetic foot ulcers. The Journal of foot and ankle surgery. 2004;43(4):209-13.
- (71) Lee DW, Kwak SH, Kim JH, Choi HJ. Prediction of diabetic foot amputation using newly revised DIRECT coding system: Comparison of accuracy with that of five existing classification systems. International Wound Journal. 2022.
- (72) Kumar S, Arava S, Pavan B, Kiran G, Chandan G, Kumar N. Diabetic ulcer severity score: clinical validation and outcome. International Surgery Journal. 2016;3(3):1606-10.
- (73) Shashikala C, Nandini VK, Kagwad S. Validation of Diabetic Ulcer Severity Score (DUSS). 2017.



- (74) Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, et al. Neutrophil extracellular traps are markers of wound healing impairment in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Advances in wound care*. 2020;9(1):16-27.
- (75) Spanos K, Saleptsis V, Athanasoulas A, Karathanos C, Bargiota A, Chan P, et al. Factors associated with ulcer healing and quality of life in patients with diabetic foot ulcer. *Angiology*. 2017;68(3):242-50.
- (76) Jun YJ, Shin D, Choi WJ, Hwang JH, Kim H, Kim TG, et al. A Mobile application for wound assessment and treatment: findings of a user trial. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2016;15(4):344-53.
- (77) Jun D, Kwon Y, Bae J, Lee M, Kim J, Choi H, et al. Using DIRECT wound assessment to predict limb salvage and provide prognosis of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Management and Research*. 2021;17(1):9-18.
- (78) Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Critical care medicine*. 2004;32(7):1535-41.
- (79) Sen P, Demirdal T. Predictive ability of LRINEC score in the prediction of limb loss and mortality in diabetic foot infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021;100(1):115323.
- (80) Chaudhary N, Huda F, Roshan R, Basu S, Rajput D, Singh SK. Lower Limb Amputation Rates in Patients With Diabetes and an Infected Foot Ulcer: A Prospective Observational Study. *Wound Management & Prevention*. 2021;67(7):22-30.
- (81) Amadou C, Carlier A, Amouyal C, Bourron O, Aubert C, Couture T, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes & Metabolism*. 2020;46(3):230-5.
- (82) Treece K, Macfarlane R, Pound N, Game F, Jeffcoate W. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabetic medicine*. 2004;21(9):987-91.
- (83) Chipchase S, Treece K, Pound N, Game F, Jeffcoate W. Heel ulcers don't heal in diabetes. Or do they? *Diabetic medicine*. 2005;22(9):1258-62.
- (84) Ince P, Kendrick D, Game F, Jeffcoate W. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2007;24(9):977-81.
- (85) Martínez-De Jesús FR. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *The international journal of lower extremity wounds*. 2010;9(2):74-83.
- (86) Huang Y, Xie T, Cao Y, Wu M, Yu L, Lu S, et al. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint Elia Wound score systems. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(3):379-85.
- (87) Carro GV, Saurral R, Carlucci E, Gette F, Llanos MdlÁ, Amato PS. A comparison between diabetic foot classifications Wlfl, Saint Elia, and Texas: description of wounds and clinical outcomes. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2022;21(2):120-30.
- (88) NIȚĂ G, GHERASIM A, NIȚĂ O, POPA AD, ARHIRE LI, MIHALACHE L, et al. Factors influencing length of hospital stay in patients with diabetic foot ulcers. *Romanian Journal of medical Practice*. 2021;16(2):77.
- (89) Leese G, Schofield C, McMurray B, Libby G, Golden J, MacAlpine R, et al. Scottish foot ulcer risk score predicts foot ulcer healing in a regional specialist foot clinic. *Diabetes care*. 2007;30(8):2064-9.
- (90) Tardivo JP, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Pinhal MAS. Development of the tardivo algorithm to predict amputation risk of diabetic foot. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135707.
- (91) Pertama D, Suryadhi N, Yeasa I. Validitas skor tardivo untuk memprediksi terjadinya amputasi pada kaki diabetes di Rsup Sanglash. *Medicina*. 2018;49(1):33-7.



- (92) Van Acker K, De Block C, Abrams P, Bouten A, De Leeuw I, Droste J, et al. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome. *Wounds*. 2002;14:16-25.
- (93) Fife CE, Horn SD, Smout RJ, Barrett RS, Thomson B. A predictive model for diabetic foot ulcer outcome: the wound healing index. *Advances in Wound Care*. 2016;5(7):279-87.



Guía del IWGDF sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección del pie en personas con diabetes IWGDF/IDSA 2023



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la
prevención y el tratamiento de las enfermedades
del pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Éric Senneville¹, Zaina Albalawi², Suzanne A. van Asten³, Zulfiqarali G. Abbas⁴, Geneve Allison⁵, Javier Aragón-Sánchez⁶, John M. Embil⁷, Lawrence A. Lavery⁸, Majdi Alhasan⁹, Orhan Oz¹⁰, Ilker Uçkay¹¹, Vilma Urbančič-Rovan¹², Zhang-Rong Xu¹³, Edgar J.G. Peters¹⁴, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

INSTITUCIONES

¹ Department of Infectious Diseases, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France

² Department of Medicine, Division of Endocrinology, Memorial University, Canada

³ Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

⁴ Abbas Medical Centre, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania

⁵ Tufts Medical Center, Department of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

⁶ La Paloma Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁷ Alberta Public Laboratories, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canada

⁸ Department of Plastic Surgery, Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

⁹ Department of Medicine, Prisma Health-Midlands, Columbia, South Carolina, USA

¹⁰ UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

¹¹ Balgrist University Hospital, Zurich, Switzerland

¹² Faculty of Medicine, University Medical Centre, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

¹³ Diabetes Centre, The 306th Hospital of PLA, Beijing, China

¹⁴ Department of Internal Medicine, Infection and Immunity Institute, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands





RESUMEN

El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) publica desde 1999 recomendaciones basadas en la evidencia científica existente el tratamiento y la prevención de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes.

La presente guía es una actualización de la guía IWGDF de 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del pie en personas con diabetes mellitus.

Para la elaboración de esta guía se utilizó la metodología “GRADE” (de las iniciales en inglés de: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Se estructuró en torno a la identificación de preguntas clínicamente relevantes en el formato P(A)ICO, la determinación de resultados importantes para el paciente, la revisión sistemática de la evidencia, la evaluación de la certeza sobre la evidencia y, por último, la transformación de la evidencia en recomendación. Esta guía fue desarrollada para profesionales de la salud involucrados en los cuidados del pie relacionados con la diabetes con el propósito de informar sobre la importancia de los resultados de la atención clínica del paciente. Para desarrollar esta guía se actualizaron dos revisiones sistemáticas de 2019, y se identificaron un total de 149 estudios (62 nuevos) que cumplieran los criterios de inclusión a partir de la búsqueda actualizada por lo que se incorporaron a esta guía. Las recomendaciones actualizadas se derivan de estas revisiones sistemáticas, y las declaraciones de mejores prácticas se hicieron cuando no había evidencia disponible.

La evidencia se valoró analizando los beneficios y perjuicios para llegar a una recomendación. La certeza de la evidencia se modificó en esta actualización en algunas recomendaciones con una aplicación más selectiva de la metodología GRADE, centrada en los resultados importantes para el paciente. Esto se desarrolla en el apartado de justificación de esta actualización. También se agrega una nota donde la nueva evidencia identificada no alteró la fuerza o la certeza de la evidencia para las recomendaciones anteriores.

Las recomendaciones que aquí se presentan siguen envolviendo diversos aspectos del diagnóstico de la infección de tejidos blandos y la infección ósea, incluyendo la clasificación del diagnóstico de la infección y su gravedad. También se ofrece orientación sobre cómo recoger muestras microbiológicas y cómo procesarlas para identificar los patógenos responsables. Por último, presentamos: el enfoque del tratamiento de las infecciones del pie en personas con diabetes, incluida la selección de la terapia antimicrobiana empírica y definitiva adecuada, tanto para las infecciones de tejidos blandos y óseas; así como cuándo y de qué manera abordar el tratamiento quirúrgico; y, qué tratamientos complementarios pueden afectar o no a los resultados infecciosos de los problemas del pie relacionados con la diabetes.

Creemos que seguir estas recomendaciones ayudará a los profesionales sanitarios a prestar una mejor atención a las personas con diabetes e infecciones de los pies, a prevenir el número de amputaciones de pies y extremidades, y a reducir la carga que suponen para los pacientes y la atención sanitaria las enfermedades de los pies relacionadas con la diabetes.



ABREVIATURAS

IWGDF: de las siglas en inglés del “Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético”

IDSA: de las siglas en inglés de la “Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas”

PCR: Proteína C-reactiva

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

PCT: Procalcitonina

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RM: Resonancia Magnética

TDM: Tomodensitometría

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

PET: Tomografía por emisión de positrones

HMPAO: Hexa metil propileno amina oxima

OTHB: Oxigenoterapia hiperbárica

RS: Revisión sistemática

UPD: Úlcera del pie relacionada con la diabetes

UPDI: Úlcera infectada del pie relacionada con la diabetes

DFI: por sus siglas en inglés de “infección del pie relacionada con la diabetes”

DFO: por sus siglas en inglés de “osteomielitis del pie relacionada con la diabetes”

PICO: population intervention control outcome (intervención poblacional y control de resultados)

PACO: population assessment control outcome diabetes-related (Evaluación de la población y control de resultados)



LISTA DE RECOMENDACIONES

- 1a. Diagnostique clínicamente una infección de tejidos blandos relacionada con la diabetes, basándose en la presencia de signos y síntomas locales o sistémicos de inflamación. (Recomendación GRADE: Fuerte; Calidad de la evidencia: Baja)
- 1b. Evalúe la gravedad de cualquier infección del pie relacionada con la diabetes utilizando el esquema de clasificación IWGDF/IDSA. (Fuerte; Baja)
2. Considere la hospitalización de todas las personas con diabetes y una infección grave en el pie según la clasificación IWGDF/IDSA, o una infección moderada que esté asociada a comorbilidades relevantes clave. (Condicional; Baja)
3. Evalúe los biomarcadores inflamatorios en suero, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular o la procalcitonina, en una persona con diabetes y una posible úlcera infectada en el pie cuando existan dudas en el examen clínico o no sea interpretable. (Declaración de buenas prácticas)
4. Para diagnosticar la infección de los tejidos blandos del pie relacionada con la diabetes, sugerimos no utilizar la temperatura del pie (independientemente de cómo se mida) ni el análisis microbiano cuantitativo. (Condicional; Bajo)
5. En una persona con sospecha de infección de tejidos blandos del pie relacionada con la diabetes, considere la posibilidad de tomar una muestra para cultivo a fin de determinar los microorganismos causantes, preferiblemente mediante la recogida aséptica de una muestra de tejido (por legrado o biopsia) de la herida. (Condicional; Moderado)
6. Utilice técnicas microbiológicas convencionales, en lugar de moleculares, para la identificación de primera línea de patógenos a partir de muestras de tejido blando o hueso en un paciente con una infección del pie relacionada con la diabetes. (Fuerte; Moderado)
7. En una persona con diabetes, considere el uso de una combinación de la prueba de sonda a hueso (Probe-to-Bone), radiografías simples y velocidad de sedimentación globular, o proteína C reactiva, o procalcitonina como estudios iniciales para diagnosticar osteomielitis del pie. (Condicional; Baja)
8. Realice una resonancia magnética cuando el diagnóstico de osteomielitis del pie relacionada con la diabetes siga siendo dudoso a pesar de los hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio. (Fuerte; Moderado)
9. Considere el uso de la tomografía por emisión de positrones, la gammagrafía leucocitaria o la tomografía computarizada por emisión de fotón único como alternativa a la resonancia magnética para el diagnóstico de la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes. (Condicional; Baja)
10. En una persona con diabetes en la que exista sospecha de osteomielitis del pie (antes o después del tratamiento), considerar la obtención de muestras óseas (en lugar de tejido blando) para cultivo, ya sea intraoperatoria o mediante abordaje percutáneo. (Condicional; Moderado)
11. No tratar las úlceras del pie clínicamente no infectadas con antibioterapia sistémica o local cuando el objetivo sea reducir el riesgo de nueva infección o favorecer la cicatrización de la úlcera. (Declaración de buenas prácticas)



- 12 a. Utilice cualquiera de los regímenes de antibióticos sistémicos que han demostrado ser eficaces en ensayos controlados aleatorios publicados a la dosis estándar (habitual) para tratar a una persona con diabetes y una infección de tejidos blandos del pie. (Fuerte; Alto)
- 12 b. Administre terapia antibiótica a un paciente con una infección de pie diabético que afecte piel o tejidos blandos durante 1 ó 2 semanas. (Fuerte; Alto)
- 12 b. Considere la posibilidad de continuar el tratamiento, quizás hasta 3 o 4 semanas, si la infección está mejorando pero es extensa y se está resolviendo más lentamente de lo esperado o si el paciente tiene una arteriopatía periférica grave. (Condicional, Bajo)
- 12 b. Si la presencia de infección no se ha resuelto tras 4 semanas de tratamiento aparentemente adecuado, reevalúe al paciente y reconsidere la necesidad de realizar más estudios diagnósticos o tratamientos alternativos. (Fuerte; Bajo)
- 13. Seleccione un agente antibiótico para tratar una infección del pie relacionada con la diabetes basándose en: el patógeno o patógenos causantes probables o demostrados y su sensibilidad a los antibióticos; la gravedad clínica de la infección; las pruebas publicadas de la eficacia del agente para las infecciones del pie relacionadas con la diabetes; el riesgo de efectos adversos, incluidos los daños colaterales a la flora saprófita; la probabilidad de interacciones farmacológicas; la disponibilidad del agente y los costes. (Declaración de buenas prácticas)
- 14. Cubrir terapéuticamente únicamente a los patógenos grampositivos aerobios (*Streptococcus* *beta*hemolíticos y *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a la meticilina, si está indicado) en las personas con una infección leve del pie relacionada con la diabetes, que no hayan recibido tratamiento antibiótico recientemente y que residan en una región de clima templado. (Declaración de buenas prácticas)
- 15. No guíe empíricamente el tratamiento antibiótico contra la *Pseudomonas aeruginosa* en casos de infección del pie relacionada con la diabetes en regiones de climas templados. No obstante, se acepta utilizar el tratamiento empírico frente a *P. aeruginosa* si se ha aislado en cultivos de la zona afectada en las últimas semanas, en una persona con infección moderada o grave que resida en climas tropicales/subtropicales. (Declaración de buenas prácticas)
- 16. Considere una duración de hasta 3 semanas de tratamiento antibiótico tras una amputación menor debido a una osteomielitis del pie relacionada con la diabetes y cultivo positivo del margen óseo y 6 semanas para la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes sin resección ósea ni amputación. (Condicional; Baja)
- 17. Diagnostique la remisión de una osteomielitis en el pie relacionada con la diabetes después de un período mínimo de seguimiento de 6 meses tras el final de la terapia con antibióticos. Declaración de Mejores Prácticas.
- 18. Considere realizar una valoración quirúrgica urgente en casos de infección grave o infección moderada del pie relacionada con la diabetes y complicada por gangrena extensa, infección necrosante, signos que sugieran absceso profundo (por debajo de la fascia), síndrome compartimental o isquemia grave de las extremidades inferiores. (Declaración de buenas prácticas)



19. Considere la posibilidad de realizar una intervención quirúrgica precoz (en 24-48 horas) combinada con antibióticos en caso de infecciones moderadas y graves del pie relacionadas con la diabetes para eliminar el tejido infectado y necrótico. (Condicional; Baja)
20. En personas con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena del pie con infección que afecte a cualquier parte del pie, solicitar consulta urgente con un especialista quirúrgico, así como un especialista en cirugía vascular, para determinar las indicaciones y los plazos de un procedimiento de drenaje y/o un procedimiento de revascularización. (Declaración de buenas prácticas)
21. Considere la posibilidad de realizar una resección quirúrgica del hueso infectado combinada con antibióticos sistémicos en una persona con osteomielitis del pie relacionada con la diabetes. (Condicional; Bajo)
22. Considere el tratamiento antibiótico sin cirugía en caso de (i) osteomielitis del antepié sin necesidad inmediata de incisión y drenaje para controlar la infección, y (ii) sin arteriopatía periférica, y (iii) sin hueso expuesto. (Condicional; Baja)
23. Sugerimos no utilizar los siguientes tratamientos para tratar las infecciones del pie relacionadas con la diabetes: (a) tratamiento co-adyuvante con factor estimulante de colonias de granulocitos o (b) antisépticos tópicos, preparados de plata, miel, terapia con bacteriófagos o terapia de presión negativa (con o sin instilación). (Condicional; Baja)
24. Sugerimos no utilizar antibióticos tópicos (esponja, crema y cemento) en combinación con antibióticos sistémicos para el tratamiento de infecciones de tejidos blandos u osteomielitis del pie en pacientes con diabetes. (Condicional; Baja)
25. Sugerimos no utilizar la oxigenoterapia hiperbárica ni la oxigenoterapia tópica como tratamiento co-adyuvante con la única indicación de tratar una infección del pie relacionada con la diabetes. (Condicional; Baja)



INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes sigue aumentando en todo el mundo de manera que la Fundación Internacional de la Diabetes ha calculado que 537 millones de adultos de entre 20 y 79 años de todo el mundo vivían con diabetes en 2021¹. Esta situación conlleva un aumento de la incidencia de complicaciones en los pies, incluidas las infecciones.¹ Las infecciones del pie relacionadas con la diabetes (DFI) se asocian a una morbilidad considerable, que requiere frecuentes visitas al profesional sanitario, cuidados diarios de las heridas, tratamiento antimicrobiano, intervenciones quirúrgicas y elevados costes sanitarios². Las DFI siguen siendo las complicaciones más frecuentes relacionadas con la diabetes que requieren hospitalización y los acontecimientos precipitantes más comunes que conducen a la amputación de las extremidades inferiores.^{3,4} Los marcadores analizados sobre pacientes que presentan una úlcera del pie relacionada con la diabetes (UPD) infectada no son óptimos: en un estudio prospectivo a gran escala, al cabo de 1 año, la úlcera sólo se había curado en el 46% de los casos (y reapareció posteriormente en el 10% de ellos), mientras que el 15% había fallecido y el 17% precisó una amputación de la extremidad inferior.⁵

El tratamiento de las DFI requiere prestar especial atención al diagnóstico adecuado de la enfermedad, la obtención de muestras apropiadas para cultivo, la selección cuidadosa del tratamiento antimicrobiano, la determinación rápida de cuándo se requieren intervenciones quirúrgicas y la prestación de los cuidados adicionales necesarios a la herida y al paciente en general. Un enfoque sistemático y basado en la evidencia para tratar las DFI probablemente mejore los resultados, en concreto la resolución de casos difíciles de infección, y ayude a evitar complicaciones, como infecciones potencialmente mortales y pérdida de extremidades. La mejor forma de aplicarlo es a través de equipos interdisciplinarios, que deben incluir entre sus miembros, siempre que sea posible, a un especialista en enfermedades infecciosas o en microbiología clínica/médica.⁶ Este equipo también debe intentar garantizar un cuidado local óptimo de las heridas (por ejemplo, limpieza y desbridamiento), descarga de presión, evaluación vascular periférica (con revascularización si es necesario) y control metabólico (especialmente glucémico). Para estos aspectos, se remite al lector a los demás capítulos de la guía del IWGDF sobre el tratamiento de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes en este número especial.⁷⁻⁹ Si estos aspectos no se abordan adecuadamente, y la atención se centra únicamente en la infección, aumentan considerablemente las posibilidades de fracaso del tratamiento.

Existen varias directrices para ayudar a los clínicos en el manejo de las DFI. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) elaboró una directriz en 2004, que se actualizó en 2012.^{10,11} Un panel de expertos convocado por el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) ha publicado cuatrienalmente desde 2004 documentos de directrices ampliamente utilizados.¹² La presente edición de 2023 de las directrices del IWGDF sobre el tratamiento de la infección del pie relacionada con la diabetes actualiza el contenido de la edición de 2019 sobre el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones del pie relacionadas con la diabetes y forma parte de las directrices mencionadas.¹³ El IWGDF y la IDSA han acordado ahora proporcionar una directriz intersociedades combinada sobre el diagnóstico y el tratamiento de las DFI; Como resultado, el panel de expertos que participó en la creación del nuevo documento de directrices incluyó por primera vez a miembros tanto del IWGDF como de la IDSA trabajando en un único documento.



ANTECEDENTES

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos del pie en una persona con diabetes suelen producirse tras una rotura de la envoltura protectora de la piel. La rotura más frecuente es la DFU, que suele afectar al menos a la epidermis y parte de la dermis. Esta complicación es más habitual en personas con neuropatía periférica y, con frecuencia, en personas con arteriopatía periférica.¹⁴ La infección se produce tras la colonización de la herida por una flora microbiológica compleja. La colonización de la herida por bacterias es un fenómeno constante, definido por la presencia de bacterias en la superficie de la herida, pero sin evidencia de invasión de los tejidos del huésped. La infección de la herida es un estado patológico causado por la invasión y multiplicación de microorganismos en los tejidos del huésped que inducen una respuesta inflamatoria, generalmente seguida de daño tisular. Dado que todas las heridas están colonizadas (a menudo con microorganismos potencialmente patógenos), la infección de heridas no puede definirse utilizando únicamente los resultados de los cultivos de heridas. En su lugar, las DFI se diagnostican clínicamente, basándose en la presencia de manifestaciones de un proceso inflamatorio que afecte a una herida del pie situada por debajo de los maléolos. Sin embargo, en personas con complicaciones del pie relacionadas con la diabetes, los signos y síntomas de inflamación pueden estar enmascarados por la presencia de neuropatía periférica, arteriopatía periférica o disfunción inmunitaria. Un paciente con complicaciones relacionadas con la diabetes puede tener que someterse a una amputación de la extremidad inferior para controlar la infección, o desarrollar un fallo multiorgánico, sin signos clínicos locales que definan una DFI, aunque esto es muy infrecuente. Aunque rara vez es la causa principal de las úlceras del pie, la presencia de EAP aumenta el riesgo de que una úlcera se infecte¹⁵⁻¹⁸ y afecta negativamente al resultado de la infección.^{15,19,20} Dado que la combinación de infección con EAP se asocia a un riesgo notablemente mayor de mala cicatrización y amputación, los profesionales sanitarios deben evaluar el estado de perfusión de la herida y la posible necesidad de un procedimiento de revascularización lo antes posible en todos los pacientes con una DFI.⁷

Entre los factores que predisponen a la infección del pie se incluyen: tener una herida profunda, de larga duración, recurrente o de etiología traumática; también la presencia de alteraciones inmunológicas relacionadas con la diabetes, en particular disfunción de neutrófilos; o, tener insuficiencia renal crónica concomitante.^{17,19-24} Aunque sólo se ha examinado en unos pocos estudios, los antecedentes de hiperglucemia crónica pueden predisponer a las DFI, y la presencia de hiperglucemia en el momento de la presentación puede sugerir una infección destructiva (necrosante) o que progrese rápidamente.^{25,26}

Aunque la mayoría de las DFI son relativamente superficiales en el momento de su presentación, los microorganismos pueden propagarse de forma contigua a los tejidos subcutáneos, incluida la fascia, los tendones, los músculos, las articulaciones y los huesos. La anatomía del pie, que está dividido en varios compartimentos separados pero intercomunicados, favorece la propagación proximal de la infección.²⁷ La respuesta inflamatoria inducida por la infección puede hacer que la presión compartimental supere la presión capilar, lo que provoca una necrosis tisular isquémica en el compartimento afectado y, por tanto, una infección progresiva.^{28,29}

Los tendones dentro de los compartimentos facilitan la propagación proximal de la infección, que suele desplazarse de las zonas de mayor presión a las de menor presión. Los factores de virulencia bacteriana también pueden desempeñar un papel en estas infecciones complejas.^{30,31} Los síntomas sistémicos (por ejemplo, febrícula o escalofríos), la leucocitosis marcada o las alteraciones metabólicas importantes son infrecuentes en los pacientes con una DFI, pero su presencia denota una infección más grave que en



ocasiones puede poner en peligro las extremidades (o incluso la vida).^{4,32,33} Si no se diagnostican rápidamente y se tratan adecuadamente, las DFI tienden a progresar, a veces con rapidez.³⁴ Así pues, un especialista médico (o un equipo) con experiencia en enfermedades infecciosas debe evaluar a un paciente con una DFI grave en un plazo de 24 horas.³⁵ Las acumulaciones de secreciones purulentas, especialmente si están bajo presión o asociadas a necrosis, requieren una rápida descompresión quirúrgica y drenaje (normalmente en 24 horas). Aunque suele tratarse de una infección de los tejidos blandos que requiere tratamiento antimicrobiano e intervención quirúrgica urgentes, puede que sea necesaria la resección ósea y/o articular (preferiblemente mediante un enfoque conservador, con resección limitada y evitando la amputación, si es posible) para tratar con éxito la osteomielitis.

El objetivo de este documento es ofrecer una visión general exhaustiva y basada en la evidencia de las directrices para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones del pie en personas con diabetes. Se pretende que sean de utilidad práctica para los clínicos involucrados, basándose en todas las pruebas científicas disponibles.

METODOLOGÍA

Para elaborar esta guía se utilizó el marco GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).³⁶ Se estructura en torno a la identificación de preguntas clínicas clave en el formato PACO (población, evaluación, comparación, resultados) y PICO (paciente/población, intervención, comparación, resultados), la determinación de resultados importantes para el paciente, la presentación de las pruebas, la evaluación de la certeza de las pruebas y, por último, la transformación de las pruebas en recomendaciones.

El comité editorial del IWGDF designó un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos independientes (los autores de esta guía) para actualizar las directrices de 2019 publicadas anteriormente. Además, tres miembros fueron delegados por la IDSA para formar parte del comité.

Las preguntas clínicas clave se desarrollaron revisando los PICO de la guía de 2019 y filtrando cada componente para reflejar la relevancia clínica. La guía está dirigida a clínicos y otros profesionales sanitarios implicados en el diagnóstico y manejo de las DFI. Se generaron resultados importantes para los pacientes y luego se clasificaron en función de su importancia para la toma de decisiones. También se utilizaron como guía de referencia los resultados definidos por Jeffcoate et al.³⁷ Todos los miembros votaron los resultados, y se incluyeron aquellos identificados por consenso como "de importancia crítica". El consejo editorial revisó y aprobó el conjunto final de P(A)ICO mediante un proceso de consulta con expertos externos de diversas regiones geográficas y de la IDSA.

A continuación, los miembros del comité revisaron sistemáticamente la bibliografía para abordar el conjunto de P(A)ICO preespecificadas. Las dos revisiones sistemáticas actualizadas del IWGDF que respaldan esta guía se han completado de acuerdo con las directrices de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA), que se publicarán por separado.³⁸ Los protocolos actualizados están disponibles en PROSPERO (CRD42022324795, CRD42022324812).³⁹

Tras sopesar cuidadosamente el resumen de juicios, los mismos equipos de dos miembros del grupo de trabajo determinaron la dirección, la fuerza y la redacción de la(s) recomendación(es) para la pregunta clínica específica. Las recomendaciones pretendían ser claras, específicas e inequívocas sobre qué se recomendaba, para qué personas y en qué circunstancias.



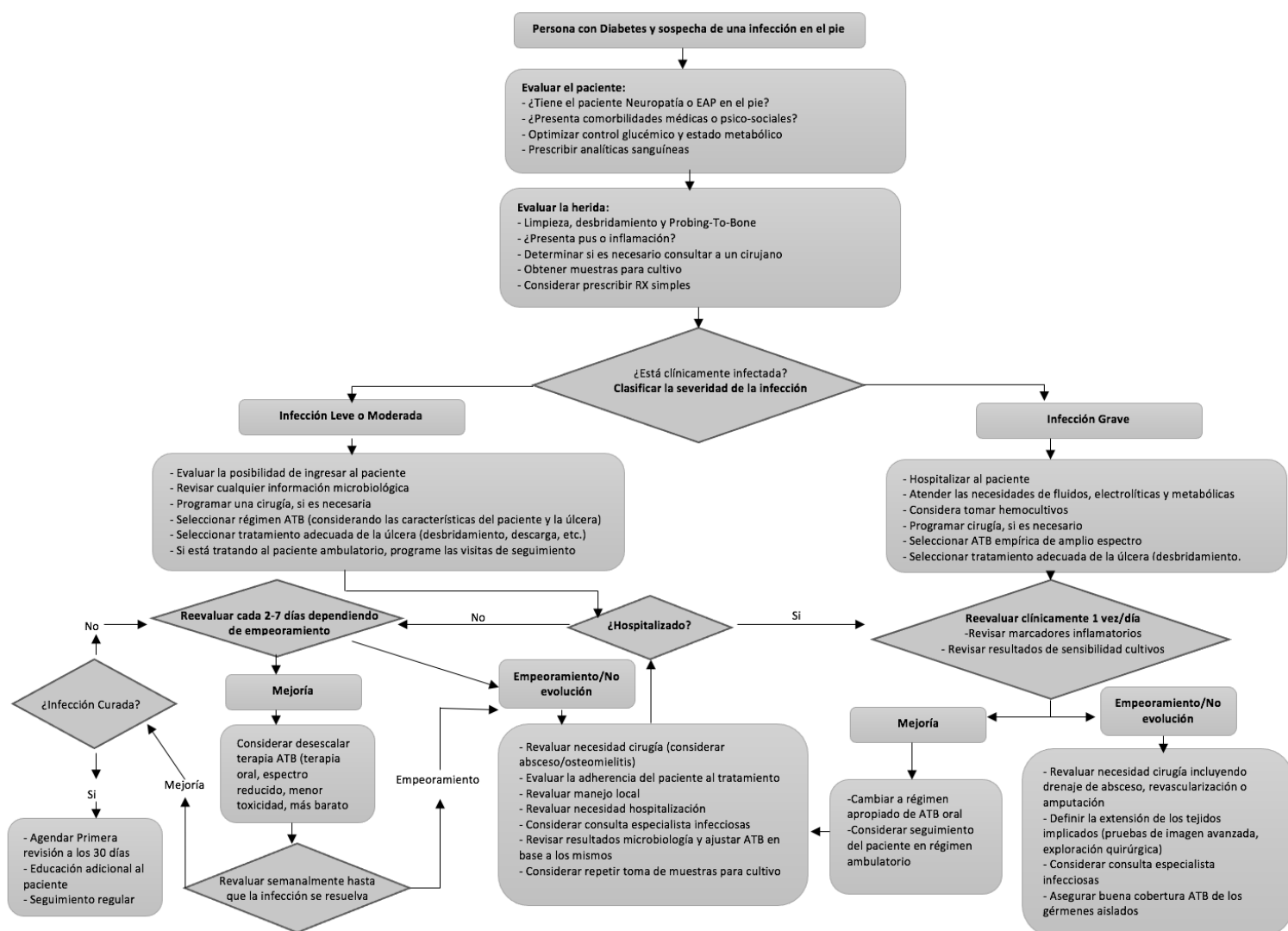
Las recomendaciones se calificaron como "a favor" o "en contra" de la intervención concreta o "de la intervención o de la comparación", y la fuerza de cada recomendación se calificó como "fuerte" o "condicional". La certeza de la evidencia, calificada como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja" en función del resultado o resultados críticos revisados para la pregunta de acuerdo con GRADE, como se ha explicado anteriormente, se añadió a la fuerza de la recomendación.



RECOMENDACIONES

Véase en la Figura 1 una visión general sintetizadora del diagnóstico y el tratamiento generales de los pacientes con infecciones del pie relacionadas con la diabetes, incluida la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes.

Figura 1: Abordaje general del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con infecciones del pie relacionadas con la diabetes (de Lipsky et al.)13



Observación: realizar pruebas no invasivas a pie de cama para detectar la enfermedad arterial periférica



DIAGNÓSTICO

Pregunta Clínica: ¿Puede el sistema de clasificación del Grupo Internacional de Trabajo del Pie Diabético/Sociedad de Americana de Enfermedades Infecciosas (IWGDF/IDSA) predecir el resultado de una infección del pie relacionada con la diabetes?

Recomendación 1:

- Diagnosticar clínicamente una infección de tejidos blandos relacionada con la diabetes, basándose en la presencia de signos y síntomas locales o sistémicos de inflamación. Fuerte/Bajo
- Evalúe la gravedad de cualquier infección del pie relacionada con la diabetes utilizando el esquema de clasificación IWGDF/IDSA. (Fuerte; Baja)

Justificación: El profesional clínico que atiende a un paciente con diabetes y una úlcera en el pie debe evaluar siempre la presencia de una infección y, si está presente, clasificar la gravedad de la infección.^{43,44} Los expertos han propuesto numerosos esquemas de clasificación para las UPD, muchos de los cuales sólo incluyen la presencia o ausencia de "infección".⁹ Estudios prospectivos y retrospectivos anteriores han validado total o parcialmente la clasificación IWGDF/IDSA DFI como parte de un sistema de clasificación del pie relacionado con la diabetes (PEDIS) más amplio (véase la Tabla 1).^{15,16} Otras clasificaciones para la infección grave, como la National Early Warning Score (NEWS)^{45,46} o la quick sequential organ failure assessment (qSOFA)⁴⁷, se desarrollaron para la identificación o predicción de resultados en pacientes con sepsis. Sin embargo, no hay datos que apoyen el cambio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que forma parte de la clasificación IWGDF/IDSA a cualquier otra clasificación para las DFI. Dos clasificaciones comúnmente utilizadas para las UPD, Herida, Isquemia e Infección del pie (WIfI), y Sitio, Isquemia, Neuropatía, Infección bacteriana y Profundidad (SINBAD), que utilizan la clasificación IWGDF/IDSA para el componente de infección, han sido validadas con datos de los pacientes.^{48,49}

Es importante destacar que, en la presente guía, definimos un DFI basándonos en la presencia evidente de (a) inflamación de cualquier parte del pie, no sólo de una úlcera, o (b) hallazgos de SIRS. Debido a las importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la osteomielitis, la separamos indicando la presencia de infección ósea con "(O)" después del número de grado (3 ó 4) (véase la Tabla 1). No utilizamos el término osteítis, que sería una infección del hueso cortical únicamente, sin afectación de la médula. Aunque los patógenos entran en el hueso por diseminación contigua desde una úlcera a la cortical y no por diseminación hematológica a la médula, es difícil distinguir clínicamente la infección del hueso cortical de la infección del hueso medular, por imagen o por histología. Además, pensamos que las dos entidades no requieren intervenciones terapéuticas distintas. Por lo tanto, decidimos utilizar el término osteomielitis para ambas entidades patológicas.

En nuestra revisión sistemática sobre el diagnóstico de la infección del pie en personas con diabetes⁵⁰, se identificaron nuevos estudios con un alto riesgo de sesgo al examinar los resultados de interés.⁵¹⁻⁵⁵ Las principales cuestiones abordadas se referían a si debería modificarse la clasificación actual de la IDSA/IWGDF combinando las categorías moderada y grave y considerando categorías de riesgo según infecciones de partes blandas u osteomielitis. La insuficiente calidad de las evidencias nos llevó a no considerar ninguno de los marcadores analíticos de riesgo para la fascitis necrotizante o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como herramientas fiables para predecir la amputación de las extremidades inferiores, la mortalidad u otros resultados clínicos.^{53,54}



En ausencia de estudios de validación adicionales, y con una certeza moderada atribuida al riesgo de sesgo, optamos por no alterar la clasificación IDSA/IWGDF, como se muestra en la Tabla 1

Definir la infección del pie en personas con diabetes es de suma importancia, dadas las posibles consecuencias negativas de omitir este diagnóstico. Además, distinguir las heridas infectadas de las no infectadas puede ayudar a evitar el uso innecesario de antibióticos en ausencia de infección. Aunque se basa en evidencias de baja calidad, pero dado el gran impacto que el uso de la clasificación IWGDF/IDSA puede tener en el resultado y el uso de antibióticos en personas con DFI, realizamos una recomendación firme.

Tabla 1: Sistema de clasificación para definir la presencia y la gravedad de una infección del pie en una persona con diabetes (a).

Clasificación clínica de las infecciones, definiciones	Clasificación IWGDF/IDSA
Ausencia de síntomas o signos sistémicos o locales de infección	1 / No infectado
Infectado: Al menos dos de estos elementos están presentes: - Hinchazón o induración local - Eritema > 0,5 pero < 2 cm^b alrededor de la herida - Sensibilidad o dolor local - Aumento local del calor - Secreción purulenta Y, ninguna otra causa de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, traumatismo, gota, neuroartropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venosa).	2 / Leve
Infección sin manifestaciones sistémicas y con implicación: - eritema que se extiende ≥ 2 cm^b desde el margen de la herida, y/o - tejidos más profundos que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo, tendones, músculos, articulaciones y huesos)	3 / Moderado Añade "(O)" infección ósea (osteomielitis)
Cualquier infección del pie con infección sistémica asociada Manifestaciones (del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SRIS]), que se manifiestan por ≥ 2 de los siguientes: - temperatura, > 38°C o < 36°C - frecuencia cardíaca, > 90 latidos/min - frecuencia respiratoria, >20 respiraciones/min, o PaCO₂ < 4,3 kPa (32 mmHg) - recuento de glóbulos blancos >12.000/mm³, o < 4G/L, o > 10% de formas inmaduras (en banda)	4 / Grave Añade "(O)" infección ósea (osteomielitis)

Nota: La presencia de isquemia del pie clínicamente significativa dificulta considerablemente tanto el diagnóstico como el tratamiento de la infección.

^a una infección se refiere a cualquier parte del pie, no sólo a una herida o una úlcera.

^b en cualquier dirección, desde el borde de la herida.

^c si se demuestra osteomielitis en ausencia de ≥ 2 signos/síntomas de inflamación local o sistémica, clasificar el pie como grado 3(O) (si <2 criterios SIRS) o grado 4(O) si ≥ 2 criterios SIRS) (ver texto).



Recomendación 2: Considere la hospitalización de todas las personas con diabetes e infección del pie que presenten una infección grave del pie según la clasificación IWGDF/IDSA, o una infección moderada asociada a comorbilidades clave relevantes. (Condicional; Baja)

Fundamento: En cuanto a la decisión de hospitalizar a un paciente con una DFI, el sistema de clasificación de infecciones del IWGDF/IDSA facilita la estratificación del riesgo para fundamentar esta decisión.⁴ La hospitalización es un recurso caro y limitado y puede someter al paciente a molestias importantes y a riesgos nosocomiales potenciales. Sin embargo, aunque muchos pacientes con una DFI no necesitan ser hospitalizados, algunos sí que deberían estarlo. Debe considerarse la posibilidad de hospitalizar a todas las personas con una infección grave del pie para garantizar un tratamiento oportuno y eficaz, así como a aquellas con una infección moderada asociada a comorbilidades clave relevantes, en particular, la EAP (véanse los detalles en la Tabla 2). Esto se debe al mayor riesgo de malos resultados en estos casos, especialmente amputación o muerte.^{4,17-19} Cabe destacar que la presencia de osteomielitis no requiere necesariamente hospitalización, ya que muchos de estos pacientes están clínicamente estables y pueden tratarse con antibióticos orales.

La hospitalización puede ser preferible (al menos inicialmente) en aquellos pacientes que requieran terapia antibiótica intravenosa, tengan una infección de tejidos blandos asociada importante, precisen pruebas diagnósticas especiales o necesiten tratamiento quirúrgico urgente. Afortunadamente, casi todos los pacientes con una infección leve, y muchos con una infección moderada pero sin ninguna comorbilidad relevante clave, pueden ser tratados en un entorno ambulatorio. La disponibilidad de programas de antibióticos parenterales a domicilio en algunos países es otro factor dependiente del lugar que influye en la necesidad de hospitalización.

La mayoría de los estudios publicados sobre DFI han incluido a pacientes hospitalizados, pero en las dos últimas décadas varios estudios han informado de buenos resultados con el tratamiento ambulatorio.⁵²⁻⁵⁴ Por lo tanto, es de suma importancia evaluar correctamente la gravedad de la infección, ya que el tratamiento de los pacientes difiere significativamente de los tratamientos antibióticos orales a las combinaciones complejas de cirugía y regímenes antibióticos parenterales de amplio espectro. Dado que la certeza de las evidencias es baja, hay inconsistencia entre los estudios, las diferencias en las características de los pacientes, así como las políticas de asistencia sanitaria entre los países, influirán en la decisión de hospitalizar a los pacientes, hicimos una recomendación condicional.



Tabla 2: Características que sugieren una infección del pie más grave relacionada con la diabetes e indicaciones potenciales de hospitalización. 4,17-19

A. Hallazgos que sugieren una infección del pie más grave relacionada con la diabetes	
<i>Específico para heridas</i>	
Herida	Penetra a tejidos subcutáneos (por ejemplo, fascia, tendón, músculo, articulación o hueso)
Celulitis	Extensa (>2 cm), distante de la ulceración o rápidamente progresiva (incluida la linfangitis)
Signos y síntomas locales	Inflamación o induración grave, crepitación, bullas, decoloración, necrosis o gangrena, equimosis o petequias, anestesia o dolor localizado de nueva aparición
General	
Presentación	Inicio/empeoramiento agudo o rápidamente progresivo
Sistémico	Fiebre, escalofríos, hipotensión, confusión y pérdida de volumen.
Pruebas de laboratorio	Leucocitosis, proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular muy elevadas, hiperglucemia grave o que empeora, acidosis, azotaemia y electrolitos nuevos o que empeoran.
Complicaciones	Presencia de un cuerpo extraño (implantado accidental o quirúrgicamente), herida punzante, absceso profundo, insuficiencia arterial o venosa, linfedema, enfermedad o tratamiento inmunosupresor, insuficiencia renal aguda
Tratamiento fallido	Mala evolución pese al tratamiento con antibióticos aparentemente apropiados y terapias de apoyo
B. Factores a considerar para la hospitalización del paciente	
Infección grave (véanse los hallazgos que sugieren una infección del pie más grave relacionada con la diabetes arriba)	
Inestabilidad metabólica o hemodinámica	
Terapia intravenosa necesaria (y no disponible/apropiada como paciente ambulatorio)	
Pruebas diagnósticas necesarias que no están disponibles en régimen ambulatorio	
Presencia de isquemia grave en el pie	
Se requieren procedimientos quirúrgicos (además de los menores)	
Fracaso del tratamiento ambulatorio	
Necesidad de cambios de apósito más complejos de los que el paciente/cuidadores pueden realizar	
Necesidad de una observación cuidadosa y continua	

Recomendación 3: Evalúe los biomarcadores inflamatorios en suero, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular o la procalcitonina, en una persona con diabetes y una posible úlcera infectada en el pie cuando existan dudas en el examen clínico o no sea interpretable. (Declaración de buenas prácticas)

Fundamento: Las pruebas séricas de biomarcadores inflamatorios como el recuento de glóbulos blancos (GB), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la PCR y la procalcitonina (PCT) están ampliamente disponibles, se obtienen con facilidad y la mayoría, excepto la PCT, son relativamente baratas. Unos pocos estudios investigaron otros marcadores inflamatorios por su papel en el diagnóstico o el seguimiento de las infecciones de pie diabético (IPD), pero eran pequeños y de baja calidad.¹¹ La mayoría de los estudios disponibles evaluaron el valor de estos biomarcadores inflamatorios comparándolos con los resultados de los criterios IDSA/IWGDF para la infección.^{4,55} Lamentablemente, la gravedad de la infección en los pacientes incluidos en los estudios disponibles no siempre estaba claramente definida, lo que puede explicar las diferencias entre los resultados de los distintos estudios



Además, muchos estudios no especifican si los pacientes incluidos habían recibido tratamiento antibiótico recientemente, lo que podría afectar a los resultados. Cabe destacar especialmente el nivel de glóbulos blancos (GB), ya que se utiliza como parte de los criterios IDSA/IWGDF para clasificar la infección como grave/grado 4. Los estudios disponibles ⁵⁹⁻⁶⁴ encontraron poca correlación entre el recuento de leucocitos y la gravedad de la infección, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de IPD tenían un recuento de leucocitos normal.^{63,64} En la mayoría de los estudios, los valores de VSG han sido superiores en los pacientes con un UPD infectada en comparación con un UPD no infectada.^{59,60} Los valores de VSG pueden verse afectados por diversas comorbilidades (p. ej., anemia y azotemia) y pueden no estar elevados en infecciones agudas, debido a la respuesta relativamente lenta de este biomarcador inflamatorio. Una VSG muy elevada (≥ 70 mm/h) tiene una sensibilidad, especificidad y AUC para el diagnóstico de la osteomielitis de pie diabético (OPD) del 81%, 80% y 0,84, respectivamente.⁶⁵

En comparación con la VSG, los niveles de PCR tienden a aumentar más rápidamente con la infección y a disminuir más rápidamente con la resolución de la misma. Se ha observado sistemáticamente que los valores séricos de PCR son significativamente más elevados en las úlceras de pie diabético (UPD) infectadas que en las no infectadas y en los pacientes con UPD no infectada que en los que no tienen úlcera en el pie, y que los niveles aumentan significativamente con la gravedad de la infección.^{65,66} En comparación con el recuento de glóbulos blancos y la VSG, la PCR ha demostrado una mayor exactitud diagnóstica para las UPD de grado 2 (infectadas).⁶⁶ Los estudios de los niveles séricos de PCT también han revelado que los niveles eran significativamente más elevados en las UPD infectadas que en las no infectadas, pero había poca correlación entre los valores y la gravedad de la infección.^{55-57,60,61} La alta variación de los valores de corte utilizados, dificultan la interpretación de los resultados comunicados en los estudios que han investigado estos marcadores inflamatorios. Debido a su limitada especificidad y sensibilidad, que no superan el 0,85, cuando se utilizan como únicas herramientas diagnósticas, los biomarcadores inflamatorios deberían utilizarse sobretodo cuando persiste la incertidumbre tras la evaluación clínica. Hacemos una Declaración de Buena Práctica sobre el uso de VSG, PCR, o PCT debido a los daños potenciales relacionados con el potencial sobre o infradiagnóstico de IPD, con baja certeza de evidencia basados en estudios de baja calidad, con inconsistencia en los resultados y heterogeneidad en los valores de corte.

Recomendación 4: Para diagnosticar la infección de los tejidos blandos del pie relacionada con la diabetes, sugerimos no utilizar la temperatura del pie (independientemente de cómo se mida) ni el análisis microbiano cuantitativo. (Condicional; Bajo)

Fundamento: Mientras que diversas pruebas de diagnóstico por imagen se utilizan ampliamente para diagnosticar la infección ósea (véase más adelante), existen pocos datos sobre su utilidad para las infecciones de tejidos blandos. Otras pruebas diagnósticas estudiadas para evaluar la IPD son la imagen fotográfica del pie y la termografía infrarroja. Varios estudios con estos instrumentos han examinado su valor para predecir la aparición de ulceraciones en los pies. En general, el empleo de termografía infrarroja o digital no parece proporcionar una ayuda sustancial para diagnosticar la infección o predecir el resultado clínico en pacientes con UPD atendidos en el ámbito hospitalario.⁶⁷⁻⁷⁰

Aunque es probable que las imágenes por infrarrojos no causen ningún daño, su uso se ve limitado por su escasa disponibilidad. Algunos abogan por utilizar la presencia de un elevado número de bacterias en el cultivo (normalmente definida como $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias por gramo de tejido) como base para diferenciar las UPD infectadas de las no infectadas.^{71,72}



Sin embargo, no existen datos convincentes (de estudios que utilicen métodos de cultivo convencionales o moleculares) que respalden este concepto.⁷³ En los estudios publicados que evaluaron la validez de los signos clínicos para el diagnóstico de IPD utilizando el análisis microbiano como prueba de referencia, los criterios utilizados para definir la infección variaron entre los autores, e incluso entre estudios realizados por el mismo equipo. En algunos estudios de análisis microbiano, se incluyeron pacientes que recibían antibióticos en el momento de la toma de muestras de la herida (lo que puede suprimir el crecimiento bacteriano y causar una disminución de los recuentos de organismos), mientras que otros no proporcionaron información sobre este importante factor de confusión. Cabe destacar que estos métodos de medición de lo que a veces se denomina "carga biológica de la herida" requieren mucho tiempo y son relativamente caros.

Además, ni el cultivo clásico cuantitativo ni las técnicas cuantitativas moleculares están actualmente al alcance de la mayoría de los clínicos en su atención diaria a los pacientes.

Nuestra recomendación en contra de estos métodos de diagnóstico se basa en la escasez de datos que respalden el uso de estas técnicas que consumen tiempo y recursos, que con frecuencia no están disponibles, y que pueden llevar a sobrediagnosticar (y tratar innecesariamente) la úlcera de pie diabético infectada (UPDI). La recomendación es condicional basada en la baja certeza de la evidencia.

Pregunta clínica: En una persona con diabetes e infección del pie, ¿qué prueba(s) puede(n) identificar mejor el(los) patógeno(s) causante(s), y dar lugar al uso adaptado de antibióticos?

Recomendación 5: En una persona con sospecha de infección de los tejidos blandos del pie relacionada con la diabetes, considere la posibilidad de tomar una muestra para cultivo a fin de determinar los microorganismos causantes, preferiblemente mediante recogida estéril de una muestra de tejido (mediante legrado o biopsia) de la herida. (Condicional; Moderado)

Fundamento: En la gran mayoría de los casos, la obtención de una muestra (después de la limpieza y el desbridamiento y tratando de evitar la contaminación) para el cultivo de una IPD proporciona información útil sobre el patógeno o patógenos causantes y su susceptibilidad a los antibióticos, lo que permite la selección adecuada del tratamiento antibiótico. En los casos de una IPD aguda y no grave en un paciente que no ha recibido antibioterapia recientemente y no presenta otros factores de riesgo de patógenos inusuales o resistentes a los antibióticos (por ejemplo, basados en exposiciones específicas o resultados de cultivos previos), puede ser razonable seleccionar una terapia empírica sin cultivo. En otras situaciones, a pesar de que los hisopos superficiales son más fáciles de realizar, aconsejamos recoger una muestra de tejido blando mediante hisopo superficial basándonos en dos revisiones sistemáticas ^{70,71} (con evidencia de baja calidad), un pequeño estudio prospectivo ⁷² y un estudio prospectivo bien diseñado,⁷³ que informaron de una mayor sensibilidad y especificidad de las muestras de tejido para los resultados de cultivo que los hisopos superficiales.

La recogida de una muestra de tejido puede requerir un poco más de formación y plantea un ligero riesgo de incomodidad o hemorragia, pero creemos que los beneficios superan claramente estos riesgos mínimos de daños.



Las evidencias que informan sobre qué método de recogida de muestras a utilizar están limitadas por la ausencia de un criterio estándar definitivo para definir la infección de la úlcera. La repetición de los cultivos puede ser útil en el caso de un paciente que no responda a un tratamiento aparentemente adecuado, pero puede dar lugar al aislamiento de cepas resistentes a los antibióticos que probablemente sean contaminantes y no patógenos. Una advertencia clave es que la exactitud de los resultados de los cultivos depende de la calidad de la información proporcionada entre el personal clínico y el de microbiología a lo largo de todo el proceso de toma de muestras, desde la recogida hasta el transporte, el procesamiento y la notificación. Los clínicos deben proporcionar detalles clínicos clave asociados con el paciente y la muestra, y los servicios de microbiología clínica deben proporcionar informes adecuadamente completos y claros de los organismos aislados y sus perfiles de susceptibilidad. Para las personas que se presentan en un entorno de bajos ingresos y recursos limitados sin acceso inmediato a cultivos o atención de seguimiento, la realización de un frotis con tinción de Gram de material procedente de una IPD podría ser una forma relativamente fácil y barata de visualizar la clase de los probables patógenos causantes, ayudando así a dirigir la terapia empírica.⁷⁸ La recomendación es condicional con una certeza de evidencia moderada basada en estudios clínicos de calidad variable, incluyendo un gran estudio prospectivo.

Recomendación 6: Utilizar técnicas microbiológicas convencionales, en lugar de moleculares, para la identificación de primera línea de patógenos a partir de muestras de tejido blando o hueso en un paciente con una infección del pie relacionada con la diabetes (Fuerte; Moderada).

Fundamento: Las técnicas de microbiología molecular han demostrado que la flora de la mayoría de las IPD es más diversa y abundante que la revelada por los métodos de cultivo convencionales.⁷⁹⁻⁸³ Nuestra revisión sistemática identificó 4 estudios prospectivos unicéntricos recientes que comparaban los resultados de diferentes métodos sin cultivo (microbiología molecular) con los del cultivo convencional.^{50,84-87} Estos estudios abordaron esta cuestión tanto en infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) como en osteomielitis del pie. Constataron sistemáticamente una concordancia superior a 0,70 entre la microbiología molecular y los métodos de cultivo convencionales en lo que respecta a los patógenos más relevantes desde el punto de vista clínico identificados, excepto en el caso de los anaerobios, que se identifican con mayor frecuencia mediante técnicas sin cultivo.⁸³ Los estudios también confirmaron que las técnicas sin cultivo, especialmente la secuenciación metagenómica de próxima generación (SPG), identifican más bacterias a partir de muestras de tejidos, incluidos los óseos, que los cultivos convencionales.⁸⁴⁻⁸⁷ En la actualidad, el uso de técnicas metagenómicas de secuenciación de próxima generación (mSPG) no conduce a un menor tiempo hasta la identificación del patógeno, pero esto podría cambiar con el despliegue de técnicas más novedosas. Estas técnicas podrían ayudar a elegir la terapia antibiótica empírica y reducir el riesgo de tratamiento inadecuado (es decir, no cubrir las bacterias implicadas, incluidas las multirresistentes).

Por otra parte, dado que las técnicas de microbiología molecular son actualmente incapaces de distinguir las células bacterianas muertas de las vivas, existe la preocupación de que puedan conducir al uso injustificado de antibióticos de amplio espectro.



Los estudios que abordaron la microbiología molecular para la IPB o la OPD han incluido relativamente pocos sujetos, tenían un alto riesgo de sesgo y no proporcionaron información sobre el valor de los hallazgos para la orientación sobre el tratamiento clínico. En concreto, desconocemos cuáles de los muchos géneros bacterianos identificados mediante métodos moleculares contribuyen al estado clínico de la infección o requieren un tratamiento antibiótico específico.

En general, reconocemos el papel esencial de las técnicas de microbiología molecular en la comprensión de la fisiopatología de las IPD, y que se trata de técnicas prometedoras para su aplicación en la práctica clínica en el futuro. Sin embargo, no recomendamos su uso en la práctica diaria, dado el significado poco claro de los resultados positivos, la ausencia de impacto demostrado en el tratamiento antibiótico, los altos costes y la disponibilidad limitada.

Se trata de una recomendación firme contra el uso de técnicas sin cultivo, basada en una certeza moderada de las evidencias procedentes de estudios prospectivos con alto riesgo de sesgo, los costes relativamente elevados y la falta de información sobre hasta qué punto estas técnicas influirán en el tratamiento clínico. Así pues, por ahora, los clínicos deben seguir solicitando cultivos convencionales de las muestras para determinar la identidad de los microorganismos causantes y su sensibilidad a los antibióticos.

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes y sospecha de infección ósea o articular del pie, ¿qué pruebas tienen la mejor correlación con los resultados de la biopsia ósea para diagnosticar la osteomielitis relacionada con la diabetes, incluida la osteomielitis residual/postoperatoria)?

Recomendación 7: En una persona con diabetes, considerar el uso de la combinación de probing to bone (PTB), radiografías simples y VSG, o PCR, o PCT como estudios iniciales para diagnosticar la osteomielitis del pie. (Condicional; Baja)

Fundamento: El diagnóstico de la osteomielitis en el pie de una persona con diabetes puede resultar difícil, en parte debido a la falta de una definición o criterio estándar universalmente aceptado, y en parte relacionado con los bajos niveles de concordancia entre las pruebas de diagnóstico utilizadas habitualmente.⁸⁸ La osteomielitis subyacente puede estar presente en cualquier herida del pie, especialmente aquellas que han estado presentes durante muchas semanas o que son grandes, profundas, situadas sobre una prominencia ósea, que muestran hueso visible o que van acompañadas de un dedo eritematoso e hinchado ("dedo en salchicha")⁸⁹.

El diagnóstico de la infección ósea del pie es de suma importancia, dado que su presencia aumenta enormemente el riesgo de amputaciones menores y mayores. La investigación de las heridas del pie relacionadas con la diabetes en las que se sospecha una infección ósea suele incluir una exploración física y una radiografía convencional, mientras que algunos biomarcadores sanguíneos podrían ser de interés; estas cuestiones se tratan más adelante. Un diagnóstico preciso de la OPD es esencial para iniciar la terapia adecuada y evitar el tratamiento antibiótico prolongado injustificado y la cirugía en pacientes que no padecen una OPD.



a) Test del Probe-to-bone

Entre las exploraciones clínicas del pie, la prueba PTB es la más útil, pero la técnica y la experiencia del clínico que la realiza, la localización de la úlcera y su etiología pueden afectar a la fiabilidad de la prueba.^{90,91} En una revisión sistemática de la prueba de la PTB se observó que la sensibilidad para detectar la OPD era de 0,87 y la especificidad de 0,83.⁹² En general, en el diagnóstico de la OPD, la prueba de la PTB sugiere el diagnóstico si es positiva en un paciente de alto riesgo, y ayuda a descartarlo si es negativa en un paciente de bajo riesgo. El procedimiento es fácil de aprender y llevar a cabo, ya que sólo requiere una sonda metálica roma estéril (que se introduce suavemente en la herida, y cuya prueba positiva se define por la sensación de una estructura dura y arenosa), es barato y esencialmente inocuo, pero la concordancia entre observadores es sólo moderada.⁹³ Cabe señalar que si los clínicos no son expertos en esta prueba, no deben confiar en sus resultados, ya que puede haberse realizado de forma incorrecta y dar lugar a resultados erróneos.

b) RX simple

Todo paciente con una posible infección ósea debe someterse inicialmente a una radiografía simple del pie. Interpretados por un clínico experimentado, los hallazgos característicos de la infección ósea (véase la Tabla 3) son muy sugestivos de osteomielitis, pero la osteoartropatía de Charcot y otros trastornos pueden causar hallazgos anormales similares. Dado que las radiografías simples son relativamente baratas, están ampliamente disponibles y causan un daño mínimo, las recomendamos como parte de la evaluación rutinaria de pacientes que presentan una infección del pie relacionada con la diabetes. Este examen por imagen proporciona información útil, especialmente sobre el estado de los tejidos osteoarticulares subyacentes, la presencia de gas en los tejidos profundos y la presencia de cualquier cuerpo extraño radiopaco. Además, la imagen puede utilizarse como referencia con la que comparar nuevas imágenes si el paciente presenta otro problema en el pie. Dado que las radiografías simples son insensibles a la osteomielitis aguda, suele ser útil repetir un examen normal en 2 ó 3 semanas cuando la sospecha de osteomielitis sigue siendo alta.⁹⁴ En un estudio retrospectivo de pacientes con OPD histológicamente probada se observó que, tras ajustar por factores de confusión, los biomarcadores inflamatorios y las radiografías simples eran en realidad más útiles que la resonancia magnética (RM).⁹⁵ Dado que la interpretación de las radiografías simples puede ser difícil (incluso para un clínico experimentado) cuando hay cambios no infecciosos (especialmente los relacionados con la neuroosteoartropatía), en última instancia pueden ser necesarias técnicas de imagen avanzadas o incluso el cultivo óseo para confirmar o excluir la osteomielitis en el pie.

c) Biomarcadores séricos

En una sistemática publicada en 2019, se encontró que ESR ≥ 70 mm/hr tenía una sensibilidad, especificidad y AUC de 0,81, 0,8 y 0,84 respectivamente, mientras que el valor de PCT no pudo ser evaluado debido a la escasez de los datos.⁶⁵ Una revisión sistemática y un metaanálisis más recientes publicados en 2022 hallaron que la PCT tenía la mayor exactitud diagnóstica en comparación con la VSG, el recuento de leucocitos y la VSG, con una sensibilidad, especificidad y AUC de 0,85, 0,67 y 0,844 con un valor de corte de 0,33 ng/mL.⁶⁶

Dada la falta de variabilidad entre operadores, el uso de la VSG, la PCR y la PCT como único biomarcador para la detección de OPD en un paciente con IPD de partes blandas no es apropiado, pero su uso en combinación con otras pruebas diagnósticas puede ser útil.^{50,96}



Dos estudios retrospectivos recientes a gran escala y unicéntricos con alto riesgo de sesgo que utilizaron los resultados del cultivo y/o la histología de muestras óseas como estándar de referencia hallaron que la VSG > 60 mm/Hr más PCR $\geq$ 80 mg/L tenían un alto valor predictivo positivo, pero un valor predictivo negativo modesto, para el diagnóstico de OPD. También descubrieron que la combinación de VSG elevada (>43 mm/h) con una prueba de PTB positiva mostraba una alta correlación con tener resultados positivos de cultivo óseo y/o histología.^{97,98} En general, ni las radiografías simples, ni los biomarcadores inflamatorios (VSG, PCR y PCT), ni el PTB pueden por sí solos y de forma fiable confirmar o descartar el diagnóstico de OPD. Cuando persiste la duda diagnóstica tras la evaluación clínica y la revisión de las radiografías simples del pie, recomendamos realizar pruebas de VSG, PCR o PCT. No obstante, esta recomendación es condicional debido al riesgo de sobrediagnóstico o infradiagnóstico de infección ósea, basado en una baja calidad de la evidencia con inconsistencia en los datos sobre resultados de exactitud diagnóstica.

Tabla 3: Signos aaracterísticos de la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes en las radiografías simples

Características radiográficas nuevas o en evolución en radiografías seriadas incluyendo: ○ Pérdida de la corteza ósea con erosión o desmineralización ósea ○ Pérdida focal del patrón trabecular o radiolucencia medular (desmineralización) ○ Reacción o elevación perióstica ● Esclerosis ósea, con o sin erosión ● Densidad anormal del tejido blando en la grasa subcutánea, o densidad gaseosa, que se extiende desde la piel hacia el hueso subyacente, lo que sugiere una úlcera profunda o un tracto sinusal. ● Presencia de secuestro: hueso desvitalizado con aspecto radiodenso separado del hueso normal. ● Presencia de involucro: capa de nuevo crecimiento óseo fuera del hueso previamente existente que resulta, y se origina, de la extirpación del periostio. ● Presencia de cloaca: abertura en el involucro o la corteza a través de la cual puede salir el secuestro o el tejido de granulación ^a algunas características (por ejemplo, secuestro, involucro y cloaca) se observan con menos frecuencia en la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes que en pacientes más jóvenes con osteomielitis de huesos más grandes ^b suelen espaciarse varias semanas

Recomendación 8: Realice una resonancia magnética cuando el diagnóstico de osteomielitis del pie relacionada con la diabetes siga siendo dudoso a pesar de los hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio. (Fuerte; Moderada)

Recomendación 9: Considere el uso de la tomografía por emisión de positrones, la gammagrafía leucocitaria o la tomografía computarizada por emisión de fotón único como alternativa a la resonancia magnética para el diagnóstico de la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes. (Condicional; Baja)

Fundamento: Dependiendo del entorno del paciente, en muchos pacientes no es necesario realizar pruebas de imagen avanzadas para diagnosticar la osteomielitis. Cuando es necesaria, la resonancia magnética (RM) ha sido la técnica de imagen avanzada más solicitada para el diagnóstico de la osteomielitis, con un coste moderado (pero unas 10 veces superior al de las radiografías simples) y una amplia disponibilidad en los países de renta alta.



Además de utilizarse como herramienta diagnóstica (muy sensible), la RM ofrece una buena visión general de la anatomía de los tejidos blandos, así como de los huesos y las articulaciones, lo que puede ser útil para detectar preoperatoriamente cualquier colección purulenta o la extensión de la afectación ósea. Entre las técnicas de imagen avanzadas, la RM ha sido la más estudiada, se asocia a costes más bajos que otras técnicas de imagen avanzadas y ofrece una visión general de la presencia y el alcance de las infecciones tanto de partes blandas como óseas en el pie.^{99,100} Es importante señalar que la presencia de edema de médula ósea reactivo por patologías no infecciosas, como traumatismos, cirugía previa del pie o neuroartropatía de Charcot, disminuye su especificidad y valor predictivo positivo.^{101,102} En pacientes seleccionados con posible neuroosteoartropatía, las técnicas más recientes como la angiografía por RM, la RM dinámica con contraste o la neurografía pueden distinguir mejor la artropatía de Charcot de la osteomielitis.¹⁰³⁻¹⁰⁶ La precisión de los hallazgos de la RM puede mejorarse utilizando los resultados de una segunda lectura realizada por un radiólogo musculoesquelético experto.¹⁰⁷ Otro hallazgo que probablemente aumente la sensibilidad de la RM para el diagnóstico de la OPD es la detección de una mayor proporción de región de interés (RI) de médula / RI de líquido articular en las secuencias T2/ (STIR).¹⁰⁸ Una revisión sistemática y un metaanálisis que compararon la precisión diagnóstica de las pruebas de imagen (radiografías simples, gammagrafía, RM, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET)) para el diagnóstico de la OPD mostró que la ¹⁸F- fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET y la ^{99m}Tc- exametazima Hexa Metil Propileno Amina Oxime (HMPAO) gammagrafía marcada con glóbulos blancos ofrecen la mayor especificidad (0,92 para ambas).¹⁰⁹ En pacientes con contraindicación para la RM, los clínicos pueden optar por otras técnicas de imagen (por ejemplo, PET/TC con FDG, gammagrafía de leucocitos marcada con HMPAO o SPECT/TC con Ubiquidina (UBI) marcada con ^{99m}Tc).¹⁰⁹⁻¹¹⁴ En comparación con la imagen nuclear (por ejemplo, leucocitaria), la tomografía por emisión de positrones (PET), especialmente combinada con la TC, ofrece una alta resolución espacial, una localización anatómica precisa, una sensibilidad posiblemente mayor para la infección crónica, una realización más sencilla, resultados más rápidos y una baja exposición a la radiación. En general, los estudios disponibles que comparan la precisión diagnóstica de la RM y las técnicas de imagen nuclear en pacientes con sospecha de OPD muestran resultados contradictorios.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ La RM y la PET/TC con FDG presentan varias ventajas en comparación con otros métodos de obtención de imágenes anatómicas y funcionales, como un tiempo de adquisición corto, alta resolución, baja dosis de radiación y mejor tolerabilidad.¹¹² La disponibilidad y el coste de estas técnicas de imagen avanzadas pueden variar en función de la ubicación geográfica, pero podrían ser útiles en situaciones en las que el diagnóstico sigue siendo dudoso y cuando las opciones para obtener una biopsia ósea son limitadas. En cuanto a la exactitud del diagnóstico por imagen avanzado en la OPD, la certeza global de las pruebas es moderada debido a la grave inconsistencia, imprecisión de los resultados en los estudios incluidos. A pesar de que la certeza de la evidencia fue moderada, se hace una recomendación fuerte con respecto al uso de la RM en la OPD debido a la alta precisión en los resultados, especialmente con respecto a la información tanto de los tejidos blandos como de las estructuras óseas y articulares. A pesar de que la certeza de la evidencia fue moderada, se hace una recomendación condicional en lugar de una fuerte con respecto al uso de SPECT/TC y PET/TC en la OPD debido a la falta de accesibilidad y viabilidad de esta modalidad y a los grandes recursos y experiencia necesarios para implementar esta técnica.

Recomendación 10: En una persona en la que exista sospecha de osteomielitis del pie (antes o después del tratamiento), considerar la obtención de muestras óseas (en lugar de tejido blando) para cultivo, ya sea intraoperatoria o percutáneamente. (Condicional; Moderado)



Fundamento La obtención de una muestra de hueso para diagnosticar la osteomielitis es el criterio generalmente aceptado para diagnosticar la infección y la única forma definitiva de determinar el patógeno o patógenos causantes. Sin embargo, la biopsia ósea no suele realizarse en la mayoría de los casos de sospecha de OPD debido a la ausencia de un profesional sanitario adecuadamente formado para realizar el procedimiento y/o al temor a posibles efectos adversos, especialmente la fractura o la infección inducida del hueso.¹¹⁵ Los estudios publicados informan sistemáticamente de una baja correlación entre los resultados de los cultivos óseos y no óseos, mayormente < 50%, con la correlación más alta para *Staphylococcus aureus*.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Esto tiene una importancia potencial, ya que la identificación incorrecta de los patógenos óseos podría aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento, aunque esto sólo se ha comunicado en un estudio publicado.¹¹⁹ Se está realizando un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado (ensayo BonE BiOPsy (BeBoP)) para determinar si los resultados del tratamiento de la OPD difieren en función de la estrategia diagnóstica elegida, es decir, un cultivo del hueso frente a uno de la herida.¹²⁰

Para proporcionar la evaluación más precisa de los verdaderos patógenos y evitar la contaminación de las muestras óseas por la flora cutánea, es importante recoger una muestra ósea de forma estéril (es decir, percutáneamente a través de piel intacta y no infectada, o intraoperatoriamente).¹¹⁶ Una comparación directa prospectiva de 46 biopsias óseas emparejadas y realizadas mediante técnica percutánea e intraoperatoria en pacientes con sospecha de OPD reveló que los resultados eran idénticos sólo en el 42%.¹²¹ Para evitar un cultivo falso negativo, algunos expertos sugieren retrasar la biopsia ósea en un paciente que está recibiendo antibióticos hasta que haya dejado la terapia durante al menos unos días, e idealmente durante al menos 2 semanas. Esta cuestión sigue siendo objeto de debate, y se desconoce la duración óptima de cualquier periodo sin antibióticos antes de la biopsia. En estudios recientes, los antecedentes de tratamiento previo con antibióticos se asociaron a una mayor probabilidad de obtener un cultivo óseo falso negativo.^{123,124} Los estudios publicados disponibles han establecido que tanto la obtención de biopsias óseas percutáneas como intraoperatorias son seguras. Una biopsia percutánea no suele ser dolorosa (ya que la mayoría de los pacientes afectados presentan neuropatía sensorial, y se puede ofrecer anestesia local), y las complicaciones son poco frecuentes.^{117,118} La obtención de una muestra ósea suele requerir los servicios de un cirujano o radiólogo, pero estudios recientes sugieren que puede ser realizada con seguridad a pie de cama por cualquier cuidador médico capacitado.^{124,125} La biopsia percutánea a pie de cama puede facilitar la obtención de un cultivo óseo cuando no es posible o no se dispone de instalaciones quirúrgicas o de diagnóstico por imagen. Cabe destacar que la biopsia ósea puede no ser necesaria si en una muestra recogida asépticamente de una infección profunda de tejidos blandos sólo crece un único patógeno virulento, especialmente *S. aureus*.¹¹ El cultivo del hueso tiene la ventaja de determinar el patógeno causante, pero la histología puede ser más sensible si el paciente está en tratamiento con antibióticos, y más específica si la contaminación de la muestra es motivo de preocupación. Varios estudios han demostrado que entre uno y dos tercios de los pacientes que se someten a una resección ósea y de los que el cirujano obtiene una muestra de hueso (denominado de forma diversa hueso "marginal", "distal" o "proximal") que parece clínicamente no infectado presentarán cultivos o pruebas patológicas de infección residual.¹²⁶⁻¹³⁰ La posibilidad de que muchos de estos cultivos óseos residuales positivos sean falsos positivos se ve respaldada por el hallazgo de una tasa sustancialmente inferior de histología positiva en la misma muestra en dos estudios.¹²⁹⁻¹³⁰ Cabe señalar que los cultivos también pueden ser falsos negativos, especialmente en pacientes tratados con antibióticos o cuando las muestras no se transportan y procesan adecuadamente en el laboratorio de microbiología.



La baja concordancia entre patólogos en el diagnóstico de osteomielitis mediante histopatología¹³¹, y la escasa concordancia entre histopatología y cultivo de muestras de hueso del pie¹²⁸, son temas de debate.¹³² Esta cuestión se abordó en dos estudios más recientes, pero éstos también ofrecen resultados contradictorios.^{133,134}

Dado que no hay datos disponibles que demuestren un beneficio claro del uso de los resultados de la biopsia ósea en el resultado de los pacientes tratados por una OPD, y que no siempre se dispone de instalaciones para obtener la biopsia ósea, nuestra recomendación de realizar una biopsia ósea en pacientes con sospecha de OPD se calificó de "condicional". La certeza de la evidencia es moderada, basada en varios estudios retrospectivos con consistencia en los resultados respecto a la exactitud diagnóstica de los cultivos óseos en comparación con los cultivos sin hueso y la seguridad del procedimiento establecida en estos estudios.

TRATAMIENTO

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes y una infección de tejidos blandos del pie, ¿qué régimen antibiótico específico (agente(s) específico(s), vía de administración, duración de la terapia) debe elegirse teniendo en cuenta la resolución y recurrencia de la infección, y la adquisición de resistencia antimicrobiana?

Recommendation 11: No trate las úlceras del pie clínicamente no infectadas con antibioterapia sistémica o local cuando el objetivo sea reducir el riesgo de nueva infección o favorecer la cicatrización de la úlcera. Declaración de buenas prácticas

Recommendation 12a: Utilice cualquiera de los regímenes de antibióticos sistémicos que han demostrado ser eficaces en ensayos controlados aleatorizados publicados, a la dosis estándar (habitual) para tratar a una persona con diabetes y una infección de tejidos blandos del pie. (Fuerte; Alto)

Recommendation 12b: Administre terapia antibiótica a un paciente con una infección del pie diabético de piel o tejidos blandos durante una duración de 1 a 2 semanas. (Fuerte; Alta)

Recommendation 12c: Considere la posibilidad de continuar el tratamiento, quizás hasta 3 ó 4 semanas, si la infección está mejorando pero es extensa y se está resolviendo más lentamente de lo esperado o si el paciente tiene una enfermedad arterial periférica grave. (Condicional, Baja)

Recommendation 12d: Si la evidencia de infección no se ha resuelto después de 4 semanas de terapia aparentemente apropiada, reevalúe al paciente, y reconsidere la necesidad de estudios diagnósticos adicionales o tratamientos alternativos. (Fuerte; Baja)

Recommendation 13: Seleccione un agente antibiótico para tratar una infección del pie relacionada con la diabetes basándose en: el patógeno o patógenos causantes probables o demostrados y su sensibilidad a los antibióticos; la gravedad clínica de la infección; las evidencias publicadas de la eficacia del agente para las infecciones del pie relacionadas con la diabetes; el riesgo de acontecimientos adversos, incluido el daño colateral a la flora comensal; la probabilidad de interacciones farmacológicas; la disponibilidad del agente y los costes. Declaración de buenas prácticas



Recomendación I4: : Trate únicamente a los patógenos grampositivos aerobio (*Streptococcus* *beta*hemolíticos y *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a metilicina si está indicado) en las personas con una infección leve del pie relacionada con la diabetes, que no hayan recibido antibioterapia recientemente y que residan en una zona de clima templado. Declaración de buenas prácticas

Recomendación I5: : No dirigir la terapia antibiótica empíricamente contra *Pseudomonas aeruginosa* en casos de infección del pie relacionada con la diabetes en climas templados, sin embargo utilice el tratamiento empírico de *P. aeruginosa* si se ha aislado en cultivos del sitio afectado durante las semanas anteriores, en una persona con infección moderada o grave que resida en climas tropicales o subtropicales. Declaración de buenas prácticas

Fundamento: En nuestra revisión sistemática no hemos podido identificar datos que apoyen el concepto de que la prescripción de antibioterapia para úlceras clínicamente no infectadas acelere la cicatrización o reduzca el riesgo de desarrollar una infección clínicamente aparente.¹³⁵ Dado que los cultivos de este tipo de heridas abiertas suelen revelar microorganismos, incluidos algunos que suelen considerarse patógenos, esto no significa que esté infectada. Debido a que aproximadamente la mitad de las UPD no están clínicamente infectadas en el momento de su presentación, la prescripción de antibióticos para estas heridas podría exponer a los pacientes a un tratamiento potencialmente innecesario y a menudo perjudicial.¹³⁶ Creemos firmemente que para los pacientes con una úlcera clínicamente no infectada, los daños potenciales (para el paciente, el sistema sanitario y la sociedad en su conjunto) de la terapia antibiótica (efectos adversos de la terapia antibiótica, molestias para el paciente, coste del medicamento y probabilidad de fomentar la resistencia a los antibióticos) superan cualquier beneficio teórico (pero no demostrado).

Basándonos en muchos estudios (la mayoría con limitaciones por defectos metodológicos) que compararon diversos agentes antibióticos orales o parenterales en pacientes con IPD, el tratamiento con cualquier agente adecuadamente seleccionado de la mayoría de las clases de antibióticos por cualquiera de las vías es eficaz, en la gran mayoría de los casos.¹³⁷⁻¹⁴³ La elección de un régimen antibiótico debe basarse en la:

- patógeno(s) causante(s) probable(s) o demostrado(s) y su sensibilidad a los antibióticos,
- disponibilidad del antibiótico,
- evidencias publicadas de la eficacia del agente para los IPD,
- gravedad clínica de la infección
- experiencia del equipo encargado del tratamiento y existencia de protocolos locales,
- Presencia de factores relacionados con el paciente, como antecedentes de alergias a medicamentos, hospitalización reciente y comorbilidades como deterioro de la función renal o diálisis renal,
- probabilidad de acontecimientos adversos o posibles interacciones farmacológicas,
- riesgo de daños colaterales a la flora comensal,
- costes (véase nuestras propuestas para la terapia antibiótica en la tabla 4).



Table 4: Propuestas para la terapia antibiótica empírica basada en la presentación clínica y los datos microbiológicos (de Lipsky et al.)¹¹

Infección gravedad	Factores adicionales	Patógeno(s) habitual (es) ^b	Posibles regímenes empíricos ^c
Leve	Sin complicaciones	CGP	Penicilina semisintética resistente a la penicilinasa (cloxacilina) Cefalosporina de 1 ^a generación (cefalexina)
	Alergia o intolerancia a los β -lactámicos	CGP	Clindamicina; Fluoroquinolona (levo/moxi- floxacino); trimetoprim-sulfametoxazol; doxiciclina
	Exposición reciente a antibióticos	CGP+BGN	Inhibidor de la β -lactamasa 1 (amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam) Fluoroquinolona (levo/moxi- floxacino); trimetoprim-sulfametoxazol
	Alto riesgo de SARM	SARM	Linezolid; trimetoprim-sulfametoxazol; clindamicina; doxiciclina, Fluoroquinolona (levofloxacin, moxifloxacin)
Moderado o grave ^d	Sin complicaciones	CGP $\pm$ BGN	Inhibidor de la β -lactamasa 1 (amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam) Cefalosporinas de 2 ^a y 3 ^a generación (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona)
	Antibióticos recientes	CGP $\pm$ BGN	Inhibidor de β -lactamasas 2 (ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam) Cefalosporina de 2 ^a y 3 ^a generación (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona) carbapenem del grupo 1 (ertapenem); (depende de terapia previa; buscar asesoramiento)



Úlcera macerada o clima cálido	BGN, incluida Pseudomonas sp	Inhibidor de β -lactamasas ² (ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam) penicilina semisintética resistente a la penicilinasa (cloxacilina) + ceftazidima o ciprofloxacina. Carbapenem del grupo 2 (mero/imi-penem)
Miembro isquémico/necrosis/formación de gas	CGP $\pm$ BGN $\pm$ Anaerobios estrictos	Inhibidor de la β -lactamasa ¹ (amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam) o inhibidor de la β -lactamasa ² (ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam) Carbapenémicos grupo 1 (ertapenem) o 2 (mero/imi-penem) Cefalosporina de 2ª (cefuroxima) /3ª (cefotaxima, ceftriaxona) generación + clindamicina o metronidazol
Factores de riesgo del SARM	SARM	Considerar la adición o sustitución por glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina); Linezolid; daptomicina; ácido fusídico, trimetoprim-sulfametoxazol; doxiciclina
Factores de riesgo de BGN resistente	BLEE	Carbapenémicos (erta/mero/imi-penem); Fluoroquinolona (ciprofloxacina); Aminoglucósido (amikacina); colistina

Abreviaturas: BGN: bacilo gramnegativo; CGP: cocos grampositivos (estafilococos y estreptococos);

MRSA: Staphylococcus aureus resistente a la metilina ; BLEE: β -lactamasa de espectro extendido.

a Las recomendaciones se basan en consideraciones teóricas y en los resultados de los ensayos clínicos disponibles.

b Se refiere a los aislados de una úlcera infectada en el pie, no sólo a la colonización en otro lugar.

c Administrados a las dosis habituales recomendadas para las infecciones graves. Cuando se indique más de un agente, sólo debe prescribirse uno de ellos, a menos que se indique lo contrario. Considerar la posibilidad de modificar las dosis o los agentes seleccionados para pacientes con comorbilidades como azotemia, disfunción hepática, obesidad.

d Los agentes antibióticos orales no deben utilizarse generalmente para infecciones graves, excepto como continuación (cambio) después de la terapia parenteral inicial.

Alto riesgo de SARM: infección o colonización previa por SARM

Factores de riesgo de SARM: hospitalización prolongada, ingreso en cuidados intensivos, hospitalización reciente, uso reciente de antibióticos, procedimientos invasivos, infección por VIH, ingreso en residencias de ancianos, heridas abiertas, hemodiálisis, alta con acceso venoso central de larga duración.

Nota: los antibióticos entre paréntesis se citan a modo de ejemplo



Con una terapia antibiótica adecuadamente seleccionada (combinada con cualquier intervención quirúrgica necesaria y un control metabólico y cuidado de las heridas adecuados), la mayoría de las IPD pueden tratarse con éxito, con daños limitados relacionados con el tratamiento.¹⁴²⁻¹⁴⁴ En caso de infecciones leves, los organismos causantes más probables son los patógenos grampositivos (*estreptococos betahemolíticos* y *S. aureus*).¹¹ Para estas infecciones leves, también hay tiempo de ajustar la terapia antibiótica si los cultivos revelan organismos resistentes o que no son *cocos grampositivos*. Si la infección no se resuelve, la terapia debe ajustarse a las bacterias cultivadas a partir de las muestras enviadas. En la tabla 4 se presentan propuestas para la terapia antibiótica empírica de las IPD moderadas o graves.

Las especies de *Pseudomonas* se aíslan con menos frecuencia en Norteamérica y Europa, pero son más frecuentes en los estudios de climas (sub)tropicales.¹³⁸ A la luz de la complejidad y la naturaleza a menudo polimicrobiana de la IPD, el tratamiento definitivo debe basarse especialmente en los principios de la administración de antibióticos: control del foco de infección con cirugía si es posible; comenzando preferiblemente con un tratamiento antibiótico empírico, cuando proceda, con el espectro más estrecho, la duración más corta, los efectos adversos más reducidos, la vía más segura y menos costosa; y, cambiar a una terapia antibiótica dirigida (preferiblemente oral) con agentes basados en los patógenos aislados en el cultivo.¹³⁹ Dado que el papel patógeno frente al colonizador de algunas bacterias identificadas en una muestra de la herida, como el *Corynebacterium* sp. o *estafilococos coagulasa-negativos*, es discutible, la calidad de la muestra enviada al laboratorio es de suma importancia. El objetivo es evitar la presencia de colonizadores en la muestra, limitando así el riesgo de prescribir injustificadamente agentes antibióticos de amplio espectro. Los clínicos deberían considerar la posibilidad de consultar a un experto en enfermedades infecciosas/microbiología acerca de la terapia antibiótica para casos difíciles, como los causados por patógenos inusuales o muy resistentes.

No se ha observado que ninguna clase o agente antibiótico sea superior a otros para el tratamiento de las IPD, salvo en dos estudios, uno de los cuales observó que la tigeciclina era significativamente peor que el ertapenem¹⁴⁰, y otro que observó que el ertapenem tenía una tasa de curación clínica ligeramente inferior a la de la piperacilina- tazobactam.¹⁴¹ Dos estudios retrospectivos recientes^{142,143}, y una revisión sistemática de ECA¹⁴⁴, confirmaron nuestras recomendaciones anteriores respecto a la ausencia de evidencia para recomendar alguna elección antibiótica específica en cuanto a su eficacia y la curación final de la infección. En un país con una alta prevalencia de patógenos multirresistentes, el uso de carbapenémicos se identificó como un predictor independiente de la necesidad de una amputación mayor, y el uso de vancomicina fue un predictor independiente de reinfección o muerte en un estudio.¹⁴⁵ Pero, como estos antibióticos suelen utilizarse en casos más graves o que no responden, es difícil sacar conclusiones claras.¹⁴⁵

Dada la escasez de datos sobre la resolución de la infección, la recurrencia de la infección y la adquisición de resistencia a los antimicrobianos, nuestra recomendación es elegir cualquiera de los regímenes de antibióticos sistémicos que han demostrado ser eficaces en ensayos controlados aleatorios publicados para tratar a un paciente con diabetes y una infección de tejidos blandos del pie. La dosificación de antibióticos para la infección de la piel y los tejidos blandos suele ser estándar, pero el tratamiento de la FOD puede requerir dosis superiores a las estándar. Remitimos a los médicos encargados del tratamiento a las directrices nacionales de dosificación. Sugerimos considerar los antibióticos betalactámicos (penicilinas, con o sin inhibidores de la betalactamasa, cefalosporinas, carbapenémicos), metronidazol (en combinación con otro(s) antibiótico(s)), clindamicina, linezolid, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina, fluoroquinolonas o vancomicina, pero no tigeciclina.



Los datos sobre nuevas combinaciones de betalactámicos más inhibidores de betalactamasas, nuevos lipoglicopéptidos como dalbavancina u oritavancina son insuficientes para hacer alguna recomendación sobre su uso en IPD. La recomendación sobre cómo tratar a los pacientes con infecciones del pie relacionadas con la diabetes con estos nuevos antibióticos es condicional, basada en evidencia moderada.

Nuestra revisión sistemática no encontró ningún estudio nuevo que justifique la modificación de nuestras recomendaciones anteriores sobre la duración del tratamiento antibiótico para las IPD de tejidos blandos, excepto para el desbridamiento posquirúrgico de las IPD moderadas o graves, para el que se consideró suficiente una duración de 10 días en un estudio prospectivo piloto reciente.¹⁴⁶ Los médicos controlan con frecuencia los niveles séricos de PCR durante la terapia para IPD, pero la evidencia que apoya esto es de baja calidad y se basa en un solo estudio.¹⁴⁷ En comparación con nuestra guía de 2019, en la que aconsejamos una duración de 1-2 semanas para cualquier IPD de tejidos blandos, hacemos una recomendación condicional para una duración de 10 días de la terapia antibiótica después de un desbridamiento quirúrgico para IPD de tejidos blandos moderados o graves, con baja certeza de evidencia basada en un solo estudio con alto riesgo de sesgo. Para las demás situaciones, sólo se hizo una recomendación de mejor práctica debido a la falta de datos de estudios clínicos sobre estas cuestiones. Los aspectos específicos de la microbiología de las IPD y la gravedad potencial de estas infecciones son elementos clave que guiaron nuestras recomendaciones. Nuestras recomendaciones se ajustan a las normas generales de utilización de agentes antimicrobianos en lo que respecta a la elección de las moléculas, su forma de administración y su duración.¹³⁹

Pregunta Clínica: En una persona con diabetes y una infección ósea o articular del pie, ¿es algún régimen antibiótico en particular (agente(s) específico(s), vía de administración, duración total y parenteral) mejor que cualquier otro en cuanto a la resolución y recurrencia de la infección?

Recomendación I 6: Considere una duración de hasta 3 semanas de terapia antibiótica después de una amputación menor para la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes y cultivo positivo del margen óseo y 6 semanas para la osteomielitis del pie relacionada con la diabetes sin resección ósea o amputación. (Condicional; Baja)

Fundamento: Al prescribir un tratamiento antibiótico para la OPD, el clínico debe tener en cuenta varias cuestiones, en particular lograr un nivel sérico suficientemente alto para garantizar la penetración en hueso. Es especialmente importante tener en cuenta la biodisponibilidad de los agentes orales (es decir, la absorción desde el tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo) si se elige esa vía de tratamiento. La penetración de los agentes antibióticos de la sangre al hueso es variable, pero la mayoría de las clases pueden alcanzar niveles adecuados en el hueso infectado.¹⁴⁸ Sugerimos administrar los antibióticos en la dosis máxima recomendada y, por lo general, durante una duración total del tratamiento (véase la Tabla 5) considerablemente mayor que en el caso de la infección de tejidos blandos. Por lo general, la prescripción de un tratamiento antibiótico supresor a largo plazo sólo está justificada en el caso de personas con material de osteosíntesis o hueso necrótico extenso que no es susceptible de un desbridamiento completo.

Dos estudios controlados aleatorizados sugieren que la duración total del tratamiento antibiótico para la OPD tratada de forma no quirúrgica no tiene por qué ser superior a 6 semanas.^{149,150} Sólo se dispone de datos preliminares que abordan la posibilidad de reducir esta duración a menos de 6 semanas, pero esto se está estudiando actualmente.



Es probable que la duración del tratamiento antibiótico necesario para los pacientes con OPD sometidos a desbridamiento quirúrgico sea menor que para los pacientes tratados de forma no quirúrgica. Además, no está claro si el nivel de amputación debe desempeñar un papel a la hora de decidir la duración del antibiótico. Por ejemplo, un paciente sometido a una amputación de un dedo del pie sin éxito clínico puede someterse a otra amputación menor, mientras que un paciente sometido a una amputación transmetatarsiana total que no responde puede necesitar una amputación por debajo de la rodilla. En un ensayo piloto prospectivo, aleatorizado y de no inferioridad, los pacientes con OPD sometidos a desbridamiento quirúrgico y que recibieron un tratamiento antibiótico de 3 ó 6 semanas tuvieron resultados y acontecimientos adversos relacionados con los antibióticos similares.¹⁵¹ Dado que el tratamiento con pautas de antibióticos orales para la osteomielitis residual se asocia a tasas de fracaso similares a las de las pautas intravenosas, esto puede ayudar a reducir la duración de la estancia hospitalaria en esos pacientes.¹⁵² La recomendación sobre la duración y la administración del tratamiento antibiótico posquirúrgico es condicional con una certeza de evidencia baja, basada en unos pocos estudios con alto riesgo de sesgo.

Tabla 5: Duración del tratamiento antibiótico según la situación clínica.

Gravedad de la infección (piel y tejidos blandos)	Vía de administración	Duración
Clase 2: leve	oral	1-2 semanas
Clase 3 / 4: moderada / grave	oral/inicialmente iv	2-4 semanas
Hueso/articulación	Vía de administración	Duración
Resección ósea	oral/inicialmente iv	2-5 días
Desbridado (infección de tejidos blandos)	oral/inicialmente iv	1-2 semanas
Cultivo o histología positivos de los márgenes óseos tras la resección ósea	oral/inicialmente iv	3 semanas
Sin cirugía ni hueso muerto	oral/inicialmente iv	6 semanas

*: 10 días después del desbridamiento quirúrgico iv: intravenoso

Recomendación 17: Diagnostique la remisión de una osteomielitis en el pie relacionada con la diabetes después de un período mínimo de seguimiento de 6 meses tras el final de la terapia con antibióticos. Declaración de Mejores Prácticas.

Fundamento: Puede resultar difícil saber cuándo se ha tratado con éxito la OPD. Para una infección crónica que se resuelve lentamente y que recurre con frecuencia si no se trata adecuadamente, preferimos utilizar inicialmente el término remisión al de curación. Ésta se define como la ausencia de cualquier episodio persistente o nuevo de OPD en el lugar inicial o contiguo, pero el plazo en el que debe evaluarse una remisión es incierto.



En los pacientes con OPD, a menudo hay pocos signos y síntomas clínicos que evaluar en el seguimiento, aunque la resolución de cualquier infección de los tejidos blandos suprayacentes es tranquilizadora. Una disminución de los marcadores inflamatorios séricos previamente elevados sugiere una mejora de la infección. Las radiografías simples que no muestran más destrucción ósea y, mejor aún, signos de curación ósea, también sugieren una mejoría. Algunos de los estudios de imagen avanzados más recientes, como la SPECT/TC con marcaje de glóbulos blancos o la PET/TC con FDG, pueden ser más sensibles a la hora de evaluar la resolución de la infección. El seguimiento a largo plazo (normalmente al menos un año) es clásicamente recomendado antes de declarar curada la infección. Cabe destacar que si no se tratan adecuadamente las condiciones subyacentes que predisponen al paciente al episodio inicial de OPD (por ejemplo, tratamiento de descarga, cirugía para corregir la deformidad del pie), otra infección en el mismo sitio puede producir una recurrencia, en lugar de una recaída. Creemos que el uso de un periodo postratamiento demasiado largo para definir la remisión puede dar lugar a que se considere un nuevo episodio de OPD asociado a una nueva UPD, sobrestimando así el riesgo de recaída en estos casos. Por lo tanto, sugerimos utilizar una duración mínima de seguimiento de 6 meses tras el final de la terapia antibiótica para definir la remisión de un OPD. Además, en esta población están justificadas las exploraciones frecuentes de los pies de por vida, ya que la mayoría de los pacientes con antecedentes de IPD presentan un alto riesgo de sufrir complicaciones futuras en los pies.²¹

Pregunta clínica: En una persona con diabetes e infección moderada o grave del pie incluida la osteomielitis, ¿existen circunstancias en las que el tratamiento no quirúrgico (sólo antibióticos) sea tan seguro y eficaz para lograr la remisión como el tratamiento quirúrgico (combinado con antibioterapia)

Recomendación 19: Considerar la posibilidad de realizar una intervención quirúrgica precoz (en 24-48 horas) combinada con antibióticos en caso de infecciones moderadas y graves del pie relacionadas con la diabetes para eliminar el tejido infectado y necrótico. (Condicional; Baja)

Recomendación 20: En personas con diabetes, enfermedad arterial periférica y una úlcera o gangrena con infección que afecte a cualquier parte del pie, solicitar una consulta urgente con un especialista quirúrgico así como con un especialista en cirugía vascular para determinar las indicaciones y los plazos de un procedimiento de drenaje y/o un procedimiento de revascularización. Declaración de buenas prácticas.

Fundamento: Los estudios retrospectivos que comparan la cirugía precoz (definida de diversas formas, pero normalmente en las 72 horas siguientes a la presentación) con la cirugía diferida (entre 3 y 6 días después del ingreso) en pacientes hospitalizados con una IPD grave y profunda, con o sin osteomielitis, han notificado tasas más bajas de amputación mayor de las extremidades inferiores y tasas más altas de cicatrización de las heridas.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Del mismo modo, los pacientes con IPD moderada o grave que tuvieron un ingreso tardío en centros especializados en pie diabético tenían más probabilidades de requerir una amputación mayor.¹⁵⁶ Creemos que el tratamiento quirúrgico debería considerarse siempre, como mínimo, en casos de IPD grave y en otros casos en los que es probable que fracase el tratamiento no quirúrgico. Para tal evaluación, es esencial la consulta con un especialista quirúrgico, por lo que formulamos una Declaración de Buenas Prácticas.



Los IPD graves incluyen aquellas descritas en la sección de antecedentes del presente documento. Las guías actuales sobre la EAP asociada al pie diabético destacan que la combinación de infección y enfermedad arterial periférica augura un mal resultado clínico si ambas no se tratan adecuadamente.⁷ Por lo tanto, en caso de infección, debe evaluarse al paciente para determinar la presencia y la gravedad de la EAP. Dado que la evaluación clínica suele ser poco fiable, es importante realizar también pruebas no invasivas, por ejemplo, análisis de ondas Doppler combinado con medición de la presión del tobillo, así como mediciones de la presión de los dedos del pie.⁷ Basándose en la evaluación de la herida y la cantidad de tejido perdido, los resultados de las pruebas no invasivas y la puntuación de gravedad de la infección del IWGDF/IDSA, todos los pacientes deben clasificarse según el esquema de clasificación WIfI⁸, que ayuda a determinar con mayor precisión la necesidad de una intervención vascular, tal y como se describe en las guías sobre EAP del IWGDF.⁷

Recomendación 21: Considere la posibilidad de realizar una resección quirúrgica del hueso infectado combinada con antibióticos sistémicos en una persona con osteomielitis del pie relacionada con la diabetes. (Condicional; Baja)

Recomendación 22: Considere el tratamiento antibiótico sin cirugía en caso de (i) osteomielitis del antepié sin necesidad inmediata de incisión y drenaje para controlar la infección, y (ii) sin enfermedad arterial periférica, y (iii) sin hueso expuesto. (Condicional; Baja)

Fundamento: La resección quirúrgica del hueso infectado ha sido durante mucho tiempo el estándar de tratamiento de la osteomielitis, pero en las dos últimas décadas, la evidencia procedente de varias series de casos retrospectivos,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ estudios de cohortes retrospectivos,¹⁶⁰⁻¹⁶² y un estudio prospectivo controlado¹⁶³, han demostrado que en pacientes adecuadamente seleccionados, en su mayoría con osteomielitis en antepié, el tratamiento antibiótico de forma aislada es tan eficaz como la cirugía en lo que respecta a la remisión de la osteomielitis y la necesidad de amputación. Esta sugerencia se basa en gran medida en estudios que, por lo general, no han estratificado a los pacientes con osteomielitis en función de la presencia o gravedad de infección de partes blandas concomitante.¹⁶⁴ Los estudios que han abordado esta cuestión han revelado, en general, que los pacientes con osteomielitis de pie diabético que presentaban infección concomitante de tejidos blandos (y quizá los que padecían enfermedad arterial periférica) requerían una intervención quirúrgica más urgente y extensa, permanecían más tiempo ingresados y presentaban peores resultados.¹⁶⁵

Los sujetos de la mayoría de los estudios, en concreto los incluidos en el ECA, fueron excluidos cuando la necesidad de tratamiento quirúrgico era evidente (por ejemplo, hueso expuesto, síndrome compartimental, presencia de absceso no drenado) y no presentaban enfermedad arterial periférica. Cuando exista compromiso del estado vascular, siempre debe plantearse una revascularización (antes o después de la resección de los tejidos blandos/hueso afectado). En un pie bien perfundido el tratamiento del la IPD no debería ser diferente. El dilema será cómo tratar a un paciente con osteomielitis de pie diabético con infección limitada a partes blandas, isquemia aparentemente leve y sin indicación de drenaje. Dada la escasa fiabilidad de cualquier evaluación vascular, existe un riesgo claro de que se subestime el déficit de perfusión y cualquier intervención pueda resultar en la no cicatrización de la úlcera. Un estudio pequeño sugiere, que los pacientes con infección aguda concomitante de tejidos



blandos y osteomielitis que no requieran desbridamiento quirúrgico urgente, pueden tratarse mediante un enfoque en dos pasos que consiste: en primer lugar, con antibioterapia para el manejo de la infección de tejidos blandos y, en segundo lugar, tras un período libre de tratamiento antibiótico, terapia guiada por cultivo óseo para el tratamiento de la osteomielitis¹⁶⁶. En general, hay inconsistencia en los resultados de los estudios que compararon los enfoques quirúrgicos versus los médicos para la osteomielitis de pie diabético, entre los ECAs y los estudios de cohortes, y un alto riesgo de sesgo (en los estudios de cohortes). Sin embargo, los resultados no parecen presentar imprecisiones importantes.

En comparación con la Guías de manejo de infección de pie diabético anteriormente publicadas, en la que se realizaban recomendaciones firmes, sobre las indicaciones de los abordajes predominantemente médicos frente a los quirúrgicos, para la osteomielitis de pie diabético, se clasifica la firmeza de esta recomendación como condicional, debido a la escasa certeza de la evidencia de los datos disponibles.

Pregunta clínica: En una persona con diabetes y una infección en el pie, ¿Añadir algún tratamiento antibiótico específico complementario o tópico al tratamiento antibiótico sistémico y a la cirugía, mejora el resultado de la infección?

Recomendación 23: Sugerimos no utilizar los siguientes tratamientos para el manejo de las infecciones de pie diabético: (a) tratamiento adyuvante con factor estimulante de colonias de granulocitos o (b) antisépticos tópicos, preparados de plata, miel, terapia con bacteriófagos o terapia de presión negativa (con o sin instilación). Condicional; Baja

Fundamento: Según las revisiones sistemáticas^{50,115} añadir factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) al tratamiento de la infección de pie diabético no afecta significativamente a la probabilidad de resolución de la misma, a la cicatrización de la úlcera o la duración de la terapia antibiótica sistémica. Sí parece estar asociado con una menor probabilidad de intervenciones quirúrgicas en extremidades inferiores (incluida la amputación) y una menor duración de la estancia hospitalaria, aunque el perfil de los pacientes que podrían beneficiarse no está claro, especialmente en relación con los costes y los posibles efectos adversos.

Se han utilizado varios tipos de antisépticos tópicos para tratar las infecciones de pie diabético (IPD), pero la evidencia disponible no aporta ningún efecto beneficioso de la mayoría de ellos.¹⁶⁷ Se ha demostrado que la plata tiene un efecto antibacteriano, y los tratamientos tópicos que contienen plata (cremas, apósitos, etc.) se utilizan ampliamente para las IPD. Los compuestos de plata no ofrecen beneficios en la cicatrización de úlceras (como se describe en las directrices de cicatrización de heridas del IWGDF⁸) y no existen pruebas que respalden su eficacia en el tratamiento de las infecciones de las UPD. La administración tópica de otros agentes sólo parece tener un efecto marginal sobre los resultados de estas infecciones en estudios de baja calidad.⁵⁰

Recomendación 24: Se sugiere no utilizar antibióticos tópicos (esponja, crema y cemento) en combinación con antibióticos sistémicos para el tratamiento de infecciones de tejidos blandos u osteomielitis de pie diabético. (Condicional; Baja)



Fundamento: El tratamiento con antimicrobianos tópicos tiene muchas ventajas teóricas, en particular qué sólo requiere una pequeña dosis directamente en el lugar de la infección, lo que limita potencialmente los problemas de costes, efectos adversos y resistencia a los antibióticos. La ventaja potencial de la terapia antibiótica tópica frente a la sistémica es la administración en el lugar de la infección de concentraciones muy elevadas de antibióticos que no podrían conseguirse utilizando la vía de administración sistémica. Otra ventaja potencial es limitar los posibles daños colaterales en la microflora intestinal, incluida la aparición de bacterias multirresistentes y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Los estudios que han abordado el beneficio potencial de la administración tópica de antibióticos como tratamiento complementario a la antibioterapia sistémica para los IPD de tejidos blandos, han proporcionado resultados contradictorios.¹⁶⁷⁻¹⁷³ Existen datos limitados en estudios con alto riesgo de sesgo, que sugieren un beneficio potencial de la aplicación de cemento óseo con antibióticos como la vancomicina en polvo, en el lugar intraoperatorio en pacientes con IPD tratados mediante desbridamiento quirúrgico.^{174,177} En general, estos estudios, caracterizados por un riesgo alto de sesgo, inconsistencia, imprecisión y baja certeza, no demuestran un beneficio clínico significativo de los antibióticos tópicos en el tratamiento de las infecciones óseas o de tejido blando de pie diabético.

Tampoco hay datos suficientes sobre si los agentes complementarios afectan significativamente al resultado clínico y aún no se ha establecido claramente la seguridad del uso rutinario de antibióticos locales. Por lo tanto, se decide no sugerir el uso de antibióticos tópicos. Los estudios futuros deben aplicar lo aprendido de estudios anteriores para garantizar ECAs estadísticamente sólidos y clínicamente útiles.

Recomendación 25: Se sugiere no utilizar la oxigenoterapia hiperbárica ni la oxigenoterapia tópica como tratamiento adyuvante, como única indicación de manejo de una infección de pie diabético. (Condicional; Baja)

Fundamento: El tratamiento con oxígeno hiperbárico (OHB) se utiliza frecuentemente en un intento de mejorar la cicatrización de las úlceras de pie diabético, pero existen pocos datos sobre su posible papel en el control de la infección. Los resultados de un ECA sugirieron que el uso del tratamiento con oxígeno hiperbárico dio lugar a menos cultivos positivos de la úlcera tras el tratamiento, pero el alto riesgo de sesgo del estudio (tamaño pequeño del estudio, calidad deficiente, métodos no estandarizados y definiciones no estandarizadas utilizadas) y el carácter indirecto de las pruebas no ofrecen un apoyo para el uso del oxígeno hiperbárico sistémico en las IPD.⁵⁰ No se encontraron estudios sobre el uso de oxígeno hiperbárico tópico para la infección en los que basar una recomendación. La equidad y la viabilidad son limitadas debido a los altos costes y la baja disponibilidad del tratamiento con OHB. En ausencia de datos sustanciales que respalden su efecto en el tratamiento de la infección de tejidos blandos u óseos, o en la aceleración de la cicatrización de úlceras a través de un efecto antimicrobiano, creemos que los costes y los inconvenientes superan cualquier beneficio teórico. La recomendación contra el uso de la terapia de OHB para las IPD es condicional dada la ausencia de datos convincentes sobre su eficacia, basada en una certeza baja de la evidencia disponible.



ÁREAS CON EVIDENCIAS AUSENTES O INCOHERENTES

Los compuestos de vidrio bioactivo se han utilizado por vía tópica como tratamiento adyuvante en casos de manejo quirúrgico de osteomielitis de pie diabético, pero la insuficiencia de datos disponibles impide ofrecer una recomendación sobre este vía terapéutica.^{178,179} Las directrices de tratamiento actuales no recomiendan ningún agente antibiótico específico para la osteomielitis de pie diabético, pero nuestra revisión sistemática identificó dos estudios retrospectivos que sugieren que añadir rifampicina a los regímenes antimicrobianos combinados, mejora las tasas de resolución de la osteomielitis.^{119,180} La certeza de las evidencias es baja, debido a la inconsistencia de los resultados. La posibilidad de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con el fármaco y el riesgo de interacciones farmacológicas, especialmente en pacientes de edad avanzada tratados habitualmente con otros medicamentos, justifican la obtención de datos válidos sobre su posible beneficio antes de considerar su uso sistemático.



PRINCIPALES CONTROVERSIAS

Algunos aspectos relativos a las IPD siguen necesitando un mayor desarrollo. Las siguientes cuestiones son las que han resultado más interesantes:

- ¿Cómo y cuándo determinar si una infección, incluidas la de partes blandas y la osteomielitis, se han resuelto?
- ¿Cuáles son los biomarcadores séricos más útiles para ayudar a determinar si una úlcera de pie diabético está infectada o si existe una osteomielitis subyacente, especialmente cuando las evaluaciones clínicas y de diagnóstico por imagen no son concluyentes?
- ¿En qué medida pueden reducirse la duración de la terapia antibiótica actualmente recomendadas para las infecciones de tejidos blandos y osteomielitis?
- ¿Cuándo y qué estudios avanzados de diagnóstico por imagen deben solicitar los clínicos en un paciente con un IPD?
- ¿La información procedente de los resultados de una biopsia ósea, incluso del mismo lugar de la resección, mejora los resultados de las OPD?
- ¿Qué lugar ocupan los nuevos antibióticos en la gestión de las IPD?
- ¿Existe una definición y un uso clínico práctico del concepto de infección crónica de una úlcera de pie diabético causada por biopelícula?
- ¿Ayudan las pruebas microbiológicas moleculares (genotípicas) para la IPD a guiar la terapia antimicrobiana y mejorar los resultados?
- ¿Cuál es el potencial de la administración tópica de antimicrobianos para limitar el uso de antibióticos sistémicos en las IPD?



AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a los revisores externos Benjamin A. Lipsky, Bulent Ertugrul, Mohamed El Makki, Jamil Halabi, José Luis Lázaro Martínez, Arun Murari, Marcos Coutinho Schechter, Albert Sotto, Carlo Tascini y Oleg Udovichenko por su inestimable ayuda en la edición del documento. También agradecemos a Nicolaas Schaper (en nombre del Consejo Editorial del IWGDF) su revisión del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

El grupo de trabajo de la guía se compromete a desarrollar guías de práctica clínica fiables a través de la transparencia y la plena divulgación por parte de quienes participan en el proceso de desarrollo de la guía. Para evitar un conflicto de intereses importante, no se permitió que los miembros del grupo de trabajo actuaran como directivos, miembros del consejo de administración, administradores, propietarios o empleados de una empresa directa o indirectamente relacionada con el tema de esta guía. Antes de la primera y la última reunión del grupo de trabajo de la directriz, se pidió a los miembros que informaran por escrito de cualquier conflicto de intereses. Además, al comienzo de cada reunión también se formuló esta pregunta y, en caso de respuesta afirmativa, se pidió a los miembros que presentaran un formulario de CI. Entre estos CI se incluían los ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, empresas farmacéuticas u otras empresas que fabricasen productos relacionados con el campo. Además, había que declarar cada vez las relaciones con la industria, que incluían: propiedad de acciones/opciones o bonos de una empresa; cualquier consultoría, pertenencia a un comité científico asesor o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes. Estos ingresos podían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera relación.

Todas las declaraciones fueron revisadas por el presidente y el secretario de los grupos de trabajo y pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org/aboutiwgdf-guidelines/biographies. Ninguna empresa participó en la elaboración o revisión de la directriz. Ninguno de los participantes en la elaboración de la directriz recibió pago o remuneración alguna, salvo los gastos de viaje y alojamiento cuando se reunió in situ. Además, se pidió a los miembros del grupo de trabajo que declararan su CI y se abstuvieran del proceso de puntuación del riesgo de sesgo o del proceso de votación de intervenciones concretas si tenían una relación laboral profesional con alguno de los coautores de un artículo concreto.

La elaboración de las Directrices 2023 del IWGDF contó con el apoyo de subvenciones sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reapplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación relacionada con las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con las directrices con los miembros del grupo de trabajo durante la redacción de las directrices, y no han visto ninguna directriz o documento relacionado con las directrices antes de su publicación.



CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

ES, EJP, SAV y ZA participaron en la redacción del documento, y todos los miembros del grupo de trabajo participaron en la búsqueda bibliográfica, la evaluación del contenido y la calidad de los artículos seleccionados para el análisis, y la revisión del documento final.

VERSIÓN

Por favor, tenga en cuenta que esta guía ha sido completamente revisada y evaluada por la IWGDF, y parcialmente por la IDSA. Sin embargo, aún no ha pasado por los pasos finales del proceso de revisión dentro de la IDSA. Por lo tanto, esta versión actual debe considerarse como una preimpresión, pero no como la Versión de Registro. Esta guía aún podría diferir de la versión final publicada. Una vez que la versión final del manuscrito se publique en línea, esta versión actual será reemplazada.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: www.diabetesatlas.org
- (2) Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg.* 2014;53:716-719.
- (3) Peters EJ, Childs MR, Wunderlich RP, Harkless LB, Armstrong DG, Lavery LA. Functional status of persons with diabetes-related lower extremity amputations. *Diabetes Care.* 2001;24:1799-1804.
- (4) 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;44:562-565.
- (5) Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018;35:78-88.
- (6) Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One.* 2019; 14:e0211481.
- (7) Fitridge R, Chuter V, Mills J, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Diab Metab Res Rev.* 2023; XX: XX-XX.
- (8) Chen P, Campillo Vilorio N, Dhataria K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023; XX: XX-XX.
- (9) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023; XX: XX-XX.
- (10) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;1;39(7):885-910.
- (11) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132-173.
- (12) Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):145-153.
- (13) Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Malone M, van Asten SA, Urbančič-Rovan V, Peters EJG; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1:e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
- (14) Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am.* 2013;97:911-946.
- (15) 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;44:562-565.
- (16) Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1288-1293.
- (17) Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1161-1164.
- (18) Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications.* 2005; Mar-Apr;19:107-112.
- (19) Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE study. *Diabetologia.* 2008;51:747-755.
- (20) Chu Y, Wang C, Zhang J, et al. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients? *Int J Low Extrem Wounds.* 2015;14:277-283.
- (21) Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:347-352.



- (22) McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9:1-9.
- (23) Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med.* 2003;29:642-645.
- (24) Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14:29-34.
- (25) Callahan D, Keeley J, Alipour H, et al. Predictors of severity in diabetic foot infections. *Ann Vasc Surg.* 2016;33:103-108.
- (26) Uckay I, Jorjanyaz FR, Lebowitz D, Gastaldi G, Gariani K, Lipsky BA. An overview on diabetic foot infections, including issues related to associated pain, hyperglycemia and limb ischaemia. *Curr Pharm Des.* 2018;24:1243-1254.
- (27) Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, Maynar M. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle.* 2012;3.
- (28) Bridges RM Jr, Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am.* 1994;74:537-555.
- (29) Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, Chang BB, Darling RC. Sepsis and the scalpel: anatomic compartments and the diabetic foot. *Vasc Endovascular Surg.* 2005;39:421-423.
- (30) Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1): 46-53.
- (31) Sotto A, Richard JL, Jourdan N, Combescure C, Bouziges N, Lavigne JP. Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2007;30:2051-2056.
- (32) Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care.* 2008;31: 154-156.
- (33) Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot Ankle Int.* 2013;34:351-358.
- (34) Tobalem M, Uckay I. Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection. *N Engl J Med.* 2013;369:2252.
- (35) National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot–inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection. <http://guidancenice.org.uk/CG119> 2011.
- (36) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
- (37) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:781-788.
- (38) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. PRISMA group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1006-1012.
- (39) Malone M, Senneville E, Peters E et al. A Systematic review of diagnosis of infection of the diabetic foot (soft tissue and bone): Update. PROSPERO 2022 CRD42022324795
- (40) Malone M, Senneville E, Peters E et al. A Systematic review of Interventions for diabetic foot infections (soft tissue and bone): Update. PROSPERO 2022 CRD42022324812
- (41) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;353:i2089.
- (42) Bus SA, Game F, Monteiro-Soares M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev.* 2023; XX: XX-XX.
- (43) Pickwell K, Siersma V, Kars M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care.* 2015;38:852-857.



- (44) Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, Seth SA, Gautam N. Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9:14-19.
- (45) Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS). Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London, RCP 2012.
- (46) Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84:465-470.
- (47) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
- (48) Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on wound, ischaemia, and foot infection (WIfI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015;61:939-944.
- (49) Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31:964-967.
- (50) Senneville E, Albalawi Z, van Asten SA, et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: update 2023 systematic review. *Diab Metab Res Rev*. 2023; XX: XX-XX.
- (51) Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, et al. The Infected Diabetic Foot: Re-evaluating the Infectious Diseases Society of America Diabetic Foot Infection Classification. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1573-1579.
- (52) Ryan EC, Crisologo PA, Oz OK, et al. Do SIRS Criteria Predict Clinical Outcomes in Diabetic Skin and Soft Tissue Infections? *J Foot Ankle Surg*. 2019; 58: 1055-57.
- (53) Johnson LJ, Crisologo PA, Sivaganesan S, Caldwell CC, Henning J. Evaluation of the Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score for detecting necrotizing soft tissue infections in patients with diabetes and lower extremity infection. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108520.
- (54) Sen P, Demirdal T. Predictive Ability of LRINEC Score in the Prediction of Limb Loss and Mortality in Diabetic Foot Infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 100: 115323.
- (55) Ozer Balin S, Sagmak Tartar A, Ugur K et al. Pentraxin-3: A New Parameter in Predicting the Severity of Diabetic Foot Infection? *Int Wound J*. 2019; 16(3): 659-664.
- (56) Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1990;150:790-797.
- (57) Commons RJ, Raby E, Athan E, et al. Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians. *J Foot Ankle Res*. 2018;11:13.
- (58) Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. Diabetic foot infection: antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e13006.
- (59) Park JH, Suh DH, Kim HJ, Lee YI, Kwak IH, Choi GW. Role of pro- calcitonin in infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:51-57.
- (60) Al-Shammaree SAW, Abu ABA, Salman IN. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications. *J Res Med Sci*. 2017;22:95.
- (61) Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, et al. The role of serum pro- calcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection. *J Diabetes Res*. 2018;2018: 7104352.
- (62) Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1996;86:224-227.
- (63) Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia*. 2008;51:347-352
- (64) Umapathy D, Dornadula S, Rajagopalan A, et al. Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2018;67:1283- 1291e2
- (65) Majeed A, Mushtaq A, Iftikhar A, Zahid U, Malik MN, Faryal R, et al. Role of inflammatory markers in diagnosing diabetic foot infection: a meta-analysis. *Infect Dis Clin Pract*. 2019; 27(5):251–259.



- (66) Sharma H, Sharma S, Krishnan A, et al. The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2022;17(4), e0267412.
- (67) van Netten JJ, Puijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16: 714-721.
- (68) Hazenberg CE, van Netten JJ, van Baal SG, Bus SA. Assessment of signs of foot infection in diabetes patients using photographic foot imaging and infrared thermography. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16: 370-377.
- (69) Liu C, van Netten JJ, van Baal JG, Bus SA, van der Heijden F. Automatic detection of diabetic foot complications with infrared thermography by asymmetric analysis. *J Biomed Opt*. 2015;20:26003.
- (70) Armstrong DG, Lipsky BA, Polis AB, Abramson MA. Does dermal thermometry predict clinical outcome in diabetic foot infection? Analysis of data from the SIDESTEP* trial. *Int Wound J*. 2006;3: 302-307.
- (71) Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol Res Nurs*. 2008;10:44-53.
- (72) Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs*. 2009;11:119-128.
- (73) Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol*. 2014;52:2753-2756.
- (74) O'Meara S, Nelson EA, Golder S, et al. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23:341-347.
- (75) Nelson EA, O'Meara S, Craig D, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-221.
- (76) Huang Y, Cao Y, Zou M, et al. A comparison of tissue versus swab culturing of infected diabetic foot wounds. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016:8198714.
- (77) Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al. CODIFI (concordance in diabetic foot ulcer infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open*. 2018;8:e019437.
- (78) Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, Archibald LK. The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes. *Int Wound J*. 2012;9:677-682.
- (79) Noor S, Raghav A, Parwez I, Ozair M, Ahmad J. Molecular and culture based assessment of bacterial pathogens in subjects with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12:417-421.
- (80) Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2018;15:776-782.
- (81) Malone M, Johani K, Jensen SO, et al. Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers. *EBioMedicine*. 2017;21:142-149.
- (82) Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, et al. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:332-339.
- (83) Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33: e2834.
- (84) Chen Y, Shi Y, Zhu W, You J, Yang J, Xie Y, Zhao H, Li H, Fan S, Li L, Liu C. Combining CRISPR-Cas12a-Based Technology and Metagenomics Next Generation Sequencing: A New Paradigm for Rapid and Full-Scale Detection of Microbes in Infectious Diabetic Foot Samples. *Front Microbiol*. 2021 Oct 7;12:742040. doi: 10.3389/fmicb.2021.742040.
- (85) Lipof JS, Jones CMC, Daiss J, Oh I. Comparative study of culture, next-generation sequencing, and immunoassay for identification of pathogen in diabetic foot ulcer. *J Orthop Res*. 2021 Dec;39(12):2638-2645.
- (86) Choi Y, Oda E, Waldman O, Sajda T, Beck C, Oh I. Next-Generation Sequencing for Pathogen Identification in Infected Foot Ulcers. *Foot Ankle Orthop*. 2021 Jul 12;6(3):24730114211026933.
- (87) Malone M, Fritz BG, Vickery K, Schwarzer S, Sharma V, Biggs N, Radzieta M, Jeffries TT, Dickson HG, Jensen SO, Bjarnsholt T. Analysis of proximal bone margins in diabetic foot osteomyelitis by conventional culture, DNA sequencing and microscopy. *APMIS*. 2019 Oct;127(10):660-670.



- (88) Meyr AJ, Seo K, Khurana JS, Choksi R, Chakraborty B. Level of agreement with a multi-test approach to the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57:1137-1139.
- (89) Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed).* 2017;64:100-108.
- (90) Senneville E. Editorial commentary: probe-to-bone test for detecting diabetic foot osteomyelitis: rapid, safe, and accurate-but for which patients? *Clin Infect Dis.* 2016;63:949-950.
- (91) Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia- Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:e3-e5.
- (92) Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2016;63:944-948.
- (93) 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;272:1-3.
- (94) Leone A, Bianco NC, D'Ambra G, et al. The Role of Serial Radiographs in Diagnosing Diabetic Foot Bone Osteomyelitis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022055
- (95) Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical imaging and laboratory analysis of diagnostic accuracy in 107 consecutive hospitalized patients with diabetic foot osteomyelitis and partial foot amputations. *Foot Ankle Spec.* 2018;11:433-443.
- (96) Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, Bhavan K, Peters EJ, Lavery LA. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J.* 2017;14(1):40-45.
- (97) Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, et al. What are the Optimal Cutoff Values for ESR and CRP to Diagnose Osteomyelitis in Patients with Diabetes-related Foot Infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(7):1594-1602.
- (98) Xu J, Cheng F, Li Y, Zhang J, Feng S, Wang P. Erythrocyte Sedimentation Rate Combined With the Probe-to-Bone Test for Fast and Early Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;20(3):227-231.
- (99) Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:519-527.
- (100) Cohen M, Cerniglia B, Gorbachova T, Horrow J. Added value of MRI to X-ray in guiding the extent of surgical resection in diabetic forefoot osteomyelitis: a review of pathologically proven, surgically treated cases. *Skeletal Radiol.* 2019;48:405-411.
- (101) Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics.* 2012;32:1959-1974.
- (102) Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. *Radiol Clin North Am.* 2005;43: 747-759. ix.
- (103) Cildag MB, Ertugrul BM, Koseoglu OF, Cildag S, Armstrong DG. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and Charcot neuroarthropathy. *J Chin Med Assoc.* 2018;81:565-570.
- (104) Cildag MB, Ertugrul MB, Koseoglu OF, Armstrong DG. A factor increasing venous contamination on bolus chase three-dimensional magnetic resonance imaging: Charcot neuroarthropathy. *J Clin Imaging Sci.* 2018;8:13.
- (105) Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro- osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4: 10.3402/dfa.v4i0.21855.
- (106) La Fontaine J, Bhavan K, Lam K, Van Asten S, Erdman W, Lavery LA, Öz OK. Comparison Between Tc-99m WBC SPECT/CT and MRI for the Diagnosis of Biopsy-proven Diabetic Foot Osteomyelitis. *Wounds.* 2016;28(8):271-27
- (107) La Fontaine J, Bhavan K, Jupiter D, Lavery LA, Chhabra A. Magnetic Resonance Imaging of Diabetic Foot Osteomyelitis: Imaging Accuracy in Biopsy-Proven Disease. *J Foot Ankle Surg.* 2021;60(1):17-20
- (108) Sax AJ, Halpern EJ, Zoga AC, Roedl JB, Belair JA, Morrison WB. Predicting osteomyelitis in patients whose initial MRI demonstrated bone marrow edema without corresponding T1 signal marrow replacement. *Skeletal Radiol.* 2020;49(8):1239-1247



- (109) Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care*. 2017;40:1111-1120.
- (110) Rastogi A, Bhattacharya A, Prakash M, et al. Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's neuroarthropathy. *Nucl Med Commun*. 2016;37:1253-1259.
- (111) Amon-Sheleg E, Keidar Z. Diabetic foot infection: the role of PET-CT imaging. *Curr Pharm des*. 2018;24:1277-1286.
- (112) Llewellyn A, Kraft J, Holton C, Harden M, Simmonds M. Imaging for detection of osteomyelitis in people with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2020;131:109215.
- (113) Diez AIG, Fuster D, Morata L, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI with 18F-FDG PET/CT to differentiate osteomyelitis from Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetic foot. *Eur J Radiol*. 2020;132:109299.
- (114) Atif M, Hussain F, Dar ZS, Khatoon J, Ajmal S, Adil M. Diagnostic accuracy of 99mTc labeled (29-41) Ubiquitin SPECT/CT for diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot. *Pak Armed Forces Med J*. 2021; 71 (3): 1015-19.
- (115) Senneville E, Lipsky BA, Abbas ZG, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3281.
- (116) Senneville EM, Lipsky BA, van Asten SAV, Peters EJ. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3250.
- (117) Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42: 57-62.
- (118) Senneville E, Morant H, Descamps D, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis*. 2009;48:888-893.
- (119) Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2008;31:637-642.
- (120) Gramberg MCTT, Lagrand RS, Sabelis LWE, et al. Using a Bone Biopsy (BeBoP) to determine the causative agent in persons with diabetes and foot osteomyelitis: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):517.
- (121) Couturier A, Chabaud A, Desbiez F, et al. Comparison of microbiological results obtained from per-wound bone biopsies versus trans-cutaneous bone biopsies in diabetic foot osteomyelitis: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38: 1287-1;188:1529- 1534.
- (122) Manas AB, Taori S, Ahluwalia R, Slim H, Manu C, Rashid H, Kavarthapu V, Edmonds M, Vas PRJ. Admission Time Deep Swab Specimens Compared With Surgical Bone Sampling in Hospitalized Individuals With Diabetic Foot Osteomyelitis and Soft Tissue Infection. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Dec;20(4):300-308.
- (123) Macauley M, Adams G, Mackenny P, et al. Microbiological evaluation of resection margins of the infected diabetic foot ulcer. *Diabet Med*. 2021;38(4):e14440.
- (124) Féron F, de Ponfilly GP, Potier L, et al. Reliability and Safety of Bedside Blind Bone Biopsy Performed by a Diabetologist for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Osteomyelitis. *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2480-2486.
- (125) Kosmopoulou OA, Dumont IJ. Feasibility of Percutaneous Bone Biopsy as Part of the Management of Diabetic Foot Osteomyelitis in a 100% Neuropathic, Grade 3 IDSA/IWGDF Population on an Outpatient Basis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(4):382-387.
- (126) 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;50:171-175.
- (127) Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM. Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg*. 2012;51:749-752.



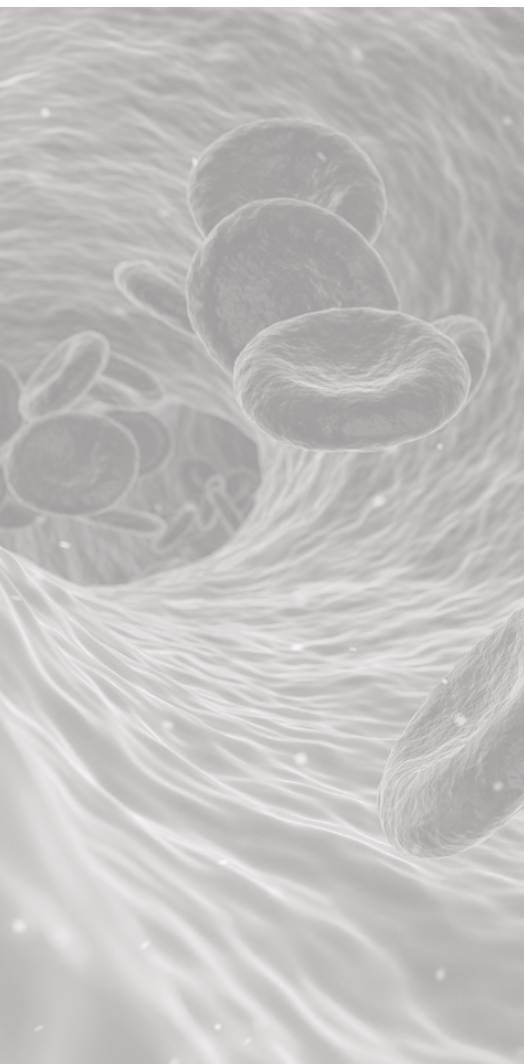
- (128) Hachmoller A. Outcome of minor amputations at the diabetic foot in relation to bone histopathology: a clinical audit. *Zentralbl Chir.* 2007; 132:491-496.
- (129) Mijuskovic B, Kuehl R, Widmer AF, et al. Culture of bone biopsy specimens overestimates rate of residual osteomyelitis after toe or forefoot amputation. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100:1448-1454.
- (130) Schmidt BM, McHugh JB, Patel RM, Wrobel JS. Prospective analysis of surgical bone margins after partial foot amputation in diabetic patients admitted with moderate to severe foot infections. *Foot Ankle Spec.* 2018;12:131-137.
- (131) Meyr AJ, Singh S, Zhang X, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50:663-667.
- (132) Elmarsafi T, Kumar A, Cooper PS, et al. Concordance between bone pathology and bone culture for the diagnosis of osteomyelitis in the presence of Charcot neuro-osteoarthropathy. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57:919-923.
- (133) Tardáguila-García A, Sanz-Corbalán I, García-Morales E, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, Lázaro-Martínez JL. Diagnostic Accuracy of Bone Culture Versus Biopsy in Diabetic Foot Osteomyelitis. *Adv Skin Wound Care.* 2021;34(4):204-208.
- (134) Lavery LA, Crisologo PA, La Fontaine J, Bhavan K, Oz OK, Davis KE. Are We Misdiagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis? Is the Gold Standard Gold? [published correction appears in *J Foot Ankle Surg.* 2020 May - Jun;59(3):646]. *J Foot Ankle Surg.* 2019;58(4):713-716.
- (135) Peters EJG, Albalawi Z, van Asten SA, et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: update 2023 systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023; XX: XX-XX.
- (136) Gardner SE, Haleem A, Jao YL, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37:2693-2701.
- (137) Selva Olid A, Sola I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD009061.
- (138) Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, Uzun G, Lipsky BA; Turk-Day Study Group; Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *J Diabetes Complications.* 2016 Jul;30(5):910-6.
- (139) Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Apr;32(2):95-101.
- (140) Lauf L, Ozsvar Z, Mitha I, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:469-480.
- (141) Xu ZR, Ran XW, Xian Y, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1688-1696. doi:10.1093/jac/dkw004.
- (142) Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uçkay I. Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):244-251.
- (143) Haug F, Waibel FWA, Lisy M, Winkler E, Uçkay I, Schöni M. The impact of the length of total and intravenous systemic antibiotic therapy for the remission of diabetic foot infections. *Int J Infect Dis.* 2022;120:179-186.
- (144) Pratama V, Risni HW, Yunir E, Sauriasari R. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Antibiotic Use in Diabetic Foot Ulcer Infections: Focus on Clinical Cure. *Infect Chemother.* 2022;54(1):125-139.
- (145) Saltoglu N, Surme S, Ezimik E, et al. The Effects of Antimicrobial Resistance and the Compatibility of Initial Antibiotic Treatment on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Foot Infection. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021 Apr 15;15347346211004141.
- (146) Pham TT, Gariani K, Richard JC, et al. Moderate to Severe Soft Tissue Diabetic Foot Infections: A Randomized, Controlled, Pilot Trial of Post-debridement Antibiotic Treatment for 10 versus 20 days. *Ann Surg.* 2022;276(2):233-238.
- (147) Pham TT, Wetzel O, Gariani K, et al. Is routine measurement of the serum C-reactive protein level helpful during antibiotic therapy for diabetic foot infection? *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):637-641.



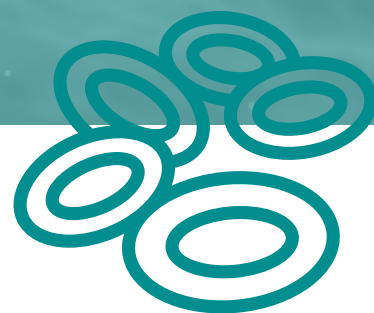
- (148) Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:393-407.
- (149) Tone A, Nguyen S, Devery F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care*. 2015;38:302-307.
- (150) Iranparvar M, Arzanlou O, Afrouzeh E. Comparison of the efficacy of six-week versus twelve-week antibiotic therapy for the treatment of nonsurgical diabetic foot osteomyelitis. *Int Med* 2019; 1(5): 274-279.
- (151) Gariani K, Pham T, Benjamin K; et al. (2021). Three versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: A prospective, randomized, non-inferiority pilot trial. *Clin Inf Dis*. 2021 ; 73(7):e1539-e1545.
- (152) Gill AS, Gorski M, Strage KE, et al. Oral Versus Intravenous Antibiotics for Residual Osteomyelitis After Amputation in the Diabetic Foot. *J Foot Ankle Surg*. 2022;61: 735–738.
- (153) Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM, Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis*. 1996;23:286-91.
- (154) 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;45:220-6.
- (155) Zhou S, Schmidt BM, Henig O, Kaye KS. Deferring Amputation in Diabetic Foot Osteomyelitis: Doing More Harm Than Good? *Open Forum Infect Dis*. 2021;4;8(7): ofab184. doi: 10.1093/ofid/ofab184.
- (156) Lin CW, Yang HM, Hung SY, Chen IW, Huang YY. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection. *BMC Fam Pract*. 2021;9;22(1):16. doi: 10.1186/s12875-020-01363-y.
- (157) Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: a retrospective cohort study. *Pak J Med Sci*. 2014;30:28-31.
- (158) Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:962-967.
- (159) Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101:e18-e20.
- (160) Kim JJ, Littman AJ, Sorkin JD, Roghmann MC. Association Between Foot Surgery Type and Subsequent Healing in Veterans With Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(2):ofab650.
- (161) Feldman V, Segal D, Atzmon R, et al. Amputation versus Primary Nonoperative Management of Chronic Osteomyelitis Involving a Pedal Digit in Diabetic Patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2021;111(4):Article_2. doi:10.7547/19-155.
- (162) Lesens O, Desbiez F, Theis C, et al. Staphylococcus aureus-related diabetic osteomyelitis: medical or surgical management? A French and Spanish retrospective cohort. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015; 14:284-290.
- (163) Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37: 789-795.
- (164) Aragon-Sanchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:35-50.
- (165) Tardáguila-García A, García-Álvarez Y, García-Morales E, López-Moral M, Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL. Long-Term Complications after Surgical or Medical Treatment of Predominantly Forefoot Diabetic Foot Osteomyelitis: 1 Year Follow Up. *J Clin Med*. 2021;11;10(9):1943. doi: 10.3390/jcm10091943.
- (166) Berthol N, Robineau O, Boucher A, et al. Two-step sequential approach for concomitant skin and soft tissue infection and osteomyelitis complicating the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2017;40:e170-e171.
- (167) Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011038
- (168) Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (OneStep-2). *Clinicaltrials.gov*. 2017; NCT01594762.
- (169) Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (OneStep-1). *Clinicaltrials.gov*. 2017; NCT01590758.



- (170) Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012;102(3):223-232.
- (171) Uckay I, Kressmann B, Di Tommaso S, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med.* 2018;6:205031211877395.
- (172) Uckay I, Kressmann B, Malacame S, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis.* 2018;18:361.
- (173) Memon ML, Ikram M, Azhar M, Balouch V. Comparison of efficacy of systemic antibiotics alone and combination of systemic antibiotics with gentamicin cream in diabetic foot infections. *Pak J Med Sci.* 2022;38(3Part-1):663-667.
- (174) Mendame Ehya RE, Zhang H, Qi B, Yu A. Application and Clinical Effectiveness of Antibiotic-Loaded Bone Cement to Promote Soft Tissue Granulation in the Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers Complicated by Osteomyelitis: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res.* 2021; 2021:9911072.
- (175) Qin CH, Zhou CH, Song HJ, et al. Infected bone resection plus adjuvant antibiotic-impregnated calcium sulfate versus infected bone resection alone in the treatment of diabetic forefoot osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):246.
- (176) Brodell JD Jr, Kozakiewicz LN, Hoffman SL, Oh I. Intraoperative Site Vancomycin Powder Application in Infected Diabetic Heel Ulcers With Calcaneal Osteomyelitis. *Foot Ankle Int.* 2021;42(3):356-362.
- (177) Marson BA, Deshmukh SR, Grindlay DJC, Ollivere BJ, Scammell BE. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics. *Bone Joint J.* 2018;100-B (11):1409-1415.
- (178) De Giglio, R., Di Vieste, G., Mondello, T., Balduzzi, G., Masserini, B., Formenti, I., Lodigiani, S., Pallavicini, D., Pintauro, B., & Mazzone, A. . Efficacy and Safety of Bioactive Glass S53P4 as a Treatment for Diabetic Foot Osteomyelitis. *J Foot Ankle Sur.* 2021; 60(2), 292–296.
- (179) Kastrin M, Urbančič Rovani V, Frangež I. Possible Advantages of S53P4 Bioactive Glass in the Treatment of Septic Osteoarthritis of the First Metatarsophalangeal Joint in the Diabetic Foot. *J Clin Med.* 2021;10(6), 1208. [www.doi.org/10.3390/jcm10061208](https://doi.org/10.3390/jcm10061208)
- (180) Wilson BM, Bessesen MT, Doros G, et al. Adjunctive Rifampin Therapy for Diabetic Foot Osteomyelitis in the Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11): e1916003.



Guías intersocietarias del IWGDF, la ESVS y la SVS sobre la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus y úlceras en el pie



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Robert Fitridge¹, Vivienne Chuter², Joseph L. Mills³, Robert J. Hinchliffe⁴, Nobuyoshi Azuma⁵, Christian-Alexander Behrendt⁶, Edward J Boyko⁷, Michael S. Conte⁸, Misty Humphries⁹, Lee Kirksey¹⁰, Katharine McGinagle¹¹, Sigrid Nikol¹², Joakim Nordanstig¹³, Vincent Rowe¹⁴, David A. Russell¹⁵, Jos van den Berg¹⁶, Maarit Venermo¹⁷, Nicolaas C. Schaper¹⁸

INSTITUCIONES

¹ Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, Australia

² School of Health Sciences, Western Sydney University, Campbelltown, Sydney, Australia

³ Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁴ Bristol Centre for Surgical Research, University of Bristol, Bristol, UK

⁵ Asahikawa Medical University, Hokkaido, Japan

⁶ Department of Vascular and Endovascular Surgery, Asklepios Clinic Wandsbek, Asklepios Medical School, Hamburg, Germany

⁷ University of Washington, Seattle, Washington, USA

⁸ University of California, San Francisco (UCSF) Medical Centre, San Francisco, California, USA

⁹ UC Davis Medical Centre, Sacramento, California, USA

¹⁰ The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

¹¹ University of North-Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

¹² Clinical and Interventional Angiology, Asklepios Klinik, Hamburg, Germany

¹³ Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

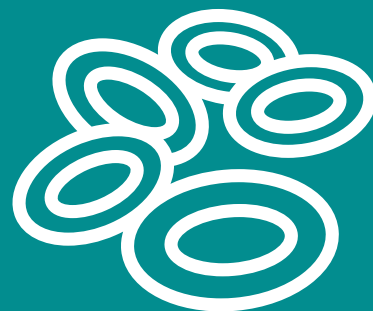
¹⁴ David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA

¹⁵ Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

¹⁶ CENTRO VASCOLARE TICINO Ospedale Regionale di Lugano, sede Civico and Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie Inselspital, Universitätsspital Bern Switzerland

¹⁷ Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Helsinki, Finland

¹⁸ Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands





RESUMEN

Las complicaciones del pie relacionadas con la diabetes se han convertido en una de las principales causas de morbilidad y están implicadas en la mayoría de las amputaciones mayores y menores en todo el mundo. Aproximadamente el 50% de las personas con diabetes y una úlcera en el pie padecen arteriopatía periférica (EAP), y la presencia de EAP aumenta significativamente el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y en las extremidades.

El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) ha publicado directrices basadas en la evidencia sobre el tratamiento y la prevención de las complicaciones del pie relacionadas con la diabetes desde 1999. Esta guía es una actualización de la guía del IWGDF de 2019 sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la arteriopatía periférica en personas con diabetes mellitus y úlceras en el pie. Para esta actualización de la guía, el IWGDF, la Sociedad Europea de Cirugía Vascular y la Sociedad de Cirugía Vascular decidieron colaborar para desarrollar un conjunto coherente de recomendaciones relevantes para los médicos de todos los países.

Esta guía se basa en tres nuevas revisiones sistemáticas. Utilizando el marco GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) se formularon preguntas clínicamente relevantes y se revisó sistemáticamente la literatura. Tras evaluar la certeza de la evidencia, se formularon recomendaciones que se sopesaron teniendo en cuenta el equilibrio entre daño y beneficio, los valores de los pacientes, la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad, los recursos necesarios y, cuando estaban disponibles, los costes.

A través de este proceso se desarrollaron cinco recomendaciones para diagnosticar la EAP en una persona con diabetes, con y sin úlcera o gangrena en el pie. Se elaboraron cinco recomendaciones para el pronóstico relacionadas con la estimación de la probabilidad de curación y los resultados de la amputación en una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie. Se elaboraron quince recomendaciones relacionadas con el tratamiento de la arteriopatía periférica, que incluían la priorización de personas para la revascularización, la elección de un procedimiento y los cuidados posquirúrgicos. Además, el Comité de Redacción ha destacado cuestiones de investigación clave en las que faltan pruebas actuales.

El Comité de Redactores considera que seguir estas recomendaciones ayudará a los profesionales sanitarios a prestar una mejor atención y reducirá la carga de complicaciones del pie relacionadas con la diabetes.



ABREVIATURAS

- ITB:** Índice Tobillo Brazo
- ADA:** Asociación Americana de Diabetes
- PT:** Presión en el tobillo
- EDC:** Ecografía dúplex en color
- IC:** Intervalo de confianza
- ICAE:** isquemia crónica que amenaza la extremidad
- COI:** conflicto de intereses
- TAC:** Angiografía por tomografía computarizada
- DOC:** Doppler de onda continua
- UPD:** Úlcera del pie relacionada con la diabetes
- ASD:** Angiografía de sustracción digital
- EAS:** Sociedad Europea de Aterosclerosis
- EASD:** Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes
- eTFG:** Tasa de filtración glomerular estimada
- ESC:** Sociedad Europea de Cardiología
- ESVM:** Sociedad Europea de Medicina Vascular
- ESVS:** Sociedad Europea de Cirugía Vascular
- GLASS:** Sistema Global de Estadificación Anatómica
- GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation.
- GVG:** Guía vascular mundial
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- IDSA:** Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
- IWGDF:** Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético
- LDL:** Lipoproteínas de baja densidad
- MAC:** Calcificación arterial medial
- MACE:** eventos cardiovasculares adversos mayores
- MALE:** Eventos adversos mayores de las extremidades
- ARM:** angiografía por resonancia magnética
- RVN:** razón de verosimilitud negativa



EAP: Enfermedad Arterial Periférica

PICO: Población, Intervención, Comparación, Resultado

PLR: Razón de verosimilitud positiva

SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2

PPC: presión de perfusión cutánea

SVS: Sociedad de Cirugía Vascular

IDB: Índice dedo brazo

TcPO2: Presión transcutánea de oxígeno

TP: Presión en los dedos de los pies

Wifi: Herida/Isquemia/Infección del pie

WFVS: Federación Mundial de Sociedades Vasculares



LISTA DE RECOMMENDACIONES

DIAGNÓSTICO

1. En una persona con diabetes sin úlcera en el pie, realizar una adecuada historia clínica incidiendo en antecedentes de enfermedad arterial periférica (EAP), examinar el pie en busca de signos de isquemia y palpar los pulsos del pie al menos una vez al año, o ante cualquier cambio clínico del pie. (Fuerte, Baja).
2. En una persona con diabetes sin úlcera en el pie, si se sospecha EAP, se debe considerar la evaluación de las ondas Doppler de las arterias pie en combinación con el índice tobillo-brazo (ITB) y el índice dedo-brazo (IDB). No se ha demostrado que una sola modalidad sea óptima para el diagnóstico de la EAP y no existe un valor por encima del cual pueda excluirse la arteriopatía periférica. Sin embargo, la EAP es menos probable en presencia de un ITB 0,9-1,3; un IDB $\geq$ 0,70; y ondas Doppler del pie, trifásicas o bifásicas. (Condicional, Baja)
3. En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, se debe realizar una adecuada historia clínica incidiendo en antecedentes de arteriopatía periférica, examinando a la persona en busca de signos de isquemia y palpando los pulsos del pie. (Fuerte, Baja)
4. En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, se debe evaluar las ondas Doppler del pie en combinación con las mediciones del índice tobillo-brazo (ITB) y del índice dedo-brazo (IDB) para identificar la presencia de arteriopatía periférica (EAP).
No se ha demostrado que una sola modalidad sea óptima para el diagnóstico de la arteriopatía periférica, y no hay ningún valor por encima del cual pueda excluirse la arteriopatía periférica. Sin embargo, la EAP es menos probable en presencia de un ITB de 0,9-1,3; un IDB $\geq$ 0,70; y ondas Doppler en el pie, trifásicas o bifásicas. (Fuerte, Baja)
5. En una persona con diabetes sin úlcera en el pie en la que se esté considerando un procedimiento invasivo no urgente en el pie, debe excluirse la arteriopatía periférica mediante la evaluación de las ondas Doppler en el pie en combinación con el índice tobillo-brazo y el índice dedo-brazo. (Declaración de buena práctica)

PRONÓSTICO

6. En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, o gangrena, considere la posibilidad de realizar presiones arteriales en el tobillo y mediciones del índice tobillo-brazo (ITB) para ayudar en la evaluación de la probabilidad de cicatrización y amputación.
La presión en el tobillo y el ITB son predictores débiles de la cicatrización. Una presión de tobillo baja (por ejemplo, < 50 mmHg) o un ITB bajo (por ejemplo, $< 0,5$) pueden asociarse con una mayor probabilidad de retraso de la cicatrización y una mayor probabilidad de amputación mayor. (Condicional, Baja)
7. En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, considere la posibilidad de realizar una medición de la presión de los dedos para evaluar la probabilidad de curación y amputación. Una presión en los dedos ≥ 30 mmHg aumenta la probabilidad pre-prueba de curación hasta en un 30% y un valor < 30 mmHg aumenta la probabilidad pre-prueba de amputación mayor en aproximadamente un 20%. (Condicional, Baja)



8. En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, si no se puede realizar la presión en los dedos, considere la posibilidad de realizar una medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) o una presión de perfusión cutánea (PPC) para evaluar la probabilidad de cicatrización. Una TcPO₂ $\geq$ 25 mmHg aumenta la probabilidad pre-prueba de curación hasta en un 45% y un valor $<$ 25 mmHg aumenta la probabilidad pre-prueba de amputación mayor en aproximadamente un 20%. Un PPC $\geq$ 40 mmHg, aumenta la probabilidad pre-prueba de curación hasta en un 30%. (Condicional, Baja)
9. En una persona con diabetes y una úlcera en el pie o gangrena se sugiere que se evalúe siempre la presencia de arteriopatía periférica y otras causas de mala cicatrización. La microangiopatía relacionada con la diabetes no debe considerarse la causa principal de ulceración del pie, gangrena o mala cicatrización de la herida sin excluir otras causas. (Condicional, Baja)
10. En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie, considere la posibilidad de utilizar el sistema de clasificación Herida/Isquemia/Infección del pie (WIfI) para estimar la probabilidad de curación y el riesgo de amputación. (Condicional, Baja)

TRATAMIENTO

11. En una persona con diabetes, EAP y una úlcera o gangrena en el pie que esté siendo considerado para revascularización, se debe evaluar toda la circulación arterial de las extremidades inferiores (desde la aorta hasta el pie) con visualización detallada de las arterias por debajo de la rodilla y del pie. (Declaración de buena práctica)
12. En una persona con diabetes, EAP, úlcera en el pie y signos clínicos de isquemia, debe considerarse la posibilidad de realizar un procedimiento de revascularización. Los signos de isquemia incluyen la ausencia de pulsos, ondas Doppler monofásicas o ausentes, presión en el tobillo $<$ 100 mmHg o presión en el dedo $<$ 60 mmHg. Consultar con cirugía vascular salvo que sea precisa una amputación mayor urgente desde el punto de vista clínico. (Declaración de buena práctica)
13. En una persona con diabetes, arteriopatía periférica, úlcera en el pie e isquemia grave, es decir, un índice tobillo-brazo $<$ 0,4, presión en tobillo $<$ 50 mmHg, presión en el dedo $<$ 30 mmHg o presión transcutánea de oxígeno $<$ 30 mmHg u ondas Doppler en el pie monofásicas o ausentes, consulte urgentemente con un cirujano vascular para valorar una posible revascularización. (Declaración de buena práctica)
14. En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie con infección o gangrena que afecte a cualquier parte del pie, consulte urgentemente con un cirujano vascular para determinar el momento oportuno para realizar un procedimiento de drenaje y un procedimiento de revascularización. Declaración de buenas prácticas
15. En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, cuando la herida se deteriore o no mejore significativamente (por ejemplo, una reducción inferior al 50% de la superficie de la herida en 4 semanas) a pesar de un control adecuado de la infección y la glucemia, el cuidado local de la herida y la descarga, vuelva a evaluar el estado vascular y consulte con un cirujano vascular para valorar una posible revascularización. Declaración de buenas prácticas
16. En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie, evitar la revascularización cuando la relación riesgo-beneficio de la cirugía sea claramente desfavorable. Declaración de buenas prácticas.



17. . En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie que tenga una vena safena adecuada y en la que esté indicada la revascularización infrainguinal siendo apta para cualquiera de los dos abordajes, considerar el bypass con preferencia al tratamiento endovascular (Condicional, Moderado)
18. Una persona con diabetes, EAP y úlcera o gangrena en el pie debe ser tratada en centros con experiencia o acceso rápido a la revascularización endovascular y quirúrgica. En este contexto, hay que considerar la posibilidad de tomar decisiones de tratamiento basadas en el riesgo y las preferencias de la persona, la gravedad de la amenaza de la extremidad, la distribución anatómica de la EAP y la disponibilidad de vena autóloga. (Declaración de buenas prácticas)
19. En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie, los procedimientos de revascularización deben tener como objetivo restablecer el flujo sanguíneo directo en al menos una de las arterias del pie. (Declaración de buenas prácticas)
20. En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie sometida a un procedimiento endovascular, considerar la posibilidad de dirigir la angiografía a la arteria que irriga la región anatómica de la úlcera, cuando sea posible o práctico. (Condicional, Muy bajo)
21. En una persona con diabetes y úlcera o gangrena en el pie que haya sido sometida a revascularización, evaluar objetivamente la adecuación de la perfusión, por ejemplo, mediante pruebas no invasivas a pie de cama. (Declaración de buenas prácticas)
22. Una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie o gangrena debe ser tratada por un equipo multidisciplinar como parte de un plan de atención integral. (Declaración de buenas prácticas)
23. En una persona con diabetes y arteriopatía periférica los objetivos deberían ser los siguientes:
 - HbA1c < 8% (< 64 mmol/mol), pero puede ser necesario un valor objetivo de HbA1c más elevado en función del riesgo de hipoglucemia grave.
 - Tensión arterial < 140/ 90 mmHg, pero pueden ser necesarios niveles objetivo más elevados en función del riesgo de hipotensión ortostática y otros efectos secundarios.
 - Objetivo de lipoproteínas de baja densidad de < 1,8 mmol/L (<70 mg/dLdL) y reducido en al menos un 50 % del valor inicial. Si se tolera el tratamiento con estatinas de alta intensidad (con o sin ezetimiba), se recomiendan niveles objetivo <1,4 mmol/l (55 mg/dl).

Declaración de buenas prácticas

24. Una persona con diabetes y arteriopatía periférica sintomática:
 - deben tratarse con terapia antiplaquetaria única,
 - el tratamiento con clopidogrel puede considerarse de primera elección frente a la aspirina
 - La terapia combinada con ácido acetilsalicílico (de 75 mg a 100 mg una vez al día) más dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) puede considerarse para personas sin riesgo elevado de hemorragia.

Declaración de buenas prácticas



25. En una persona con diabetes tipo 2 y arteriopatía periférica: con un eGFR > 30 ml/min/1,73m², debe considerarse un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón, con beneficio demostrado para la enfermedad cardiovascular, independientemente del nivel de glucemia.

Los inhibidores de SGLT-2 no deben iniciarse en personas sin tratamiento farmacológico con una úlcera o gangrena en el pie relacionada con la diabetes, y debe considerarse la interrupción temporal en personas que ya utilicen estos fármacos, hasta que se cure el pie afectado.

Declaración de buenas prácticas.

EXPERTOS EXTERNOS, REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES Y PROCESO DE REVISIÓN

El proceso de revisión tuvo varias fases, en las que participaron seis expertos externos, cuatro representantes de pacientes y revisores de las guías del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF), la Sociedad Europea de Cirugía Vascular (ESVS) y la Sociedad de Cirugía Vascular (SVS). Los expertos externos y los representantes de los pacientes procedían de diversos países y continentes (Singapur, Japón, Sudáfrica, China, Hong Kong, Colombia, Bulgaria, Australia, Inglaterra, Estados Unidos de América). El proceso comenzó con la revisión de las preguntas clínicas que el Comité de Redactores propuso abordar, que posteriormente se ajustaron y que constituyeron la base del desarrollo de la directriz. La primera versión preliminar de la directriz fue revisada por el IWGDF, la ESVS y los miembros del Comité de Supervisión de Documentos de la SVS. A continuación, el texto revisado fue examinado por los expertos externos y los representantes de los pacientes, y posteriormente se presentó una nueva versión para su revisión a las tres organizaciones. El Comité de Redactores se reunió por primera vez a finales de 2020 y el primer borrador de la directriz se envió para su revisión en diciembre de 2022.

METODOLOGÍA

Esta guía también forma parte de un conjunto de guías (y sus revisiones sistemáticas de apoyo) del IWGDF sobre el tratamiento de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes, en las que se utilizó la misma metodología GRADE. Estas guías abordan otros aspectos del tratamiento y se publican por separado. El comité editorial del IWGDF tenía la tarea de garantizar que no hubiera demasiados solapamientos entre estos documentos y que fueran coherentes entre sí. El Comité Ejecutivo de la ESVS y la SVS se mostró de acuerdo con este planteamiento. La metodología utilizada se describe detalladamente en otro documento del IWGDF; aquí se ofrece un resumen (1).

En resumen, se siguió el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (2, 3). GRADE se estructura mediante el desarrollo de preguntas clínicas y la selección de resultados críticos que posteriormente se traducen en el formato PICO (población, intervención, comparación, resultado). El Comité de Redactores elaboró las preguntas clínicas que debían investigarse tras consultar con expertos externos y representantes de los pacientes. Los miembros del Comité de Redactores votaron los resultados de importancia crítica para las preguntas clínicas. Posteriormente, los miembros del Comité de Redactores crearon y votaron las PICO para su inclusión. Los expertos



externos, los representantes de los pacientes y el comité de directrices de las sociedades implicadas revisaron los PICO que se iban a incluir. Las revisiones sistemáticas de la literatura para abordar las preguntas clínicas se llevaron a cabo de acuerdo con la guía PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses). (4). El proceso de identificación y evaluación de las pruebas disponibles, con sus principales conclusiones, dio lugar a tres revisiones sistemáticas sobre el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la arteriopatía periférica en la diabetes mellitus. Estas revisiones sistemáticas se publican por separado ([insertar enlace aquí](#)). La población de interés fueron las personas con diabetes mellitus (con o sin úlcera en el pie o gangrena, dependiendo de la pregunta clínica). Para el diagnóstico, la intervención fue cualquier prueba de cabecera no invasiva y el comparador un estudio de imagen objetivo; para el pronóstico, la intervención fue cualquier prueba de cabecera no invasiva y para el tratamiento, las intervenciones fueron bypass (abierto) y revascularización directa y los comparadores revascularización endovascular e indirecta, respectivamente. Los resultados primarios fueron la cicatrización de la herida, la amputación menor y mayor y los acontecimientos adversos, la recuperación de la extremidad y la cicatrización de la herida. Tras la búsqueda bibliográfica, dos autores revisaron todos los resúmenes y los artículos posteriormente seleccionados, tal como se describe en nuestras revisiones sistemáticas. Se incluyeron estudios en los que al menos el 80% de los participantes tenían diabetes o en los que los resultados de los participantes con diabetes se informaron por separado. Se evaluó la calidad y el riesgo de sesgo de todos los estudios incluidos con los siguientes instrumentos, según el tipo de estudio: Quality in Prognosis Studies (QUIPS), la herramienta revisada de evaluación de la calidad para estudios de fiabilidad diagnóstica (QUADAS-2), ROBINS-I (para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios no aleatorizados), la escala Newcastle-Ottawa (para estudios no aleatorizados, incluidos los estudios observacionales y de cohortes en los que no se proporcionaron detalles sobre la asignación a los grupos de intervención, y la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo 2 para ensayos controlados aleatorizados (5-10). Para cada PICO se calificó la calidad de la evidencia en cuanto a riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación y calidad general. La certeza de la evidencia se calificó como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja".

La clasificación GRADE del nivel de calidad de la evidencia se utilizó posteriormente para el desarrollo de las recomendaciones durante las discusiones en línea del Comité de Redactores (que quedaron todas grabadas y disponibles para su revisión posterior en la Secretaría). En el desarrollo de cada recomendación y su fuerza se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: beneficios, daños, tamaño del efecto y certeza; equilibrio de beneficios y daños; uso de recursos; aceptabilidad; viabilidad; equidad. La fuerza de cada recomendación se calificó como "Fuerte" o "Condicional". Todos los miembros del Comité de Redactores votaron sobre cada recomendación; para una recomendación "Fuerte", al menos el 75% y para una recomendación "Condicional", al menos el 60% debían estar de acuerdo. Después de cada recomendación se explica cómo se determinó cada una de ellas (1, 11).

Hubo situaciones en las que no pudimos identificar suficientes pruebas directas que respaldaran la formulación de una recomendación, pero la realización de las acciones recomendadas muy probablemente produciría un claro beneficio o la no realización de la prueba o intervención un marcado perjuicio. En estas situaciones, formulamos una Declaración de Buena Práctica no graduada con una justificación que explicaba cómo habíamos llegado a esta declaración y tuvimos en cuenta los criterios GRADE para desarrollar una declaración de este tipo, como se aconseja en una publicación reciente del grupo GRADE sobre este tema (12).



Según GRADE, tales recomendaciones deben formularse como declaraciones procesables cuando se consideren necesarias para la práctica y cuando los efectos deseables de una intervención superen claramente a sus efectos indeseables. En el caso de la pregunta clínica sobre el uso de los tratamientos médicos actuales para reducir el riesgo cardiovascular o los episodios en las extremidades inferiores en personas con diabetes y arteriopatía periférica sintomática (EAP), no se realizó una revisión sistemática ni se formularon recomendaciones graduadas, dado que ya existen directrices recientes de alta calidad sobre estos temas (13-20). No obstante, con el fin de ofrecer al lector una visión completa, hemos elaborado un resumen de estas directrices existentes, en los casos pertinentes para nuestra cuestión clínica, y las hemos adaptado a la persona con diabetes mellitus y EAP sintomática. Estas recomendaciones también se formularon como declaraciones de buenas prácticas.

Reconocemos que para ciertas recomendaciones existen pruebas de alta calidad, como se resume en otras directrices de organizaciones como la ESVS, la SVS y la Asociación Americana de Diabetes, pero para otras sólo hay pruebas de menor calidad. Con el fin de no repetir todas estas directrices basadas en la evidencia ya desarrolladas por otras organizaciones relevantes, hemos optado por hacer en esta área Declaraciones de Buenas Prácticas no clasificadas, con referencias a las directrices pertinentes. Por último, el Comité de Redacción examinó los temas para futuras investigaciones y votó a favor de centrarse en 5 temas clave que se analizan al final de la guía.

Las recomendaciones y las correspondientes justificaciones fueron revisadas por los mismos expertos externos internacionales y los comités responsables de la elaboración de directrices de las tres sociedades mencionadas. En el documento metodológico de las directrices del IWGDF (1) se ofrecen más detalles al respecto. Los materiales de referencia que elaboramos, es decir, las tres revisiones sistemáticas, las tablas de evidencia pertinentes para cada una de las revisiones sistemáticas, así como las tablas de resumen de juicios que sirvieron de base para formular cada recomendación y Declaración de Prácticas Óptimas, pueden consultarse en los Materiales Complementarios de este artículo. Estas revisiones sistemáticas proporcionan la evidencia para las recomendaciones graduadas que se hacen en esta Guía.

POBLACIÓN DIANA Y DESTINATARIOS PRINCIPALES

La mala cicatrización de las úlceras o gangrenas del pie en personas con diabetes mellitus suele estar causada por varios factores que actúan de forma concomitante. La población diana primaria de esta directriz son las personas con diabetes mellitus con una úlcera o gangrena en el pie, en cualquier parte del pie (con o sin neuropatía) en las que la presencia de EAP podría haber contribuido al desarrollo de la úlcera y/o a su escaso potencial de curación. El grupo objetivo secundario eran las personas con diabetes mellitus en las que se consideraba o debía excluirse la presencia de EAP. Se excluyeron las personas con úlceras venosas puras, úlceras por encima del tobillo, isquemia aguda de las extremidades, enfermedad embólica y afecciones vasculares crónicas no ateroscleróticas de las extremidades inferiores.

Los destinatarios principales de estas guías son los especialistas vasculares y todos los demás profesionales sanitarios que intervienen en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las úlceras y gangrenas del pie relacionadas con la diabetes, y que trabajan en atención primaria, secundaria y terciaria.

Una vez aprobadas las guías, se contactará con los representantes de los pacientes para debatir qué elementos de la guía deben incluirse en la "Información para los pacientes". De este modo se elaborará una lista de elementos que deberán abordarse en esta información. Dadas las diferencias culturales y lingüísticas, el texto final deberá elaborarse a escala nacional o local.



POLÍTICA DE CONFLICTO DE INTERESES DEL GRUPO DE REDACCIÓN

Las tres organizaciones que participan en estas guías se comprometen a elaborar directrices de práctica clínica fiables mediante la transparencia y la plena divulgación por parte de quienes las elaboran. Para evitar un conflicto de intereses (COI) importante, los miembros del Comité de Redactores no podían ser directivos, miembros del consejo de administración, administradores, propietarios o empleados de una empresa directa o indirectamente relacionada con el tema de esta directriz. Antes de la primera y la última reunión del Comité de Redactores, se pidió a los miembros que informaran por escrito de cualquier conflicto de intereses (COI). Además, al comienzo de cada reunión también se formulaba esta pregunta y, en caso de respuesta afirmativa, se pedía a los miembros que presentaran un formulario de COI actualizado. Entre estos COI se incluían los ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, empresas farmacéuticas u otras empresas que fabricasen productos relacionados con el campo. Además, había que declarar cada vez las relaciones con la industria, que incluían: propiedad de acciones u opciones o bonos de una empresa; cualquier consultoría, pertenencia a un comité científico asesor o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes. Estos ingresos podían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera relación. Las tres organizaciones revisaron todas las declaraciones, que pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org. Ninguna empresa participó en la elaboración o revisión de las directrices. Ninguna otra persona implicada en las directrices recibió pago o remuneración alguna.

DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA UTILIZADAS EN ESTE DOCUMENTO

Las definiciones y los criterios de la enfermedad del pie relacionadas con la diabetes fueron estandarizados por el IWGDF y, paralelamente a esta guía, se ha publicado una actualización (21). Además, en esta guía utilizamos la siguiente terminología:

Pruebas a pie de cama: cualquier prueba no invasiva que evalúe la EAP en la extremidad inferior utilizando una medida del flujo sanguíneo que pueda realizarse a pie de cama.

Isquemia crónica que amenaza la extremidad: síndrome clínico definido por la presencia de arteriopatía periférica en combinación con dolor en reposo, gangrena o úlcera en el pie de al menos 2 semanas de duración. Se excluyen las etiologías venosa, embólica, no aterosclerótica y traumática.

Microangiopatía relacionada con la diabetes: cambios patológicos estructurales y funcionales en la microcirculación de las personas con diabetes mellitus, que pueden producirse en cualquier parte del cuerpo como consecuencia de la enfermedad.

Úlcera del pie relacionada con la diabetes: Rotura de la piel del pie que afecta como mínimo a la epidermis y parte de la dermis en una persona con diabetes y que suele ir acompañada de neuropatía y/o EAP en la extremidad inferior.

Gangrena del pie relacionada con la diabetes: Afección que se produce cuando el tejido corporal muere debido a un riego sanguíneo insuficiente, una infección o una lesión.



Perfusión del pie: La perfusión tisular significa estrictamente el volumen de sangre que fluye a través de una unidad de tejido y suele expresarse en ml de sangre/100 gr de tejido. Con respecto a la evaluación clínica del pie, la perfusión se mide tradicionalmente mediante los marcadores sustitutos de la presión arterial sistólica a nivel de las arterias del tobillo y los dedos. Las mediciones de la presión pueden inducir a error en las personas con diabetes debido a la frecuente presencia de calcinosis de la media. Esto ha llevado al desarrollo de una serie de medios alternativos de uso clínico para evaluar la perfusión tisular, como la TcPO₂ (presión transcutánea de oxígeno), la SPP (presión de perfusión cutánea), el TAP (tiempo de aceleración de la arteria del pie) y la espectrofotometría de infrarrojo cercano (NIRS).

Equipo multidisciplinar: Grupo de personas de disciplinas clínicas relevantes, cuyas interacciones se guían por funciones y procesos específicos del equipo para lograr resultados favorables definidos por el equipo y por la persona.

Enfermedad arterial periférica (EAP): Enfermedad vascular aterosclerótica obstructiva de las arterias desde la aorta hasta el pie con síntomas clínicos, signos o anomalías en la evaluación vascular no invasiva o invasiva, que provoca alteraciones o trastornos de la circulación en una o más extremidades



INTRODUCCIÓN

La incidencia de la diabetes sigue aumentando en todos los países. Según estimaciones recientes, 537 millones de personas padecen diabetes (1 de cada 11 adultos en todo el mundo) y 783 millones de individuos la padecerán en 2045 (22). La diabetes se asocia a un riesgo importante de complicaciones en los pies, como ulceración, gangrena y amputación. La presencia de una ulcera en el pie asociada a la diabetes precede hasta al 85% de las amputaciones no traumáticas, con una incidencia anual de ulceración de aproximadamente el 2% y una incidencia a lo largo de la vida de hasta el 34% (23). Las complicaciones de la diabetes en las extremidades inferiores, como la neuropatía periférica y la arteriopatía periférica, suelen preceder a la aparición de la UPD (24). En conjunto, estas complicaciones son una de las principales causas mundiales de discapacidad, hospitalización y amputación, con una elevada mortalidad tras la amputación (25).

La diabetes es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la EAP. En una reciente revisión sistemática, Stoberock et al. (26) observaron que la prevalencia de la EAP era del 10-26% en la población adulta general y del 20-28% en las personas con diabetes. En las personas con UPD, la prevalencia de la EAP era del 50%, lo que coincide con los resultados del estudio multicéntrico Eurodiale (26, 27). La arteriopatía periférica en las personas con diabetes se caracteriza por un patrón de enfermedad que suele ser multisegmentario y bilateral, con deterioro de la formación de colaterales, a menudo oclusiones de segmentos largos de la arteria tibial, y una distribución más distal en la extremidad inferior, incluida la presentación frecuente de enfermedad oclusiva arterial infragenicular (28-30), con un mayor riesgo de amputación. El diagnóstico de la EAP y de la isquemia crónica que amenaza la extremidad (CLTI) se complica con frecuencia por la ausencia de los síntomas clásicos de la EAP, como la claudicación intermitente y el dolor en reposo, probablemente debido a factores como el sedentarismo y la pérdida de la sensación de dolor debida a la neuropatía periférica relacionada con la diabetes, que está presente en la mayoría de las personas con una UPD (isquémica) (27, 29). La calcificación arterial de la media (MAC) coexistente, que también se asocia a la neuropatía periférica, es frecuente y puede afectar a la precisión de pruebas no invasivas como el índice tobillo-brazo (ITB), al provocar la elevación de la presión del tobillo y, en menor medida, de la presión digital (31).

En las personas con diabetes, el diagnóstico precoz de la EAP es esencial (26). El proceso de la enfermedad se asocia a una mayor probabilidad de retraso o falta de curación de las UPD, gangrena y amputación, además de elevadas tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular (32). El pronóstico de una persona con diabetes, EAP y ulceración del pie que requiere amputación es peor que el de muchos cánceres comunes: más del 50% de las personas no sobrevivirán 5 años (23, 33). EAP expone a la persona a un riesgo muy elevado de acontecimientos cardiovasculares adversos, por lo que debe garantizarse un tratamiento médico óptimo de los factores de riesgo cardiovascular (29). Es necesaria una evaluación precoz y adecuada de la perfusión del pie para garantizar que el elevado riesgo de retraso o mala cicatrización de las heridas y de amputación se identifique precozmente, de modo que pueda abordarse sin retrasar el tratamiento.



A pesar de la gravedad de los resultados de la EAP en personas con diabetes, y en particular en aquellas con UPD, existen pocas guías prácticas que aborden específicamente el diagnóstico y el tratamiento de la EAP en esta población. La formulación de recomendaciones para esta población específica debería tener en cuenta la naturaleza multisistémica de la diabetes y el impacto de otras complicaciones diabéticas en la utilidad de las pruebas diagnósticas, la cicatrización de heridas, la amputación y los resultados de supervivencia. Una de las guías que ha abordado específicamente estos temas ha sido la del IWGDF, cuya última versión se elaboró en 2019 (34). En lugar de hacer una nueva versión actualizada, el IWGDF junto con la ESVS y la SVS decidieron colaborar en la redacción de esta nueva guía práctica intersocietaria sobre la EAP en la diabetes mellitus, con énfasis en las personas con úlceras o gangrena del pie relacionadas con la diabetes. Nuestro objetivo es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre el diagnóstico, el pronóstico (es decir, el valor pronóstico de diferentes pruebas no invasivas) y el tratamiento de la EAP en personas con úlcera de pie y diabetes. Cada uno de estos temas se trata en las diferentes secciones que aparecen a continuación. No es nuestra intención detallar las funciones, tareas y responsabilidades específicas de cada especialidad médica implicada, ya que éstas varían notablemente entre y dentro de los países y esta guía es una iniciativa multinacional. Sin embargo, sí hacemos hincapié en las especialidades que deben estar presentes, en términos de conocimientos, habilidades y competencias, para tratar a las personas de acuerdo con las normas de atención esperadas.

GUÍAS RELACIONADAS

Esta guía también forma parte de las guías del IWGDF sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. El tratamiento de la EAP en estas personas sin abordar los demás aspectos del tratamiento de la UPD dará lugar con frecuencia a resultados subóptimos. Por lo tanto, se remite al lector a las otras directrices del IWGDF para estos aspectos. Esta guía intersocietaria del IWGDF, la ESVS y la SVS sobre la EAP en personas con diabetes mellitus también forma parte de las guías del IWGDF sobre el tratamiento de las complicaciones del pie relacionadas con la diabetes, con capítulos adicionales sobre Prevención, Clasificación, Infección, Descarga, Cicatrización de heridas y Charcot, todos ellos disponibles en www.iwgdfguidelines.org y publicados en un número especial de DMRR. Estas guías se resumen para su uso clínico diario en las Guías prácticas sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes, todas ellas disponibles en www.iwgdfguidelines.org y publicadas en un número especial de DMRR. Esta directriz se basa en una versión anterior de la guía del IWGDF sobre la arteriopatía periférica en pacientes con úlceras de pie y diabetes, y se integra con las Directrices Vasculares Mundiales sobre el tratamiento de la isquemia crónica con peligro para las extremidades (17, 34).



RECOMENDACIONES

DIAGNÓSTICO

Pregunta clínica: En una persona con diabetes con o sin úlcera en el pie, ¿la historia clínica y el examen clínico (incluida la palpación de pulsos) comparados con una prueba de referencia (imagen - angiografía por sustracción digital [ASD], angiografía por resonancia magnética [ARM], angiografía por tomografía computarizada [ATC], ecografía dúplex en color [ECD]) identifican con precisión la EAP y diagnostican de forma fiable la EAP?

Pregunta clínica: En una persona con diabetes con o sin úlcera en el pie, ¿qué pruebas no invasivas a pie de cama, solas o combinadas con las pruebas de referencia (angiografía por sustracción digital [ASD], angiografía por resonancia magnética [ARM], angiografía por tomografía computarizada [ATC], ecografía dúplex en color [ECD]) deben realizarse para diagnosticar la EAP de forma precisa y fiable?

Recomendación 1: En una persona con diabetes sin úlcera en el pie, realizar una buena historia clínica en busca de EAP, examinar los pies en busca de signos de isquemia y palpar los pulsos del pie al menos una vez al año, o con cualquier cambio en el estado clínico de los pies. (Fuerte, Baja).

Recomendación 2: En una persona con diabetes sin úlcera en el pie, si se sospecha de arteriopatía periférica (EAP), considerar la realización de ondas Doppler en las arterias del pie en combinación con el índice tobillo-brazo (ITB) y el índice dedo-brazo (IDB).

Ninguna modalidad ha demostrado ser óptima para el diagnóstico de la arteriopatía periférica, y no existe ningún valor por encima del cual pueda excluirse la arteriopatía periférica. Sin embargo, la EAP es menos probable en presencia de un ITB de 0,9-1,3; IDB $\geq$ 0,70; y ondas Doppler trifásicas o bifásicas en las arterias del pie. (Condicional, Bajo)

Fundamento: El diagnóstico y el tratamiento de la arteriopatía periférica son fundamentales debido al mayor riesgo de desarrollar DFU, así como a la mayor tasa de complicaciones derivadas de enfermedades cardiovasculares coexistentes, como el infarto de miocardio y el ictus (32). La evidencia sobre la exactitud diagnóstica de la palpación del pulso para la EAP en personas con diabetes sin UPD es limitada; dos estudios de baja calidad demuestran que aunque la presencia de pulsos no excluye la enfermedad, hay un pequeño aumento en la capacidad de descartar la enfermedad cuando el pulso del pie está ausente o débil (cociente de probabilidad positiva [PLR] de 1,84 a 2,46) (35).84 a 2,46) (35, 36); (El PLR da el cambio en las probabilidades de experimentar un resultado si la prueba es positiva, mientras que el cociente de probabilidad negativo [NLR] expresa un cambio en las probabilidades de experimentar un resultado si la prueba es negativa. Un PLR o NLR de 1,0 significa que la prueba no cambia la probabilidad del resultado por encima de la probabilidad previa a la prueba y, por lo tanto, no es una prueba diagnóstica útil). Sin embargo, es importante reconocer que la palpación del pulso debe realizarse y que los resultados deben considerarse en el contexto de otras pruebas clínicas que pueden asociarse a la EAP, como la pérdida de vello, la atrofia muscular y la reducción de la temperatura periférica de la piel. Debe tenerse en cuenta que estas exploraciones clínicas son muy subjetivas y que estos hallazgos también pueden asociarse a una neuropatía. La arteriopatía periférica también puede ser asintomática o tener una presentación atípica en personas con diabetes, al igual que en otros como ancianos o poblaciones de riesgo (24, 37, 38). Por ejemplo, la neuropatía periférica puede enmascarar los síntomas de dolor y la neuropatía autonómica puede dar lugar a un pie caliente, lo que significa que los signos y síntomas ampliamente reconocidos de la EAP pueden no estar presentes (39).



Estas recomendaciones son aplicables a todas las personas con diabetes. Cuando no hay UPD, pero hay signos y síntomas clínicos de EAP o se sospecha de EAP, por ejemplo, debido a una diabetes de larga evolución, hiperglucemia crónica, otras complicaciones de la diabetes como neuropatía periférica o presencia de enfermedad aterosclerótica en otros lechos vasculares, es necesaria una evaluación vascular de cribado que incluya pruebas no invasivas adicionales. Estas recomendaciones son coherentes con otras guías (inter)nacionales sobre el tratamiento de la diabetes, que respaldan la evaluación clínica anual de la EAP (y de otras complicaciones del pie) en las personas con diabetes (40-43).

Aunque basados en evidencia de baja calidad, los datos demuestran una mayor probabilidad de arteriopatía periférica en las personas con pulso débil o ausente y un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, de esta manera se respalda la preferencia por la exploración clínica, incluida la palpación de pulsos en las personas con diabetes (32, 44). La naturaleza no invasiva del examen clínico y la palpación de pulsos sugieren que estas evaluaciones podrán ser realizadas como pruebas diagnósticas iniciales en las personas con diabetes. Dado que no se requiere equipo, el Comité de Redacción considera que la palpación del pulso y otras formas de exploración clínica requieren pocos recursos, pueden ser aplicadas a gran escala por diversos profesionales y ofrecen un método para aumentar la equidad en el acceso a la atención sanitaria que es factible para los profesionales sanitarios y aceptable para las personas con diabetes. Por lo tanto, se realiza una recomendación fuerte basada en evidencia de baja calidad y la opinión de expertos.

Las pruebas diagnósticas a pie de cama que proporcionan una medición objetiva del flujo sanguíneo en la extremidad inferior (por ejemplo, el índice tobillo-brazo [ITB], el índice dedo-brazo [IDB] y las ondas Doppler de las arterias del pie) han demostrado ser útiles como medio para diagnosticar y descartar la EAP en personas con diabetes. Nuestra revisión sistemática demuestra que las múltiples técnicas diagnósticas a pie de cama que ofrecen una medición objetiva de la circulación en la extremidad inferior son útiles para descartar o confirmar EAP en personas con diabetes sin UPD pero con alta sospecha (44).

Se identificaron cuarenta estudios que investigaban la precisión diagnóstica de los tests no invasivos a pie de cama en personas con diabetes (44). Veinticinco de los estudios eran prospectivos, dos transversales y el resto retrospectivos. En general, los estudios fueron de baja calidad y las pruebas se consideraron de baja evidencia. Aunque no pudimos identificar el umbral absoluto o los valores "normales" de los tests, sugerimos que es más probable que exista EAP en esta población con un ITB $<0,9$ o $>1,3$, un IDB $<0,70$ y la presencia de una o más ondas Doppler monofásicas, con Doppler de onda continua (DOC), en la evaluación de las arterias del pie (44). En personas sin UPD, un ITB $<0,90$ se asocia con un aumento de moderado a grave la probabilidad de EAP, con PLR que oscilan entre 2,1 y 19,9; sin embargo, la capacidad para descartar la enfermedad es limitada (NLR de 0,29 a 0,84). Un IDB $<0,70$ tiene una capacidad moderada para diagnosticar y excluir la EAP (PLR de 2,0 a 3,55, NLR de 0,25 a 0,44) y la presencia de una onda Doppler monofásica en las arterias del pie tiene una capacidad moderada para diagnosticar y excluir la EAP (PLR de 7,09, NLR de 0,19). Por lo tanto, es probable que las pruebas no invasivas sean beneficiosas para las personas sin UPD, aunque se necesitan estudios de alta calidad sobre la precisión diagnóstica. En la tabla suplementaria 1 se ofrece un resumen de los resultados.

Cuando se calcula el ITB en la pierna de una persona con y sin UPD para diagnosticar EAP, se aconseja utilizar la presión arterial sistólica más baja de la arteria pedia o de la tibial posterior, ya que esto mejora la precisión diagnóstica de la prueba (44). Para la arteriopatía periférica que afecta a las arterias por debajo de la rodilla, este método de cálculo identifica la enfermedad más grave, mientras que el uso de la presión más alta identifica las arterias menos afectadas. También se recomienda utilizar las tres pruebas (ITB, IDB y ondas Doppler en las arterias del pie). Esto se debe a que la precisión de las pruebas puede verse afectada por la presencia de otras complicaciones relacionadas con la diabetes.



Debido al uso de mediciones a pie de cama para monitorizar el estado de la EAP a lo largo del tiempo, la fiabilidad (o reproducibilidad) de las pruebas es importante para determinar su efectividad clínica. Nuestra revisión sistemática mostró que la fiabilidad tanto del ITB como del IDB era de buena a excelente; sin embargo, estas pruebas están limitadas por amplios márgenes de error, que afectan a la cantidad de cambio necesaria para que éste se considere un cambio verdadero, en lugar de estar relacionado con un error en la medición. Por ejemplo, un ITB medido por el mismo evaluador requiere un cambio de 0,15 para considerarse un cambio verdadero (45). Por lo tanto, se debe tener cuidado al realizar la medición para controlar los factores que pueden introducir errores, incluida la posición incorrecta de la persona que se somete a la prueba (debe ser en decúbito supino y horizontal) y los preparativos incorrectos antes de la prueba (por ejemplo, ejercicio previo a la prueba, consumo de cafeína, etc.).

Nuestra recomendación identifica la necesidad de realizar pruebas a pie de cama en personas con diabetes en las que se sospeche una EAP. En personas con diabetes sin UPD, la presencia de EAP aumentará el riesgo de una futura UPD y amputación, por lo que su presencia influirá en la frecuencia del cribado y las medidas que pueden adoptarse con seguridad para reducir el riesgo de amputación, como se describe en las Guías de Prevención del IWGDF. Por lo tanto, es fundamental que, además de la anamnesis y la exploración de los pies, se tengan en cuenta los factores de riesgo de EAP, como la diabetes de larga evolución o mal controlada o el diagnóstico de aterosclerosis en otros lechos vasculares. Teniendo en cuenta los beneficios y los perjuicios de esta recomendación, consideramos esencial diagnosticar o excluir la EAP en esta población, dado el gran impacto de la enfermedad no tratada, la baja carga que suponen las pruebas para la persona que se somete a ellas y la alta probabilidad de conseguir el diagnóstico. Todas las pruebas a pie de cama mencionadas (ITB, IDB, curva onda doppler) deben ser realizadas por profesionales sanitarios formados de manera estandarizada y estas pruebas pueden ser aplicadas por un amplio abanico de facultativos, tras haber recibido la formación adecuada. Desde la perspectiva de los países de ingresos medios o altos, los recursos necesarios para realizar las pruebas a pie de cama son relativamente bajos en comparación con otros métodos de diagnóstico de la EAP, como la ecografía doppler, el TAC, la ARM y la angiografía. Es probable que muchas personas valoren el hecho de saber que sus pies necesitan cuidados más intensivos para prevenir la amputación, pero esto no se ha estudiado en una cohorte suficientemente amplia. Basándonos en la incertidumbre de las pruebas, hicimos una recomendación condicional para la realización de pruebas no invasivas adicionales en este grupo de personas con enfermedad asintomática. El papel de las pruebas adicionales en las personas con claudicación intermitente queda fuera del ámbito de estas guías.

Recomendación 3: En una persona con diabetes con una úlcera o gangrena en el pie, realizar una historia clínica relevante para la EAP, examinar a la persona en busca de signos de isquemia y palpar los pulsos del pie. (Fuerte, Baja)

Recomendación 4: En una persona con diabetes con una úlcera o gangrena en el pie, evalúe las curvas de las onda Doppler de las arterias del pie en combinación con las mediciones del índice tobillo-brazo (ITB) y del índice dedo-brazo (IDB) del pie para identificar la presencia de arteriopatía periférica.

Ninguna modalidad ha demostrado ser óptima para el diagnóstico de la EAP, y no existe ningún valor por encima del cual pueda excluirse la arteriopatía periférica. Sin embargo, la EAP es menos probable en presencia de un ITB de 0,9- 1,3; IDB $\geq$ 0,70; y las curvas de las onda Doppler de las arterias del pie trifásicas o bifásicas. (Fuerte, Bajo)



Fundamento: La EAP está presente en aproximadamente la mitad de las personas con una UPD (26, 27). Por lo tanto, en cualquier persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, debe considerarse la posibilidad de una EAP y debe excluirse con las estrategias diagnósticas adecuadas. Posteriormente, una vez diagnosticada, la segunda cuestión es si la EAP es lo suficientemente grave como para contribuir a retrasar la cicatrización de la herida y aumentar el riesgo de amputación. Esto determinará si es necesario realizar más investigaciones o intervenciones. Además, aunque la modificación de los factores de riesgo cardiovascular está siempre indicada en las personas con diabetes, las que padecen una EAP sintomática (es decir, también las que presentan una UPD) pertenecen a la categoría de riesgo cardiovascular muy alto y necesitan un tratamiento de riesgo más intensivo, tal como se describe en la sección Tratamiento.

Además de la historia clínica, todas las personas con UPD o gangrena deben someterse a una exploración física completa, incluida la palpación de los pulsos de las extremidades inferiores, que puede ayudar a determinar la presencia de enfermedad arterial (46). En nuestra revisión sistemática sobre el diagnóstico, identificamos un estudio de baja calidad, que evaluó la exactitud diagnóstica de la evaluación de los pulsos en el pie de personas con una UPD (47). La palpación del pulso tuvo un cociente de probabilidad de 1,38 y un cociente de probabilidad neutro de 0,75 para la arteriopatía periférica en personas que presentaban una úlcera en el pie (47). Estos cocientes de probabilidad representan una capacidad muy pequeña de la prueba para identificar o excluir la enfermedad. La palpación del pulso debe considerarse el primer paso de una evaluación sistemática de la extremidad y el pie afectados, pero cuando hay presencia de UPD deben realizarse otros procedimientos diagnósticos con técnicas no invasivas a pie de cama, ya que la exploración clínica no es suficiente para excluir la EAP. Aunque su valor es limitado, no debe descartarse, ya que en la fase inicial del tratamiento a veces no se dispone de otras pruebas o los resultados pueden ser difíciles de interpretar. La evidencia es pequeña, con un grado de certeza bajo, pero, como se ha comentado anteriormente, estos tests diagnósticos requieren pocos recursos, pueden ser aplicados a gran escala por diversos profesionales, son factibles y pueden aumentar la equidad en el acceso a la asistencia sanitaria. Por lo tanto, se trata de una recomendación fuerte basada en evidencias con baja certeza y en la opinión de expertos. Sin embargo, el punto de partida de una evaluación sistemática debería ser un examen de los pies en busca de signos de isquemia, ya que la falta de diagnóstico y tratamiento de esta afección puede tener consecuencias nefastas en muchas personas. Cuando hay presencia de UPD, deben realizarse en primer lugar pruebas diagnósticas adicionales mediante técnicas a pie de cama, ya que la palpación de los pulsos del pie y la exploración clínica por sí solas no son suficientes para excluir la EAP.

Nuestra revisión sistemática identificó ocho estudios (47-54) de exactitud diagnóstica de las pruebas a pie de cama que incluían participantes con UPD activa, con una proporción de la población de estudio afectada que oscilaba entre el 6,6% y el 100% (47, 48). Un estudio demostró que una evaluación visual de la morfología de la onda Doppler de las arterias del pie era diagnóstica ($PLR \geq 10$), con una capacidad moderada de la prueba para excluir la EAP. En un segundo estudio ~40% de los participantes tenían una úlcera en el pie, el PLR fue inferior (3,04) y el NLR similar (0,35) (52). En los estudios en los que la mayoría de la población estudiada tenía UPD, un $ABI < 0,90$ aumentaba la probabilidad pre test de enfermedad arterial periférica en una pequeña cantidad (PLR : 1,69 a 2,40) con una capacidad limitada de la prueba para excluir la enfermedad (NLR : 0,53 a 0,75) (47, 50, 53, 54). Del mismo modo, los datos para el ITB fueron limitados y variables con el PLR tanto en poblaciones mixtas (con y sin UPD) como en UPD solamente, oscilando entre 1,62 (indicando una capacidad limitada para diagnosticar la enfermedad) y siendo diagnóstica ($PLR \geq 10$) e indicando que la prueba tiene un beneficio y su impacto en el tratamiento posterior, hemos hecho una recomendación fuerte para esta población, aunque reconocemos las limitaciones de las evidencias en las que se basan.



capacidad de pequeña a moderada para excluir la enfermedad (NLR: 0,30 a 0,47) (47, 50, 52, 53). Todas las pruebas no invasivas antes mencionadas (ITB, IDB, morfología de onda doppler) pueden ser aplicadas por una amplia gama de profesionales, en particular en entornos en los que las personas son tratadas en atención secundaria o en clínicas ambulatorias especializadas en el pie. Estas pruebas requieren pocos recursos en comparación con otros métodos de diagnóstico de la arteriopatía periférica, como la ecografía doppler y la angiografía. Es probable que estos factores aumenten la equidad en el acceso a la atención sanitaria y hagan que las pruebas sean factibles y aceptables tanto para la persona que se somete a ellas como para los profesionales sanitarios. Dado el potencial efecto beneficioso y su impacto en el tratamiento posterior, hemos hecho una recomendación fuerte para esta población, aunque reconocemos las limitaciones de las evidencias en las que se basan.

Recomendación 5: En una persona con diabetes, sin úlcera en el pie, en la que se esté considerando un procedimiento invasivo no urgente en el pie, debe excluirse el diagnóstico de arteriopatía periférica mediante la evaluación de las ondas Doppler en las arterias del pie en combinación con el índice tobillo-brazo y el índice dedo-brazo. Declaración de buenas prácticas.

Fundamento: Excepto cuando se requiera como urgencia para controlar una infección grave, todas las personas con diabetes que requieran cirugía del pie deben someterse a pruebas de diagnóstico vascular, consistentes en la morfología de las ondas Doppler en las arterias del pie en combinación con el ITB y la presión arterial a nivel del pie o el IDB. Los procedimientos invasivos no urgentes, como la cirugía electiva, pueden estar indicados en personas con diabetes sin UPD con la intención de tratar afecciones dolorosas del pie. Especialmente en las personas con neuropatía periférica (55), podría considerarse la realización de procedimientos profilácticos para abordar los factores de riesgo de ulceración del pie, como la deformidad del pie y las presiones plantares elevadas de manera localizada. Antes de cualquier intervención quirúrgica en el pie de una persona con diabetes, debe estudiarse el estado de la arteriopatía periférica para determinar la idoneidad de la intervención. La decisión de realizar la cirugía electiva debe tomarse en base al beneficio de la operación y el daño potencial, como el riesgo de mala cicatrización de la herida en función de los estudios no invasivos. Como se ha comentado anteriormente, las pruebas a pie de cama suelen tener una capacidad moderada para diagnosticar o excluir la arteriopatía periférica en personas con diabetes mellitus. Cualquier resultado anormal debe considerarse indicativo de EAP. Por lo tanto, sugerimos que esta recomendación reducirá el riesgo de EAP grave no diagnosticada, lo que podría afectar negativamente a los resultados posquirúrgicos, y es probable que las personas valoren este enfoque. La viabilidad y el impacto de estas pruebas en la utilización de recursos se discuten en la recomendación 4. No se han realizado ensayos controlados aleatorizados (por razones éticas) ni estudios observacionales de calidad suficiente sobre el valor añadido de realizar pruebas a pie de cama antes de cualquier procedimiento quirúrgico en el pie. Dadas las pruebas indirectas comentadas anteriormente, las importantes implicaciones clínicas de no diagnosticar la arteriopatía periférica y los daños limitados y costes adicionales, se realizó una "Declaración de buenas prácticas".

PRONÓSTICO

Pregunta clínica: En una persona con diabetes, en la que sospechamos de arteriopatía periférica y úlcera o gangrena en el pie, ¿qué pruebas no invasivas a pie de cama, solas o combinadas, en cualquier momento (incluso después de procedimientos de revascularización), predicen la cicatrización de la úlcera, la curación después de una amputación menor y la amputación mayor?



Recomendación 6: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, o gangrena, considerar la realización de presiones en el tobillo y mediciones del índice tobillo-brazo (ITB) para ayudar en la evaluación de la probabilidad de cicatrización y amputación.

La presión en el tobillo y el ITB son predictores débiles de la cicatrización. Una presión de tobillo baja (por ejemplo, <50 mmHg) o un ITB bajo (por ejemplo, $<0,5$) pueden asociarse con una mayor probabilidad de mala cicatrización y una mayor probabilidad de amputación mayor. (Condicional, Bajo)

Recomendación 7: En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, considere la posibilidad de realizar una medición de la presión del dedo del pie para evaluar la probabilidad de cicatrización y amputación.

Una presión en los dedos ≥ 30 mmHg aumenta la probabilidad pretest de cicatrización hasta en un 30% y un valor <30 mmHg aumenta la probabilidad pretest de amputación mayor en aproximadamente un 20%. (Condicional, Baja)

Recomendación 8: En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, si no se puede realizar la presión en los dedos, considerar la realización de una medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) o una presión de perfusión cutánea (PPC) para evaluar la probabilidad de curación.

Una TcPO₂ ≥ 25 mmHg aumenta la probabilidad pretest de cicatrización hasta en un 45% y se ha demostrado que un valor <25 mmHg aumenta la probabilidad pretest de amputación mayor en aproximadamente un 20%. Una PPC ≥ 40 mmHg aumenta la probabilidad pretest de cicatrización hasta en un 30%. (Condicional, Baja)

Fundamento: La presencia de EAP constituye un riesgo significativamente mayor de falta de cicatrización y amputación mayor de extremidades inferiores para las personas con una úlcera o gangrena del pie relacionada con la diabetes. Los resultados de las pruebas a pie de cama son un componente integral para determinar la gravedad de la isquemia y, a tal fin, para determinar la necesidad y la urgencia de otras exploraciones. En una persona con UPD o gangrena deben realizarse pruebas no invasivas a pie de cama, como presión en el tobillo, ITB y la presión en los dedos del pie, para orientar el tratamiento posterior, ya que pueden ayudar a predecir la probabilidad de curación y/o amputación mayor. La TcPO₂ y la presión de perfusión cutánea (PPC) proporcionan información adicional sobre el potencial de cicatrización y son útiles para medir la perfusión tras amputaciones del antepié cuando la toma de presiones en los dedos ya no son posibles. Sin embargo, en nuestra opinión se trata de pruebas secundarias, debido al mayor gasto y menor disponibilidad de los equipos y al tiempo y los conocimientos necesarios para aplicarlas.

La evaluación de la morfología de las ondas Doppler en las arterias del pie, combinada con la medición de la presión en el tobillo y el posterior cálculo del ITB, suelen ser los primeros pasos en la evaluación de la EAP. Aunque es relevante para su diagnóstico, como se expone en las Justificaciones de las Recomendaciones 1 y 2, no pudimos identificar datos suficientes sobre la capacidad de la evaluación de la morfología de las ondas Doppler en las arterias del pie para predecir la cicatrización de heridas en muestras con UPD (44). Se identificaron dos estudios de baja calidad que concluyeron que las morfologías de onda Doppler anormales o ausentes se asociaban a un pequeño aumento (15%) de la probabilidad de amputación mayor (56, 57), lo que limita aún más su uso. Del mismo modo, actualmente no hay datos suficientes que respalden el uso del IDB para predecir los resultados de cicatrización o la amputación; sin embargo, la presión de los dedos (como componente del IDB) se ha investigado más ampliamente y, por lo tanto, se incluye en nuestra recomendación.



La capacidad predictiva de la presión en el tobillo (PT) y el ITB para la cicatrización de heridas fue inconsistente en los 15 estudios incluidos en nuestra revisión sistemática (44). No pudimos identificar umbrales para la PT y el ITB que se asociaran con una mayor probabilidad de cicatrización, sin embargo, una presión muy baja en el tobillo (p. ej. < 50 mmHg) o ABI (por ejemplo, $< 0,5$) se asoció con una mayor probabilidad de retraso en la cicatrización y, según las guías actuales, debe considerarse la revascularización cuando se miden dichos valores en personas con EAP y una úlcera o gangrena (17). Valores de PT > 50 mmHg e/o ITB $> 0,5$, no deben utilizarse de forma aislada para predecir la probabilidad de cicatrización de la úlcera dada su incertidumbre, sino que es necesario realizar un examen clínico detallado y pruebas vasculares adicionales, como se indica en la recomendación 6. En cuanto al riesgo de amputación, la probabilidad de amputación mayor aumentó aproximadamente un 45% con un ITB $< 0,4$ según un estudio realizado en personas que habían sufrido una amputación transmetatarsiana; sin embargo, un valor de ITB $< 0,9$ no se asoció a ningún aumento (44, 60). Otras investigaciones han demostrado que un ITB elevado ($> 1,3$) se asocia tanto a una mayor probabilidad de amputación como a peores resultados de supervivencia sin amputación y, por lo tanto, debe reconocerse como un factor de riesgo de malos resultados en la UPD. Las mismas observaciones se realizaron en personas sin diabetes, por lo que un ITB elevado se considera un marcador de una enfermedad cardiovascular más grave con un mayor riesgo de amputación (61, 62).

La presión en los dedos y el IDB pueden evaluar el flujo sanguíneo distal al antepié y los dedos de los pies, donde se producen la mayoría de las UPD (63). Basándose en diez estudios de baja calidad se halló que con una presión en el dedo ≥ 30 mmHg la probabilidad pretest de curación aumentaba hasta un 30% (64). En cuanto a la amputación mayor, un valor < 30 mmHg aumenta la probabilidad de amputación mayor en aproximadamente un 20%, lo que sugiere una capacidad predictiva (algo) inferior en comparación con el ITB. En los tres estudios identificados, había pruebas inconsistentes e insuficientes sobre el uso del IDB para predecir la curación o la amputación mayor.

La TcPO₂ y la SPP son pruebas adicionales que tienen la ventaja de medir la perfusión a nivel tisular y, por lo tanto, reflejan tanto la función macrovascular como la microvascular. En nuestra revisión sistemática, la mayoría de los estudios disponibles ($n=7$), que eran de baja calidad, informaron de que la TcPO₂ puede utilizarse para predecir la probabilidad de curación de la UPD, (58, 59, 64-71) aunque existe variabilidad en los umbrales utilizados. Con una TcPO₂ ≥ 25 mmHg la probabilidad de curación pretest aumenta hasta un 45%, siendo superior a lo comunicado para las otras pruebas en los estudios que incluimos.

En cuanto a la amputación, un valor < 25 mmHg aumenta la probabilidad de amputación mayor en aproximadamente un 20%, un valor predictivo que parece inferior al del ITB cuando comparamos los distintos estudios. Un PPC (≥ 40 mmHg) demostró aumentar la probabilidad de curación pretest hasta un 30% en un estudio de baja calidad (72). No hay datos suficientes que investiguen la relación entre el SPP y las amputación para formular una recomendación.

En resumen, al comparar los distintos estudios, el ITB parece tener la mejor capacidad predictiva para la amputación mayor, mientras que la presión en los dedos y la TcPO₂ parecen tener una mejor capacidad predictiva para la cicatrización de heridas. Cabe destacar que no había pruebas suficientes del uso del IDB para predecir los resultados de la cicatrización o de la amputación. El número de estudios prospectivos y el número de participantes incluidos en los estudios mencionados eran relativamente bajos, las poblaciones estudiadas diferían y los resultados de las pruebas realizadas con frecuencia no eran ciegos. Además, la comparación de los estudios se vio dificultada por el hecho de que los distintos estudios utilizaban distintos umbrales para medir la enfermedad, por lo que no fue posible combinar los datos para el análisis.



Cuando no se realizan las pruebas a pie de cama, el riesgo de un mal resultado clínico o de exploraciones innecesarias y más costosas es elevado. Como ya se ha dicho, la mayoría de las pruebas a pie de cama suponen una carga baja tanto para la persona como para el sistema sanitario, aunque se requiere formación y experiencia. Si no se realizan estas pruebas, el médico sólo puede confiar en su criterio clínico y en las pruebas de imagen. Aunque el diagnóstico por imagen proporcionará detalles de la anatomía arterial, las pruebas no invasivas informarán al clínico sobre la perfusión en el pie. Sin embargo, no se pueden proporcionar umbrales de perfusión absolutos aplicables a todas las personas, ya que el pronóstico de la UPD no sólo viene determinado por el grado de isquemia. Otros factores, como la infección, la extensión de la pérdida de tejido y la profundidad de la úlcera, pueden tener un efecto importante sobre el potencial de curación y el riesgo de amputación, como se expone más adelante. Por esta razón y por la incertidumbre de la evidencia, hemos hecho recomendaciones condicionales para el uso de la PT, ITB y la presión en los dedos para predecir la probabilidad de curación y amputación.

Las pruebas de TcPO₂ y PPC requieren equipos más caros y una mayor experiencia para su aplicación que otras pruebas a pie de cama, lo que puede suponer un obstáculo para los centros de países con bajos recursos. Aunque el gasto sanitario puede aumentar con cada una de estas mediciones, una evaluación incorrecta de la gravedad de la EAP puede dar lugar a un tratamiento inadecuado y a peores resultados, con el consiguiente aumento de los costes. Es importante destacar que todas las pruebas a pie de cama mencionadas, tienen una capacidad variable para predecir la probabilidad de curación y de amputación, como se resume en nuestra revisión sistemática(73). Según las pruebas actuales, ninguna prueba ha demostrado de forma convincente que funcione mejor que otras como indicador pronóstico tanto de la curación como de la amputación. En opinión del Comité de Redacción, deberían utilizarse múltiples pruebas. Dadas las escasas pruebas disponibles sobre la TcPO₂ y la PPC y sus costes más elevados, formulamos una recomendación condicional sobre estas dos pruebas.

Recomendación 9: En una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie, se sugiere evaluar siempre la presencia de arteriopatía periférica y otras causas de mala cicatrización. La microangiopatía relacionada con la diabetes no debe considerarse como la causa principal de ulceración del pie, gangrena o mala cicatrización de la herida sin excluir otras causas. (Condicional, Bajo)

Fundamento: La definición de enfermedad microvascular en la UPD y su papel en la cicatrización de heridas no se conocen bien. Muchos clínicos han asumido que la enfermedad microvascular está presente en una elevada proporción de personas con UPD y que es una causa importante de retraso en la cicatrización de las heridas, a menudo a pesar de la falta de una investigación exhaustiva de la enfermedad arterial de grandes vasos. Como ya se ha comentado en otras partes de esta guía, las personas con diabetes y una UPD presentan con frecuencia enfermedad aterosclerótica obstructiva distal en la parte inferior de la pierna, a menudo con afectación de las arterias del pie, que debido a su menor tamaño pueden ser difíciles de visualizar. Sin embargo, los avances en imagen y tecnología han demostrado que las arterias tibiales y del pie son potencialmente tratables mediante técnicas quirúrgicas endovasculares y abiertas.

El término enfermedad "microvascular" describe las anomalías que afectan a las arteriolas, capilares y vénulas. Varios estudios han descrito anomalías microvasculares en la piel y los tejidos subcutáneos de personas con diabetes. Estas anomalías pueden ser estructurales, es decir, enfermedad oclusiva y alteraciones en la pared de los vasos sanguíneos, y funcionales, como el deterioro de las respuestas vasodilatadoras a estímulos endógenos o nocivos (74). Sin embargo, en nuestra revisión sistemática sobre este tema no hemos podido identificar estudios de calidad suficiente que demuestren que dichas anomalías contribuyen al deterioro de la cicatrización de las heridas (75). Un estudio prospectivo



informó de que los cambios microvasculares observados en biopsias de piel de los pies en personas con diabetes y neuroisquemia se asociaban a una peor cicatrización de las heridas tras la revascularización (76). Sin embargo, tanto estos cambios microvasculares como la peor cicatrización de las heridas podrían deberse al daño tisular causado por la isquemia y no a una microangiopatía preexistente relacionada con la diabetes. Si la perfusión de la úlcera del pie es adecuada pero la úlcera no cicatriza, deben buscarse y tratarse otras causas de la mala cicatrización de la herida, como la infección, la protección insuficiente frente al estrés biomecánico, el edema, el mal control glucémico, el mal estado nutricional y las comorbilidades subyacentes (77). Basándonos en la falta de estudios que demuestren que la microangiopatía relacionada con la diabetes contribuya a una mala cicatrización de las heridas en la UPD y en el daño potencial si esto se asume, realizamos una recomendación condicional basada en la baja certeza de la evidencia.

Recomendación 10: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie, considerar el uso del sistema de clasificación Herida/Isquemia/Infección del pie (WIfI) para estimar la probabilidad de curación y el riesgo de amputación. (Condicional, Bajo)

Fundamento: El sistema de clasificación de heridas, isquemia e infección del pie (WIfI, por sus siglas en inglés) se desarrolló para guiar al clínico en la estimación del riesgo de amputación y el beneficio potencial de la revascularización en personas con úlcera o gangrena del pie, y está recomendado por la Guía Vascular Global para la clasificación de la extremidad (en relación con la gravedad de la amenaza de la extremidad) en personas con isquemia crónica amenazante de la extremidad (CLTI) (17). Este sistema fue desarrollado por un grupo interdisciplinar de expertos y clasifica la extremidad en función de la presencia y gravedad de la herida del pie, la isquemia y la infección. Se utilizó un proceso de consenso Delphi para asignar estas combinaciones a 4 estadios clínicos basados en un riesgo de amputación mayor previsto a un año, siendo muy bajo (estadio 1), bajo (estadio 2), moderado (estadio 3) y alto (estadio 4). En consonancia con todos los demás sistemas de clasificación de extremidades comúnmente utilizados, en la escala WIfI no se incorporan las comorbilidades de los individuos, que probablemente influyan en la cicatrización de las heridas y el riesgo de amputación. Un segundo aspecto distintivo del sistema WIfI es la probabilidad prevista de beneficiarse de la revascularización (78).

Una reciente revisión sistemática concluyó que, en las personas sometidas a un procedimiento de revascularización, la probabilidad de amputación al cabo de un año aumenta con los estadios más altos de WIfI. Las tasas estimadas de amputación mayor al cabo de un año de cuatro estudios con 569 participantes fueron del 0%, el 8% (IC del 95%: 3-21%), el 11% (IC del 95%: 6-18%) y el 38% (IC del 95%: 21-58%), para los estadios clínicos 1-4 de WIfI, respectivamente (79). Para la población de personas con una UPD, el sistema WIfI se evaluó en la revisión sistemática del IWGDF sobre sistemas de clasificación, que se publica paralelamente a esta guía. En resumen, en personas con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera del pie, esta revisión sistemática identificó siete estudios, con pruebas de baja evidencia, que demostraban que un estadio clínico alto en la escala WIfI en las extremidades se asocia a un mayor tiempo de curación y a una mayor probabilidad de no curación a los 6 y 12 meses (80-86).

Los estadios clínicos WIfI más altos también se asocian a una mayor probabilidad de amputaciones mayores, y un estudio informó de una tasa de amputación del 64% para el estadio 4 (87). Del mismo modo, los estadios clínicos WIfI más elevados se han relacionado con tasas elevadas de amputación menor y tasas más bajas de supervivencia sin amputación a los 12 meses (82, 83, 86, 88-93). En cuanto a la predicción del beneficio de la revascularización, se dispone de pocos datos y evidencia inadecuada para determinar si la estratificación del beneficio de la revascularización en la escala WIfI predice los resultados de curación o amputación en personas sometidas a revascularización.



La herramienta Wlfl (Tabla 1) ha demostrado capacidad predictiva para resultados clave como la cicatrización de heridas y amputación en personas con UPD (82, 83, 86, 88-93). Utiliza la clasificación clínica de la infección y las características de la herida en combinación con pruebas no invasivas a pie de cama para determinar la gravedad de la isquemia y está ampliamente disponible, también como herramienta en línea (apps.apple.com/us/app/svs-ipg/id1014644425). Además, puede ser utilizada por una amplia gama de profesionales, lo que hace factible su aplicación en la práctica clínica, sus costes son relativamente limitados y se espera que sea aceptable para los profesionales, además de ser valiosa para las personas que reciben la atención. Es probable que estimule un acceso estandarizado a una evaluación vascular, lo que también es relevante para los países de bajos ingresos donde las pruebas invasivas pueden no estar ampliamente disponibles. Debido a la naturaleza observacional y a menudo retrospectiva de la mayoría de las pruebas actuales, esta recomendación se hizo condicional.

Tabla 1A: Sistema de clasificación Wlfl: Categoría clínica de la herida

Grado	Úlcera	UPD	Gangrena
0	Sin úlcera	Sin úlcera	Sin gangrena
	<i>Descripción clínica: leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.</i>		
1	Úlcera (s) pequeña (s) poco profunda (s) en la pierna distal o pie; sin exposición ósea, a menos que se limite a la falange distal	Sin Gangrena	
	<i>Descripción clínica: leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.</i>		
2	Úlcera profunda con exposición ósea, de articulación o tendón; generalmente no afecta al talón; úlcera en el talón poco profunda, sin afectación del calcáneo	Gangrena limitada a los dedos	
	<i>Descripción clínica: pérdida importante de tejido con amputaciones digitales múltiples (≥ 3) o amputación transmetatarsal estándar (ATM) $\pm$ cobertura cutánea</i>		
3	Úlcera extensa y profunda que afecta al antepié y/o mediopié; úlcera en el talón profunda $\pm$ afectación del calcáneo	Gangrena extensa que afecta el antepié y/mediopié; Necrosis en talón $\pm$ afectación del calcáneo	
	<i>Descripción clínica: pérdida extensa de tejido solo salvable con una reconstrucción del pie compleja o una ATM no tradicional (Chopart o Lisfranc); se necesita cobertura con colgajo o un manejo complejo de la úlcera para cubrir el gran defecto de tejido blando</i>		

Tabla 1B: Sistema de clasificación Wlfl: Categoría de la isquemia.

Isquemia	Grado	Índice Tobillo-Brazo	Presión sistólica Tobillo (mmHg)	Presión del dedo, Presión transcutánea de oxígeno (mmHg)
0		≥ 0.80	> 100	≥ 60
1		0.6-0.79	70-100	40-59
2		0.4-0.59	50-70	30-39
3		≤ 0.39	< 50	< 30

Tabla IC: Sistema de clasificación Wlfi: Categoría de la infección

Infección del Pie	
Grado	Manifestaciones Clínicas
0	Sin signos o síntomas de infección Presencia de infección, definida por la presencia de al menos 2 de los siguientes signos: - Inflamación local o induración - Eritema perilesional >0,5 o ≤2 cm - Sensibilidad local o dolor - Calor local - Secreción purulenta (espesa, de opaca a blanca, o secreción sanguinolenta)
1	Infección local que afecta a la piel o tejido celular subcutáneo (sin afectación de tejido profundo y sin signos sistémicos descritos más abajo). Excluir otras causas asociadas a respuesta inflamatoria de la piel (ej., trauma, gota, neuro-osteopatía de Charcot, fractura, trombosis, estasis venoso)
2	Infección local (como se describió anteriormente) con eritema >2 cm, o involucrando estructuras más profundas de la piel y tejido celular subcutáneo (e.j., absceso, osteomielitis, artritis séptica, fascitis), y Ssn signos sistémicos de respuesta inflamatoria (como se describe a continuación)
3	Infección local (como se describió anteriormente) con SRIS, caracterizado por la manifestación de dos o más de los siguientes signos: - Temperatura >38°C o <36°C - Frecuencia cardíaca >90 pulsaciones/minuto - Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o PaCO₂ <32 mm Hg - Recuento de glóbulos blancos >12,000 o <4000 /μL o 10% de formas inmaduras (banda)

SRIS = signos de respuesta inflamatoria sistémica

Tabla ID: Sistema de clasificación Wlfi: Estimación del riesgo de amputación a 1 año

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				H	Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3		FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3

Tabla IE: Sistema de clasificación Wlfi: Estimación de la probabilidad de beneficio/requerimiento de revascularización.

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3		FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3



Leyenda:

Very Low = VL = Class or Clinical Stage 1
Low = L = Class or Clinical Stage 2
Moderate = M = Class or Clinical Stage 3
High = H = Class or Clinical Stage 4

TRATAMIENTO

Pregunta clínica: ¿En qué personas con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera o gangrena en el pie, según los hallazgos clínicos, los resultados de las pruebas de perfusión y/o los sistemas de clasificación, debe considerarse la revascularización?

Recomendación I I: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie que esté siendo considerada para revascularización, evaluar toda la circulación arterial de las extremidades inferiores (desde la aorta hasta el pie) con una visualización detallada de las arterias por debajo de la rodilla y las arterias del pie. Declaración de buenas prácticas

Fundamento: Según nuestras recomendaciones I-4, la exploración clínica y las pruebas a pie de cama deben ser las pruebas de primera línea para diagnosticar la presencia de EAP. Cuando se plantea una revascularización, debe obtenerse más información anatómica sobre las arterias de la extremidad inferior para evaluar la presencia, gravedad y distribución de las estenosis u oclusiones arteriales. En este proceso, la obtención de imágenes adecuadas de los vasos tibiales y pedios es de vital importancia, sobre todo para planificar la intervención en personas con diabetes y una úlcera en el pie (17). Las modalidades que pueden utilizarse para obtener información anatómica incluyen: ecografía dúplex arterial en color, angiografía por tomografía computarizada (AngioTC), angiografía por resonancia magnética (AngioRMN) o angiografía por sustracción digital intraarterial (incluyendo vistas anteroposteriores y laterales del pie). El Comité de Redacción consideró que cada una de las técnicas de imagen tiene sus ventajas e inconvenientes y que su uso dependerá en gran medida de la disponibilidad de equipos y de la experiencia local, de las preferencias del individuo y de los costes asociados. Por estos motivos, se formuló una declaración de buenas prácticas. En cuanto a su uso en personas con diabetes, la utilidad de algunas de estas técnicas, como la ecografía dúplex arterial en color y el AngioTC, puede verse afectada por la MAC (grave), que suele estar presente en las arterias más pequeñas de la pierna en personas con UPD. Las imágenes de AngioRMN son incapaces de definir el grado de calcificación, lo que puede ser importante a la hora de planificar la revascularización(17). Por último, como se indica en las Global Vascular Guidelines, la angiografía por sustracción digital con catéter (ASD) representa la técnica de imagen de referencia,



especialmente para las arterias situadas por debajo de la rodilla y el pie (17). En muchos centros, la ASD se suele utilizar cuando no se dispone de AngioRMN o AngioTC, cuando no se consigue definir adecuadamente la anatomía arterial o cuando se planea una intervención endovascular. Las imágenes arteriales deben permitir una estadificación anatómica completa desde la aorta hasta el pie, utilizando por ejemplo, el TASC para la enfermedad aortoilíaca y el Global Anatomic Staging System (GLASS), descrito en las Global Vascular Guidelines, para la enfermedad arterial infrainguinal y del pie (17).

Recomendación 12: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica, una úlcera en el pie y hallazgos clínicos de isquemia, se debe considerar un procedimiento de revascularización. Entre los signos de isquemia se incluyen la ausencia de pulsos, morfología de onda Doppler monofásica o ausente en las arterias del pie, presión tobillo < 100 mm Hg o presión en los dedos < 60 mm Hg. Consultar a un especialista vascular a menos que se considere médicamente urgente una amputación mayor. Declaración de buenas prácticas

Fundamento: La historia natural de las personas con diabetes, EAP y UPD o gangrena sigue estando mal definida, pero dos estudios reportaron los resultados de participantes con diabetes e isquemia de las extremidades que no fueron revascularizados, en los que la tasa de salvamento de las extremidades fue de alrededor del 50% a 1 año (66, 94). Nuestro análisis de la evidencia de la revascularización sugiere que en personas con diabetes y EAP hemodinámicamente significativa, adecuadamente seleccionadas puede mejorar la perfusión, acelerar la cicatrización de las heridas y reducir las amputaciones mayores de las extremidades (73). Tras un procedimiento de revascularización, la mayoría de los estudios informan de tasas de salvamento de extremidades de entre el 80% y el 85% y de curación de úlceras > 60% a los 12 meses (95). Por otra parte, la realización de una revascularización no está exenta de riesgos. Como se resume en la revisión sistemática realizada por el IWGDF en 2019 (95), la mortalidad perioperatoria o a los 30 días fue de alrededor del 2% en las personas con diabetes sometidas a revascularización endovascular o quirúrgica (95). El grupo de mayor riesgo incluye a las personas con enfermedad renal terminal, que tienen una mortalidad perioperatoria del 5%, una mortalidad a 1 año del 40% y unas tasas de salvamento de la extremidad a 1 año de alrededor del 70% (95).

Las personas con signos de isquemia, p. ej., según la definición de la WIfI y las Global Vascular Guidelines; ausencia de pulsos y morfología de onda Doppler monofásica o ausente en las arterias del pie, presión en el tobillo < 100 mm Hg o presión en los dedos < 60 mm Hg, tienen muchas probabilidades de padecer una EAP significativa que podría afectar al potencial de cicatrización de heridas y al riesgo de amputación (17, 78). En nuestra revisión sistemática, la certeza de la evidencia sobre los efectos de la revascularización en la cicatrización de las heridas y el riesgo de amputación se consideró baja, ya que no se informaba de muchos factores importantes que pueden afectar a los resultados, como la disponibilidad de un conducto venoso, el cuidado de las heridas, la descarga y suficientes detalles anatómicos sobre la extensión y gravedad de las lesiones tratadas. Los factores que influyen en la decisión de revascularizar incluyen el grado de amenaza de la extremidad (por ejemplo, la clasificación WIfI), la cantidad de pérdida de tejido, la presencia de infección, las comorbilidades, la viabilidad de las distintas opciones de revascularización y su riesgo.

Como se expone en otras partes de las guías del IWGDF, el restablecimiento de la perfusión en el pie es sólo una parte del tratamiento necesario para optimizar la cicatrización de la herida y evitar o limitar la pérdida de tejido, que debe ser proporcionado por un equipo multidisciplinar (77).



Cualquier procedimiento de revascularización debe formar parte de un plan de cuidados integral que aborde otras cuestiones importantes, como el tratamiento rápido de la infección concurrente, el desbridamiento periódico de la herida, la descarga biomecánica, el control de la glucemia, la evaluación y mejora del estado nutricional, así como el tratamiento del edema y las comorbilidades (77).

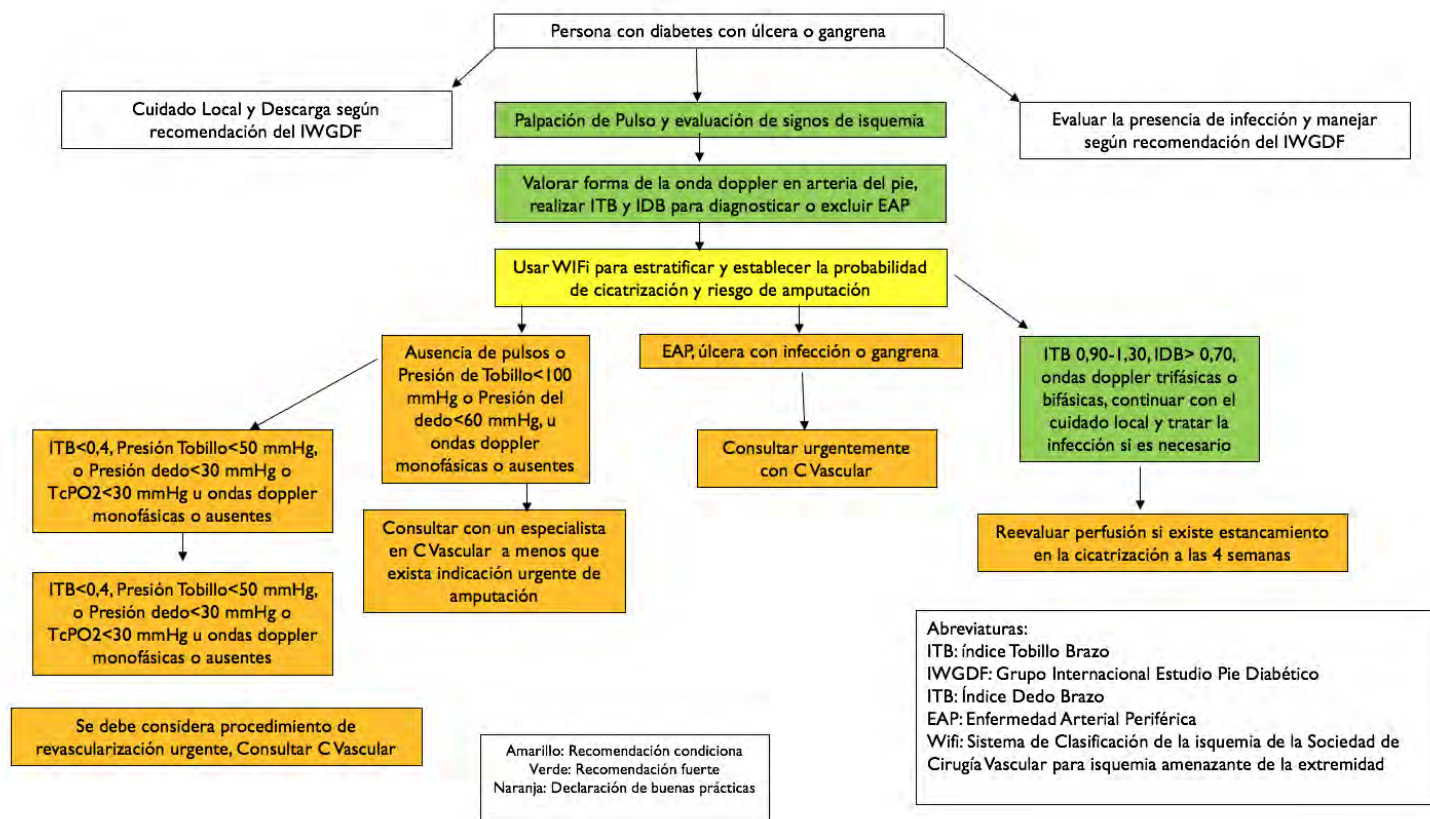
La decisión de realizar un procedimiento de revascularización y qué procedimiento se prefiere, depende por tanto, de varios factores y debe hacerse en un proceso de toma de decisiones compartido en cada individuo con un balance entre los beneficios esperados, los riesgos potenciales, los daños y los costes. Por estas razones, hemos establecido una recomendación de Buenas Prácticas. El cuidado de las personas con una UPD es gestionado frecuentemente por profesionales sanitarios que no están específicamente formados en el tratamiento de la EAP. La atención a las personas con EAP está organizada de forma diferente en muchos países, con diferentes disciplinas médicas implicadas, como cirujanos vasculares, angiólogos, radiólogos intervencionistas, nefrólogos, cirujanos cardíacos y cardiólogos. Por este motivo, en nuestra recomendación utilizamos el término "consulta de especialistas vasculares", pero sea cual sea la organización de la asistencia, todas las personas con diabetes y EAP deberían tener acceso tanto a la cirugía de bypass como a los procedimientos endovasculares.

Recomendación 13: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica, una úlcera en el pie e isquemia grave, es decir, un índice tobillo-brazo $<0,4$, una presión en el tobillo <50 mmHg, una presión en los dedos del pie <30 mmHg o presión transcutánea de oxígeno <30 mmHg o morfología de onda Doppler monofásicas o ausentes, consulte urgentemente con un especialista vascular sobre una posible revascularización. Declaración de buenas prácticas

Justificación: La isquemia grave se define en las Global Vascular Guidelines (GVG) como un ITB $<0,4$, una presión tobillo <50 mmHg, una presión en los dedos <30 mmHg o una TcPO₂ <30 mmHg o morfología de onda Doppler monofásicas o ausentes (17, 78). Estos déficits de perfusión son, como también se indica en las GVG, una indicación de revascularización, a menos que esté contraindicada o no sea técnicamente posible. Existen evidencias retrospectivas que demuestran que un retraso en la revascularización de más de dos semanas en personas con diabetes conlleva un mayor riesgo de pérdida de extremidad (96). Esto se ve respaldado por investigaciones observacionales que demuestran que un tiempo más corto hasta la revascularización (<8 semanas) se asocia con una mayor probabilidad de curación de la UPD y una menor probabilidad de pérdida de la extremidad (67). Dado que el menor tiempo transcurrido hasta la revascularización se asoció a una mayor probabilidad de curación de la UPD y a una menor probabilidad de pérdida de la extremidad, elaboramos una declaración de buenas prácticas que apoya la derivación urgente para consulta vascular en personas con UPD y evidencia de isquemia grave (figura 1).

Figura I: Guía de evaluación y tratamiento de una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie con signos de isquemia, infección o gangrena.

(Código de colores: amarillo=recomendación condicional, verde=recomendación fuerte, naranja=recomendación de buena práctica)



Recomendación 14: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie con infección o gangrena que afecte a cualquier parte del pie, consultar urgentemente con un especialista vascular para determinar el momento oportuno para un procedimiento de drenaje y un procedimiento de revascularización. (Declaración de buenas prácticas)

Fundamento: En presencia de EAP e infección o gangrena, debe plantearse una revascularización urgente. En el estudio prospectivo Eurodiale, los participantes con una combinación de infección del pie y EAP presentaron una tasa de amputación mayor a 1 año de hasta el 44% (80). Además, los participantes con un mayor grado de infección en la escala Wifi presentaron un mayor riesgo de amputación en varios estudios observacionales, como se resume en nuestra revisión sistemática sobre los sistemas de clasificación (97). El retraso en el tratamiento puede conducir a una rápida destrucción del tejido y a una sepsis potencialmente mortal, como se describe en las guías del IWGDF/IDSA sobre el tratamiento de las infecciones del pie diabético (98). En una persona con un absceso en el pie o una infección de un compartimento profundo del pie que necesite drenaje inmediato, o en la que haya gangrena que deba extirparse para controlar la infección, debe considerarse en primer lugar la cirugía inmediata (98). Ésta debe ir acompañada de una terapia antibiótica de amplio espectro, que posteriormente se adaptará en función de los resultados del cultivo tisular, ya que en estas personas "el tiempo es tejido". Una vez



controlada la sepsis y estabilizado el paciente, la evaluación del árbol arterial debe llevar a considerar la revascularización rápida (es decir, en pocos días) en personas con déficits de perfusión significativos. Una vez mejorado el flujo sanguíneo y controlada la infección, puede ser necesaria una operación definitiva para crear un pie funcional, que puede requerir la reconstrucción de tejidos blandos y huesos (99). Debido al riesgo de amputación en este escenario clínico, la probabilidad de que la persona quiera evitar la amputación y la necesidad de priorizar adecuadamente las estrategias de intervención para conseguirlo, el Comité de Redacción formuló una Declaración de Buenas Prácticas.

Recomendación 15: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, cuando la herida empeore o no mejore significativamente (por ejemplo, una reducción inferior al 50% de la superficie de la herida en 4 semanas) a pesar de un control adecuado de la infección y la glucosa, el cuidado de la herida y la descarga, vuelva a evaluar el estado vascular y consulte con un especialista vascular sobre una posible revascularización. Declaración de buenas prácticas

Fundamento: Múltiples factores pueden contribuir al retraso o a la falta de cicatrización de las UPD, entre ellos la presencia de infección, el tamaño y la profundidad de la herida, las presiones elevadas del pie en el lugar de la herida y el cuidado inadecuado de la herida. Varios estudios han demostrado que una reducción del porcentaje del área de la herida de más del 50% a las cuatro semanas de la presentación predice la curación a las 12 semanas (100-103). Se ha demostrado que esto es así independientemente del tamaño de la úlcera al inicio del tratamiento y respalda la revisión de los protocolos de tratamiento cuando no se consigue una reducción adecuada de la herida en el plazo de cuatro semanas. La sospecha de CLTI o de una UPD que no consigue cicatrizar adecuadamente a pesar de los mejores cuidados requiere una consulta rápida con un especialista vascular y la evaluación de si está indicado un procedimiento de revascularización. No existen pruebas directas que respalden nuestra recomendación, que es una afirmación pragmática basada en pruebas indirectas y en la opinión de expertos. Dado el riesgo de malos resultados cuando la EAP se deja sin tratar en una persona con una úlcera que cicatriza mal, hemos hecho una Declaración de Buena Práctica.

Recomendación 16: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie, evitar la revascularización cuando la relación riesgo-beneficio de la probabilidad de éxito de la intervención sea claramente desfavorable. Declaración de buenas prácticas.

Fundamento: La revascularización no debe realizarse si no hay posibilidades realistas de curación de la herida, cuando la amputación mayor es inevitable, es improbable que se consiga un pie funcional, o cuando la esperanza de vida es corta y es improbable que haya beneficio para el paciente. El Comité de Redacción consideró que en estas personas, cualquier procedimiento de revascularización, es poco probable que sea beneficioso y puede causar daño. Muchas personas afectadas presentan un alto riesgo periprocedimiento debido a comorbilidades y en particular, las siguientes pueden no ser adecuadas para la revascularización: las que son muy frágiles, tienen una esperanza de vida corta, tienen un mal estado funcional, están encamadas y/o tienen una gran área de destrucción tisular que hace que el pie sea funcionalmente insalvable y en las que no se puede esperar de forma realista que se movilicen tras la revascularización. En ocasiones se realiza un procedimiento arterial proximal para mejorar las probabilidades de curación de una amputación por debajo de la rodilla, con el fin de evitar una amputación por encima de la rodilla.



Varios estudios observacionales han demostrado que la tasa de curación de las UPD isquémicas en personas diabéticas no aptas para la revascularización es del 50%, lo que también debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el tratamiento (67, 94). La decisión de proceder a la amputación primaria, o de adoptar un enfoque paliativo, debe tomarse conjuntamente con la persona y el equipo multidisciplinar (104), incluido un especialista vascular, a menos que esté indicado un procedimiento de urgencia, como se ha comentado anteriormente. El Comité de Redacción consideró que en estas circunstancias, en las que la curación es improbable, es poco probable que el paciente valore los resultados de la revascularización frente a la no revascularización. Del mismo modo, en tales circunstancias el beneficio de la revascularización no superará los daños potenciales.

Pregunta clínica: En personas con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera o gangrena en el pie, ¿es comparable la revascularización endovascular con la revascularización abierta o híbrida?

Recomendación 17: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera en el pie o gangrena que tenga una vena safena adecuada de un solo segmento, en la que esté indicada la revascularización infrainguinal y que sea apta para cualquiera de los dos abordajes, sugerimos el bypass con preferencia a la terapia endovascular (Condicional, Moderada).

Recomendación 18: Una persona con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera o gangrena en el pie debe ser tratada en centros con experiencia o acceso rápido a la revascularización endovascular y quirúrgica. En este contexto, considere la posibilidad de tomar decisiones terapéuticas en función del riesgo y las preferencias de la persona, la gravedad de la amenaza para la extremidad, la distribución anatómica de la EAP y la disponibilidad de una vena autóloga. Declaración de buenas prácticas

Fundamento: Una vez tomada la decisión de revascularizar, la siguiente decisión es si debe realizarse un procedimiento endovascular, abierto (es decir, bypass o endarterectomía) o una combinación de ambos (es decir, procedimiento híbrido). La recomendación 18 destaca el papel complementario de las técnicas abiertas y endovasculares en la práctica vascular contemporánea. En particular, las técnicas endovasculares han sustituido en gran medida a la cirugía abierta en el tratamiento de la enfermedad aorto-ilíaca y también permiten tratar la enfermedad del pie y del arco plantar del pie. La mayoría de los estudios identificados en nuestra revisión sistemática sobre los resultados de la cirugía endovascular y de bypass fueron series de casos observacionales y retrospectivos, con un alto riesgo de sesgo (105). El ensayo BEST CLI fue un gran ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo en el que se comparó un primer abordaje endovascular con un primer abordaje quirúrgico. Se incluyó a personas con CLTI que se consideraron apropiadas para la revascularización por enfermedad oclusiva arterial infrainguinal (106). El resultado primario fue la amputación por encima del tobillo de la extremidad a estudio o una reintervención mayor en dicha extremidad (nuevo bypass, revisión del injerto venoso, trombectomía o trombolisis) o la muerte. Se diseñó en dos ensayos de cohortes paralelas: (Cohorte 1) personas que disponían de una vena safena mayor de segmento único adecuada para utilizarla como conducto de bypass, y (Cohorte 2) personas sin una vena safena mayor de segmento único adecuada que necesitaban un conducto alternativo. El tratamiento con bypass de vena safena mayor en primer lugar fue superior al tratamiento endovascular en primer lugar para el resultado primario (cociente de riesgos [CRI], 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,59- 0,79; $p < 0,001$). En la cohorte 2, los resultados

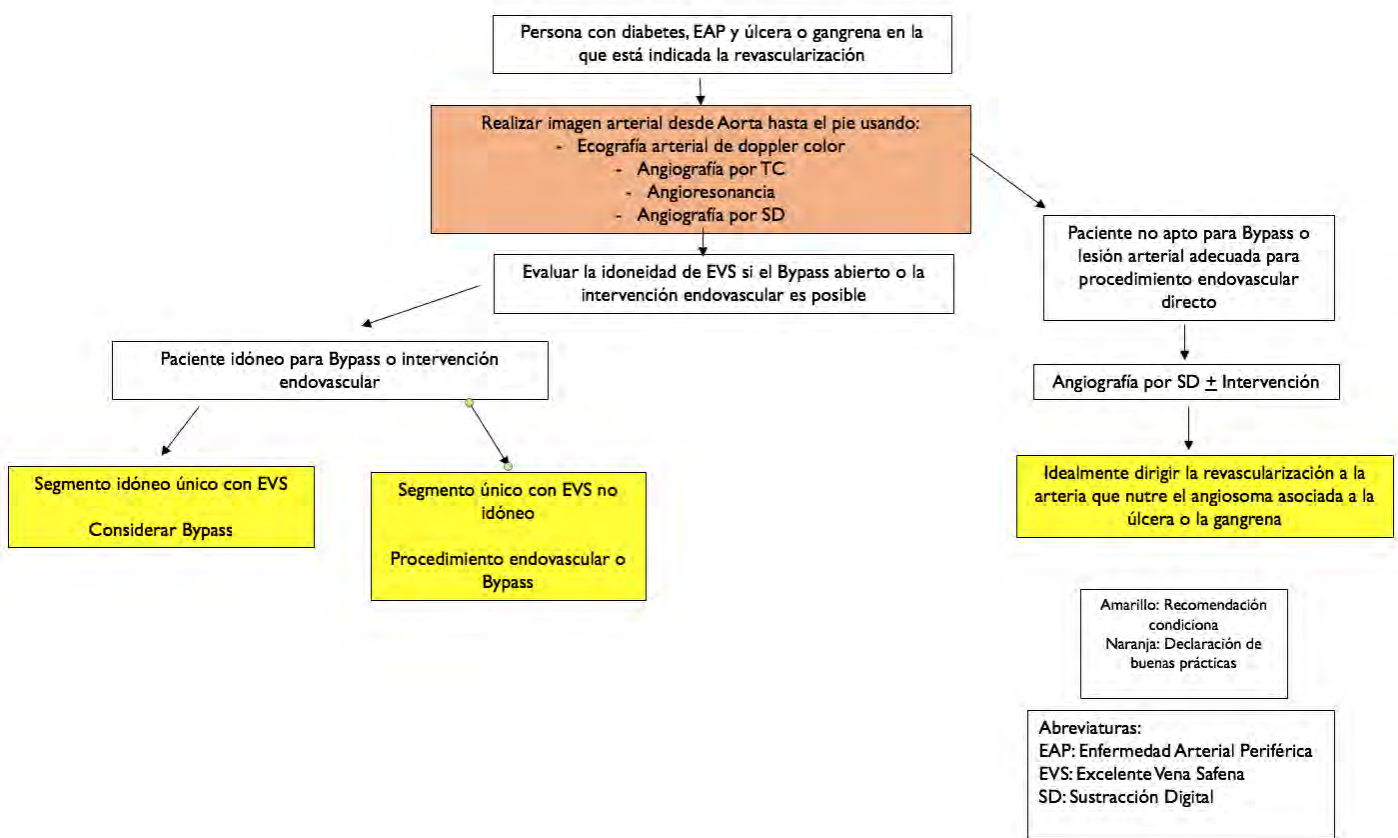


primarios fueron similares entre los dos grupos. El análisis de subgrupos de las personas de la cohorte I favoreció la cirugía en las personas con diabetes (CRI 0,72; IC 0,61-0,86) con un beneficio comparable al de las personas sin diabetes (CRI 0,57; IC 0,41-0,78). En el momento de redactar estas guías, no se han publicado más resultados de este estudio. Cabe destacar que los datos del grupo completo de la cohorte I demostraron una mayor tasa de amputación mayor en los pacientes sometidos a un procedimiento endovascular en comparación con los sometidos a cirugía (Cirugía:74/709 (10,4%) Endovascular:106/711 (14,9%). Posteriores subanálisis pueden demostrar que esto es relevante para las personas con diabetes y, por lo tanto, puede afectar a la preferencia individual por el tipo de intervención. Desde la perspectiva de la persona que recibe el tratamiento, debe tenerse en cuenta la diferencia en la duración de la estancia hospitalaria, que en nuestra revisión sistemática fue mayor en las publicaciones sobre bypass que en las publicaciones sobre endovascular. Además, las personas podrían preferir un abordaje endovascular dado el enfoque más invasivo de la cirugía de bypass. En cuanto a los costes, probablemente no existan diferencias importantes, excepto en la duración de la estancia hospitalaria, aunque esto aún está por determinar y puede ser un resultado adicional del estudio BEST-CLI. También se esperan análisis posteriores para arrojar más luz sobre los patrones anatómicos y la extensión de la enfermedad tratada, así como qué patrones de enfermedad no estaban bien representados o se excluyeron. Dado que BEST-CLI es actualmente el único estudio randomizado controlado en esta materia, la certeza de la evidencia para nuestra recomendación es moderada. En vista de las diferencias importantes en los resultados del ensayo BEST-CLI, recomendamos considerar la cirugía de bypass como primera opción en personas con una vena safena adecuada. Reconocemos que esta recomendación puede dar lugar a algunos cambios importantes en la política de muchos centros que actualmente tienen un enfoque "endovascular primero" para todos. Es posible que nuestra recomendación no sea factible a corto plazo en todos los países debido a la falta de equipamiento y experiencia. Por último, cabe señalar que en el estudio BEST-CLI se pudieron realizar procedimientos endovasculares en la arteria ilíaca y la femoral común para garantizar un flujo de entrada óptimo en el bypass, lo que pone de relieve que un centro que trate la EAP en personas con UPD debe tener la experiencia necesaria para realizar tanto procedimientos endovasculares como de bypass. Además, en algunos centros la disponibilidad inmediata de un abordaje endovascular puede ser una razón para optar por este tratamiento cuando se necesita una revascularización urgente o cuando el riesgo quirúrgico se considera demasiado elevado. Por estas razones y la certeza moderada de la evidencia, hemos hecho una recomendación condicional.

En las personas con diabetes en las que se plantea una revascularización pero que no disponen de una vena safena mayor adecuada de un solo segmento para la cirugía de bypass, los resultados en el BEST-CLI fueron similares para el bypass quirúrgico y el endovascular. Esta afirmación coincide con los resultados de nuestra revisión sistemática, en la que los estudios no aleatorizados y observacionales mostraron que las pruebas eran inadecuadas para establecer si una técnica de revascularización endovascular, abierta o híbrida era superior. Cada una de estas técnicas tiene sus ventajas e inconvenientes. Un bypass venoso distal satisfactorio puede dar lugar a un marcado aumento del flujo sanguíneo al pie, pero suele ser necesaria la anestesia general, raquídea o epidural y debe existir una vena adecuada, como conducto de bypass, como en el ensayo BEST-CLI. Un procedimiento endovascular tiene varias ventajas logísticas, pero a veces son necesarias intervenciones muy complejas para obtener un flujo sanguíneo adecuado en el pie y una intervención endovascular fallida puede conducir a peores resultados cuando se realiza posteriormente un procedimiento abierto (107).

En las últimas décadas se han producido avances significativos en las técnicas endovasculares; sin embargo, paralelamente hemos asistido a mejoras en la anestesia y los cuidados perioperatorios que han contribuido a mejorar los resultados quirúrgicos. Dado que no existe un enfoque único para el tratamiento de las personas con diabetes, arteriopatía periférica y ulceración o gangrena del pie, es importante que el centro cuente con la experiencia y las instalaciones necesarias para ofrecer una gama de opciones de tratamiento tanto endovasculares como abiertas. Recomendamos que en cada persona que necesite una revascularización de las extremidades inferiores se tengan en cuenta todas las técnicas de revascularización (figura 2).

Figura 2: Enfoque de la intervención vascular para una persona con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie. (Código de colores: amarillo=recomendación condicional, verde=recomendación fuerte, naranja=recomendación de buena práctica)



Pregunta clínica: En personas con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera o gangrena en el pie, ¿cómo se compara la revascularización directa del angiosoma con la indirecta?

Recomendación 19: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera o gangrena en el pie, los procedimientos de revascularización deben tener como objetivo restablecer el flujo sanguíneo en línea en al menos una de las arterias del pie. Declaración de buenas prácticas

Fundamento: En personas con diabetes y una úlcera o gangrena en el pie en las que es necesaria la revascularización, es importante optimizar el flujo sanguíneo al pie para optimizar las posibilidades de curación del pie y evitar la amputación. La revascularización incompleta (incluido el tratamiento de la enfermedad proximal cuando existe enfermedad distal o la derivación a arterias de "segmento ciego")



" sin salida) puede retrasar (o impedir) la cicatrización de la herida y conllevar un riesgo significativo de amputación.

La cirugía de bypass se realiza idealmente en un vaso que desemboca en el pie. Sin embargo, los bypass realizados a la arteria peronea (que dependen de las colaterales con el pie) son más eficaces cuando existe una buena red de colaterales con el pie y un arco plantar permeable (93). La permeabilidad del arco plantar también parece asociarse a una mejor cicatrización de las heridas y a un menor riesgo de amputación mayor (108).

Recomendación 20: En una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera o gangrena en el pie que vaya a someterse a un procedimiento endovascular, considerar la posibilidad de tratar la arteria que en la angiografía irriga la región anatómica de la úlcera, cuando sea posible o práctico. (Condicional, Muy bajo)

Fundamento: Los angiosomas son regiones tridimensionales de tejido y piel irrigadas por una arteria. Los seis angiosomas del pie y el tobillo están irrigados por la arteria tibial posterior (n=3), la arteria peronea (n=2) y la arteria tibial anterior (n=1) (Figura 3). Las comunicaciones entre angiosomas incluyen conexiones arteriales-arteriales directas, así como vasos de tipo "choke" que unen angiosomas adyacentes (108-110). El efecto/la influencia de la revascularización basada en angiosomas, sobre la cicatrización de heridas y la prevención de amputaciones (mayores y menores), en el tratamiento de las complicaciones del pie relacionadas con la diabetes sigue siendo controvertido.

La revascularización directa implica la revascularización de la arteria tibial que irriga el angiosoma en el que se ha producido la pérdida de tejido. La alternativa a la revascularización directa es la revascularización indirecta. La arteria tibial tratada es la arteria en la que es más probable conseguir un flujo en línea satisfactorio hacia el pie, mediante técnicas endovasculares o se considera el mejor vaso de salida tibial para la anastomosis en la cirugía de bypass, pero no irriga directamente la zona afectada por la pérdida de tejido. Nuestra revisión sistemática halló que los procedimientos de reconstrucción vascular abierta eran igual de eficaces tanto si se realizaba una revascularización directa como indirecta al angiosoma del pie afectado (105). Además, los resultados de curación y amputación de la revascularización endovascular directa e indirecta muestran que, si es posible la revascularización directa, el tiempo de curación de la UPD y la amputación mayor pueden reducirse en comparación con la revascularización indirecta. No hay pruebas suficientes para determinar si la revascularización directa es superior a la indirecta para prevenir una amputación menor (111). La revascularización indirecta con colaterales se asoció a unos resultados de cicatrización de la herida y salvamento de la extremidad similares a los de la revascularización directa y significativamente mejores que los de la indirecta sin colaterales (112-116).

La mayoría de los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática utilizaron procedimientos endovasculares, con datos probablemente favorables a la revascularización directa. En el caso de los procedimientos de bypass, hubo pocas diferencias en los resultados de cicatrización y amputación a los 12 meses entre la revascularización directa y la indirecta (116-119).



Estos estudios tenían un alto riesgo de sesgo, carecían de aleatorización (y es poco probable que ésta sea posible algún día) y eran en su mayoría retrospectivos. Las variables basales, como el estadije de la herida/pie (por ejemplo, mediante Wlfl) y el grado de pérdida de tejido, se comunicaron con poca frecuencia. La heterogeneidad de los estudios incluidos resultó ser elevada, lo que impidió realizar un metanálisis de los datos. Es probable que esto se deba a la alta variabilidad en los participantes y el estadio de la herida (grado de pérdida de tejido, gravedad de la isquemia, presencia de infección). Por lo tanto, la comparación de los resultados primarios (curación/amputación) o los acontecimientos adversos resulta problemática. En base a los datos disponibles, parece que la revascularización directa puede haber mejorado los resultados y, por lo tanto, consideramos que es probable que este procedimiento sea preferido por las personas que reciben tratamiento para mejorar la cicatrización y prevenir la amputación. Sin embargo, el Comité de Redacción consideró que es probable que exista una variabilidad importante en los resultados de los pacientes debido a la falta clara de beneficio de un enfoque sobre el otro.

Factores como la gravedad de la isquemia, la cantidad de pérdida de tejido (por ejemplo, la clasificación Wlfl) y la fragilidad del paciente para el procedimiento/presencia de comorbilidades, así como la disponibilidad de profesionales y los costes terapéuticos (que pueden variar entre lugares/países) determinan la toma de decisiones en relación con el tipo de procedimiento que se considera adecuado.

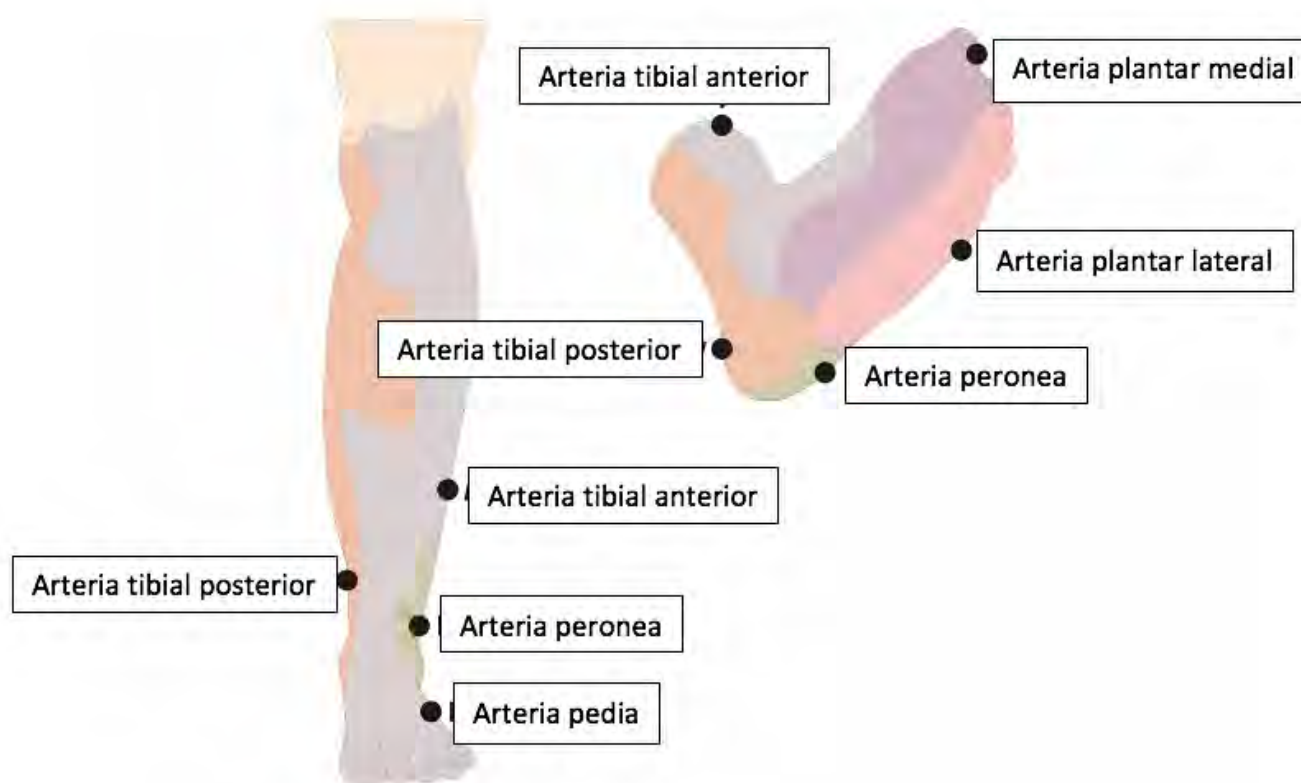
Varios estudios han observado que sólo una minoría de las úlceras de pie y tobillo de las series de pacientes correspondían a un único angiosoma. Kret et al, (120) encontró que sólo el 36% de las úlceras de su serie implicaban un único angiosoma. Del mismo modo, Aerden et al, (121) encontraron dificultades para la asignación de revascularización directa frente a indirecta debido a la presencia de úlceras múltiples y grandes que implicaban más de un angiosoma en su desarrollo. En estos casos, el Comité de Redacción opina que debe tratarse preferentemente la arteria de mejor calidad. Muchos médicos considerarán la posibilidad de tratar también el segundo vaso que esté implicado en la úlcera, aunque no existan estudios que respalden este enfoque (105).

Pregunta clínica: En personas con UPD, ¿los resultados de la revascularización predicen la cicatrización, la amputación mayor o la necesidad de una revascularización más completa?

Recomendación 21: En una persona con diabetes y cualquier úlcera o gangrena en el pie que haya sido sometida a una revascularización, hay que evaluar objetivamente la adecuada perfusión, por ejemplo, usando pruebas no invasivas básicas. Declaración de Buena Práctica:

Fundamento: Existen pocos datos disponibles sobre el nivel necesario de perfusión que debe de obtenerse tras la revascularización para poder predecir la capacidad de cicatrización o de amputación o para evaluar la necesidad de una nueva revascularización en personas con diabetes. Sin embargo, una perfusión adecuada es esencial para la cicatrización de las úlceras y el exploración física suele ser muy poco fiable. La arteriopatía periférica relacionada con la diabetes se caracteriza por la formación de placas ateroscleróticas largas y difusas, con mayor probabilidad de afectar a los lechos vasculares distales. Con frecuencia no se consigue una permeabilidad a largo plazo con el tratamiento endovascular de las lesiones tibiales (122).

Figura 3: Distribución de los angiosomas en la zona inferior de la pierna y el pie.



Por lo tanto, debe realizarse una evaluación periódica de la perfusión tras la revascularización debido al riesgo de oclusión o reestenosis tras la intervención. Esto debería realizarse en combinación con una adecuada exploración física de la úlcera del pie para determinar si realmente se está produciendo la curación. Recomendamos que la revascularización tenga como objetivo mejorar la perfusión del pie en la medida de lo posible, lo que variará en función de cada persona. Debido a la falta de datos disponibles que determinen el plazo óptimo para el seguimiento y a la probabilidad de que éste pueda variar en función del método de prueba que se utilice, hemos elaborado una Declaración de Buenas Prácticas Clínicas basada en pruebas indirectas y en la opinión de expertos.

Recomendación 22: Una persona con diabetes, arteriopatía periférica y una úlcera en el pie o gangrena debe ser tratada por un equipo multidisciplinar como parte de un plan de atención integral. Declaración de Buenas Prácticas.

Fundamento: Como se expone en varias partes de esta guía y en otras guías del IWGDF sobre el diagnóstico y el tratamiento de la UPD, el restablecimiento de la perfusión en el pie es sólo una parte del tratamiento, que debe ser proporcionado por un equipo multidisciplinar (77). La falta de acceso a la atención especializada se asocia a peores resultados en el pie. En las zonas rurales y remotas y en las zonas donde el acceso a especialistas es difícil, es esencial establecer vías de derivación que aborden este problema para facilitar la atención clínica (por ejemplo, mediante vías de derivación virtuales) y



proporcionar una atención multidisciplinar (123). Por lo tanto, el procedimiento de revascularización debe formar parte de un plan de atención integral que aborde otras cuestiones importantes, como el tratamiento rápido de la infección concurrente, el desbridamiento periódico de la úlcera, la descarga biomecánica, el control de la glucemia, la reducción del riesgo cardiovascular y el tratamiento de las comorbilidades (123). Además, una vez curada la úlcera, el riesgo de recidiva es de hasta el 50% en cinco años según varios estudios, por lo que deben tomarse medidas preventivas y muchas personas necesitan un seguimiento a largo plazo por parte de un equipo especializado en la prevención de complicaciones del pie (23).

Pregunta clínica: En una persona con diabetes, EAP y una úlcera en el pie, ¿qué tratamientos médicos deben aconsejarse para prevenir los eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE), eventos adversos mayores de las extremidades (MALE) y la mortalidad?

Los MACE* se definen como un ictus no mortal, infarto de miocardio no mortal y muerte cardiovascular.

El MALE* se define como el desarrollo de una isquemia grave de la extremidad inferior que conlleva una intervención vascular o una amputación mayor de la extremidad inferior. * Estas definiciones varían ligeramente de un estudio a otro.

Las personas con diabetes y EAP (con o sin úlcera en el pie) presentan un riesgo cardiovascular muy elevado. Los objetivos del manejo de los factores de riesgo cardiovasculares deben individualizarse siempre teniendo en cuenta la esperanza de vida, el beneficio esperado, la carga del tratamiento, las posibles interacciones medicamentosas y los efectos secundarios farmacológicos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el Comité de Redacción sugiere los siguientes objetivos de tratamiento para reducir el riesgo de futuros acontecimientos adversos importantes tanto en las extremidades inferiores como a nivel cardiovascular:

Recomendación 23: En una persona con diabetes y arteriopatía periférica los objetivos deberían ser los siguientes:

- HbA1c < 8% (< 64 mmol/mol), pero puede ser necesario un valor objetivo de HbA1c más elevado en función del riesgo de hipoglucemia grave.
- Tensión arterial < 140/ 90 mmHg, pero pueden ser necesarios niveles objetivo más elevados en función del riesgo de hipotensión ortostática y otros efectos secundarios.
- Objetivo de lipoproteínas de baja densidad de < 1,8 mmol/L (<70 mg/dLdL) y reducido en al menos un 50 % del valor inicial. Si se tolera el tratamiento con estatinas de alta intensidad (con o sin ezetimiba), se recomiendan niveles objetivo <1,4 mmol/l (55 mg/dl).

Declaración de buenas prácticas



Recomendación 24: Una persona con diabetes y arteriopatía periférica sintomática:

- deben tratarse con terapia antiplaquetaria única,
- el tratamiento con clopidogrel puede considerarse de primera elección frente a la aspirina
- La terapia combinada con ácido acetilsalicílico (de 75 mg a 100 mg una vez al día) más dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) puede considerarse para personas sin riesgo elevado de hemorragia.

Declaración de buenas prácticas

Recomendación 25: En una persona con diabetes tipo 2 y con arteriopatía periférica:

- Con una TFG >30 ml/min/1,73m², debe considerarse prescribirle un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1, ya que tiene beneficios demostrados para la enfermedad cardiovascular, independientemente del nivel de glucemia.
- Los inhibidores de SGLT-2 no deben iniciarse en personas sin tratamiento previo, con una úlcera o gangrena del pie relacionada con la diabetes, y debe considerarse la interrupción temporal en personas que ya utilicen estos fármacos, hasta que se cure el pie.

Declaración de buenas prácticas

Fundamento: El Comité de Redacción decidió no escribir sus propias guías sobre las intervenciones farmacológicas en personas con diabetes, EAP y una úlcera o gangrena en el pie con el fin de reducir el riesgo cardiovascular o prevenir acontecimientos importantes en los miembros inferiores, tal y como se ha definido anteriormente. Ya existen varias guías sobre la prevención del riesgo cardiovascular en personas con diabetes y enfermedades cardiovasculares, por lo que otra guía tendría poco valor añadido. Decidimos basar nuestras Declaraciones de Buenas Prácticas en las Guías Clínicas Internacionales Vasculares para CLTI elaboradas por la ESVS, la SVS y la Federación Mundial de Sociedades Vasculares (WFVS) (17), ya que éstas se dirigen a la población específica de personas con CLTI. La indicación sobre el tratamiento antiagregante plaquetario está en consonancia con las recientes guías clínicas antitrombóticas de la ESVS (124). Cuando lo consideremos, utilizaremos las guías clínicas de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y otras guías clínicas sobre arteriopatía periférica (Sociedad Europea de Cardiología [ESC]-ESVS, Sociedad Europea de Medicina Vascular [ESVM], ESC-EASD, ESC-Sociedad Europea de Aterosclerosis [EAS]) (13-16, 18-20).

La arteriopatía periférica tiene una evolución más agresiva en las personas con diabetes mellitus que en las que no la padecen, con un riesgo elevado de amputación de la extremidad inferior. Además, la combinación de diabetes y EAP se asocia a un alto potencial de desarrollar complicaciones vasculares. Como se ha comentado anteriormente, las personas con una úlcera en un pie diabético isquémico tienen una mortalidad cardiovascular global a los 5 años de alrededor del 50% (125). Por lo tanto, según las guías clínicas internacionales de varias de las principales asociaciones vasculares y de diabetes, debe considerarse que estas personas tienen un riesgo cardiovascular muy elevado y deben ser tratadas



como tales. Por otra parte, suelen tener, además de neuropatía periférica, otras complicaciones relacionadas con la diabetes, así como varias comorbilidades, lo que se traduce en la presencia de una elevada carga de enfermedades y múltiples tratamientos médicos (27). Muchas personas afectadas son ancianas, frágiles y viven en circunstancias socioeconómicas vulnerables con una baja calidad de vida (126, 127). Por tanto, es esencial que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares en estas personas sea individualizado, adaptado y forme parte de un proceso compartido de toma de decisiones, teniendo en cuenta la esperanza de vida, las complicaciones/comorbilidades relacionadas con la diabetes, el beneficio esperado, la carga del tratamiento, las interacciones farmacológicas y los efectos secundarios de los medicamentos. Esta atención debe ser prestada por personal sanitario con suficiente experiencia en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares y control de la glucemia, preferiblemente por personas que formen parte del equipo multidisciplinar para la atención de los pies diabéticos.

Objetivos glucémicos

Como se indica en las guías internacionales de la ADA y la ESC-EASD, una glucemia casi normal con un nivel de HbA1c inferior al 7,0% (53 mmol/mol) reducirá las complicaciones microvasculares (15, 19). Un control más estricto de la glucosa iniciado en una fase temprana en el momento de diagnóstico de la diabetes en individuos jóvenes conduce a una reducción de las complicaciones macrovasculares, es decir, de las complicaciones cardiovasculares, en un plazo de 20 años. Este control de la glucosa puede tener efectos beneficiosos sobre las complicaciones microvasculares en un periodo de tiempo más corto. Sin embargo, cuando se utilizan hipoglucemiantes con riesgo de hipoglucemia grave, puede aumentar el riesgo de estos eventos cardiovasculares y la mortalidad, como se detalla en las directrices de la ADA y la ESC-EASD (15, 18).

Dado que muchas personas con UPD y EAP también presentan enfermedad aterosclerótica en otros sectores vasculares, un control estricto de la glucosa puede ser perjudicial. El riesgo de hipoglucemia es notablemente menor cuando las personas sólo reciben tratamiento con metformina, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa o un agonista del receptor del péptido I similar al glucagón. El control estricto de la glucosa no suele estar indicado en personas con EAP y una UPD debido a que el riesgo de hipoglucemia supera el beneficio potencial. La ADA recomienda en los Estándares de Tratamiento del 2022 aspirar a una HbA1c <8% (< 64 mmol/mol) en estas personas y la directriz de ESC-EASD en el 2019 recomienda niveles inferiores a 8-9% (<64-75 mmol/L) (15, 18). Sin embargo, el objetivo elegido dependerá de factores como la edad, la duración de la diabetes, las complicaciones, las comorbilidades y el riesgo de hipoglucemia.

Objetivos de presión arterial

Las guías clínicas de ESC-EASD establecen que los ensayos clínicos randomizados y controlados han demostrado el beneficio (reducción de ictus, eventos coronarios y enfermedad renal) de bajar la TA sistólica a <140 mmHg y la TA diastólica a <90 mmHg (15). Por lo general, son necesarios múltiples fármacos para alcanzar estos niveles en las personas diabéticas. En personas más jóvenes (por ejemplo, menores de 65 años) puede considerarse un nivel inferior a 130/80 mmHg si no existen



contraindicaciones para un control tan estricto de la tensión arterial y el riesgo de hipotensión ortostática es bajo. Tanto la ADA como la ESC-EASD subrayan la importancia de un tratamiento individualizado, ya que una reducción demasiado agresiva de la tensión arterial no está exenta de riesgos en las personas de edad generalmente avanzada con una UPD y en aquellas con múltiples complicaciones y comorbilidades relacionadas con la diabetes. Por lo tanto, en estas personas se recomiendan tensión arterial <140/90 mmHg, pero en individuos más jóvenes (por ejemplo, <65 años) y con un pequeño riesgo de efectos adversos del tratamiento, podrían considerarse niveles objetivos más bajos.

Objetivos lipídicos

Las guías clínicas de la ADA y la EASD recomiendan en las personas con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica un objetivo de LDL de <1,8 mmol/L (70 mg/dL) (18). En línea con el planteamiento de "cuanto más bajo, mejor", ensayos recientes sugieren que unos niveles más bajos de LDL de <1,4 mmol/L (55 mg/dL) pueden ser beneficiosos en personas con un riesgo cardiovascular muy elevado. Por lo tanto, las guías clínicas de ESC-EASD y ESC-EAS recomiendan que estos niveles de LDL más bajos sean el objetivo en estas personas (15, 16). En aquellas personas con eventos cardiovasculares recurrentes en un plazo de 2 años, se sugiere como objetivo de las guías clínicas de ESC-EAS que los niveles sean < 1,0 mmol/L (40 mg/dL) (16). Con terapias tales como las estatinas, rosuvastatina 20-40 mg o atorvastatina 40-80 mg, pueden conseguirse de forma sencilla reducciones marcadas del colesterol LDL si se toleran. Cuando no es alcanzado el objetivo, puede añadirse ezetimiba, que está disponible en comprimidos combinados con ambas estatinas. Estos tratamientos tienen escasos efectos secundarios en la mayoría de las personas (aunque no en todas) y son relativamente baratos. Según las recientes guías clínicas de ESC-EASD y ESC-EAS, un nivel de LDL inferior a 1,0 mmol/L (40 mg/dL) puede ser el objetivo en personas con eventos cardiovasculares recurrentes (en un plazo de 2 años), basándose en un número limitado de ensayos clínicos en los que se incluyeron relativamente pocos participantes con CLTI y diabetes. Para alcanzar estos niveles tan bajos de LDL, será necesario un tratamiento adicional con un inhibidor de la PCSK9 en determinadas personas. Los inhibidores de la PCSK9 son anticuerpos monoclonales que tienen escasos efectos secundarios, pero presentan el inconveniente de un elevado coste, administración parental y, en la actualidad, no existen muchos datos de coste-efectividad de los inhibidores de la PCSK9 en personas con diabetes, EAP y una úlcera o gangrena en el pie. Además, el uso de estos fármacos caros es un problema para muchos países del mundo, y por estas razones no incluimos una recomendación sobre el nivel de LDL por debajo de 1,0 mmol/L (40 mg/dL) para nuestra población diabética, pero reconocemos que en varios países los inhibidores de PCSK9 se utilizan para alcanzar estos objetivos en aquellos con eventos cardiovasculares recurrentes.

En consonancia con las demás intervenciones de reducción del riesgo cardiovascular en estas personas generalmente frágiles y con múltiples comorbilidades, el tratamiento y sus objetivos deben basarse en la toma de decisiones compartida y deben individualizarse tras una cuidadosa valoración de los beneficios, daños y costes. Los objetivos de tratamiento de las LDL (y otros) de nuestra recomendación no deben interpretarse como objetivos absolutos, sino más bien como objetivos deseados. Incluso si el objetivo sólo se alcanza parcialmente, puede dar lugar a una notable reducción de los episodios cardiovasculares en estas personas de muy alto riesgo. Aunque los niveles muy bajos de LDL tal vez no puedan alcanzarse en todos, en muchos casos pueden conseguirse reducciones de LDL de hasta el 50% con las potentes estatinas antes mencionadas (y ezetimiba), con una marcada reducción del riesgo



cardiovascular (13).

Terapias adicionales

Terapia antiagregante

Todas las guías clínicas recomiendan encarecidamente el tratamiento con un solo antiagregante plaquetario en personas con enfermedades cardiovasculares o, más concretamente, con isquemia crónica amenazante para las extremidades (CTLI). Estos fármacos reducen el riesgo de eventos cardiovasculares; en el caso de mayor riesgo de hemorragia gástrica en personas tratados con ácido acetilsalicílico, debe considerarse un inhibidor de la bomba de protones como tratamiento adicional. Hay menos consenso sobre qué fármaco elegir, clopidogrel o ácido acetilsalicílico. Las guías clínicas de la ADA y la ESC-EASD aconsejan en personas con diabetes y un evento cardiovascular utilizar el ácido acetilsalicílico como primera elección, pero no especifican para la presencia de EAP (15, 18). En las recientes guías de la ESVM, la ESC-ESVS y la GVG, el clopidogrel se considera como el antiagregante plaquetario de elección en las personas con EAP. Esta recomendación se basa en particular en el ensayo "The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events (CAPRIE)", en el que el clopidogrel fue más eficaz para reducir el riesgo cardiovascular sin un mayor riesgo de hemorragia (128). Aunque debe tenerse en cuenta que sólo un grupo de los participantes en este ensayo padecía EAP, de los cuales sólo el 21% tenía diabetes. Además, un metaanálisis no mostró ningún beneficio del ácido acetil salicílico para las personas con arteriopatía periférica (129). Un subanálisis posterior del ensayo CAPRIE mostró que el clopidogrel era superior a la aspirina en la reducción de los episodios isquémicos recurrentes en pacientes con diabetes (130). La reducción del riesgo relativo fue comparable a los pacientes sin diabetes, pero debido al mayor número de acontecimientos, la reducción del riesgo absoluto fue aún mayor. Dado el beneficio potencial, sugerimos en una recomendación condicional que se considere el clopidogrel como primera elección, en línea con estas guías mencionadas.

Como alternativa adicional al tratamiento antiagregante plaquetario, puede considerarse el tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico (100 mg una vez al día) más dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) en personas con bajo riesgo hemorrágico para prevenir los episodios cardiovasculares y reducir los episodios isquémicos en las extremidades en las personas con CLTI, tal como sugieren las guías clínicas vasculares internacionales, la ESVM y las guías ESC- EASD (13) (17, 20). Esta sugerencia se basa en el ensayo COMPASS, en el que este tratamiento combinado fue más eficaz que el ácido acetilsalicílico, pero también se asoció a un aumento del riesgo de hemorragias clínicamente relevantes, principalmente gastrointestinales (131). En este ensayo, aproximadamente el 38% tenían diabetes mellitus y el beneficio de la terapia combinada parecía similar en aquellos con y sin diabetes. Debido a la limitada evidencia y a la carga de tratamiento añadida para esta cohorte frecuentemente vulnerable, hicimos una Declaración de Buenas Prácticas. Las guías antitrombóticas de la ESVS recomiendan que a los pacientes sin riesgo alto de hemorragia que se sometan a una intervención endovascular para la EAP de las extremidades inferiores se les recomienda una doble terapia antiagregante (ácido acetilsalicílico más clopidogrel) durante 1-6 meses para reducir el riesgo de MACE y MALE, seguido de monoterapia antiagregante (132). Del mismo modo, en los pacientes sometidos a una intervención endovascular que no presentan un riesgo elevado de hemorragia debe considerarse el uso de ácido acetilsalicílico (75-100 mg al día) más dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) para reducir el riesgo de MACE y MALE (133, 134). Si se considera que el riesgo de hemorragia es elevado, debe utilizarse una monoterapia antiagregante después la intervención.



Si se utiliza clopidogrel además de aspirina y rivaroxabán a dosis bajas tras una intervención endovascular, el clopidogrel debe utilizarse durante menos de 30 días, ya que su uso más prolongado es probable que el riesgo de hemorragia supere el beneficio (135).

Las guías antitrombóticas de la ESVS recomiendan que a las personas sometidas a cirugías como endarterectomía infrainguinal o cirugía de bypass que no presenten un riesgo elevado de hemorragia se les considere el uso de ácido acetilsalicílico (75-100 mg diarios) y dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) para reducir el riesgo de MACE y MALE. A las personas sometidas a cirugía de bypass infrainguinal con vena autóloga que no presenten un riesgo hemorrágico elevado se les puede considerar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K para mejorar la permeabilidad del injerto (134, 136).

Los pacientes sometidos a un bypass infrainguinal con prótesis deben recibir monoterapia de antiagregante plaquetario. Las personas con alto riesgo de hemorragia sometidas a cirugía de bypass de las extremidades inferiores con conducto autólogo o protésico pueden recibir monoterapia antiagregante para mejorar la permeabilidad del injerto (134).

La exploración mediante el ecodoppler arterial tras la cirugía del bypass con vena autóloga suele aconsejarse para detectar estenosis del injerto. Los beneficios de la vigilancia postprocedimiento tras una intervención endovascular siguen siendo inciertos; sugerimos seguir los protocolos locales.

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón

En los últimos años ha quedado cada vez más claro que varios inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que se desarrollaron originalmente para reducir los niveles de glucosa en sangre, pueden tener efectos cardiovasculares beneficiosos en personas con diabetes de tipo 2 (18). Estos efectos son independientes de su efecto reductor de la glucemia. Queda por determinar en qué medida este beneficio puede observarse también en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, en los que el control de la glucosa con estos fármacos tiene un papel limitado (inhibidores de SGLT-2) o nulo (agonistas de GLP-1). En individuos con un TFG $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ estos fármacos están contraindicados. Por lo tanto, aconsejamos estos fármacos en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y arteriopatía periférica con un TFG $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tras una revisión cuidadosa y posiblemente con un buen ajuste de otra medicación hipoglucemiante para prevenir la hipoglucemia, pero en el caso de los inhibidores de SGLT2 existen advertencias adicionales.

El inhibidor de SGLT2 canagliflozina se asoció a un mayor riesgo de amputación en un ensayo clínico. Este no fue un objetivo definido previamente y no se observó en los demás ensayos sobre inhibidores de SGLT2 (137) ni en estudios prospectivos a largo plazo, como se concluyó en el informe de consenso ADA-EASD 2022 (138). Además, en un análisis posterior, estos fármacos tuvieron efectos cardiovasculares y renales beneficiosos en personas con arteriopatía periférica (139). Sin embargo, en los ensayos con inhibidores de SGLT2 se excluyeron frecuentemente a las personas con úlceras en los pies, y hay que tener en cuenta una segunda advertencia. La cetoacidosis relacionada con la diabetes es un efecto secundario poco frecuente pero grave de los inhibidores de SGLT2, y el ayuno prolongado, las enfermedades agudas y el período perioperatorio predisponen a desarrollar cetoacidosis. En estas situaciones, la ADA-EASD recomienda suspender temporalmente la medicación, es decir, 3 días antes de la intervención quirúrgica (138). Dado que las personas con arteriopatía periférica, úlcera del pie relacionada con la diabetes o gangrena tienen un alto riesgo de desarrollar una infección del pie o de someterse a una o más intervenciones quirúrgicas (urgentes), por tanto sugerimos por razones prácticas que los inhibidores de SGLT-2 no se debería comenzar en las personas que no hayan



comenzado con el tratamiento y se debe considerar la interrupción temporalmente en las personas que ya estén tomando estos fármacos, hasta que se cure el pie afectado.

POSTDATA

Los objetivos discutidos en este texto se basan en la reducción de los eventos cardiovasculares, pero debe tenerse en cuenta que se trata de un criterio de valoración complejo y que la definición varía de un ensayo a otro. MALE es también algunas veces definido de forma diferente y la evidencia de reducción de eventos en las extremidades inferiores en personas con diabetes, EAP y úlcera en el pie mediante tratamiento farmacológico es escasa. Por este motivo, no podríamos ofrecer una recomendación específica sobre este tema.

FUTURAS PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN

Una de las principales limitaciones de esta Guía es la falta de ensayos prospectivos aleatorizados, la inconsistencia de la clasificación y resultados comunicados, y la falta de separación de los resultados para las personas con EAP con y sin diabetes. Los datos que informan sobre la EAP en relación con el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento se refieren en su inmensa mayoría a la población general. Hay escasez de pruebas de alta evidencia para el diagnóstico y el tratamiento de las personas con UPD o gangrena, ya que los estudios suelen incluir sólo a personas con pies intactos o no detallan adecuadamente (o no controlan) los factores de confusión, como la presencia de neuropatía, úlcera, infección u otros factores que contribuyen a los malos resultados. Por otra parte, pocos estudios de cohortes de CLTI proporcionan subanálisis para las personas con diabetes, aunque es probable que constituyan la mayoría de la población incluida. Como tal, existe una clara necesidad de una mayor investigación en este subgrupo de individuos con diabetes, con el fin de que los resultados mejoren a nivel mundial. El Comité de Redactores considera que hay una serie de áreas prioritarias para futuras investigaciones. Nuestra revisión sistemática de la capacidad pronóstica de las pruebas vasculares básicas para predecir la curación de UPD y los resultados de la amputación demostró una falta de suficiente evidencia para las pruebas disponibles, incluyendo índice dedo brazo (IDB) y la TcPO₂, con un uso inconsistente de los umbrales de medición y una falta de datos que examinen el efecto de combinar los resultados de las pruebas. Las nuevas tecnologías para desarrollar herramientas y medidas óptimas de la perfusión del pie en personas con UPD y EAP para guiar las terapias de revascularización serían muy valiosas para determinar las estrategias de revascularización de los individuos y conocer cuándo están indicadas estrategias más agresivas.



PREGUNTAS ADICIONALES

1. ¿Qué grupo de personas con diabetes y una UPD, pérdida de tejido o gangrena se beneficia más de una revascularización urgente y quién puede beneficiarse de un tratamiento inicial expectante?

El grupo de trabajo ha elaborado una declaración de buenas prácticas en la que se intenta definir qué personas tienen más probabilidades de beneficiarse de una evaluación vascular y una revascularización urgentes. Se necesitan más estudios para aclarar los factores relacionados con la persona y la extremidad, y estas predicciones pueden verse facilitadas por nuevos métodos de predicción como el aprendizaje automático (140).

2. ¿Influyen positivamente los dispositivos y las nuevas técnicas de revascularización endovascular desarrollados para la revascularización infrapoplítea en las tasas de permeabilidad y en los objetivos centrados en la persona (supervivencia sin amputación, cicatrización de las heridas y calidad de vida relacionada con la salud) en las personas con diabetes, arteriopatía periférica y úlcera en el pie?

Se han desarrollado varias tecnologías nuevas para mejorar la permeabilidad de las intervenciones endovasculares, como los balones y stents liberadores de fármacos y stents vasculares biorreabsorbibles. Se han desarrollado dispositivos de aterectomía y litotricia para tratar lesiones muy calcificadas. También se ha introducido la arterialización venosa para intentar revascularizar a los pacientes "sin opción" de revascularización (141, 142). Queda por aclarar el papel y las indicaciones de estas intervenciones en la población general con CLTI y, en particular, en los diabéticos.

3. Identificar terapias regenerativas eficaces (por ejemplo, basadas en células o genes) para mejorar la perfusión del pie en personas con UPD y EAP que no son candidatas a la revascularización estándar.

La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes) es importante para el desarrollo de la formación de colaterales arteriales en respuesta a la oclusión arterial y también para la cicatrización de úlceras. La diabetes (y la hiperglucemia) se asocian a un deterioro de la angiogénesis. Se han diseñado y se están diseñando varios enfoques terapéuticos basados en células, genes y proteínas tanto para la CLTI "sin opción" como para la cicatrización de úlceras en la diabetes. En la actualidad no existen medidas terapéuticas que hayan demostrado ser beneficiosas y los ensayos están en desarrollo (143).



CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El Comité de Redacción estuvo presidido por R.F. (en nombre del IWGDF), con R.H. (en nombre de la ESVS) y J.L.M (en nombre de la SVS) como copresidentes y con el apoyo de NCS (en nombre del IWGDF). V.C. actuó como secretario científico. Cada una de las tres organizaciones participantes se encargó de seleccionar a seis expertos de reconocido prestigio para crear un comité de redacción internacional y multidisciplinar de dieciocho miembros en total. Se procuró contar con un grupo global y multidisciplinar que incluyera disciplinas como cirugía vascular, angiología, radiología intervencionista, medicina vascular, endocrinología, epidemiología y podiatría.

Todos los miembros del Comité de Redacción participaron en el resumen de la evidencia disponible en las revisiones sistemáticas, que se publican por separado, y en la redacción de esta guía. Se asignó a varios miembros (los presidentes, el secretario científico, N.S. y M.S.C.) la redacción de secciones individuales de la guía, y todos los autores revisaron y discutieron durante las reuniones de grupo la evidencia obtenida, la decisión de los apartados según GRADE y cada recomendación. Todos los autores revisaron y estuvieron de acuerdo con el documento final antes de su revisión por la sociedad y posterior envío para su aprobación. Todos los miembros del grupo de trabajo recibieron formación GRADE de nivel I y varios miembros del grupo de trabajo recibieron formación sobre metodología de las guías (Universidad McMaster).

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría dar las gracias a los siguientes expertos externos por su revisión de la PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados) para relevancia clínica y del documento guía: Sriram Narayanan (Singapur), Rica Tanaka (Japón), Ismail Cassimjee (Sudáfrica), Xu Jun (China), Heidi Corcoran (Hong Kong), Yamile Jubiz (Colombia), Tsvetalina Tankova (Bulgaria) y nuestros representantes de pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bus SA, Monteiro-Soares M, Game F, van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Senneville E, Schaper NC; IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;e3656.
- (2) Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.
- (3) [Current care guidelines: peripheral arterial disease]. *Duodecim*. 2010;126(12):1433-4.
- (4) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj*. 2009;339:b2535.
- (5) Lucas NP, Macaskill P, Irwig L, Bogduk N. The development of a quality appraisal tool for studies of diagnostic reliability (QAREL). *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010;63(8):854-61.
- (6) Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *bmj*. 2016;355.
- (7) Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2019;366.
- (8) Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
- (9) Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(8):529-36.
- (10) Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of internal medicine*. 2013;158(4):280-6.
- (11) Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
- (12) Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2022.
- (13) Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Suppl 102):1-79.
- (14) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. [2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Kardiologia Pol*. 2017;75(11):1065-160.
- (15) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- (16) Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
- (17) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1s):S1-S109.e33.
- (18) 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-s74.
- (19) 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83-s96.
- (20) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):111.
- (21) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;e3654.
- (22) Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183:109119.



- (23) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
- (24) Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036-42.
- (25) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
- (26) Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021;50(5):323-30.
- (27) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggini A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
- (28) Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.
- (29) Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(7):456-74.
- (30) Low Wang CC, Blomster JJ, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR, et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3274-84.
- (31) Ix JH, Miller RG, Criqui MH, Orchard TJ. Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial arterial calcification on X-ray in type 1 diabetes. *J Vasc Surg*. 2012;56(3):721-7.
- (32) Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2843-9.
- (33) Yammine K, Hayek F, Assi C. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):2197-207.
- (34) Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3276.
- (35) Aubert CE, Cluzel P, Kemel S, Michel PL, Lajat-Kiss F, Dadon M, et al. Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes--a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2014;31(2):192-9.
- (36) Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(9):2206-10.
- (37) Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002;25(1):13-20.
- (38) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.
- (39) Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):29S-36S.e1-2.
- (40) Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71-e126.
- (41) Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a Diabetic Foot. *Jama*. 2017;318(14):1387-8.
- (42) Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):3s-21s.
- (43) National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Diabetic foot problems: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) copyright © NICE 2023; 2023.



- (44) Chuter VH, Schaper NC, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. The effectiveness of bedside investigations for diagnosing peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; in press.
- (45) Casey S, Lanting S, Oldmeadow C, Chuter V. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2019;12:39.
- (46) Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2013;128(20):2241-50.
- (47) Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, Fenner C, Maynard W, Budge J, et al. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med.* 2018;35(7):895-902.
- (48) Babaei MR, Malek M, Rostami FT, Emami Z, Madani NH, Khamseh ME. Non-invasive vascular assessment in people with type 2 diabetes: Diagnostic performance of Plethysmographic-and-Doppler derived ankle brachial index, toe brachial index, and pulse volume wave analysis for detection of peripheral arterial disease. *Prim Care Diabetes.* 2020;14(3):282-9.
- (49) Dinesh R, Vinod KV, Ramkumar G. Comparison of resting/postexercise ankle-brachial index and transcutaneous partial pressure of oxygen for noninvasive diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Medical Journal Armed Forces India.* 2021.
- (50) Fejfarova V, Matuska J, Jude E, Pithova P, Flekac M, Roztocil K, et al. Stimulation TcPO₂ Testing Improves Diagnosis of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Foot. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12 (no pagination).
- (51) Hur KY, Jun JE, Choi YJ, Lee JH, Kim DJ, Park SW, et al. Color doppler ultrasonography is a useful tool for diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus patients with ankle-brachial index 0.91 to 1.40. *Diabetes and Metabolism Journal.* 2018;42(1):63-73.
- (52) Normahani P, Poushpas S, Alaa M, Bravis V, Sounderajah V, Aslam M, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-care Tests Used to Detect Arterial Disease in Diabetes: TEsting for Arterial Disease in Diabetes (TrEAD) Study. *Ann Surg.* 2022;276(5):e605-e12.
- (53) Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease. *Archives of Plastic Surgery.* 2012;39(3):227-31.
- (54) 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;32(4):e44-e.
- (55) Bevilacqua NJ, Rogers LC, Armstrong DG. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:S81-3.
- (56) Hering J, Angelkort B, Keck N, Wilde J, Amann B. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot. *Vasa.* 2010;39(1):67-75.
- (57) Tsai CY, Chu SY, Wen YW, Hsu LA, Chen CC, Peng SH, et al. The value of Doppler waveform analysis in predicting major lower extremity amputation among dialysis patients treated for diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(2):181-8.
- (58) Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52(3):398-407.
- (59) Wallin L, Björmsen H, Stenström A. Fluorescein angiography for predicting healing of foot ulcers. *Acta Orthop Scand.* 1989;60(1):40-4.
- (60) Zhang S, Wang S, Xu L, He Y, Xiang J, Tang Z. Clinical outcomes of transmetatarsal amputation in patients with diabetic foot ulcers treated without revascularization. *Diabetes Therapy.* 2019;10(4):1465-72.
- (61) Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(8):1475-82.
- (62) Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vögele J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischaemia. *Vasc Med.* 2006;11(2):69-74.



- (63) Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):377-83.
- (64) Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jöreskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22(1):147-51.
- (65) Bunt TJ, Holloway GA. TcPO₂ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. *Ann Vasc Surg.* 1996;10(3):224-7.
- (66) Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(1):110-7.
- (67) Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(4):440-6.
- (68) Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):781-8.
- (69) Manu CA, Slim H, Huang D, Wilkins CJ, Vas PRJ, Rashid H, et al. Isolated low toe-brachial index is associated with increased mortality and morbidity: a retrospective cohort study. *J Wound Care.* 2021;30(1):65-73.
- (70) Mennes OA, van Netten JJ, van Baal JG, Slart R, Steenbergen W. The Association between Foot and Ulcer Microcirculation Measured with Laser Speckle Contrast Imaging and Healing of Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med.* 2021;10(17).
- (71) Rajagopalan C, Viswanathan V, Rajsekar S, Selvaraj B, Daniel L. Diabetic foot ulcers - comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2018;38:179-84.
- (72) Faris I, Duncan H. Skin perfusion pressure in the prediction of healing in diabetic patients with ulcers or gangrene of the foot. *J Vasc Surg.* 1985;2(4):536-40.
- (73) Chuter VH, Schaper N, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. A systematic review of the prognostic capacity of lower limb vascular bedside investigations for diabetes-related foot disease outcomes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; in press.
- (74) Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3244.
- (75) McIlhatten A, Lanting SM, Chuter VH, Fitridge R. The prognostic capacity of measures of microvascular function on diabetes related foot ulcer healing: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023.
- (76) Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia.* 2016;59(7):1542-8.
- (77) Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the diagnosis and management of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; e3657.
- (78) Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischaemia, and foot infection (WIfI). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):220-34.e1-2.
- (79) van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's Choice - The Prognostic Value of the WIfI Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(3):362-71.
- (80) Andersen CA, McLeod K, Steffan R. Diagnosis and treatment of the invasive extension of bacteria (cellulitis) from chronic wounds utilising point-of-care fluorescence imaging. *Int Wound J.* 2022;19(5):996-1008.
- (81) Fujii M, Terashi H, Yokono K, Armstrong DG. The Degree of Blood Supply and Infection Control Needed to Treat Diabetic Chronic Limb-Threatening Ischemia with Forefoot Osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2021;111(2).



- (82) Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2017;65(6):1698-705.e1.
- (83) Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1473-81.
- (84) Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black JH, 3rd, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2018;67(5):1455-62.
- (85) Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIfI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg.* 2017;66(2):488-98.e2.
- (86) Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Markers of Wound Healing Impairment in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated in a Multidisciplinary Setting. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(1):16-27.
- (87) Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):939-44.
- (88) Neagu C, Doran H, Buzea A, Agache A, Georgescu D, Patrascu T. Algorithm of Medical-Surgical Treatment in the Peripheral Arterial Disease of the Diabetic Patient. *Maedica.* 2020;15(3):310.
- (89) Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, Pounds LC, Davies MG. Outcomes of isolated inframalleolar interventions for chronic limb-threatening ischaemia in diabetic patients. *J Vasc Surg.* 2020;71(5):1644-52.e2.
- (90) Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black JH, 3rd, et al. Quantifying the costs and profitability of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):233-40.
- (91) Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Black JH, 3rd, Lum YW, Abularrage CJ. Evaluation of revascularization benefit quartiles using the Wound, Ischemia, and foot Infection classification system for diabetic patients with chronic limb-threatening ischaemia. *J Vasc Surg.* 2021;74(4):1232-9.e3.
- (92) Pena G, Kuang B, Edwards S, Cowled P, Dawson J, Fitridge R. Factors Associated With Key Outcomes in Diabetes Related Foot Disease: A Prospective Observational Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):233-40.
- (93) Ricco JB, Gargiulo M, Stella A, Abualhin M, Gallitto E, Desvergnés M, et al. Impact of angiosome- and nonangiosome-targeted peroneal bypass on limb salvage and healing in patients with chronic limb-threatening ischaemia. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1479-87.
- (94) Lepäntalo M, Mätzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11(2):153-7.
- (95) Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3279.
- (96) Noronen K, Saarinen E, Alback A, Venermo M. Analysis of the Elective Treatment Process for Critical Limb Ischaemia with Tissue Loss: Diabetic Patients Require Rapid Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(2):206-13.
- (97) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;e3648.
- (98) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (99) Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL, Sr., Armstrong DG. A stepwise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100(5):401-5.
- (100) Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW, Jr., Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care.* 2008;31(1):26-9.



- (I01) Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2009;23(1):49-53.
- (I02) Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56(3):44-50.
- (I03) Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1879-82.
- (I04) Dunning T. Integrating palliative care with usual care of diabetic foot wounds. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:303-10.
- (I05) Chuter VH, Schaper NC, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. Outcomes of revascularisation procedures in people with diabetes-related foot ulcer and gangrene: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; in press.
- (I06) Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischaemia. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(25):2305-16.
- (I07) Meecham L, Patel S, Bate GR, Bradbury AWW. Editor's Choice - A Comparison of Clinical Outcomes Between Primary Bypass and Secondary Bypass After Failed Plain Balloon Angioplasty in the Bypass versus Angioplasty for Severe Ischaemia of the Limb (BASIL) Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(5):666-71.
- (I08) Troisi N, Turini F, Chisci E, Ercolini L, Frosini P, Lombardi R, et al. Pedal arch patency and not direct-angiosome revascularization predicts outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Int Angiol*. 2017;36(5):438-44.
- (I09) Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 1987;40(2):113-41.
- (I10) Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):261s-93s.
- (I11) Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P, Cusaro C, Stecco A, Parziale G, et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):637-44.
- (I12) Acín F, Varela C, López de Maturana I, de Haro J, Bleda S, Rodríguez-Padilla J. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischaemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *Int J Vasc Med*. 2014;2014:270539.
- (I13) Alexandrescu VA, Brochier S, Lingba A, Balthazar S, Khelifa H, De Vreese P, et al. Healing of Diabetic Neuroischemic Foot Wounds With vs Without Wound-Targeted Revascularization: Preliminary Observations From an 8-Year Prospective Dual-Center Registry. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):20-30.
- (I14) Bekeny JC, Alfawaz A, Day J, Naz I, Attinger CE, Fan KL, et al. Indirect Endovascular Revascularization via Collaterals: A New Classification to Predict Wound Healing and Limb Salvage. *Ann Vasc Surg*. 2021;73:264-72.
- (I15) Zheng XT, Zeng RC, Huang JY, Pan LM, Su X, Wu ZH, et al. The Use of the Angiosome Concept for Treating Infrapopliteal Critical Limb Ischemia through Interventional Therapy and Determining the Clinical Significance of Collateral Vessels. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:41-9.
- (I16) Špillerová K, Settembre N, Biancari F, Albäck A, Venermo M. Angiosome Targeted PTA is More Important in Endovascular Revascularisation than in Surgical Revascularisation: Analysis of 545 Patients with Ischaemic Tissue Lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):567-75.
- (I17) Azuma N, Uchida H, Kokubo T, Koya A, Akasaka N, Sasajima T. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(3):322-8.
- (I18) Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, Gaertner S, Geny B, Thaveau F, et al. Long-term outcomes of direct and indirect below-the-knee open revascularization based on the angiosome concept in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(4):983-9.



- (119) Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):367-73.
- (120) Kret MR, Cheng D, Azarbal AF, Mitchell EL, Liem TK, Moneta GL, et al. Utility of direct angiosome revascularization and runoff scores in predicting outcomes in patients undergoing revascularization for critical limb ischaemia. *Journal of vascular surgery.* 2014;59(1):121-8.
- (121) Aerden D, Denecker N, Gallala S, Debing E, Van den Brande P. Wound morphology and topography in the diabetic foot: hurdles in implementing angiosome-guided revascularization. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:672897.
- (122) Mustapha J, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, Saab FA, Miller LE. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with infrapopliteal arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2016;9(5):e003468.
- (123) McDermott KM, Srinivas T, Abularrage CJ, editors. Multidisciplinary approach to decreasing major amputation, improving outcomes, and mitigating disparities in diabetic foot and vascular disease. *Seminars in Vascular Surgery;* 2022: Elsevier.
- (124) Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
- (125) Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:136-44.
- (126) Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et al. Importance of factors determining the low health-related quality of life in people presenting with a diabetic foot ulcer: the Eurodiale study. *Diabet Med.* 2013;30(11):1382-7.
- (127) Ribu L, Hanestad BR, Moum T, Birkeland K, Rustoen T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Qual Life Res.* 2007;16(2):179-89.
- (128) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
- (129) Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Jama.* 2009;301(18):1909-19.
- (130) Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology.* 2002;90(6):625-8.
- (131) Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2306-15.
- (132) Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt CA, Bellmund-Montoya S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023.
- (133) Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(21):1994-2004.
- (134) Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt C-A, Bellmund-Montoya S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2023.
- (135) Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety. *Circulation.* 2020;142(23):2219-30.
- (136) Group DBOAoAS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *The Lancet.* 2000;355(9201):346-51.
- (137) Amott C, Huang Y, Neuen BL, Di Tanna GL, Cannon CP, Oh R, et al. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1753-66.



- (138) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.
- (139) Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, Perkovic V, Heerspink HJL, Neuen BL, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: Data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(6):1072-83.
- (140) Xie P, Li Y, Deng B, Du C, Rui S, Deng W, et al. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer. *Int Wound J*. 2022;19(4):910-8.
- (141) Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P, Chandra V, Prent A, Lee J, et al. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg*. 2020;71(6):2152-60.
- (142) Shishehbor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF, Dua A, Martínez-Trabal JL, Bunte MC, et al. Transcatheter Arterialization of Deep Veins in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(13):1171-80.
- (143) Solly EL, Psaltis PJ, Bursill CA, Tan JTM. The Role of miR-181c in Mechanisms of Diabetes-Impaired Angiogenesis: An Emerging Therapeutic Target for Diabetic Vascular Complications. *Front Pharmacol*. 2021;12:718679.



Guía sobre la descarga de las úlceras del pie en personas con diabetes

Actualización del IWGDF 2023



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la
prevención y el tratamiento de las enfermedades del
pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Sicco A. Bus^{1,2}, David G. Armstrong³, Ryan T. Crews⁴, Catherine Gooday⁵, Gustav Jarl^{6,7}, Klaus Kirketerp-Møller^{8,9}, Vijay Viswanathan¹⁰, Peter A. Lazzarini^{11,12}, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

INSTITUCIONES

¹ Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Rehabilitation Medicine, Amsterdam, the Netherlands

² Amsterdam Movement Sciences, program Rehabilitation & Development, Amsterdam, the Netherlands

³ Southwestern Academic Limb Salvage Alliance (SALSA), Department of Surgery, Keck School of Medicine of University of Southern California (USC), Los Angeles, California, USA

⁴ Dr. William M. Scholl College of Podiatric Medicine's Center for Lower Extremity Ambulatory Research (CLEAR) at Rosalind Franklin University, North Chicago, Illinois, USA

⁵ Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals, Norwich, UK

⁶ Department of Prosthetics and Orthotics, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

⁷ University Health Care Research Center, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

⁸ Copenhagen Wound Healing Center, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁹ Steno Diabetes Center, Copenhagen, Denmark

¹⁰ MV Hospital for Diabetes, Chennai, India

¹¹ School of Public Health and Social Work, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia

¹² Allied Health Research Collaborative, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia





RESUMEN

La descarga del estrés mecánico tisular es posiblemente la más importante de las muchas intervenciones necesarias para cicatrizar las úlceras del pie relacionadas con la diabetes. Esta es la guía basada en la evidencia del 2023 del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) en intervenciones de descarga para promover la cicatrización de las úlceras del pie en personas con diabetes. Esta guía sirve como actualización de la anterior guía del IWGDF de 2019.

Se utilizó la metodología GRADE para elaborar las preguntas clínicas y los resultados críticamente importantes en el formato PICO (Paciente-Intervención-Control-Resultado), realizando una revisión sistemática y metaanálisis, y la redacción de recomendaciones y justificaciones para cada pregunta. Cada recomendación está basada en la calidad de la evidencia encontrada en la revisión sistemática, la opinión de expertos, en los casos en los que no estaba disponible la evidencia, y teniendo en cuenta los criterios GRADE, valorando los beneficios y riesgos, las preferencias de los pacientes, la viabilidad, aplicabilidad y los costes asociados con el procedimiento.

Para la cicatrización de una úlcera neuropática plantar en antepié o mediopié en una persona con diabetes, se recomienda un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla como primera opción de tratamiento. Se debe considerar un dispositivo de descarga removible hasta la rodilla o tobillo, como segunda opción de tratamiento de descarga, cuando existan contraindicaciones o el paciente no tolere el dispositivo no removible. Si no se dispone de dispositivos de descarga, se debe considerar el uso de un calzado adecuadamente ajustado en combinación con fieltros de lana comprimida como tercera opción de tratamiento. Si el tratamiento de descarga no quirúrgico fracasa en úlceras plantares localizadas en antepié, considere la posibilidad de realizar técnicas quirúrgicas como un alargamiento del tendón de Aquiles, una resección de la cabeza del metatarsiano, una artroplastia o una osteotomía metatarsal. Para la cicatrización de una úlcera plantar neuropática o localizadas en dedos menores con deformidades flexibles, realice tenotomías de los flexores de los dedos. Para la cicatrización de úlceras localizadas en talón, no plantares o complicadas con infección o isquemia, se han añadido nuevas recomendaciones. Todas las recomendaciones han sido resumidas en una guía clínica de descarga para facilitar la utilización de estas recomendaciones en la práctica clínica.

La utilización de estas recomendaciones deberían ayudar a los profesionales sanitarios a proporcionar los mejores cuidados y resultados a las personas con diabetes y con úlceras en el pie y reducir el riesgo de infección, hospitalización y amputación.



LISTA DE RECOMENDACIONES

- 1a. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar en antepié o mediopié, utilizar un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla como primera opción de tratamiento de descarga para promover la cicatrización de la úlcera. (Recomendación GRADE: Fuerte; Calidad de la evidencia: Moderada)
- 1b. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar en antepié o mediopié para la que se vaya a utilizar un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, se debe utilizar un yeso de contacto total (TCC-Total Contact Cast) o una bota no removible hasta la rodilla en función de los recursos disponibles, las habilidades clínicas y las preferencias del paciente. (Condicional; Moderado)
2. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar localizada en antepié o mediopié, para la que esté contraindicado o no se tolere un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, considere el uso de un dispositivo de descarga removible hasta la rodilla o el tobillo como segunda opción de tratamiento de descarga para promover la cicatrización de la úlcera, e incentive a la persona a utilizar el dispositivo durante todas sus actividades en carga. (Condicional; Baja)
3. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática localizada en el antepié o mediopié, no usar, y educar al paciente a no utilizar zapatos convencionales o terapéuticos estándar en lugar de un dispositivo de descarga, para promover la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Baja)
4. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié para la que no se disponga de dispositivos de descarga, considerar el uso de fieltro de lana comprimida en combinación con un calzado de ajuste adecuado como tercera opción de tratamiento de descarga para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Muy baja).
- 5a. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar en la cabeza del metatarsiano para la que fracasa el tratamiento no quirúrgico de descarga, considerar el uso de un alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Moderada).
- 5b. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar en la cabeza del metatarsiano para la que fracasa el tratamiento no quirúrgico de descarga, considerar el uso de la resección de la cabeza del metatarsiano en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).
- 5c. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática en el hallux para la que fracasa el tratamiento no quirúrgico de descarga, considerar el uso de la artroplastia articular en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).
- 5d. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en las cabezas metatarsales 2-5 para la que fracasa el tratamiento de descarga no quirúrgico, considerar el uso de una osteotomía metatarsal en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Muy baja).
6. En una persona con diabetes y una úlcera neuropática localizada en la zona plantar de los dedos 2º-5º, secundaria a una deformidad flexible de los dedos, realizar una tenotomía de los flexores de los dedos para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Moderada)
7. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié con infección o isquemia leves, considerar el uso de un dispositivo de descarga no removible a la altura de la rodilla para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).



8. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié con infección e isquemia leves, o con infección o isquemia moderadas, considerar el uso de un dispositivo de descarga removible para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).
9. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié con infección e isquemia moderadas, o con infección o isquemia graves, tratar principalmente la infección y/o la isquemia, y utilizar una intervención de descarga removible en lugar de ninguna descarga en función de los factores individuales de la persona para promover la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Muy bajo).
10. En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el retropié, considerar el uso de un dispositivo de descarga no removible hasta rodilla en lugar de un dispositivo de descarga removible para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Muy baja).
11. En una persona con diabetes y una úlcera no plantar en el pie, utilizar un dispositivo de descarga removible, modificaciones en el calzado, separadores interdigitales, ortesis plantares o tenotomías de los flexores de los dedos, según el tipo y la localización de la úlcera en el pie, para favorecer la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Muy baja).
12. En una persona con diabetes y una úlcera en el pie en la que se utiliza un dispositivo de descarga hasta la rodilla o el tobillo, valorar la posibilidad de utilizar también una compensación del calzado en la extremidad contralateral para mejorar la comodidad y el equilibrio de la persona mientras camina con el dispositivo. (Condicional; Muy bajo)



INTRODUCCIÓN

Las úlceras de pie diabético (UPD) son una de las principales causas de discapacidad, mortalidad y gasto sanitario en todo el mundo (1-5). Las UPD afectan cada año a unos 20 millones de personas en todo el mundo (2, 4) y, sin el cuidado adecuado, estas úlceras pueden producir infecciones, hospitalizaciones, amputaciones y muertes (1-5). Por lo tanto, la cicatrización de las UPD tiene un gran impacto a nivel mundial (1-5).

La causa más frecuente de UPD es el aumento del estrés mecánico en los tejidos en el pie de una persona con diabetes y la pérdida de sensibilidad protectora (2, 6-8). La pérdida de sensibilidad protectora es el resultado de la neuropatía periférica y afecta aproximadamente a la mitad de las personas con diabetes (2, 3, 9). El estrés tisular mecánico se compone de presiones plantares y fuerzas de cizallamiento acumuladas durante los ciclos repetidos de actividad en carga (2, 6-8). La neuropatía periférica también puede provocar cambios en la marcha, deformidades en el pie y tejido blando, los cuales generan un mayor estrés mecánico (7, 8, 10). Una vez que se produce una UPD, la cicatrización estará crónicamente retrasada si no se descarga de una manera efectiva (2, 6, 11).

Para la cicatrización efectiva de una UPD se requieren muchos procedimientos, incluyendo el manejo local de la herida, manejo de la infección, la revascularización y la descarga de la presión (12, 13). Para ello, es necesario un enfoque multidisciplinar, así como un paciente comprometido (13). Las tres primeras intervenciones, son tratadas en otros apartados de las guías del Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético (IWGDF) (13-16). En personas con presencia UPD neuropáticas, la descarga de la presión es posiblemente la medida más importante de todas (11-13, 17, 18). Tradicionalmente se utilizan distintos dispositivos de descarga, calzados, cirugía y otros métodos de descarga para la cicatrización de la UPD (6, 19-22). Las guías previas del IWGDF han demostrado que existe evidencia suficiente para apoyar el uso de dispositivos de descarga no removibles hasta la rodilla con el objetivo de cicatrizar UPD plantares localizadas en antepié, como primera opción de tratamiento en comparación con el resto de dispositivos de descarga (11, 13, 19). También se ha puesto de manifiesto la necesidad de realizar más estudios de alta calidad para confirmar los efectos beneficiosos de otros métodos de descarga para la cicatrización de UPD, con el objetivo de mejorar la información a profesionales sanitarios sobre la efectividad de estos tratamientos (11, 19).

En los últimos cuatro años, se han realizado varios ensayos clínicos nuevos en el campo de la descarga que mejoran la evidencia en el tratamiento de pacientes con UPD (23-29). La cicatrización de la úlcera sigue siendo el punto crítico más importante en las personas con UPD. Sin embargo, se están teniendo en cuenta otros factores importantes en esta población, a la hora de elaborar recomendaciones en las nuevas directrices de descarga, como los efectos sobre las presiones plantares, la actividad en carga, el cumplimiento o la adherencia terapéutica, los efectos adversos, la calidad de vida y los costes.

El objetivo de esta nueva guía de 2023 es actualizar la guía anterior de 2019 sobre la descarga de las UPD siguiendo la metodología de trabajo GRADE, incluyendo las mejores prácticas para el desarrollo de guías, considerando toda la evidencia nueva y los resultados más relevantes con el fin de proporcionar recomendaciones internacionales basadas en la evidencia y justificación en la utilización de la descarga en pacientes con UPD (19). Esta guía forma parte de una serie de guías nuevas del año 2023 del IWGDF entre las que se incluye la clasificación de las úlceras, la enfermedad arterial periférica, la infección, la cicatrización de heridas, la prevención y el pie de Charcot (14-16, 30-32).



¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Hemos introducido varios cambios en esta actualización de la guía de descarga de 2023 en comparación con la anterior de 2019. Los principales cambios son los siguientes:

- Utilización de un enfoque metodológico GRADE más exhaustivo para la guía y su revisión sistemática, incorporando un metaanálisis, el cálculo de los tamaños de los efectos, incorporando la opción “muy baja” en la evaluación de la calidad de la evidencia, la elaboración de tablas de resumen de juicios y resultados.
- Se han añadido nuevas preguntas clínicas sobre los temas de dispositivos de descarga hasta el tobillo, úlceras en la cara plantar de los dedos, combinación de intervenciones, intervenciones educativas y psicológicas, y descarga de la extremidad contralateral.
- Se han añadido nuevos resultados importantes, como la cicatrización mantenida en el tiempo, el equilibrio y los efectos adversos/eventos específicos de nuevas lesiones, caídas, infecciones y amputaciones.
- Los dispositivos removibles de descarga hasta la rodilla y el tobillo se agrupan ahora en una recomendación como dispositivos de descarga de segunda elección, en lugar de recomendaciones separadas, lo que supone una mejora para los dispositivos de descarga hasta el tobillo. Esto se basa en la evidencia incluida en los últimos 4 años y en la utilización de la metodología de trabajo GRADE.
- Se han añadido cuatro nuevas recomendaciones donde se incluyen intervenciones quirúrgicas específicas de descarga, en lugar de agrupar las intervenciones quirúrgicas en una sola recomendación.
- Se ha añadido una nueva recomendación sobre la descarga de la extremidad contralateral.
- Se ha actualizado el grado de recomendación en dos recomendaciones y la calidad de la evidencia en nueve recomendaciones basándose en el uso de la metodología de trabajo GRADE.



MÉTODOS

En esta guía hemos seguido los puntos clave de la metodología GRADE, incluyendo: i) la creación de un panel multidisciplinar de expertos para desarrollar la guía, ii) la realización de preguntas clínicas relevantes y resultados importantes en el formato PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Resultado), iii) la realización de revisiones sistemáticas y evaluaciones rigurosas de toda la evidencia disponible entorno a las preguntas, iv) la evaluación de los puntos clave del resumen de las justificaciones para cada pregunta, v) la elaboración de recomendaciones y su justificación sobre la base de este resumen y vi) la consulta de las implicadas en cada punto (33, 34). A continuación se resume la metodología de estas guías; quienes deseen una descripción más detallada de los métodos de elaboración y redacción de estas directrices pueden consultar el documento "Metodología y desarrollo de las Guías del IWGDF" (35).

En primer lugar, el Consejo Editorial del IWGDF invitó a un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos internacionales independientes en la descarga de UPD (los autores de esta guía) a desarrollar y redactar esta guía. Los expertos internacionales se definieron como aquellos que tenían una experiencia significativa en la práctica clínica y/o en el estudio de la descarga en personas con UPD y que habían publicado sobre el tema en los cuatro años anteriores. El grupo de trabajo estaba formado por miembros especialistas en disciplinas como el ejercicio y el movimiento humano, cirugía ortopédica, podología, prótesis y órtesis, endocrinología y ciencias de la rehabilitación de Europa, Norteamérica, Asia y Australia.

En segundo lugar, el grupo de trabajo diseñó preguntas clínicas relevantes y sus resultados asociados, basándose en la última versión de la guía, utilizando la metodología GRADE. Las preguntas y los resultados se revisaron y seleccionaron con la ayuda de seis expertos clínicos externos y dos personas con dos personas con antecedentes de UPD de diferentes regiones geográficas, y el Consejo Editorial del IWGDF. El objetivo fue garantizar que las preguntas y los resultados fueran relevantes para una gran variedad de profesionales sanitarios y pacientes, con el fin de proporcionar la información clínica más útil sobre las intervenciones de descarga para tratar las úlceras de pie diabético. El grupo de trabajo clasificó los resultados como relevantes, según las normas internacionales sobre UPD (12, 36) o según la opinión experta del grupo de trabajo si no existían criterios.

En tercer lugar, se revisó sistemáticamente la bibliografía y se evaluaron todos los estudios que abordaban las preguntas clínicas acordadas anteriormente. Se realizó un metanálisis de cada resultado evaluable para cada pregunta, si procedía, y se evaluaron los tamaños del efecto y la calidad de la evidencia (CdE) mediante los manuales Cochrane y GRADE. Por último, se elaboraron tablas de resumen de los resultados, incluidas las evidencias, para cada resultado evaluable de cada pregunta, que se presentaron en su totalidad en la revisión sistemática. La revisión sistemática en la que se basa esta guía se ha publicado por separado (11).

En cuarto lugar, basándose en la revisión sistemática, en las tablas de resumen de resultados y en la opinión de expertos, los equipos de dos miembros del grupo de trabajo elaboraron tablas de resumen de justificaciones para cada pregunta siguiendo la metodología GRADE (véase la información suplementaria en línea). Los ítems del resumen de justificaciones evaluados incluyeron efectos deseables e indeseables, balance de efectos, CdE, valores, costes, eficiencia (coste-efectividad), equidad, aceptabilidad y viabilidad. Las definiciones de estos ítems se encuentran en la tabla de resumen de justificaciones de la información



complementaria en línea. Tras analizar detenidamente el resumen de justificaciones, el equipo propuso al grupo de trabajo una dirección, fuerza de recomendación, una CdE y una redacción de recomendación(es) y justificaciones para cada pregunta. La CdE se calificó como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja" en función de los resultados encontrados para cada pregunta según la metodología GRADE. Las recomendaciones debían ser claras y específicas en cuanto a su contenido, incluyendo a qué personas van dirigidas y en qué circunstancias. También se incorporó la justificación de cada recomendación, basada en las tablas de resumen de justificaciones (33, 34).

En quinto lugar, las tablas de resumen de justificaciones y las recomendaciones para cada pregunta se debatieron ampliamente en reuniones telemáticas con el grupo de trabajo. Tras cada reunión, se utilizó un procedimiento de votación para cada recomendación con el fin de calificar la dirección de la recomendación como "a favor" o "en contra" de la intervención concreta, y la fuerza de cada recomendación como "fuerte" o "condicional". Se necesitaba un acuerdo del 60% de los miembros para debatir y votar, y una mayoría de votos de los presentes para tomar la decisión final sobre cada recomendación. Los resultados de la votación se encuentran disponibles en la información complementaria en línea.

Por último, todas las recomendaciones, junto con sus justificaciones, se incorporaron en un formato de guía borrador, que fue revisado por los mismos expertos clínicos y personas con antecedentes de UPD, que revisaron las preguntas clínicas, así como por miembros del Consejo Editorial del IWGDF. Posteriormente, el grupo de trabajo cotejó, examinó y debatió todas las observaciones sobre el borrador de la guía y tras su revisión elaboraron la guía final.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

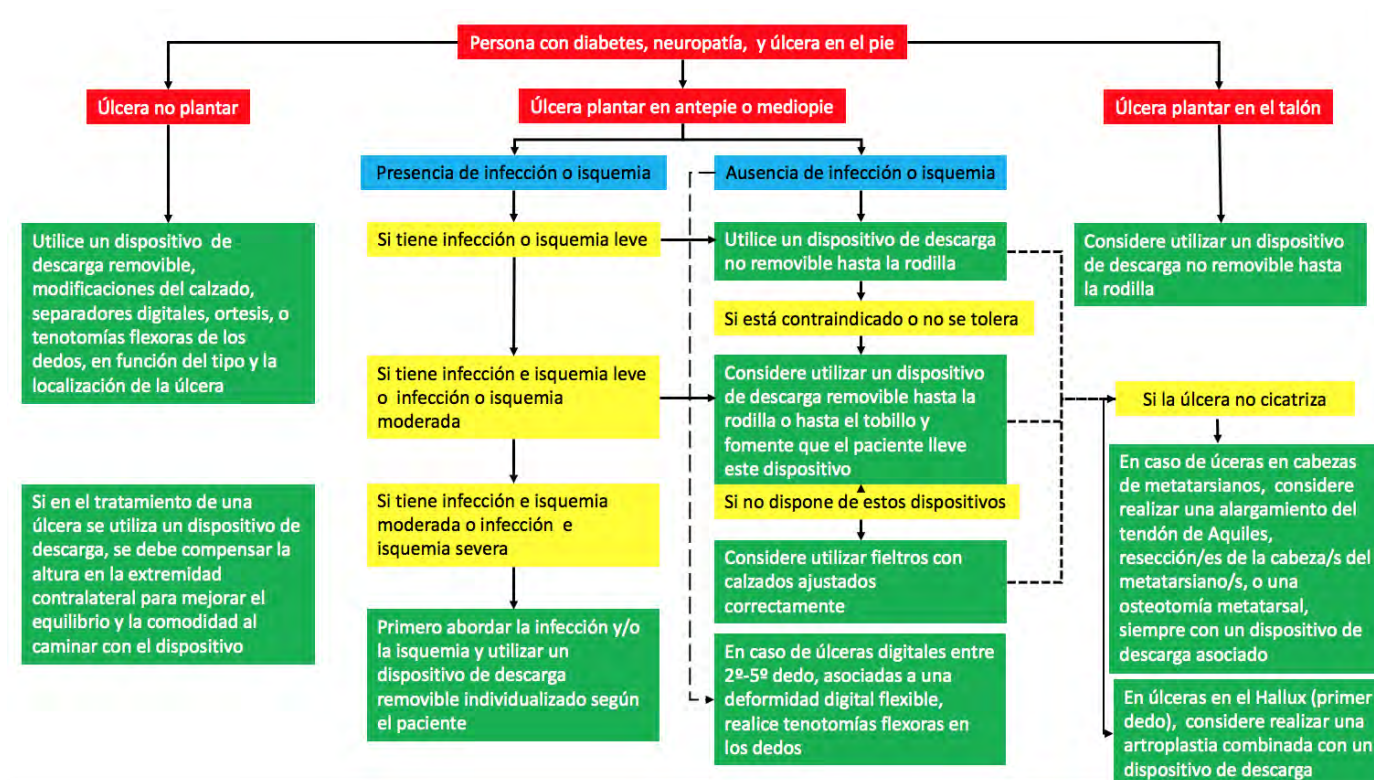
El grupo de trabajo de la guía de descarga se compromete a desarrollar guías de práctica clínica fiables a través de la transparencia y la total divulgación por parte de quienes participan en el proceso de desarrollo de la guía. Para evitar conflictos de interés (COI), no se permitió que los miembros del grupo de trabajo actuaran como directivos, miembros del consejo de administración, propietarios o empleados de una empresa directa o indirectamente relacionada en el tema de esta guía. Antes de la primera y la última reunión del grupo de trabajo de la guía, se pidió a los miembros que informaran por escrito de cualquier conflicto de intereses. Además, al comienzo de cada reunión también se formuló esta pregunta y, en caso de respuesta afirmativa, se pidió a los miembros que presentaran un formulario de COI. Entre estos COI se incluían los ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, empresas farmacéuticas u otras empresas que fabricasen productos relacionados con el tema de la guía. Además, había que declarar cada vez las relaciones con la industria, que incluían: propiedad de acciones/ opciones o bonos de una empresa; cualquier consultoría, pertenencia a un comité científico asesor o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes. Estos ingresos podían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera relación. Todas las declaraciones fueron revisadas por el presidente y el secretario de los grupos de trabajo y pueden consultarse en la dirección web: www.iwgdfguidelines.org. Ninguna empresa participó en la elaboración o revisión de la guía. Nadie que haya participado en la realización de la guía recibió pago o alguna remuneración, salvo los gastos de viaje y alojamiento en las reuniones presenciales.

RESULTADOS

En total en esta guía se plantearon 14 preguntas clínicas, cada una con hasta 13 resultados relevantes. La revisión sistemática realizada identificó 194 estudios elegibles, realizó 35 metanálisis y elaboró 17 tablas de resumen de conclusiones con 128 declaraciones de evidencia para abordar conjuntamente estas preguntas (11). Basándose en la revisión sistemática y en la opinión experta del grupo, se completaron 20 tablas de resumen de justificaciones (véase la información suplementaria) con 16 recomendaciones desarrolladas que abordaban las preguntas clínicas. En la figura 1 se esquematiza el abordaje recomendado del tratamiento de descarga para cicatrizar una UPD, incorporando las 16 recomendaciones.

En esta guía se mencionan diferentes intervenciones de descarga, que se analizan según las siguientes categorías: dispositivos de descarga, calzado, otras técnicas de descarga y técnicas quirúrgicas de descarga. Remitimos a los lectores al glosario que figura al final de esta guía para consultar las definiciones y descripciones de cada una de estas intervenciones y las categorías de descarga. Además, muchos de los dispositivos e intervenciones de descarga recomendados requieren formación, habilidades y experiencia específicas para su aplicación correcta. Las habilidades y la formación específicas no se describen en los estudios realizados y pueden diferir entre centros y países. Sugerimos que la persona que aplique la descarga sea un profesional sanitario debidamente formado que, de acuerdo con sus normas nacionales o regionales, tenga los conocimientos, la experiencia y las habilidades necesarias para tratar la UPD.

Figura 1: Diagrama de flujo sobre el tratamiento de descarga recomendado para una persona con una úlcera en el pie diabético





RECOMENDACIONES

DISPOSITIVOS DE DESCARGA

Pregunta clínica 1: En una persona con una úlcera de pie diabético plantar localizada en antepié o mediopié, ¿deberían utilizarse dispositivos de descarga no removibles o removibles?

Recomendación 1a: En una persona con una UPD neuropática plantar localizada en antepié o mediopié, se debe utilizar un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla como primera opción de tratamiento de descarga para promover la cicatrización de la úlcera. (Recomendación GRADE: Fuerte; CdE: Moderado)

Fundamento: Los dispositivos de descarga no removibles hasta la rodilla son dispositivos que se extienden por la pierna hasta un nivel justo por debajo de la rodilla y que el paciente no puede quitarse fácilmente, como son los yesos de contacto total (TCC-Total Contact Cast) y las botas no removibles (véanse las definiciones en el Glosario). También deben incorporarse acomodaciones entre el pie y el dispositivo que ayuden a reducir la presión máxima en la localización de la úlcera. En el caso de los TCC, las acomodaciones se suelen realizar dentro del yeso, moldeando a mano el TCC según la forma de la superficie plantar para redistribuir la presión sobre el pie. En el caso de las botas, las acomodaciones suelen estar formadas por plantillas prefabricadas (que pueden tener un sistema modular modificable) o personalizadas. Además, se pueden añadir un fieltro de lana comprimida alrededor de la úlcera como parte de la acomodación para reducir aún más la presión y favorecer la cicatrización de la úlcera. Por último, sugerimos a las personas que utilicen un andador si la estabilidad se ve comprometida por el uso del dispositivo y el riesgo de caídas es elevado.

Nuestra revisión sistemática y metanálisis identificó 10 ensayos controlados aleatorios (ECA) y otros 6 estudios controlados, con 4 estudios no controlados que también aportaron evidencia para esta pregunta (11). Se consideró que los efectos deseables generales (beneficios) fueron moderados, sobre la base de nuestro metanálisis que halló que los dispositivos de descarga no removibles hasta la rodilla probablemente causan aumentos moderados en las proporciones de úlceras cicatrizadas en comparación con los dispositivos de descarga removibles (Riesgo relativo [RR] 1,24; IC del 95%: 1,09-1,41; CdE moderado) y también pueden causar descensos moderados de las infecciones (RR 0,58; 0,34- 0,99; CdE bajo) y las amputaciones (RR 0,53; 0,19-1,50; CdE muy bajo). Si bien se consideró que los efectos indeseables generales (daños) fueron bajos, se encontró que los dispositivos no removibles hasta la rodilla también pueden causar incrementos moderados de nuevas lesiones en comparación con los dispositivos extraíbles (RR 1,77; 0,89-3,54; CdE bajo), descensos pequeños en los niveles de satisfacción del paciente (diferencia de medias [DM] 0,21 inferior en la escala de 10 puntos; 1,47 inferior y 1,05 superior; CdE muy bajo) y poca o ninguna diferencia para las caídas (RR NA; CdE muy bajo). Sin embargo, los resultados fueron poco concluyentes para las caídas, ya que en otro estudio controlado también se observó que dos personas que utilizaban TCCs bilaterales interrumpieron su uso debido a las caídas. Por lo tanto, se consideró que el balance de efectos favorece claramente a los dispositivos de descarga no removibles frente a los removibles, en base a un CdE moderado para nuestra variable de resultado úlceras cicatrizadas.

Los hallazgos para otras variables de resultado importantes en la cicatrización de las úlceras, como la adherencia, la actividad y la presión plantar, proporcionan una posible justificación para esta mejor tasa de cicatrización de las úlceras. La principal ventaja de los dispositivos no removible frente a los removibles es el refuerzo de la adherencia, en nuestro metanálisis se encontró que los dispositivos no removibles disminuyen



la falta de adherencia (RR 0,07; 0,01-0,79; CoE muy bajo). Además, otra revisión encontró evidencias de que una reducción de la actividad en carga puede beneficiar la cicatrización de las úlceras (37), además nuestro metanálisis encontró que los dispositivos no removibles pueden reducir la actividad en carga con respecto a los removibles (DM 671 pasos diarios menos, IC del 95%: 1.680 inferior y 338 superior; CdE muy bajo). Por último, se conoce que las reducciones de la presión plantar se asocian a una mejor cicatrización, y nuestro metanálisis encontró que los dispositivos no removibles producen pequeños incrementos en la presión plantar frente a los dispositivos removibles (DM 39 kPa más alta, IC del 95%: 7 inferior y 84 superior; CoE muy bajo). Sin embargo, observamos que en nuestro metanálisis, comparamos los TCC con botas removibles hasta la rodilla que pueden hacerse no extraíbles y, por lo tanto, entendemos que las reducciones de la presión plantar en realidad deberían ser similares entre ambos dispositivos (11). Por lo tanto, en nuestra opinión, los dispositivos de descarga no removibles comparados con los removibles producen reducciones similares de la presión plantar, pequeñas reducciones de la actividad en carga y aumentan considerablemente la adherencia y, por lo tanto, la cicatrización de las úlceras.

En cuanto a los costes del tratamiento inicial, nuestra revisión sistemática encontró que los dispositivos no removibles comparados con los removibles pueden causar pequeños aumentos en los costes del tratamiento inicial (DM 14,60 euros mayor; IC del 95%: 7,68 inferior y 136,88 superior; CoE muy bajo). Sin embargo, por el contrario, en términos de coste- efectividad durante toda la duración del tratamiento, nuestra revisión sistemática encontró que los dispositivos no removibles pueden ser moderadamente más eficientes en comparación con los removibles (DM NA; N=2; n=2.053; CoE bajo).

Además, aunque se encontró falta de evidencia, nuestros expertos opinan que probablemente la equidad sanitaria se reduzca con el uso de dispositivos no removibles en comparación con los dispositivos extraíbles debido a que la aplicación de estos dispositivos puede verse limitada en algunos países de ingresos bajos y medios por la capacidad de los pacientes para pagarlas y el acceso a profesionales sanitarios con las habilidades y los recursos suficientes para realizar estas intervenciones. Así pues, basándonos en esto y en muchas encuestas publicadas que muestran el escaso uso de dispositivos de descarga no removibles en la práctica clínica, y en particular de los TCC (20, 22, 38, 39), consideramos que el uso de dispositivos de descarga no removibles probablemente no sea equitativo o aceptable para muchos pacientes y profesionales sanitarios (20, 21). Sin embargo, consideramos que la implementación de este tipo de dispositivos de descarga no removible es probablemente factible, si se comparan con otros dispositivos extraíbles, ya que la mayoría de los dispositivos extraíbles hasta la rodilla podrían convertirse fácilmente en una modalidad no extraíble utilizando cinta de yeso, correas u otros métodos.

En resumen, sobre la base de nuestras apreciaciones de que los dispositivos no removibles deberían producir efectos deseables moderados y efectos indeseables pequeños en comparación con los extraíbles, y con una evidencia moderada para la variable de resultados, consideramos que el tamaño de los efectos favorece firmemente a los dispositivos de descarga no removibles. Además, consideramos que solo debería haber un pequeño aumento de los costes iniciales por los recursos necesarios para los dispositivos no removibles, pero durante el desarrollo del tratamiento los dispositivos no removibles deberían ser moderadamente más rentables y factibles de implementar. Sin embargo, en términos de impacto sobre la equidad sanitaria y la aceptabilidad, consideramos que los dispositivos extraíbles pueden



verse favorecidos. Así pues, tras analizar todo lo anterior, consideramos que está justificada una recomendación fuerte a favor de los dispositivos de descarga no removibles, basada en un CdE moderada. Sin embargo, en los casos en que la úlcera plantar se encuentre localizada en los dedos menores y sea secundaria a una deformidad flexible, remitimos a la recomendación 6.

Pregunta clínica 2: En una persona con una úlcera de pie diabético plantar en el antepié o mediopié, ¿debe utilizarse un TCC en lugar de otro dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla?

Recomendación 1b: En una persona con una úlcera de pie diabético neuropática plantar localizada en el antepié o mediopié para la que se vaya a utilizar un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, elegir entre un TCC o una bota no removible hasta la rodilla en función de los recursos locales, los factores individuales y la aceptabilidad de la persona. (Condicional; Moderado)

Fundamento: A la hora de elegir un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, generalmente se utilizan dos modalidades, un TCC o una bota prefabricada que se transforma en no removible. Ambas se utilizan en la práctica clínica, lo que justifica la pregunta sobre cuál es más eficaz y se prefiere para descargar las UPD plantares localizadas en antepié y mediopié.

Nuestra revisión sistemática y metanálisis identificó 5 ECA y otro estudio controlado, con 6 estudios no controlados que también mostraron evidencia para esta pregunta (11). Se consideró que los efectos deseables globales eran pequeños, sobre la base de nuestro metanálisis que encontró que los TCCs probablemente no presenten diferencias en comparación con las botas no removibles hasta la rodilla en las tasas de úlceras cicatrizadas (RR 1,05; IC del 95%: 0,92-1,19; CdE moderado), en infecciones (RR 1,00; 0,07-14,90; CdE bajo) y en amputaciones (RR 1,05; 0,07-15,68; CdE bajo). Mientras que consideramos que los efectos indeseables generales fueron bajos, los TCC también pueden causar pequeños incrementos de la presión plantar en comparación con las botas no removibles (DM 39 kPa más; IC del 95%: 5-73; CoE bajo), aparición de nuevas lesiones (es decir, abrasiones, úlceras; RR 2,04, IC del 95%: 0,70-5,96; CdE bajo), aumentos moderados de caídas, pero la evidencia es muy incierta (RR 1,47, IC del 95%: 0,16-13,18; CdE muy bajo), y disminuciones pequeñas de la satisfacción del paciente (DM -1,60 más baja en una escala de 10 puntos, 2,91-0,29 más baja; CdE bajo). Por consiguiente se considera que el tamaño del efecto no favorecía ni a los TCC ni a las botas no removibles, basándose en un CdE moderado para nuestra variable de resultado de úlceras cicatrizadas.

En cuanto a los costes iniciales, nuestro metanálisis encontró que los TCC y las botas no removibles presentan poca o ninguna diferencia en los costes iniciales (DM 0,77 euros inferior, 11,62 euros inferior a 10,09 euros superior; CoE muy bajo), aunque es probable que los TCC fueran moderadamente menos eficientes en el transcurso del tratamiento comparados con las botas no removibles (DM 564,79 € superior, 781,57-348,01 superior; CoE moderado), resultados que parecen que van en esta dirección como se observa en algún estudio aislado sobre tecnología sanitaria (40). Una variable adicional que se ha descrito en la bibliografía y que puede influir en la preferencia de elección entre los dos tipos de dispositivos es el tiempo de aplicación. Se observó que los TCC tardan más en colocarse y retirarse que



un bota no removible hasta la rodilla (DM 13 minutos más, $p < 0,001$; DM 4,8 minutos más, $p < 0,0001$, respectivamente) (41, 42).

Además, basándonos únicamente en nuestra opinión de expertos, ya que no existe evidencia al respecto, consideramos que la disponibilidad de los TCC en comparación con las botas no extraíbles se ve reducida, ya que es probable que solo estén disponibles estos dispositivos para aquellos que puedan asumir el coste de los materiales del TCC, que tengan acceso a profesionales sanitarios con experiencia y recursos para proporcionar un TCC y además la aplicación de estos dispositivos puede requerir más consultas que las botas no removibles. Por razones similares a las de la Recomendación 1, consideramos que los TCC fueron probablemente menos aceptados en comparación con las botas no removibles, basándonos en muchas encuestas publicadas que concluían que no se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Por último, se consideró que la implementación de los TCC probablemente no fue tan viable como las botas no removibles por razones similares de coste, recursos y habilidades.

En resumen, muchos de los resultados relevantes favorecen a las botas no removibles, pero los TCC muestran tamaños del efecto ligeramente mejores para algunos de las variables de resultados (es decir, úlceras cicatrizadas y amputación). Basándonos en nuestro criterio de que los TCC comparados con botas no removibles pueden producir pequeños efectos deseables e indeseables, y con una evidencia moderada para las variables de resultados, consideramos que el balance de efectos no favorece el uso de un dispositivo frente a otro. En base a lo anterior, recomendamos con una evidencia moderada que los profesionales de la salud opten por usar un TCC o una bota no removible para personas con úlceras de pie diabético plantares neuropática localizadas en antepié o mediopié. La elección entre ambos dispositivos de descarga dependerá de los recursos disponibles, las habilidades del técnico, las preferencias del paciente y la adaptación del dispositivo a las deformidades del pie (por ejemplo, elección de un TCC en un pie altamente deformado).

Pregunta clínica 3: En una persona con una úlcera de pie diabético plantar en el antepié o mediopié, ¿deberían utilizarse dispositivos de descarga removibles hasta la rodilla o hasta el tobillo?

Recomendación 2: En una persona con una úlcera de pie diabético localizada en el antepié o mediopié para la que esté contraindicado o no se tolere un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, debe considerarse el uso de un dispositivo de descarga removible hasta la rodilla o el tobillo como segunda opción de tratamiento de descarga para promover la cicatrización de la úlcera, y fomentar que la persona lleve este dispositivo durante toda su actividad en carga. (Condicional; Baja)

Fundamento: Hay circunstancias en las que un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla está contraindicado (por ejemplo, una herida muy exudativa o con infección moderada) o no es aceptado por la persona con una úlcera plantar localizada en antepié o mediopié. Esto puede ocurrir cuando la persona se niega a llevar el dispositivo o la situación de la persona no permiten su uso, como el caso de personas que se encuentren laboralmente activos. Un dispositivo de descarga removible hasta la rodilla o el tobillo podría ser una alternativa en estos casos, como una bota removible hasta la rodilla o sandalia plana respectivamente (véanse las definiciones en el Glosario) (11). Una vez más, cuando se



se utilice un dispositivo de descarga removible, debe garantizarse una buena adaptación del dispositivo con el pie y también debe considerarse la posibilidad de utilizar un andador (véase la Recomendación 1 para más detalles).

Nuestra revisión sistemática y metanálisis identificó 4 ECA y otros 2 estudios controlados, con 7 estudios no controlados que aportaron evidencia para esta pregunta (11). Consideramos que los efectos deseables globales fueron pequeños, basándonos en que cuando se compararon ambos dispositivos hasta la rodilla y el tobillo no se encontraron diferencias en las proporciones de úlceras cicatrizadas (RR 1,00; IC del 95%: 0,86-1,16; CoE bajo), en la aparición de infecciones (RR 1,00; 0,51-1,94; CoE bajo), pero se encontraron pequeñas disminuciones en la presión plantar (DM 42 kPa más baja, IC del 95%: 68-12 más baja; CdE bajo), en la aparición de nuevas lesiones (RR 0,87, 0,42-1,82; CdE muy bajo), y se encontraron disminuciones moderadas en la actividad en carga (DM 969 pasos diarios, IC del 95%: 2.004 inferior a 67 superior; CdE muy bajo). Por otra parte, también se consideró que los efectos indeseables globales fueron pequeños, y se observó que los dispositivos removibles hasta la rodilla también pueden reducir la satisfacción del paciente en comparación con los dispositivos removibles hasta el tobillo (DM -0,6 inferior en la escala de 10 puntos, de 1,8 inferior a 0,7 superior; CoE muy bajo) y aumentar moderadamente la falta de adherencia (RR 1,66; IC del 95%: 1,10-2,52; CoE bajo), las caídas (RR 2,00; IC del 95%: 0,13-30,34; CoE muy bajo) y las amputaciones (RR 1,96; IC del 95%: 0,52-7,34; CoE muy bajo), pero la evidencia existente es incierta. Por lo tanto, se consideró que el tamaño de los efectos no favorecía a los dispositivos de descarga removibles hasta la rodilla frente a los dispositivos hasta el tobillo, en base a una CdE baja para la medida de la variable de resultado de úlceras cicatrizadas.

Curiosamente, vemos que la evidencia que apoya el uso de dispositivos hasta la rodilla o el tobillo para mejorar la cicatrización en las úlceras, donde se incluye la reducción de la presión plantar, la reducción actividad en carga y la adherencia, es inconsistente. Nuestro metanálisis indica que los dispositivos hasta la rodilla reducen más la presión plantar y la actividad en carga, pero también reducen la adherencia en comparación con los dispositivos hasta el tobillo.

Niveles más bajos de adherencia podrían explicar por qué a pesar de generar una reducción de la presión plantar y nivel de actividad, los dispositivos de descarga hasta la rodilla no conducen a una mejoría de las tasas de cicatrización de las úlceras. Se puede entonces alentar a los pacientes con úlceras plantares en el antepié o mediopié a que utilicen un dispositivo de descarga hasta la rodilla, dada la reducción observada en la presión plantar y el nivel de actividad, pudiendo traducirse en mejores tasas de cicatrización de las úlceras en comparación con un dispositivo de descarga hasta el tobillo.

Un ECA (11) encontró que los costes del material de los dispositivos hasta la rodilla eran más altos que los de los dispositivos hasta el tobillo (DM NA, 150-200\$ vs. 25-75\$; p= no aportado; CdE: muy baja). Sin embargo, un análisis más amplio de coste-efectividad (40), que utilizó evidencia de varios ensayos y opiniones de expertos, encontró que los dispositivos hasta la rodilla eran más costo-efectivos que los dispositivos removibles hasta el tobillo (DM NA; 1.629\$ vs. 1.934\$; p=no aportado; CdE: baja). Sin embargo, la variedad de los tipos diferentes de dispositivos incluidos en los grupos de intervención y de comparación, aumenta la incertidumbre sobre la rentabilidad de los dispositivos individuales.



Además, basándonos únicamente en nuestra opinión de expertos dado que no existía evidencia, consideramos que probablemente no habría repercusiones sobre la equidad, ya que existe un equilibrio entre los costes y rentabilidad de los dispositivos removibles que llegan hasta rodilla y a tobillo siendo probable que estén disponibles de forma similar en los países de renta baja, media y alta, y los conocimientos clínicos para aplicar ambos dispositivos también son similares. Sin embargo, se consideró que los dispositivos hasta la rodilla eran probablemente menos aceptados que los dispositivos hasta el tobillo debido a que la satisfacción o aceptabilidad de los pacientes con los dispositivos hasta la rodilla era ligeramente inferior, y muchas encuestas publicadas sobre la práctica clínica sugirieron que la aceptabilidad de los profesionales sanitarios al uso de dispositivos removibles hasta la rodilla también era ligeramente inferior a la de los dispositivos hasta el tobillo (20, 21). Por último, basándonos en la opinión de nuestros expertos, consideramos que la implantación de los dispositivos removibles hasta la rodilla era probablemente tan factible como la de los dispositivos removibles hasta el tobillo.

En resumen, en base a nuestras opiniones, los dispositivos removibles hasta la rodilla en comparación con los dispositivos removibles hasta tobillo pueden producir pequeños efectos deseables y pequeños efectos indeseables, con baja evidencia que respalde los resultados relevantes, considerando que el tamaño del efecto no favorece a un dispositivo sobre el otro. Por lo tanto, se ha hecho una recomendación condicional de que los profesionales sanitarios deben utilizar un enfoque centrado en el paciente para prescribir un dispositivo de descarga hasta la rodilla o hasta el tobillo, teniendo en cuenta la capacidad de descarga y los niveles de adherencia al uso del dispositivo. Un dispositivo con menor reducción de la presión que se utilice con mayor regularidad puede ser igual o más eficaz para curar una úlcera plantar en antepié o en mediopié que un dispositivo con altos niveles de reducción de la presión plantar utilizado con menos frecuencia. Por lo tanto, se debe educar a los pacientes sobre las ventajas de utilizar un dispositivo de descarga removable durante todas las actividades en las que se soporta peso para mejorar la eficacia del dispositivo en la cicatrización de la úlcera.

Hay que tener en cuenta que esto significa que, a diferencia de la guía del IWGDF de 2019, los dispositivos de descarga removibles hasta la rodilla y hasta tobillo ahora se agrupan en una recomendación para el tratamiento de segunda elección de descarga, en lugar de hacerlo en recomendaciones separadas para el tratamiento de segunda y tercera elección, respectivamente, como en la guía del 2019. Efectivamente, esto significa una actualización para los dispositivos de descarga hasta tobillo que pasan a una segunda opción de tratamiento de descarga, y se basa en la evidencia disponible actual, tras un análisis, interpretación y clasificación del nivel de la evidencia según el sistema GRADE.

Pregunta clínica 4: En una persona con diabetes y una úlcera plantar en el antepié o mediopié, ¿deberían utilizarse dispositivos de descarga removibles por encima del tobillo en lugar de dispositivos de descarga removibles por debajo del tobillo?

Recomendación: No se ha formulado ninguna recomendación.

Fundamento: Los dispositivos de descarga a la altura del tobillo pueden variar en altura desde por encima del tobillo, como las botas hasta tobillo, o por debajo del tobillo como los zapatos postquirúrgicos, y todos se utilizan en la práctica clínica para tratar las UPD plantares de antepié y mediopié (véase el Glosario para más definiciones y ejemplos).



Se consideró que no había evidencia suficiente para responder a esta pregunta, debido a que la revisión sistemática no encontró estudios controlados que compararan los dispositivos por encima del tobillo con los dispositivos por debajo del tobillo para la variable de resultado de úlceras cicatrizadas y otras variables importantes como la actividad en carga, adherencia, nuevas lesiones, caídas, infecciones, amputaciones o costes. Además, como la descarga hasta el tobillo ya se ha incorporado en una recomendación anterior, consideramos que no era prioritario elaborar una recomendación específica sobre los tipos de descarga hasta el tobillo si se iba a basar principalmente en la opinión de expertos.

Por otra parte, hay alguna evidencia de estudios con diseño de medidas repetidas sobre otros resultados importantes como son la presión plantar, calidad de vida y equilibrio. Estos estudios comparaban diferentes yesos por encima del tobillo con dispositivos de descarga por debajo del tobillo, lo que dificultó las comparaciones específicas. Tres estudios con diseño de medidas repetidas (11), encontraron poca o ninguna diferencia en la reducción de la presión plantar entre los dos dispositivos de diferentes alturas. Uno de estos estudios también encontró que los dispositivos removibles por encima del tobillo en comparación con los dispositivos por debajo del tobillo pueden tener poco o ningún efecto sobre el equilibrio. Sin embargo, se ha descubierto que los dispositivos removibles por encima del tobillo en comparación con los dispositivos por debajo del tobillo, pueden aumentar la comodidad del paciente (11). Todas las investigaciones actuales se limitan a estudios con diseño de medidas repetidas en poblaciones de personas con UPD. Por lo tanto, se necesita una base de evidencia más amplia sobre esta pregunta clínica, en particular en lo que respecta a la variable de resultado de tasa de úlceras cicatrizadas, antes de poder realizar cualquier recomendación.

CALZADO

Pregunta clínica 5: En una persona con diabetes y una úlcera plantar en el antepié o el mediopié, ¿debe utilizarse calzado en lugar de dispositivos de descarga

Recomendación 3: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática localizada en el antepié o mediopié, no usar, y educar al paciente a no utilizar zapatos convencionales o terapéuticos estándar en lugar de un dispositivo de descarga, para promover la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Baja)

Fundamento: El calzado convencional es un calzado disponible en el mercado que no tiene ningún efecto terapéutico previsto; mientras que el calzado terapéutico estándar es un calzado disponible en el mercado con algún efecto terapéutico, como el calzado de profundidad extra, pero no es en ningún caso calzado hecho a medida (véase el Glosario para más detalles).

A diferencia de los dispositivos de descarga, todos los estudios controlados que investigaron el calzado terapéutico convencional o estándar lo hicieron utilizándolo como comparador/control de un dispositivo de descarga. Por lo tanto, para nuestra revisión sistemática y metaanálisis comparamos dispositivos de descarga con grupos controles de calzado terapéutico y hemos utilizado esta evidencia para argumentar esta pregunta clínica.

Nuestra revisión sistemática y metaanálisis identificó 5 ECAs para esta pregunta, con 5 estudios no controlados que añadieron evidencia relevante (11). Consideramos que los efectos deseables globales eran pequeños para el calzado terapéutico, basándonos en que nuestro metaanálisis se encontró que



los dispositivos de descarga pueden aumentar el número de lesiones nuevas en comparación con el calzado terapéutico (RR 1.60, 0.07-37.75; CdE: muy baja). Los dispositivos de descarga pueden aumentar moderadamente las tasas de úlceras cicatrizadas en comparación con el calzado terapéutico (RR 1.39, IC del 95%: 0.89-2.18; CdE: baja), y los dispositivos de descarga no removibles hasta la rodilla volvieron a tener efectos mayores sobre las úlceras cicatrizadas en comparación con el calzado terapéutico (RR 1.98, IC del 95%: 0.99-3.93). Además, los dispositivos de descarga pueden causar grandes reducciones de la presión plantar (DM 239 kPa menos, 317-160 menos; CdE: baja), infecciones (RR 0.15, 0.03-0.79; CdE: baja) y amputaciones (RR 0.18, 0.01-3.56; CdE: muy baja) en comparación con el calzado terapéutico, y poca o ninguna diferencia en la satisfacción del paciente (DM 2.8 de 100 mm menos en la EVA, 10.6 menos a 4.9 más; CdE: muy baja). Por lo tanto, se concluye que el balance de efectos favorece fuertemente a los dispositivos de descarga sobre el calzado terapéutico basado en una calidad de evidencia baja para nuestra variable de resultado de úlceras cicatrizadas.

Encontramos que los dispositivos de descarga pueden generar pequeños aumentos en los costes de los materiales en comparación con el calzado terapéutico (20\$ vs. a 7\$; CdE: muy baja), aunque un gran análisis de coste-efectividad (40), encontró que los dispositivos de descarga en comparación con el calzado terapéutico tienen una relación mejor entre coste-efectividad (DM NA; 877\$ vs. 1934\$; CdE: moderada).

Por otro lado, basándonos únicamente en nuestra opinión de expertos ya que no existe evidencia, consideramos que el calzado terapéutico probablemente aumente la equidad sanitaria en comparación con los dispositivos de descarga, ya que es más probable que el calzado esté disponible y sea más barato en los países de bajos ingresos. Además, consideramos que el calzado terapéutico sería probablemente aceptable y factible en la mayoría de los lugares.

En resumen, según nuestras conclusiones el calzado terapéutico en comparación con los dispositivos de descarga produce pequeños efectos beneficiosos, con poca evidencia que lo respalde, pero grandes efectos indeseables considerando así que el balance de efectos no favorece al calzado terapéutico y en cambio favorece a los dispositivos de descarga. Por lo tanto hemos hecho una recomendación firme contra el uso de calzado terapéutico convencional o estándar para tratar las UPD plantares del antepié o el mediopié, prefiriendo una amplia gama de opciones de dispositivos de descarga, cuando estén disponibles. Esta recomendación se basa en una calidad de evidencia baja.

OTRAS TÉCNICAS DE DESCARGA

Pregunta clínica 6: En una persona con diabetes y una úlcera plantar en el antepié o el mediopié, ¿debería utilizarse una técnica de descarga no quirúrgica frente a otra?

Recomendación 4: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié para la que no se disponga de dispositivos de descarga, considerar el uso de fieltro de lana comprimida en combinación con calzado con un ajuste adecuado como tercera opción de tratamiento de descarga para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Muy baja).



Fundamento: “Otras técnicas de descarga” se definen como cualquier técnica realizada con la intención de aliviar la tensión mecánica de una región específica del pie, que no sea un dispositivo de descarga, calzado o procedimiento quirúrgico. A pesar de que muchas encuestas informan de un uso elevado de otros métodos de descarga, como el fieltro de lana comprimida y las sillas de ruedas (21, 22), la evidencia es limitada (11). Nuestra revisión sistemática identificó 3 ECAs y otros 2 estudios controlados, con 5 estudios no controlados que añadieron evidencia relevante para esta pregunta (11). La técnica de descarga con más estudios controlados fue la del fieltro de lana comprimida, aunque las sillas de ruedas, las inyecciones de toxina botulínica, el reentrenamiento de la marcha y los apósitos de espuma para heridas también tenían estudios controlados (11). Observamos que no se identificaron estudios controlados para intervenciones de descarga como el reposo en cama, las muletas, el desbridamiento del callo, los ejercicios relacionados con el pie o andadores funcionales de rodilla tipo “knee scooters”.

El fieltro de lana comprimida fue la única técnica para la cual nuestra revisión sistemática encontró evidencia potencialmente favorable sobre la variable de resultado de cicatrización de úlceras. Nuestra revisión sistemática encontró que las sillas de ruedas no se preferían más que las sillas de ruedas en combinación con dispositivos de descarga removibles, ya que pueden causar disminuciones moderadas en las tasas de úlceras cicatrizadas (RR 0.77, 0.59-1.00; CdE: baja) y grandes aumentos en las amputaciones (RR 12.24, IC del 95%: 0.69-216.92; CdE: muy baja). Además, aunque la revisión sistemática encontró que el reentrenamiento de la marcha, las inyecciones de toxina botulínica y los apósitos de espuma para heridas pueden reducir la presión plantar con una calidad de evidencia (muy) baja, se consideró que las pruebas de presión plantar por sí solas no eran suficientes para justificar la realización de recomendaciones. Por lo tanto, sólo se realizaron resúmenes de las opiniones para esta pregunta clínica sobre el fieltro de lana comprimida, y específicamente el uso de fieltro de lana comprimida en combinación con un dispositivo de descarga removable por encima del tobillo en comparación con solo el dispositivo de descarga removable por debajo del tobillo.

Nuestra revisión sistemática y metaanálisis identificaron 2 ECAs y otro estudio controlado sobre el fieltro de lana comprimida (11). Se consideró, según nuestra revisión sistemática, que los efectos deseables del fieltro de lana comprimida y un dispositivo de descarga removable por encima del tobillo en comparación con el solo el dispositivo, eran pequeños, ya que encontró poca a ninguna diferencia en las tasas de úlceras cicatrizadas (RR 0.97, 0.82-1.19; CdE: muy baja), pero disminuciones moderadas en los resultados de la presión plantar (DM 98 kPa menos, 151-45 menos; CdE: muy baja). Además, consideramos que los efectos indeseables eran triviales y descubrimos que la intervención puede producir poca o ninguna diferencia en el número de nuevas úlceras (RR 1.00, 0.07-14.85; CdE: muy baja) e infecciones (RR 1.07, 0.41-2.77; CdE: muy baja). Por lo tanto, consideramos que el balance de los efectos probablemente favorece al fieltro de lana comprimida con un dispositivo de descarga removable hasta tobillo en comparación con solo el dispositivo; aunque esto se basa en una calidad de evidencia muy baja. La revisión sistemática también encontró que existe poca o ninguna diferencia a la hora de que el fieltro de lana comprimida se aplique al pie o al dispositivo.

En cuanto a otras conclusiones importantes sobre el fieltro de lana comprimida, en nuestra revisión sistemática no se identificó evidencia sobre los recursos necesarios, la rentabilidad o la equidad



sanitaria. Sin embargo, basándonos en la opinión de nuestros expertos, consideramos que los recursos adicionales necesarios para el uso del fieltro de lana comprimida eran insignificantes. Aunque el fieltro de lana comprimida supone un coste adicional y requiere una sustitución frecuente (al menos semanal), desde el punto de vista del tratamiento de descarga, consideramos que el fieltro de lana comprimida es barato de adquirir en los países de ingresos bajos, medios y altos, y requiere poca habilidad adicional para aplicarlo. Por las mismas razones, consideramos que probablemente aumente la equidad sanitaria. Múltiples encuestas publicadas sobre prácticas de descarga en todo el mundo muestran que el uso del fieltro de lana comprimida es elevado en muchos países (21, 22). Por lo tanto, también consideramos que el fieltro de lana comprimida tiene un impacto positivo en la aceptabilidad y es viable su implementación.

Lamentablemente, como se indica en las preguntas clínicas 1 a 5, no siempre es factible utilizar dispositivos de descarga en todas las partes del mundo debido a la falta de disponibilidad, mientras que el fieltro de lana comprimida y el calzado suelen estar disponibles en todas partes. Por lo tanto, también consideramos que el fieltro de lana comprimida con calzado que se ajuste adecuadamente puede ser una opción aceptable para la descarga de la UPD cuando no se dispone de dispositivos de descarga. Si bien la revisión sistemática no identificó evidencia, según nuestra opinión de expertos, consideramos que el fieltro de lana comprimida utilizado con calzado que se ajuste adecuadamente, en comparación con el calzado solo, puede promover la cicatrización de la úlcera de una manera similar a la forma en que el fieltro de lana comprimida utilizado en combinación con dispositivos de descarga hasta el tobillo puede promover la cicatrización en comparación con el uso solamente del dispositivo. Definimos calzado que se ajusta adecuadamente como aquel que proporciona espacio suficiente para la forma del pie del paciente y adicionalmente el fieltro de lana comprimida. Así pues, esta recomendación permitiría otro tipo de tratamiento de descarga para las personas con una UPD plantar en el antepié o el mediopié cuando no se disponga de dispositivos de descarga como los recomendados en las Recomendaciones 1 a 3. No obstante, insistimos en que se trataría de una opción de descarga no quirúrgica de último recurso y que el fieltro de lana comprimida no debería utilizarse como única modalidad de tratamiento.

En resumen, consideramos que está justificada una recomendación condicional a favor del fieltro de lana comprimida en combinación con un dispositivo removible hasta tobillo en comparación con solo un dispositivo removible hasta tobillo, basándonos en un tamaño del efecto probablemente favorable, recursos necesarios, equidad, aceptabilidad y viabilidad.

Esta recomendación condicional se basa en una calidad de evidencia muy baja y, por lo tanto, no todos los pacientes se verán beneficiados por esta recomendación, por lo que es necesario considerar cuidadosamente las circunstancias, preferencias y valores de los pacientes a la hora de considerar implementar esta recomendación. Sin embargo, dado que los dispositivos de descarga hasta tobillo ya tienen una recomendación condicional como tratamiento de descarga de segunda elección (véase la Recomendación 2), y basándonos en que la evidencia respalda que el uso añadido de un fieltro de lana comprimida sea beneficioso, hemos incorporado la consideración del fieltro de lana comprimida como interfaz al dispositivo por debajo del tobillo como se indica en las Recomendaciones 1 y 2. Sin embargo, para esta Recomendación 4, y basándonos en la opinión de nuestros expertos, hemos recomendado que se considere sólo cuando no se disponga de dispositivos de descarga, y que el



fieltro de lana comprimida puede utilizarse en combinación con calzado con un ajuste adecuado como tercera opción de tratamiento de descarga no quirúrgico para promover la cicatrización de la úlcera.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE DESCARGA

Pregunta clínica 7: En una persona con diabetes y una úlcera plantar en el antepié o el mediopié, ¿debería utilizarse alguna intervención quirúrgica de descarga en lugar de otras intervenciones de descarga?

Recomendación 5a: En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar en la cabeza del metatarsiano para la que fracasa el tratamiento no quirúrgico de descarga, considerar el uso de un alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Moderada).

Recomendación 5b: En una persona con diabetes y una úlcera neuropática plantar en la cabeza del metatarsiano para la que fracasa el tratamiento no quirúrgico de descarga, considerar el uso de la resección de la cabeza del metatarsiano en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).

Recomendación 5c: En una persona con diabetes y una úlcera neuropática en el hallux para la que fracasa el tratamiento no quirúrgico de descarga, considerar el uso de la artroplastía articular en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).

Recomendación 5d: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en las cabezas metatarsales 2-5 para la que fracasa el tratamiento de descarga no quirúrgico, considerar el uso de una osteotomía metatarsal en combinación con un dispositivo de descarga para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Muy baja).

Fundamento: Las intervenciones quirúrgicas de descarga se han utilizado tradicionalmente para las UPD plantares del antepié y el mediopié que se consideran difíciles de cicatrizar con técnicas no quirúrgicas de descarga. (11). Estas intervenciones quirúrgicas modifican la estructura y la función del pie y, por lo tanto, proporcionan una solución de descarga más permanente para las zonas con un elevado estrés tisular, incluso cuando el paciente no se adhiere al uso de un dispositivo de descarga. Sin embargo, la descarga quirúrgica también puede conllevar un mayor riesgo de complicaciones (11).

En cuanto al alargamiento del tendón de Aquiles, se identificaron 2 ECAs y 5 estudios no controlados (11). Se consideró que los efectos deseables globales eran moderados, basándose en que la revisión sistemática encontró que el alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con un TCC probablemente causa aumentos pequeños en la tasa de úlceras cicatrizadas en comparación con solo un TCC (RR 1.10, 0.96-1.27; CdE: moderada), y puede causar grandes aumentos en la cicatrización mantenida en el tiempo una vez cicatrizada (RR 3.41, 1.42-8.18; CdE: moderada), grandes disminuciones de la presión plantar del antepié (DM 218 kPa menos, 410-26 menos; CdE: baja),



disminuciones moderadas de nuevas lesiones (RR 0.71, 0.22-2.28; CdE: muy baja) y grandes disminuciones de amputaciones (RR 0.35, 0.01-8.38; CdE: muy baja). Los efectos indeseables globales se consideraron moderados, con grandes aumentos de nuevas úlceras del retropié (RR 9.56, 0.54-170.46; CdE: moderada), caídas (RR 5.31, 0.27-106.46; CdE: baja) e infecciones (RR 3.19, 0.13-75.43; CdE: baja). Por lo tanto, consideramos que nuestro balance de efectos probablemente favorece el alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con un TCC sobre únicamente el TCC, si el tratamiento de descarga no quirúrgico ya ha fracasado.

En cuanto a los recursos necesarios, la relación coste-efectividad, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad, la revisión sistemática no identificó evidencia que lo respalde y, por lo tanto, nuestro análisis se basó en la opinión de expertos. Los recursos necesarios se consideraron moderados, ya que la intervención de alargamiento del tendón de Aquiles requiere recursos adicionales como quirófanos, cirujanos cualificados, hardware, atención postoperatoria, etc. Por el contrario, se consideró que la relación coste-efectividad probablemente favorecería la intervención, ya que el efecto deseable aun siendo moderado compensaba los recursos iniciales necesarios. La repercusión de la equidad sanitaria se consideró probablemente reducida, ya que es poco probable que la intervención de alargamiento del tendón de Aquiles esté disponible en todo el mundo, probablemente no sea aceptable para algunos pacientes y profesionales de la salud, excepto si las intervenciones de descarga no quirúrgicas fracasan sistemáticamente, y la viabilidad del alargamiento del tendón de Aquiles puede variar según los recursos locales disponibles.

En resumen, consideramos que una recomendación condicional está justificada a favor del alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con un dispositivo de descarga en comparación con solo un dispositivo de descarga, cuando las intervenciones de descarga no quirúrgicas han fracasado, basándose en unos efectos deseables e indeseables moderados. Si el tratamiento no quirúrgico ya ha fracasado, el balance de efectos en ese momento puede favorecer la intervención quirúrgica. Se consideró que la calidad de evidencia de esta recomendación era moderada debido a que la variable de resultado de úlceras cicatrizadas y cicatrización mantenida en el tiempo tienen una certeza moderada de la evidencia que la apoya.

En cuanto a la resección de la cabeza metatarsal (CMT), se identificaron un ECA, otros 2 estudios controlados y 7 estudios no controlados. En base a nuestro metaanálisis se consideró que los efectos deseables eran moderados sobre la resección de la CMT en combinación con dispositivos de descarga en comparación con solo los dispositivos de descarga pudiendo causar aumentos moderados en la tasa de úlceras cicatrizadas (RR 1.33, 1.12-1.58; CdE: baja) y la cicatrización mantenida en el tiempo (RR 1.21, 1.09-1.58; CdE: baja), disminuciones moderadas de las infecciones (RR 0.55, 0.25-1.19; CdE: muy baja) y las amputaciones (RR 0.68, 0.28-1.66; CdE: muy baja), y grandes disminuciones de la presión plantar (DM 511 kPa menos; 607-415 menos; CdE: muy baja).

Consideramos que los efectos indeseables eran pequeños, basándose en los aumentos moderados de nuevas lesiones de transferencia (RR 1.50, 0.46-4.86; CdE: muy baja) y las grandes disminuciones de la actividad en carga (DM 2,2 menos en la escala de 4 puntos; 3,2-1,2 menos; CdE: baja). Aunque algunas personas pueden experimentar una mejor cicatrización de la herida asociada a una reducción



de la actividad, es probable que reducciones excesivamente grandes produzcan un deterioro de la salud general de los individuos. También destacamos que la indicación de la resección de la CMT puede incluir el tratamiento de la infección, como la osteomielitis o la infección articular, así como la descarga quirúrgica de una CMT prominente. Esto hace que la comparación con tratamiento conservador sea difícil, ya que la magnitud del efecto indeseable también puede variar debido a la articulación en cuestión. Es de esperar que exista un mayor riesgo de efectos indeseables en la articulación metatarsofalángica del primer metatarsiano que en los metatarsianos segundo a quinto. En general, juzgamos que nuestro balance de efectos probablemente favorece la resección de la CMT en combinación con un dispositivo de descarga frente a solo un dispositivo.

Se encontró que la resección de la CMT también puede causar disminuciones moderadas de la calidad de vida durante la cicatrización (DM 1,2 menos en la escala de malestar de 4 puntos, 2,1-0,3 menos; CdE: baja), pero aumentos moderados de la calidad de vida después de la curación (DM 2,5 más en la escala de satisfacción global de 10 puntos, 0,4-4,6 más; CdE: baja), y pequeños aumentos de la rentabilidad, pero la evidencia es muy incierta. Basándose principalmente en la opinión de expertos, se consideró que la equidad y la aceptabilidad eran probablemente reducidas, y la viabilidad de la intervención pueden variar en función de los recursos locales disponibles.

En resumen, consideramos una recomendación condicional a favor de la resección de la CMT en combinación con un dispositivo o calzado de descarga cuando han fracasado las intervenciones no quirúrgicas de descarga, y la calidad de la evidencia para esta recomendación es baja. Dado que tanto el alargamiento del tendón de Aquiles como la resección de la CMT tienen una recomendación condicional a favor de la intervención para tratar una úlcera plantar neuropática en CMT, se plantea la cuestión de cuándo realizar uno sobre el otro. Basándonos en nuestra opinión de expertos, el alargamiento del tendón de Aquiles está indicado en el caso de alguien con una úlcera de este tipo y una posición equina del pie. Cuando se identifica una osteomielitis de la cabeza metatarsal o una infección en la articulación metatarsofalángica (MTF), demostrada bien por Resonancia Magnética (RM) o bien porque la úlcera permite que una pinza alcance el hueso o la articulación (15), debe considerarse la resección de la CMT o la artroplastia articular. En caso de resección u osteotomías previas de la CMT y una úlcera de transferencia a otra cabeza metatarsal, sugerimos un alargamiento del tendón de Aquiles solo, o en combinación con una resección de la CMT cuando se identifique infección u osteomielitis.

En cuanto a la artroplastia articular, se identificaron 2 estudios controlados y 4 estudios no controlados. Los efectos deseables se consideraron moderados según el metaanálisis, que encontró que la artroplastia de la articulación metatarsofalángica en combinación con un dispositivo de descarga no removible puede causar un pequeño aumento en la proporción de úlceras cicatrizadas en comparación con solo los dispositivos (RR 1.07, 0.89-1.28; CdE: baja) y la cicatrización mantenida en el tiempo (RR 1.19, 0.67-2.12; CdE: baja), y grandes disminuciones en las amputaciones (RR 0.48, 0.05-4.85; CdE: muy baja). En cambio, se consideró que los efectos indeseables eran pequeños, basándonos en pequeñas o nulas diferencias para las infecciones (RR 0.95, 0.44-2.05; CdE: baja) y las lesiones nuevas (RR NA; CdE: muy baja), pero la evidencia es muy incierta, ya que no se informó sobre lesiones nuevas o caídas. Por lo tanto, juzgamos que el balance



de efectos probablemente favorece la artroplastia articular en combinación con un dispositivo de descarga no removible en lugar de un dispositivo solo si falla el tratamiento de descarga no quirúrgico. También hacemos hincapié en que la indicación de la artroplastia articular es para una úlcera en el hallux con una amplitud de movimiento limitada de la primera articulación metatarso-falángica. En caso de otras deformidades con una úlcera en el hallux, la artroplastia articular puede no estar indicada. Por lo demás, consideramos, basándonos únicamente en la opinión de expertos, que los costes son moderados, la equidad probablemente reducida, la aceptabilidad baja y la viabilidad de la intervención puede variar en función de los recursos locales disponibles.

En resumen, consideramos una recomendación condicional a favor de la artroplastia de la articulación metatarsofalángica en combinación con un dispositivo de descarga no removible cuando han fracasado las intervenciones de descarga no quirúrgicas. La calidad de evidencia para esta recomendación es baja para la variables de resultados de úlceras cicatrizadas y cicatrización mantenida en el tiempo. En cuanto a la osteotomía metatarsal, identificamos 1 estudio controlado y 5 estudios no controlados. Según nuestro metaanálisis se consideró que los efectos deseables eran moderados, ya que se encontró que la osteotomía metatarsal en combinación con un dispositivo de descarga no removible puede causar un tiempo de curación más corto (RR NA; 51.3 vs. 159.3 días de tiempo de cicatrización; $p=0,004$; CdE: baja) grandes reducciones de las amputaciones (RR 0.17, 0.02-1.24; CdE: muy baja) y reducciones moderadas de la presión plantar (DM 136 kPa menos; 144-128 menos; CdE: muy baja) en comparación con la atención no quirúrgica (11). En cambio, basándonos en nuestra revisión sistemática, consideramos que los efectos indeseables eran pequeños, ya que se encontró poca o ninguna diferencia para la cicatrización mantenida en el tiempo, y efectos muy inciertos sobre las infecciones y las nuevas lesiones que se basaban únicamente en estudios no controlados. Por lo tanto, se consideró que los efectos deseables eran moderados y que los efectos indeseables eran pequeños, por lo que el balance de efectos probablemente favorecería a la osteotomía metatarsal. Además, consideramos los costes como moderados, la equidad y la aceptabilidad probablemente reducidas, y la viabilidad de la intervención puede variar en función de los recursos locales disponibles.

En resumen, consideramos una recomendación condicional a favor de la osteotomía metatarsal sobre el tratamiento conservador, con calidad de evidencia baja para la variable de resultado de úlceras cicatrizadas. Sin embargo, resaltamos que esta recomendación condicional se limita a los metatarsianos 2°-5°. Esto se debe, en opinión de nuestros expertos, al mayor riesgo de efectos indeseables al realizar la osteotomía en el primer radio. Además, en caso de infección en la parte distal de los metatarsianos o en la articulación MTF, considere la posibilidad de realizar una resección CMT en su lugar (recomendación 5b). De lo contrario, consulte los comentarios de la recomendación 5b sobre el uso combinado del alargamiento del tendón de Aquiles con la resección de la articulación MTF o la osteotomía metatarsal.

Se decidió no presentar una recomendación para el uso de artrodesis articular, debido a la limitada evidencia disponible. El único estudio controlado sobre artrodesis articular en combinación con dispositivos de descarga en comparación con solo los dispositivos de descarga se basa en una población de personas con deformidad de Charcot en el mediopié y UPD, y ese estudio no encontró apenas diferencias en la cicatrización (43). Ese documento está incluido en la Guía sobre el pie de Charcot (32), por lo que hemos considerado que no estaba justificada una recomendación.



En general, existe cierta evidencia que respalda la realización de una descarga quirúrgica en combinación con dispositivos de descarga frente a los dispositivos de descarga solos para mejorar las úlceras cicatrizadas y el tiempo hasta la curación de las UPD plantares del antepié o el mediopié que resultan difíciles de cicatrizar con tratamiento no quirúrgico. Esta evidencia es mayor para la cicatrización mantenida en el tiempo. Sin embargo, el número de estudios controlados para cada intervención quirúrgica sigue siendo bajo, la calidad de estos estudios es generalmente baja y el grupo con el que se compara no suele tener un tratamiento de referencia, por lo que consideramos que la calidad de evidencia para la mayoría de las recomendaciones anteriores es baja. Por estas y otras razones, calificamos la fuerza de estas recomendaciones como condicional, y recomendamos estas intervenciones sólo cuando el tratamiento de descarga no quirúrgico fracasa en la cicatrización de la úlcera en el pie. También destacamos que la descarga quirúrgica está contraindicada cuando existe isquemia grave.

Recomendación 6: En una persona con diabetes y una úlcera neuropática localizada en la zona plantar de los dedos 2°-5°, secundaria a una deformidad flexible de los dedos, utilizar una tenotomía de los flexores de los dedos para promover y mantener la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Moderada)

Fundamento: La tenotomía flexora de los dedos del pie se ha utilizado para tratar las úlceras plantares o en pulpejos digitales en deformidades flexibles del dedo en garra o en martillo. La recomendación de un procedimiento de tenotomía flexora se limita a los dedos 2°-5°, basándose según nuestra opinión de expertos, en que las úlceras en el primer dedo del pie son probablemente causadas por otras deformidades o por un movimiento articular limitado, condiciones que pueden contribuir a la no cicatrización de la úlcera si se realizara una tenotomía flexora en el primer dedo del pie.

Nuestra revisión sistemática identificó 1 ECA y 13 estudios no controlados (11). Consideramos que los efectos deseables eran moderados, basándonos en que nuestra revisión sistemática encontró que las tenotomías de los flexores de los dedos en combinación con dispositivos de descarga removibles hasta tobillo probablemente causan grandes aumentos en la tasa de úlceras cicatrizadas (RR 2.43, 1.05-5.59; CdE: moderada) y la cicatrización mantenida en el tiempo (RR 2.52, 0.70-9.01; CdE: moderada) y puede causar grandes disminuciones de las infecciones (RR 0.33, 0.02-7.14; CdE: baja) y presiones plantares en el área de la úlcera (DM 398 kPa menos; 524-28 menos; CdE: baja) en comparación con solo el uso de los dispositivos. Los estudios no controlados también mostraron una tasa de cicatrización total del 97% en una media de 29.5 días (44) para la tenotomía flexora digital, lo que respaldó aún más los resultados de la intervención en el ECA. En cambio, consideramos que los efectos indeseables fueron pequeños, basándonos en el hallazgo de nuestra revisión sistemática donde se observaron: cero lesiones por transferencia en el ECA, aumentos pequeños de las lesiones por transferencia con tenotomías de los flexores de los dedos en la mayoría de los estudios no controlados (23), y de poca a ninguna diferencia en el equilibrio y las amputaciones (de nuevo basándonos en cero eventos). También se observó que las tenotomías de los flexores de los dedos en combinación con dispositivos por encima de tobillo pueden causar pequeños aumentos en la satisfacción del paciente en comparación con los dispositivos solos (7.7 vs. 3.9 en la escala EVA de 10



p= no aportado; CdE muy baja). Por lo tanto, con efectos deseables moderados y efectos indeseables pequeños, se concluyó que el balance del efecto estaba a favor de la tenotomía flexora digital en combinación con dispositivos de descarga hasta tobillo sobre solo los dispositivos.

Además, basándonos en nuestra opinión de expertos, consideramos que los recursos y costes adicionales requeridos eran de insignificantes a pequeños, ya que la tenotomía es un procedimiento relativamente sencillo que puede realizarse en una clínica ambulatoria. Como tal, es una cirugía que requiere pocos recursos adicionales, y puede ser costo-efectiva en base a nuestros hallazgos en el que el balance de efectos era a favor de la tenotomía flexora digital y nuestra opinión de que los costes iniciales serían pequeños. Además, se consideró que probablemente aumente la equidad en base a la opinión de los expertos de que las tenotomías tienen costes adicionales mínimos o pequeños, requieren poca habilidad quirúrgica adicional y están fácilmente disponibles en todo el mundo. También consideramos que las tenotomías eran probablemente aceptables para la mayoría de la gente por las razones anteriores y factibles de aplicar.

En resumen, anteriormente considerábamos que las tenotomías de los flexores de los dedos era una intervención prometedora para las personas con dedos en martillo y úlceras digitales menores recalcitrantes en las que fracasaba el tratamiento no quirúrgico. Sin embargo, basándonos en los resultados de un ECA reciente (23), ahora consideramos que está justificada una recomendación firme a favor de la tenotomía flexora digital como primera línea de tratamiento para la úlcera neuropática plantar o en pulpejo de los dedos 2º-5º, secundaria a una deformidad flexible del dedo del pie. Esto se basa en un balance claro de efectos a favor de las tenotomías sobre los cuidados conservadores, y la calidad de evidencia para esta recomendación se califica como moderada para las variables de resultados de úlceras cicatrizadas y cicatrización mantenida en el tiempo. Sin embargo, cuando las tenotomías de los flexores de los dedos no se pueden realizar, nos remitimos a las recomendaciones de dispositivos de descarga para úlceras plantares (Recomendaciones 1 - 4) o úlceras no plantares (Recomendación 9) para tratar una úlcera neuropática plantar o en pulpejo de los dedos 2-5.



OTRAS ÚLCERAS

Pregunta clínica 8: En una persona con diabetes y una úlcera plantar en el antepié o el mediopié complicada por infección o isquemia, ¿debería utilizarse una intervención de descarga en lugar de otra?

Recomendación 7a: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié con infección o isquemia leves, considerar el uso de un dispositivo de descarga no removible a la altura de la rodilla para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).

Recomendación 7b: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié con infección e isquemia leves, o con infección o isquemia moderadas, considerar el uso de un dispositivo de descarga removible para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Baja).

Recomendación 7c: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el antepié o el mediopié con infección e isquemia moderadas, o con infección o isquemia graves, tratar principalmente la infección y/o la isquemia, y utilizar una intervención de descarga removible en lugar de ninguna descarga en función de los factores individuales de la persona para promover la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Muy bajo).

Fundamento: Muchas úlceras plantares que se observan en la práctica clínica no son puramente neuropáticas, sino que presentan cierto nivel de infección y/o isquemia. Debido al origen neuropático y al estrés mecánico que a menudo se produce y siguen afectando a estas lesiones, hace que estas úlceras infectadas e isquémicas sigan requiriendo algún tipo de tratamiento de descarga. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben ser más cautos sobre qué tipo de tratamiento de descarga utilizar si las úlceras se complican con infección o isquemia. Aunque se justifica una mayor precaución a la hora de seleccionar un medio adecuado para descargar la tensión mecánica en estas úlceras más complicadas, los mismos argumentos e indicaciones de las recomendaciones 1 a 6 se pueden aplicar de forma general. Aquí sólo detallaremos algunos aspectos específicos sobre el tratamiento de descarga en diferentes niveles de infección e isquemia, incluyendo datos de nuestra revisión sistemática.

Nuestra revisión sistemática identificó un estudio controlado, apoyado por 3 estudios no controlados, que encontró que los dispositivos no removibles hasta rodilla frente a los dispositivos removibles pueden causar grandes aumentos en la tasa de úlceras infectadas cicatrizadas (OR ajustado 2.53, 1.19-5.35; CdE: baja) (11). Según nuestra opinión de expertos, consideramos que este resultado es probable en todas las UPD plantares del antepié o el mediopié complicadas por infección o isquemia leves, o cantidades de exudado de leves a moderadas (11). La mejora de la cicatrización puede asociarse a mayores niveles de adherencia de los dispositivos no removibles frente a los removibles. Es posible que si se llevaran dispositivos removibles con mayor frecuencia, hubiera niveles similares de cicatrización entre los dispositivos. Además, en opinión de nuestros expertos, la presencia de infección o isquemia leves no debería afectar a los recursos necesarios, la rentabilidad, la equidad, la aceptabilidad y las consideraciones de viabilidad de los dispositivos de descarga no removibles frente a los removibles, como se indica en la justificación de las Recomendaciones 1, y remitimos al lector a dichas valoraciones.



Hacemos hincapié en que, cuando la úlcera está infectada o es isquémica, debe controlarse con mayor regularidad mediante visitas al menos semanales a un profesional sanitario, para poder retirar el dispositivo y comprobar la úlcera y cualquier infección. Sin embargo, es evidente que se necesita más investigación para estudiar el uso de dispositivos no removibles hasta rodilla en comparación con dispositivos removibles, para la cicatrización de una UPD plantar en el antepié o el mediopié complicada por una infección o una isquemia leves.

Los dispositivos de descarga no removibles no deben utilizarse cuando haya infección e isquemia leves, infección o isquemia moderadas, o exudado abundante, y estas condiciones requieran una inspección o un cuidado frecuente de la herida, posiblemente a diario (11). Los dispositivos de descarga removibles pueden considerarse para curar estas úlceras, y recomendamos cualquier dispositivo de descarga removibles según la Recomendación 2, aunque hay que tener en cuenta que un estudio controlado descubrió que los dispositivos removibles hasta rodilla pueden causar un aumento moderado de las úlceras cicatrizadas en personas con infección en comparación con los dispositivos extraíbles hasta tobillo (26). Sin embargo, si la úlcera no requiere una inspección diaria ni cuidado de la herida, sino sólo la retirada del dispositivo ante determinadas indicaciones (por ejemplo, presencia de fiebre) en visitas clínicas semanales, un dispositivo removibles hasta rodilla puede hacerse no removible para promover la adherencia y la eficacia. Esto sólo debe proporcionarse siempre que la técnica de cierre o fijación utilizada pueda ser retirada y aplicada en cualquier momento por un profesional de atención domiciliaria o un compañero entrenado.

Si una úlcera plantar neuropática del antepié o del mediopié se complica por una infección y una isquemia moderadas, o por una infección o una isquemia graves, debe planificarse primero el tratamiento de la infección o la isquemia antes de determinar la intervención de descarga adecuada. Esto puede significar que la persona permanezca sin soportar peso durante el periodo en que la infección o el tratamiento de la isquemia prohíban el uso de la descarga. Sin embargo, en los casos en los que una persona vaya a soportar peso antes de que se resuelva la infección o la isquemia grave, debe aplicarse la mejor opción de descarga que funcione junto con las intervenciones para la infección y/o la isquemia. Dado que no existen pruebas para la descarga de estas complicaciones graves de infección o isquemia, en opinión de nuestros expertos, la elección de la intervención de descarga removible debe tener en cuenta los factores individuales del paciente, como su función, estado ambulatorio y nivel de actividad. Cuando la infección y la isquemia mejoran, se aplican las recomendaciones para la infección o la isquemia de leves a moderadas (Recomendaciones 7a y 7b) o, cuando la infección o la isquemia se resuelven, se aplican las recomendaciones para las úlceras del pie no complicadas (Recomendaciones 1 - 6). Una vez más, es necesario seguir investigando la eficacia de dispositivos de descarga para curar estas UPD plantares complicadas por infección moderada-grave o isquemia.

En resumen, basándonos en la falta de pruebas sobre los efectos deseables e indeseables, las preferencias de los pacientes y los costes, la fuerza de las recomendaciones 7a-7b es condicional. Sin embargo, hemos hecho una recomendación fuerte para la 7c basada en nuestra opinión de expertos de que descargar comparado con no descargar en estas situaciones debería proporcionar un claro balance de efectos a favor de la descarga. La calidad de la evidencia global para las recomendaciones 7a-7b es baja, según los pocos estudios controlados, y muy baja para la 7c, que sólo se basa en la opinión de expertos de que estas úlceras plantares siguen requiriendo la descarga para su cicatrización (11).



Pregunta clínica 9: En una persona con diabetes y una úlcera digital plantar, ¿debería utilizarse una intervención de descarga en lugar de otra?

Recomendación: Ninguna recomendación.

Fundamento: Consideramos que esta pregunta no era lo suficientemente diferente de las preguntas 1 a 8 ya existentes como para evaluar la literatura y redactar una justificación y recomendación específica para esta pregunta. Por lo tanto, nos remitimos a las Recomendaciones 1 a 6 anteriores que ya abordaban esta cuestión.

Pregunta clínica 10: En una persona con diabetes y una úlcera plantar del retropié, ¿debería utilizarse una intervención de descarga en lugar de otra?

Recomendación 8: En una persona con diabetes y una úlcera plantar neuropática en el retropié, considerar el uso de un dispositivo de descarga no removible hasta rodilla en lugar de un dispositivo de descarga removible para promover la cicatrización de la úlcera. (Condicional; Muy baja).

Fundamento: Las úlceras neuropáticas plantares del retropié son menos frecuentes que las del antepié (45), pero se considera que su descarga y cicatrización suponen un mayor reto (11). Sin embargo, hay pocas pruebas disponibles sobre las intervenciones de descarga para tratar las úlceras plantares del retropié (11), y los estudios disponibles, no informan específicamente de los resultados para el subgrupo de úlceras plantares del retropié, como en un ECA, en el que el 28% de las UPD del retropié estaban en la superficie plantar (46).

Nuestra revisión sistemática y metaanálisis identificó 1 ECA, 1 estudio controlado y 5 estudios no controlados para esta pregunta (11). Consideramos que los efectos deseables eran moderados, basándonos en nuestro metanálisis, que encontró que los dispositivos no removibles hasta rodilla pueden causar tasas altas de cicatrización de las úlceras plantares del retropié en comparación con los dispositivos removibles (RR 5.00, 0.30-83.69; CdE: muy baja), un tiempo más corto hasta la cicatrización de la úlcera (DM NA; 69 vs. 107 días), y poca o ninguna diferencia en la presión plantar del retropié (DM 20 kPa menos, 70 más baja a 111 más alta; CdE: muy baja), pero la evidencia es muy incierta. No hubo datos sobre otros resultados y, por lo tanto, nos basamos en nuestra opinión de expertos de que los efectos indeseables pueden ser pequeños en función de las evidencias de la Recomendación 1. Por lo tanto, con efectos deseables moderados y efectos indeseables pequeños, consideramos que el balance de efectos probablemente favorece los dispositivos de descarga no removibles frente a los removibles para las úlceras plantares del retropié, pero basándonos en una calidad de evidencia muy baja para nuestro resultado crítico de úlceras cicatrizadas. No se pretende hacer una recomendación sobre la elección específica de un dispositivo no removible (p.ej. TCC o bota no removible) para descargar las UPD plantares del retropié, ya que no hay pruebas suficientes para apoyar uno sobre el otro.

Si un dispositivo no removible está contraindicado, nuestro metaanálisis encontró que los dispositivos de descarga removibles hasta rodilla frente a los de tobillo pueden causar importantes aumentos en las tasas de úlceras cicatrizadas (RR 5.60, 0.87-36.22; CdE: muy baja), y pequeñas disminuciones en la



presión plantar del retropié (DM 36 kPa menos; 69-4 menos; CdE: muy baja), pero la evidencia es muy incierta. No existen estudios relacionados con el uso de dispositivos de descarga para tratar las UPD plantares del retropié que analicen otras variables importantes, como la actividad en carga, la adherencia, las lesiones nuevas, las caídas, las infecciones, la calidad de vida, los costes, la relación coste-efectividad o el equilibrio. No se proporciona opinión de expertos sobre esas variables, ya que se carece de suficiente experiencia en el tratamiento de las úlceras del retropié en personas con diabetes, por ser poco frecuentes en la práctica clínica. En cuanto a los recursos necesarios, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad, las consideraciones para los dispositivos de descarga no removibles frente a los removibles deben ser similares independientemente del sitio de la ulceración y se han discutido en la pregunta clínica 1. No hay datos sobre la rentabilidad de los diferentes dispositivos de descarga para cicatrizar las UPD plantares en el retropié.

En resumen, el balance de efectos probablemente favorece los dispositivos de descarga no removibles frente a los removibles para las úlceras plantares en el retropié, siendo la calidad de evidencia muy baja para la variable de resultado de úlceras cicatrizadas. Por lo tanto, hacemos una recomendación condicional a favor de los dispositivos de descarga no removibles basada en una calidad de evidencia muy baja.

Pregunta clínica 11: En una persona con diabetes y una úlcera no plantar en el pie, ¿debería utilizarse un sistema de descarga en lugar de otro?

Recomendación 9: En una persona con diabetes y una úlcera no plantar en el pie, utilizar un dispositivo de descarga removible, modificaciones en el calzado, separadores interdigitales, ortesis plantares o tenotomías de los flexores de los dedos, según el tipo y la localización de la úlcera en el pie, para favorecer la cicatrización de la úlcera. (Fuerte; Muy baja).

Fundamento: Las úlceras no plantares en el pie también requieren descarga cuando la presión o la fricción en esa región del pie es una causa probable de úlcera, como por ejemplo por el calzado ajustado o el roce entre los dedos. En general, nuestra revisión sistemática no identificó estudios controlados con resultados sobre cómo descargar las úlceras del pie no plantares, a pesar de que estas úlceras son frecuentes y necesitan alivio del estrés mecánico (11, 45). Nuestra revisión sistemática identificó a parte de 2 ECAs, otro ensayo controlado pero solo informaron de las características basales de las UPD (11). Uno de los ECA, con tamaño muestral grande y calidad alta, comparó un yeso de fibra de vidrio hecho a medida para el talón además de la atención habitual de cuidados ("la atención habitual no estaba estandarizada") con solo la atención habitual en pacientes que en su mayoría (72%) tenían UPD no plantares en retropié (el otro 28% tenían úlceras plantares en retropié), pero no estratificó los resultados en plantares y no plantares (46). El estudio no encontró diferencias en la tasa de úlceras cicatrizadas, efectos adversos o preferencias de los pacientes, pero sí descubrió que el yeso para el talón tenía costes totales más elevados.

Por lo tanto, hasta que se disponga de más evidencia, nuestra recomendación se basa totalmente en la opinión de expertos que indica elegir la mejor modalidad basándonos en el principio de que evite cualquier estrés tisular o contacto con la úlcera y se adapte adecuadamente al resto del pie para no



producir nuevas lesiones. Para reducir la presión sobre una úlcera no plantar pueden utilizarse distintos dispositivos, en función del tipo y la localización de la úlcera. Por ejemplo, un calzado que se ajuste adecuadamente o las modificaciones del calzado pueden reducir la presión sobre las úlceras de los márgenes y el dorso del pie, los separadores de dedos pueden reducir la presión sobre las úlceras interdigitales, y las ortesis específicas de tobillo-pie pueden reducir la presión sobre las úlceras del dorso del retropié o de la cara medial/lateral cuando se está en la cama. Además, puede utilizarse una tenotomía del flexor de los dedos para reducir la presión sobre las úlceras dorsales de los dedos deformados y favorecer su cicatrización (23, 47).

Es necesario seguir investigando cuales son los dispositivos de descarga que favorecen la cicatrización de una úlcera no plantar en el pie. Debido a la escasez de datos, la calidad de evidencia de esta recomendación es muy baja. Sin embargo, consideramos que se trata de una recomendación firme, basándonos en la opinión de que el uso de estos dispositivos de descarga en comparación con no usar ningún sistema de descarga mejoraría la cicatrización de la UPD y reduciría el estrés tisular, y eso debería compensar cualquier efecto adverso del dispositivo de descarga.

Es necesario seguir investigando cuales son las intervenciones de descarga que favorecen la cicatrización de una úlcera no plantar. Debido a la escasez de datos, la calidad de la evidencia de esta recomendación es muy baja. Sin embargo, consideramos que se trata de una recomendación firme, basada en nuestra opinión de que el uso de estas intervenciones de descarga en comparación con no usar ninguna intervención de descarga mejoraría de la cicatrización de la UPD, reduciría el estrés tisular y sería preferible para el paciente y eso debería compensar cualquier efecto adverso de la intervención.

PREGUNTAS GENERALES

Pregunta clínica 12: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, ¿debería utilizarse una combinación de intervenciones de descarga en lugar de una única intervención de descarga?

Recomendación: Ninguna recomendación.

Fundamento: En el tratamiento multidisciplinar de las UPDs, normalmente se proporciona una combinación de múltiples tratamientos a la vez para mejorar el efecto sobre la cicatrización de la úlcera, por ejemplo, descarga, apósitos de heridas, desbridamiento, revascularización o antibióticos para la infección (13). De forma similar, puede proporcionarse una combinación de tratamientos de descarga para mejorar el efecto sobre la cicatrización de las UPDs, lo que justifica la pregunta de si dichas intervenciones de descarga combinadas deberían utilizarse en lugar de una única intervención de descarga para curar las UPDs.

Nuestra revisión sistemática identificó que casi todos los estudios que investigaban principalmente intervenciones quirúrgicas de descarga (por ejemplo, alargamiento del tendón de Aquiles, tenotomías del flexor de los dedos, etc.) u otras intervenciones de descarga (por ejemplo, fieltros de lana comprimida, sillas de ruedas) lo hacían en combinación con un dispositivo de descarga o un calzado, y comparaban los resultados con una sola intervención como control (11). En cambio,



nuestra revisión sistemática no identificó estudios que de manera principal investigaran dispositivos de descarga o calzado, en combinación con otra intervención de descarga.

Por lo tanto, todas las pruebas disponibles sobre el efecto de una combinación de intervenciones ya se han considerado en preguntas clínicas anteriores y se han formulado recomendaciones, por lo que nos abstenemos de hacer una recomendación específica sobre esta pregunta clínica. Remitimos al lector a las preguntas clínicas 6, 7a-f y 11 para la combinación de una intervención quirúrgica u otra intervención de descarga en combinación con un dispositivo o calzado de descarga para las recomendaciones sobre intervenciones combinadas.

Pregunta clínica 13: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, ¿deberían utilizarse intervenciones educativas o psicológicas junto con una intervención de descarga en lugar de sólo una intervención de descarga?

Recomendación: Ninguna recomendación.

Fundamento: Nuestra revisión sistemática no identificó ningún estudio que investigara intervenciones educativas o psicológicas con el fin de mejorar el uso de una intervención de descarga (11). Además, consideramos que la opinión de los expertos es insuficiente para poder emitir juicios adecuadamente informados sobre el balance de los efectos de las intervenciones educativas o psicológicas junto con una intervención de descarga. Por lo tanto, no pudimos hacer una recomendación específica para abordar esta cuestión. Sin embargo, a pesar de esta falta de evidencia, consideramos que esta cuestión es importante. Animamos a los investigadores clínicos a realizar estudios que investiguen las intervenciones educativas o psicológicas destinadas a mejorar los resultados de las intervenciones de descarga, especialmente porque las intervenciones educativas y psicológicas han demostrado ser prometedoras en otras áreas de la diabetes y la enfermedad del pie relacionada con la diabetes, como la adherencia al autocuidado y al calzado para la prevención de úlceras (48-52).

Pregunta clínica 14: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie, ¿debería utilizarse una intervención de descarga para la extremidad contralateral junto con una intervención de descarga para la extremidad afectada en lugar de sólo una intervención de descarga para la extremidad afectada?

Recomendación 10: En una persona con diabetes y una úlcera en el pie para la que se utiliza un dispositivo de descarga hasta la rodilla o hasta el tobillo, considerar la posibilidad de utilizar también un alza del calzado en la extremidad contralateral para mejorar la comodidad y el equilibrio de la persona para caminar con el dispositivo. (Condicional; Muy bajo)

Fundamento: Las personas con una UPD a las que se les proporciona un dispositivo de descarga hasta la rodilla o hasta el tobillo pueden experimentar incomodidad o problemas con el equilibrio postural o la estabilidad de la marcha cuando el grosor de la suela del dispositivo produce una discrepancia en la longitud de las extremidades. En estos casos, puede estar indicada un alza contralateral para reducir esta discrepancia en la longitud de las piernas y mejorar la marcha. Además, debe considerarse la posibilidad de utilizar un dispositivo de ayuda para la marcha si la estabilidad se ve comprometida por el uso del dispositivo y el riesgo de caídas es elevado.



Nuestra revisión sistemática identificó sólo 1 estudio de medidas repetidas que abordaba esta cuestión e investigaba una intervención de un alza en el calzado contralateral con un dispositivo de descarga extraíble en la extremidad afectada frente al mismo dispositivo de descarga en la extremidad afectada solo (11). Se juzgó que los efectos deseables para la intervención eran pequeños sobre la base de las diferencias escasas a nulas en la presión plantar del antepié encontradas para el dispositivo removible hasta la rodilla en combinación con un alza en el calzado contralateral en comparación con el dispositivo solo (DM 1 kPa menor, 17 menor a 20 mayor; CdE muy bajo) y el dispositivo removible a la altura del tobillo en combinación con un alza en el calzado contralateral en comparación con el dispositivo solo (DM 6 kPa menor, 10 menor a 22 mayor; CdE muy bajo). Sin embargo, se encontró un moderado aumento de la comodidad percibida (DM 2,2 más alta, 0,1-4,3 más alta; CdE muy bajo) y pequeñas mejoras en el equilibrio en los grupos con el dispositivo extraíble en combinación con el alza del zapato contralateral en comparación con el dispositivo solo. Además, los efectos no deseados se consideraron triviales. Basándonos en nuestra opinión de expertos, consideramos que los costes adicionales de dicha intervención eran insignificantes, que la intervención probablemente no tendría impacto sobre la equidad y que probablemente sería aceptable y factible. Por lo tanto, consideramos que estaba justificada una recomendación condicional a favor del alza en el zapato contralateral basada en el balance de efectos a favor del alza en el zapato contralateral, y una CdE para esta recomendación muy baja.



CONSIDERACIONES CLAVE PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

1. En el gran número de estudios realizados sobre la eficacia de los dispositivos de descarga no removibles (TCC o botas no removibles), se han utilizado muchas versiones, tipos y métodos diferentes de dispositivos y yesos. Estas diferentes versiones de dispositivos, y las habilidades del técnico o del profesional sanitario para aplicarlos, pueden potencialmente dar lugar a diferentes resultados y costes variados, como se indica en nuestra revisión sistemática. Sin embargo, aún se necesitan más ensayos que comparen estas diferentes versiones, tipos y métodos de dispositivos de descarga no removibles entre sí, de manera que en el futuro se puedan tomar decisiones clínicas más fundamentadas sobre cuáles son los más efectivos para tratar UPD y los diferentes tipos de UPDs.
2. Del mismo modo, existen muchos dispositivos de descarga removibles diferentes, incluidos los dispositivos hasta la rodilla y los dispositivos hasta el tobillo, como las botas hasta el tobillo, los zapatos de tacón posterior, los zapatos de yesos, las sandalias planas, los zapatos postquirúrgicos, los zapatos temporales hechos a medida, etc. Estos dispositivos removibles pueden ser prefabricados o hechos a medida, extenderse hasta la rodilla, justo por encima del tobillo o por debajo del tobillo, e incorporar diferentes características mecánicas y también pueden conducir a diferentes resultados. Una vez más, se necesitan más ensayos para comparar estas diferentes versiones, tipos y métodos de dispositivos de descarga removibles entre sí, de modo que en el futuro se puedan tomar decisiones clínicas más fundamentadas sobre cuáles son los más eficaces para tratar UPD y los diferentes tipos de UPDs. Tenga en cuenta que esta necesidad de más ensayos también incluye la comparación entre los dispositivos removibles a la altura de la rodilla y a la altura del tobillo, ya que ambos se incluyen como tratamiento recomendado en la Recomendación 2.
3. Muchos ECAs sobre intervenciones de descarga no miden directamente el grado en que la tensión mecánica de los tejidos sobre la úlcera ha sido modificada por la intervención de descarga. Tales mediciones mejoran nuestra comprensión del papel de la descarga en la cicatrización, al igual que otros resultados. Aunque reconocemos, basándonos en las pruebas anteriores, que se necesitan más ECAs de alta calidad sobre el resultado primario de la cicatrización de la úlcera, el enfoque puede reforzarse midiendo los factores que influyen en los niveles de tensión mecánica sobre los tejidos mecánica que conducen a diferentes resultados de cicatrización, como la presión plantar, las fuerzas de cizallamiento, la actividad en carga (incluidos los pasos y la duración de la bipedestación) y la adherencia al uso de intervenciones de descarga o una medida combinada del estrés de los tejidos plantares (53, 54). Si dichas medidas combinadas del estrés plantar de los tejidos plantares son capaces de detectar umbrales objetivos para una cicatrización eficaz, esto podría permitir el desarrollo de futuros tratamientos inteligentes de descarga diseñados para conocer dichos umbrales (53, 55).
4. Al elaborar las recomendaciones para esta guía, hemos llegado a la conclusión general de que la reducción de la actividad en carga es beneficiosa para la cicatrización de las úlceras, basándonos en otra revisión (37) y en nuestra opinión de expertos. Reconocemos que, al emitir este juicio, todavía no sabemos si la reducción de la actividad en carga tiene un efecto deseable o no sobre las diferentes UPDs y los resultados de salud. Por lo tanto, recomendamos que se realicen más investigaciones para determinar el efecto que la actividad en carga en combinación con intervenciones de descarga tiene sobre resultados importantes, como la cicatrización de úlceras, los efectos adversos, la calidad de vida y los resultados generales de salud. Una intervención de descarga ideal debería descargar adecuadamente una úlcera en el pie para una cicatrización eficaz, al tiempo que debería permitir a la persona mantener o incluso aumentar los niveles de actividad para contribuir a una mejora de la salud cardiovascular general y de la calidad de vida.



5. Los estudios sobre la descarga se han centrado casi exclusivamente en el tratamiento de las úlceras plantares no complicadas. Todavía se dispone de pocos datos sobre el valor de la descarga en la cicatrización de úlceras plantares complicadas por infección o isquemia, úlceras de retropié o úlceras no plantares, a pesar de que estas úlceras en conjunto son ahora posiblemente más frecuentes que las úlceras plantares puramente neuropáticas de antepié y de mediopié. Aunque de forma prometedora ha habido algunos ensayos nuevos que han investigado tratamientos de descarga en estas poblaciones con UPDs más complicadas desde 2019 (26, 27, 29), todavía se ha realizado comparativamente poca investigación en estas subpoblaciones con UPDs. Una vez más, insistimos en que se necesitan urgentemente estudios adecuadamente diseñados sobre la descarga de úlceras distintas de las úlceras neuropáticas plantares no complicadas de antepié o de mediopié.
6. El cumplimiento de una intervención es crucial para la cicatrización de las úlceras del pie. Se ha informado sistemáticamente de que las personas que no se adhieren a una intervención de descarga presentan peores resultados de cicatrización. Es necesario centrarse más, tanto en la investigación como en la práctica clínica, en la medición objetiva y en la mejora de la adherencia al tratamiento de descarga y en la comprensión de los pensamientos, opiniones, emociones y prácticas de las personas en torno a la adherencia del uso de dispositivos de descarga para tratar las úlceras del pie (56, 57).
7. La cirugía de descarga se ha utilizado principalmente para curar las úlceras del pie en pacientes seleccionados, normalmente cuando habían fracasado las intervenciones de descarga no quirúrgicas. La evidencia sobre varias intervenciones quirúrgicas se basa principalmente en unos pocos estudios controlados antiguos. Todavía se necesitan más ECAs de alta calidad sobre los procedimientos quirúrgicos de descarga en comparación con los dispositivos de descarga de primera elección para determinar la efectividad de las intervenciones quirúrgicas en la cicatrización de las úlceras del pie tanto no complicadas como complicadas. En el caso de la tenotomía de los flexor de los dedos, un ECA reciente ha aumentado la base de la evidencia de esta intervención (23), afectando a la fuerza y a la CdE, y proporcionando un ejemplo de la repercusión que pueden tener los estudios bien controlados en este ámbito.
8. La información sobre los efectos indeseables (como nuevas lesiones, caídas, infecciones, amputaciones), la calidad de vida y los costes, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad es fundamental en la toma de decisiones clínicas sobre el tratamiento de descarga. Al incorporar la metodología GRADE y los múltiples metaanálisis que agrupan estos resultados, las guías de 2023 tienen mucho más en cuenta estos resultados que las iteraciones anteriores en el análisis de la literatura sobre las intervenciones de descarga. Aún así, la mayoría de los ECAs no tienen suficiente poder estadístico para estos resultados importantes. Cuando los ensayos informan estos resultados utilizando las mismas definiciones, existe la posibilidad de agrupar los datos en metanálisis, como hemos podido hacer en nuestra revisión sistemática, para abordar mejor estos resultados en el juicio general. Recomendamos que los futuros ensayos continúen asegurándose de recopilar estos resultados basándose en las definiciones estándares recomendadas por Jeffcoate et al. y van Netten et al (12, 36) y en las tablas resumen de juicios proporcionadas por GRADE.
9. Los costes y la rentabilidad también han recibido poca atención en los estudios de descarga, a pesar de que el reembolso a través de la asistencia asegurada depende cada vez más de la rentabilidad demostrada. Se han realizado muy pocos estudios de costes adicionales desde nuestras guías anteriores de 2019 (58), por lo que una mayor atención sigue estando justificada en vista de la continua presión sobre el control de los costes sanitarios.



10. La mayoría de las intervenciones discutidas se investigaron en estudios de países con ingresos altos y climas relativamente templados. Aunque desde 2019 se han publicado algunos ensayos prometedores que investigaron las intervenciones de descarga en países de ingresos bajos y medios y en países con climas tropicales (59-61), siguen siendo necesarias directrices más específicas sobre los enfoques para la cicatrización de úlceras en países de ingresos bajos en los que el clima y/o los recursos pueden ser un factor en la elección del dispositivo de descarga, la adherencia al uso del dispositivo y su eficacia.
11. Animamos a nuestros compañeros de trabajo, tanto si trabajan en clínicas multidisciplinares de pie diabético como en una consulta, a que consideren la posibilidad de desarrollar alguna forma de control (por ejemplo, registros, procedimientos) para supervisar las intervenciones y los resultados e intentar mejorar sus resultados (por ejemplo, mediante la evaluación comparativa, las mejores prácticas y la investigación) en cohortes de personas con diabetes que tengan una úlcera en el pie (62-64).

Animamos a nuestros compañeros investigadores a que tengan en cuenta estas consideraciones clave y lleven a cabo estudios correctamente diseñados de acuerdo con los estándares de información publicados (12) en áreas de descarga en las que encontremos lagunas en la base de la evidencia, con el fin de informar mejor en el futuro a la comunidad del pie diabético sobre el tratamiento eficaz de descarga para las personas con diabetes y una úlcera en el pie.



OBSERVACIONES FINALES

La gran carga económica y de morbilidad que supone la UPD puede reducirse considerablemente si los profesionales sanitarios y los equipos multidisciplinares aplican tratamientos basados en la evidencia. Las intervenciones de descarga son posiblemente una de las intervenciones más importantes, si no la más importante, con la mayor calidad de evidencia disponible para curar las UPDs neuropáticas y reducir la carga global de estas úlceras. Seguir las recomendaciones para los tratamientos de descarga basados en la evidencia en las personas con diabetes y una úlcera en el pie de esta guía debería ayudar a los profesionales y equipos sanitarios a mejorar los resultados importantes para las personas con una úlcera en el pie relacionada con la diabetes.



GLOSARIO

Alargamiento del tendón de Aquiles: procedimiento quirúrgico utilizado para alargar un tendón de Aquiles tenso y aumentar el movimiento de la articulación del tobillo (65).

Eventos/efectos adversos en relación con el tratamiento de descarga: complicaciones generales o locales relacionadas directa o indirectamente con la intervención, independientemente de que sean graves. Incluyen, entre otros: caídas, formación de nuevas lesiones preulcerosas (es decir, abrasiones, callosidades y ampollas), formación de nuevas UPD, pie de Charcot agudo, infección, ingresos hospitalarios amputación y muerte.

Adherencia a la intervención de descarga: El grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas para el tratamiento por parte de un profesional sanitario, expresado de la forma más cuantitativa posible; suele definirse como la proporción de tiempo en que se utiliza la intervención de descarga prescrita respecto al tiempo total en que la intervención prescrita debe ser usada (por ejemplo. % del tiempo en carga total que el paciente llevaba el dispositivo de descarga prescrito).

Actividad ambulatoria: definida como la actividad dinámica en carga, a menudo expresada como la media diaria de pasos o zancadas.

Dispositivo de descarga hasta el tobillo: un dispositivo de descarga que no se extiende más arriba de la pierna y justo por encima del tobillo y que puede subdividirse en dispositivos de descarga por encima y por debajo del tobillo. Incluye bota por encima de tobillo, zapato de tacón posterior, zapato de yeso, sandalia plana, zapato postquirúrgico, zapato temporal hecho a medida.

Dispositivo de descarga por encima del tobillo: un dispositivo de descarga que se extiende hasta la pierna y por encima del tobillo, normalmente incluye botas por encima del tobillo.

Dispositivo de descarga por debajo del tobillo: un dispositivo de descarga que no se extiende más arriba de la pierna y justo por debajo del tobillo, y que normalmente incluye zapato de tacón posterior, zapato de yeso, sandalia plana, zapato postquirúrgico, zapato temporal hecho a medida.

Zapato de yeso: un molde removible de yeso o de fibra de vidrio que se extiende hasta justo debajo o hasta la articulación del tobillo, moldeado alrededor de la forma del pie con contacto total de toda la superficie plantar.

UPD complicada: una UPD plantar que se complica con infección y/o isquemia.

Calzado convencional: calzado comercial sin propiedades específicas de ajuste ni efecto terapéutico previsto.

Plantilla hecha a medida: Plantilla que se fabrica a medida del pie del individuo utilizando una impresión 2D o 3D del pie, y que a menudo se construye en una estructura multicapa. También puede incorporar otras características, como una almohadilla o una barra metatarsal. La plantilla está diseñada para ajustarse a la forma del pie, proporcionando amortiguación y redistribución la presión plantar. El término "plantilla" también se conoce como "ortesis", "soporte plantar" u "ortesis plantar".

Calzado hecho a medida (de tipo médico): Calzado fabricado exclusivamente para una persona, cuando ésta no puede acomodarse con seguridad en un calzado prefabricado (de tipo médico). Se fabrica para adaptarse a la deformidad y aliviar la presión en las zonas de riesgo de las superficies plantar y dorsal del pie. Para su fabricación suele ser necesaria una evaluación en profundidad, múltiples mediciones, impresiones o un molde negativo y un molde positivo del pie y del tobillo de la persona. Este calzado incluye una plantilla hecha a medida. También se conoce como "calzado a medida" o "calzado ortopédico".



Zapato temporal hecho a medida: zapato único, normalmente hecho a mano, que se fabrica en un corto periodo de tiempo y se utiliza temporalmente para tratar una úlcera en el pie. El zapato se construye sobre un molde positivo del pie del paciente para acomodar la deformidad y aliviar la presión en el lugar de la úlcera de la superficie plantar del pie.

Úlcera en el pie relacionada con la diabetes (UPD): véase el documento de definiciones y criterios del IWGDF (36).

Tenotomía del flexor de los dedos: división quirúrgica de un tendón,(66) en este caso un tendón flexor digital.

Cicatrización de UPD: se define como el número o porcentaje de UPDs curadas en un tiempo determinado (por ejemplo, % de UPD curadas en 12 semanas de intervención), o el tiempo transcurrido hasta la cicatrización de una UPD.

Calzado extra-profundo: Calzado prefabricado construido con profundidad y volumen adicionales para acomodar deformidades como dedos en garra/martillo y/o dejar espacio para una plantilla gruesa. Por lo general, se añade un mínimo de 5 milímetros (~3/16") de profundidad en comparación con el calzado comercial. A veces se añade incluso más profundidad en el calzado denominado de doble profundidad o super extra-profundo.

Calzado: definido en sentido amplio como cualquier calzado, incluyendo las plantillas.

Calzado de tacón posterior: calzado prefabricado especialmente diseñado para descargar el antepié. El calzado tiene una forma específica con un diseño en cuña que eleva el antepié por encima del retropié, una suela en balancín y mínimo apoyo de antepié. Estos zapatos suelen llevarse unilateralmente.

Medio zapato: zapato prefabricado diseñado para descargar el antepié. La parte anterior del zapato se recorta, dejando el retropié y el mediopié como únicas superficies de apoyo.

UPD curada: véase el documento de definiciones y criterios del IWGDF (36).

Calzado de tacón anterior: calzado diseñado para descargar el retropié. La parte del retropié no está presente en el calzado, y la disposición de su suela está construida de forma que la parte trasera del pie no se carga al caminar.

Ortesis (semi-)rígidas dentro del zapato: dispositivo que se coloca dentro del zapato para conseguir una reducción de la presión o una alteración de la función del pie. Pueden ser prefabricadas o hechas a medida.

Artrodesis articular: procedimiento quirúrgico que consiste en la fusión de dos huesos de una articulación para aliviar el dolor y mejorar la estabilidad. (66)

Artroplastia articular: procedimiento quirúrgico que consiste en la reparación o reconstrucción de una articulación dañada para aumentar el rango de movimiento, aliviar el dolor y mejorar la movilidad.(66).

Dispositivo de descarga hasta la rodilla: dispositivo de descarga que se extiende por la pierna hasta un nivel justo por debajo de la rodilla (por ejemplo, TCC hasta la rodilla, bota removible hasta la rodilla).

Lesión: Cualquier alteración asociada con un daño en la piel, las uñas o los tejidos profundos del pie, como abrasiones, ampollas, callosidades, maceración, hemorragia subcutánea, lesiones por transferencia o úlceras (36).

Resección metatarsal: extirpación quirúrgica de una parte de un hueso, órgano o estructura, (66) en este caso de la cabeza metatarsal.

Osteotomía metatarsal: procedimiento quirúrgico en el que se divide un hueso o se extirpa un trozo de hueso (como para corregir una deformidad), (66) en este caso un metatarsiano.

No plantar: véase el documento de definiciones y criterios del IWGDF (36).

Dispositivo de descarga no removible: dispositivo de descarga que no se puede ser retirado por el paciente (por ejemplo, TCC, bota hasta la rodilla removible convertido en no removible (bota no removible), etc.)



Intervención de descarga no quirúrgica: cualquier intervención realizada con la intención de aliviar la estrés mecánica (presión) de una región específica del pie que no implique un procedimiento quirúrgico (incluye dispositivos de descarga, calzado y otras técnicas de descarga).

Bota no removible: Bota generalmente hasta la rodilla, prefabricada removible, que el profesional sanitario puede convertir en no removible para el paciente, envolviéndolo circunferencialmente con una o varias capas de material de fibra de vidrio u otra técnica de cierre, como un vendaje cerrado. Este dispositivo también se conoce como "yeso de contacto total instantáneo". Los fabricantes también pueden proporcionar medios para que la bota no sea removible, como la incorporación de cierres mecanismos de bloqueo en la bota.

Descarga: alivio del estrés mecánico (presión) de una región específica del pie.

Dispositivo de descarga: cualquier dispositivo a medida o prefabricado diseñado con la intención de aliviar el estrés mecánico (presión) de una región específica del pie (por ejemplo, yeso de contacto total (TCC), bota (no) removible, bota hasta la rodilla, bota hasta el tobillo, férula de tobillo, sandalia plana, zapato de yeso, zapato de tacón posterior, etc.). Tenga en cuenta que esto excluye el calzado.

Intervención de descarga: cualquier intervención realizada con la intención de aliviar el estrés mecánico (presión) de una región específica del pie (incluye técnicas quirúrgicas de descarga, dispositivos de descarga, calzado y otras técnicas de descarga).

Otras técnicas de descarga: cualquier otra técnica realizada con la intención de aliviar la tensión mecánica (presión) de una región específica del pie que no sea una técnica quirúrgica de descarga, un dispositivo de descarga o un calzado (por ejemplo, reposo en cama, muletas, sillas de ruedas, apósitos de descarga, fieltros de lana comprimida, desbridamiento de callosidades, reeducación de la marcha, ejercicios relacionados con el pie, educación del paciente, etc.).

PICO: el proceso PICO es una técnica utilizada para formular preguntas clínicas basadas en la evidencia. PICO significa: (P-population): Población; (I-Intervention): Intervención; (C-Control): Control; (O-outcome): Resultado.

Plantar: véase el documento de definiciones y criterios del IWGDF (36).

Presión plantar: véase el documento de definiciones y criterios del IWGDF (36).

Zapato postquirúrgico: zapato prefabricado con la parte superior amplia y blanda que se lleva después de una operación del pie.

Dispositivo de descarga removible: dispositivo de descarga que puede ser retirado por el paciente (por ejemplo, bota removible, zapato de tacón posterior, zapato de yeso, sandalia plana, etc.).

Suela en balancín: suela rígida con una transición pronunciada cuyo objetivo es balancear el zapato hacia delante, durante la fase final del apoyo para permitir caminar sin la extensión de las articulaciones metatarso-falángicas.

Modificación del calzado: modificación de un calzado existente con un efecto terapéutico previsto, por ejemplo, el alivio de la presión.

Calzado terapéutico estándar: calzado comercial con efecto terapéutico previsto, pero sin ninguna adaptación al pie del paciente.

Intervención quirúrgica de descarga: procedimiento o técnica quirúrgica realizada con la intención de aliviar el estrés mecánico de una región específica del pie e incluye alargamiento del tendón de Aquiles, resección metatarsal, osteotomía, artroplastia, artrodesis, ostectomía, exostectomía, fijación externa, tenotomía o transferencia del tendón flexor, inyecciones de silicona y agentes para aumentar el tejido.



Cicatrización mantenida en el tiempo: Días desde que una persona ha alcanzado una úlcera cicatrizada y ha estado sin otra úlcera en el pie en la misma localización (también conocido como días sin úlcera o remisión en esa misma localización) (36).

Calzado terapéutico: Término genérico para el calzado diseñado para tener un efecto terapéutico que no puede ser proporcionado por o en un zapato convencional. Zapatos o sandalias hechas a medida, plantillas hecha a medida, zapatos extra-profundos y calzado de tipo médico hecho a medida o prefabricado son ejemplos de calzado terapéutico.

Ortesis del dedo del pie: una ortesis dentro del zapato para conseguir alguna alteración en la función del dedo del pie.

Yeso de contacto total (TCC-Total Contact Cast): un yeso hecho a medida, bien moldeado, mínimamente acolchado, de fibra de vidrio o escayola no removible hasta la rodilla que mantiene un contacto total con toda la superficie plantar y la parte inferior de la pierna. El yeso se suele llevar con una suela acoplable que protege el yeso y facilita la marcha.

Úlceras cicatrizadas: Piel intacta, es decir, epitelización completa sin ningún drenaje de una úlcera previa en el pie y normalmente se indica dentro de un cierto plazo de tiempo preespecificado (por ejemplo, úlceras curadas en 3 meses).(36)

Reducción del área de la úlcera: se define como la proporción de reducción del área de la úlcera con respecto al valor inicial, en un periodo de tiempo determinado (por ejemplo, % de reducción del área de la úlcera a las 4 o 6 semanas del inicio del periodo de observación) (1).

UPD no complicada: UPD neuropática no infectada y no isquémica.



DECLARACIONES DE CONFLICTO DE INTERESES

La elaboración de las directrices 2023 del IWGDF contó con el apoyo de subvenciones sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reaplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación relacionada con las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con las guías de los miembros del grupo de trabajo durante la redacción de las guías y no han visto ninguna guía o documento relacionado con las guías antes de su publicación.

Las declaraciones completas de conflicto de intereses de todos los autores pueden consultarse en línea en www.iwgdfguidelines.org

AGRADECIMIENTOS

Los autores y el Consejo Editorial del IWGDF desean agradecer la amable revisión de las preguntas clínicas y los borradores de las guías realizada por los siguientes expertos internacionales: Virginie Blanchette, Canadá; Frank Bowling, Reino Unido; Heidi Corcoran, Hong Kong; Maimouna Mbaye, Senegal; Jan Ulbrecht, Estados Unidos; Jim Woodburn, Australia; y usuarios con experiencia vivida: Robert Issai, Estados Unidos; Gary Smith, Reino Unido. También nos gustaría agradecer la revisión de este manuscrito por parte de Jaap van Netten en nombre del Consejo Editorial del IWGDF.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

SAB realizó evaluaciones cualitativas, completó el resumen de opinión y redactó recomendaciones para las preguntas clínicas 5, 8, 11 y 14, y redactó el manuscrito. DGA y KKM realizaron evaluaciones cualitativas, completaron el resumen de opinión y redactaron recomendaciones para la pregunta clínica 7, y revisaron críticamente y editaron el manuscrito. RTC y CG realizaron evaluaciones cualitativas, completaron el resumen de opinión y redactaron recomendaciones para las preguntas clínicas 1-4 y 10, y revisaron críticamente y editaron el manuscrito. GJ realizó evaluaciones cualitativas, completó el resumen de opinión y redactó recomendaciones para las preguntas clínicas 5, 8, 11 y 14, y revisó críticamente y editó el manuscrito. VV y PAL realizaron evaluaciones cualitativas, completaron resúmenes de opiniones y redactaron recomendaciones para las preguntas clínicas 6, 9, 12 y 13, y revisaron críticamente y editaron el manuscrito.

SAB actuó como presidente del grupo de trabajo y PAL como secretario, y asumen plena responsabilidad por el contenido del manuscrito.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
- (2) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-75.
- (3) Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018;41(4):645-52.
- (4) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
- (5) Lazzarini PA, Cramb SM, Golledge J, Morton JJ, Magliano DJ, Van Netten JJ. Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century. *Diabetologia*. 2023;66(2):267-87.
- (6) Bus SA. The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3 Suppl):179S-87S.
- (7) Lazzarini PA, Crews RT, Van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;0(0):1932296819849092.
- (8) Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *Plos One*. 2014;9(6):e99050.
- (9) Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, Van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabetic Medicine*. 2018;35:1297-9.
- (10) Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*. 2013;28(8):831-45.
- (11) Lazzarini PA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (12) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(9):781-8.
- (13) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (14) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (15) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (16) Chen P, Vilorio NC, Dhataria K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (17) Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella R, van Netten JJ, Cheng Q, et al. Factors Associated With Healing of Diabetes-Related Foot Ulcers: Observations From a Large Prospective Real-World Cohort. *Diabetes Care*. 2021;44(7):e143-e5.
- (18) Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella R, van Netten JJ, Cheng Q, et al. Multiple factors predict longer and shorter time-to-ulcer-free in people with diabetes-related foot ulcers: Survival analyses of a large prospective cohort followed-up for 24-months. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:109239.



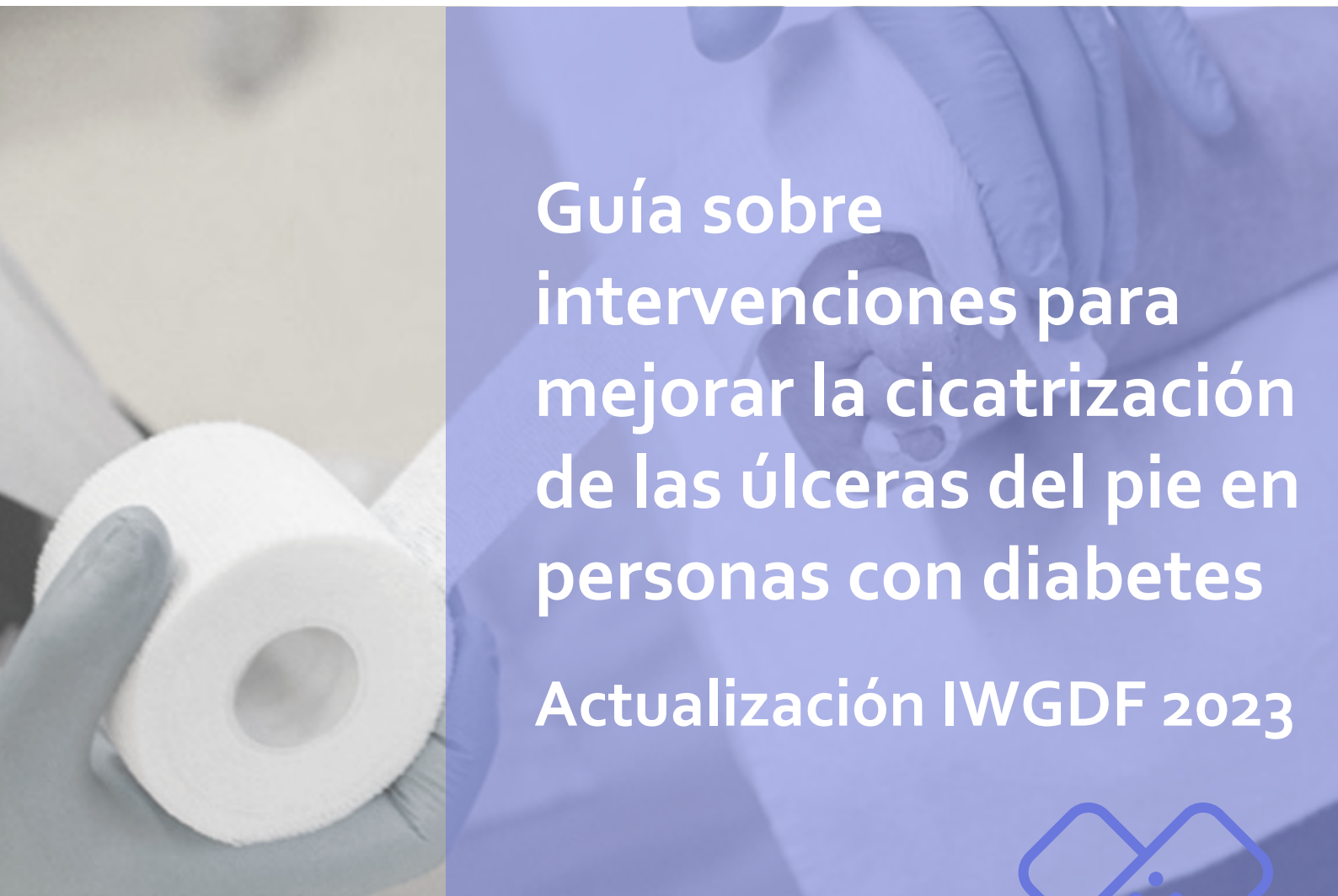
- (19) Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3274.
- (20) Wu SC, Jensen JL, Weber AK, Robinson DE, Armstrong DG. Use of pressure offloading devices in diabetic foot ulcers: do we practice what we preach? *Diabetes Care.* 2008;31(11):2118-9.
- (21) Raspovic A, Landorf KB. A survey of offloading practices for diabetes-related plantar neuropathic foot ulcers. *J Foot Ankle Res.* 2014;7:35.
- (22) Quinton T, Lazzarini P, Boyle F, Russell A, Armstrong D. How do Australian podiatrists manage patients with diabetes? The Australian diabetic foot management survey. *Journal of Foot and Ankle Research.* 2015;8(1):16.
- (23) Asko Andersen J, Rasmussen A, Engberg S, Bencke J, Frimodt-Moller M, Kirketerp-Moller K, et al. Flexor Tendon Tenotomy Treatment of the Diabetic Foot: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(11):2492-500.
- (24) Potier L, Francois M, Dardari D, Feron M, Belhatef N, Nobecourt-Dupuy E, et al. Comparison of a new versus standard removable offloading device in patients with neuropathic diabetic foot ulcers: a French national, multicentre, open-label randomized, controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1).
- (25) Sahu B, Prusty A, Tudu B. Total contact casting versus traditional dressing in diabetic foot ulcers. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018;26(3):2309499018802486.
- (26) Berhane T, Jeyaraman K, Hamilton M, Falhammar H. Pressure relieving interventions for the management of diabetes-related foot ulcers: a study from the Northern Territory of Australia. *ANZ J Surg.* 2022;92(4):723-9.
- (27) Hochlenert D, Fischer C. Ventral Windowed Total Contact Casts Safely Offload Diabetic Feet and Allow Access to the Foot. *Journal of diabetes science and technology.* 2022;16(1):137-43.
- (28) Elbarbary AH, Sallam EM, Ismail AM. Metatarsal Head Resection Versus a Removable Mechanical Device for Offloading of the Neuropathic Diabetic Plantar Forefoot Ulcer. *The international journal of lower extremity wounds.* 2022;21(4):535-43.
- (29) Fejfarova V, Pavlu J, Bem R, Woskova V, Dubsky M, Nemcova A, et al. The Superiority of Removable Contact Splints in the Healing of Diabetic Foot during Postoperative Care. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5945839.
- (30) Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (31) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (32) Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes (IWGDF 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (33) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *Bmj.* 2016;353:i2089.
- (34) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.
- (35) Bus SA, Game F, Monteiro-Soares M, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (36) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (37) Jarl G, van Netten JJ, Lazzarini PA, Crews RT, Najafi B, Mueller MJ. Should weight-bearing activity be reduced during healing of plantar diabetic foot ulcers, even when using appropriate offloading devices? *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108733.
- (38) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the EuroDiale Study, a prospective cohort study. *Diabetic Medicine: A Journal Of The British Diabetic Association.* 2008;25(6):700-7.



- (39) Raspovic A, Landorf K. A survey of offloading practices for diabetes-related plantar neuropathic foot ulcers. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2014;7(1):35.
- (40) Health Quality Ontario. Fibreglass Total Contact Casting, Removable Cast Walkers, and Irremovable Cast Walkers to Treat Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(12):1-124.
- (41) Piaggese A, Macchiarini S, Rizzo L, Palumbo F, Tedeschi A, Nobili LA, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers - A randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. *Diabetes Care*. 2007;30(3):586-90.
- (42) Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2005;28(3):555-9.
- (43) Wang Y, Zhou J, Yan F, Li G, Duan X, Pan H, et al. Comparison of Arthrodesis with Total Contact Casting for Midfoot Ulcerations Associated with Charcot Neuroarthropathy. *Med Sci Monit*. 2015;21:2141-8.
- (44) Bonanno DR, Gillies EJ. Flexor Tenotomy Improves Healing and Prevention of Diabetes-Related Toe Ulcers: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(3):600-4.
- (45) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
- (46) Jeffcoate W, Game F, Turtle-Savage V, Musgrove A, Price P, Tan W, et al. Evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017;21(34):1-92.
- (47) Mens MA, van Netten JJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA, Streekstra GJ, Wellenberg RHH, et al. Biomechanical and musculoskeletal changes after flexor tenotomy to reduce the risk of diabetic neuropathic toe ulcer recurrence. *Diabet Med*. 2022;39(4):e14761.
- (48) Keukenkamp R, Merckx MJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. An Explorative Study on the Efficacy and Feasibility of the Use of Motivational Interviewing to Improve Footwear Adherence in Persons with Diabetes at High Risk for Foot Ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2018;108(2):90-9.
- (49) Binning J, Woodburn J, Bus SA, Barn R. Motivational interviewing to improve adherence behaviours for the prevention of diabetic foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2):e3105.
- (50) Kaczmarek T, Kavanagh D, Lazzarini PA, Warnock J, Van Netten JJ. Training diabetes healthcare practitioners in motivational interviewing: a systematic review. *Health Psychology Review*. 2021:1-27.
- (51) van Netten JJ, Seng L, Lazzarini PA, Warnock J, Ploderer B. Reasons for (non-)adherence to self-care in people with a diabetic foot ulcer. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2019;27(5):530-9.
- (52) Ploderer B, Clark D, Brown R, Harman J, Lazzarini PA, Van Netten JJ. Self-Monitoring Diabetes-Related Foot Ulcers with the MyFootCare App: A Mixed Methods Study. 2023;23(5):2547.
- (53) Lazzarini PA, Jarl G. Knee-High Devices Are Gold in Closing the Foot Ulcer Gap: A Review of Offloading Treatments to Heal Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*. 2021;57(9):941.
- (54) Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;13(5):869-80.
- (55) Jarl G, Rusaw DF, Terrill AJ, Barnett CT, Woodruff MA, Lazzarini PA. Personalized Offloading Treatments for Healing Plantar Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(1):99-106.
- (56) Ababneh A, Finlayson K, Edwards H, Lazzarini PA. Factors associated with adherence to using removable cast walker treatment among patients with diabetes-related foot ulcers. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2022;10(1):e002640.
- (57) Ababneh A, Finlayson K, Edwards H, van Netten JJ, Lazzarini PA. Differences in adherence to using removable cast walker treatment during daytime and nighttime weight-bearing activities in people with diabetes-related foot ulcers. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2023;14:20420188221142457.

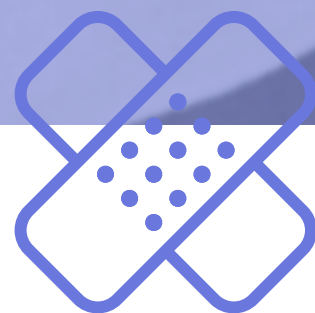


- (58) Zhang Y, Carter HE, Lazzarini PA, Cramb S, Pacella R, van Netten JJ, et al. Cost-effectiveness of guideline-based care provision for patients with diabetes-related foot ulcers: A modelled analysis using discrete event simulation. *Diabetic Medicine*. 2023;40(1):e14961.
- (59) Berhane T, Jeyaraman K, Hamilton M, Falhammar H. Pressure relieving interventions for the management of diabetes-related foot ulcers: a study from the Northern Territory of Australia. *ANZ journal of surgery*. 2022;92:723-9.
- (60) Elbarbary AH, Sallam EM, Ismail AM. Metatarsal Head Resection Versus a Removable Mechanical Device for Offloading of the Neuropathic Diabetic Plantar Forefoot Ulcer. *The international journal of lower extremity wounds*. 2020:1534734620971106.
- (61) Sahu B, Prusty A, Tudu B. Total contact casting versus traditional dressing in diabetic foot ulcers. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2018;26(3).
- (62) Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella R, van Netten JJ, Cheng Q, et al. Multiple factors predict longer and shorter time-to-ulcer-free in people with diabetes-related foot ulcers: survival analyses of a large prospective cohort followed-up for 24-months. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;185:109239.
- (63) Yelland AC, Meace C, Knighton P, Holman N, Wild SH, Michalowski J, et al. Impact of case-mix adjustment on observed variation in the healing of diabetic foot ulcers at 12 weeks using data from the National Diabetes Foot Care Audit of England and Wales: A cohort study. *Diabet Med*. 2023;40(1):e14959.
- (64) Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella RE, Van Netten JJ, Cheng Q, et al. Factors associated with healing of diabetes-related foot ulcers: observations from a large prospective real-world cohort. *Diabetes Care*. 2021;44(7):e143-e5.
- (65) National Library of Medicine. MedlinePlus Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2023 [Available from: www.medlineplus.gov].
- (66) Merriam-Webster. Dictionary by Merriam-Webster Springfield, MA, USA: Merriam-Webster, Incorporated; 2023 [Available from: www.merriam-webster.com].



Guía sobre intervenciones para mejorar la cicatrización de las úlceras del pie en personas con diabetes

Actualización IWGDF 2023



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la prevención y el tratamiento de las patologías del pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Pam Chen^{1,2}, Nalini Campillo Vilorio³, Ketan Dhatariya^{4, 5}, William Jeffcoate⁶, Ralf Lobmann⁷, Caroline McIntosh⁸, Alberto Piaggese⁹, John Steinberg¹⁰, Prash Vas¹¹, Vijay Viswanathan¹², Stephanie Wu¹³, Fran Game¹⁴, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

INSTITUCIONES

¹ Joondalup Health Campus, Ramsay Healthcare Australia, Joondalup, Western Australia, Australia

² Faculty of Health, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia

³ Department of Diabetology, Diabetic Foot Unit, Plaza de la Salud General Hospital, Santo Domingo, Dominican Republic

⁴ Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich, UK

⁵ Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

⁶ Retired physician, Nottingham, UK

⁷ Clinic for Endocrinology, Diabetology and Geriatrics, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany

⁸ Podiatric Medicine, School of Health Sciences, University of Galway, Ireland

⁹ Diabetic Foot Section, Department of Medicine, University of Pisa, Italy

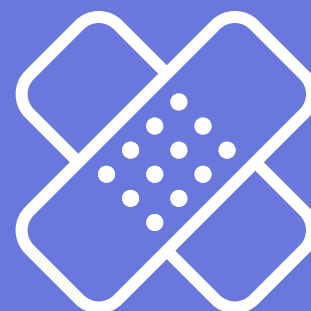
¹⁰ Georgetown University School of Medicine, Washington DC, USA

¹¹ King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

¹² MV Hospital for Diabetes and Prof M Viswanathan Diabetes Research Center, Chennai, India

¹³ Dr. William M. Scholl College of Podiatric Medicine at Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois, USA

¹⁴ University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK





RESUMEN

Los principios del manejo de la herida, incluidos el desbridamiento, la preparación del lecho de la herida y las nuevas tecnologías que implican la alteración de la fisiología de la herida para facilitar la cicatrización, son de suma importancia cuando se intenta curar una úlcera crónica de pie diabético. Sin embargo, la creciente incidencia y los costes del tratamiento de las úlceras de pie diabético (UPD) exigen que las intervenciones para mejorar la cicatrización de las UPD crónicas estén respaldadas por pruebas de alta calidad sobre su eficacia y coste-efectividad, cuando se utilizan junto con aspectos establecidos de la atención multidisciplinar de referencia. Esta es la guía basada en la evidencia de 2023 del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) sobre intervenciones en el manejo de heridas para promover la cicatrización de las UPD. Constituye una actualización de las directrices del IWGDF de 2019.

Se siguió la metodología GRADE mediante la formulación de preguntas clínicas y resultados relevantes en el formato PICO (Paciente-Intervención-Control-Resultado), realizando una revisión sistemática, elaborando las tablas de evidencias y la redacción de recomendaciones y justificaciones para cada pregunta. Cada recomendación se basó en las evidencias encontradas en la revisión sistemática y, utilizando el resumen GRADE de hallazgos, incluidos los efectos deseables e indeseables, la certeza de las evidencias, los valores de los pacientes, los recursos necesarios, la rentabilidad, la equidad, la viabilidad y la aceptabilidad, formulamos recomendaciones que fueron acordadas por los autores y revisadas por expertos independientes y partes interesadas.

A partir de los resultados de la revisión sistemática y del proceso de toma de decisiones basado en la evidencia, pudimos formular 29 recomendaciones independientes. Hicimos una serie de recomendaciones de apoyo condicional para el uso de intervenciones para mejorar la cicatrización de las UPD. Entre ellas se incluyeron el uso de apósitos de octasulfato de sacarosa, el uso de terapias de presión negativa para heridas quirúrgicas, el uso de productos derivados de la placenta, el uso de parches autólogos de leucocitos/plaquetas/fibrina, el uso de oxigenoterapia tópica y el uso de oxígeno hiperbárico, aunque en todos los casos se hizo hincapié en que estas intervenciones deberían utilizarse cuando el mejor estándar de cuidados no fuese suficiente para curar la herida por sí solo y cuando estuviesen disponibles los recursos para llevar a cabo dichas intervenciones.

Estas recomendaciones sobre la cicatrización de heridas deberían contribuir a mejorar los resultados en la atención a las personas con diabetes y lesiones en los pies, y se espera que generen una implementación a gran escala. Sin embargo, y aunque el grado de evidencia de muchas de las pruebas en las que se basan las recomendaciones está mejorando, sigue siendo insuficiente en general y animamos, no a que se realicen más ensayos en esta área, sino a que éstos sean de mayor calidad, incluidos aquellos que incluyen un análisis económico sanitario.



LISTA DE RECOMENDACIONES

Todas las recomendaciones deben considerarse complementarias de los mejores estándares de cuidado cuando éstos por sí solos no hayan conseguido curar las úlceras. Esto debe incluir el desbridamiento cortante y los apósitos básicos para heridas, que según las Guías Prácticas del IWGDF, deben ser apósitos que absorban el exudado y mantengan un ambiente húmedo para la cicatrización de la herida (1).

1. No utilizar el desbridamiento autolítico, biológico, hidroquirúrgico, químico o por láser por encima del tratamiento estándar. (GRADE: Grado de recomendación: Fuerte; Nivel de evidencia: Bajo).
2. No utilizar de forma rutinaria el desbridamiento enzimático frente al tratamiento estándar (es decir, el desbridamiento cortante) para mejorar los resultados de cicatrización de heridas en personas con diabetes y una úlcera en el pie. (Fuerte; Bajo).
- 2a. En situaciones específicas en las que la disponibilidad del desbridamiento cortante pueda estar limitada por el acceso a los recursos y/o la disponibilidad de personal cualificado, considerar el uso del desbridamiento enzimático. (Condicional; Bajo).
3. No utilizar ninguna forma de desbridamiento por ultrasonidos por encima del tratamiento estándar (es decir, desbridamiento cortante). (Fuerte; Bajo).
4. No utilizar el desbridamiento quirúrgico en aquellos pacientes en los que pueda realizarse un desbridamiento cortante fuera de un entorno estéril. (Fuerte; Bajo).
5. Se recomienda que la frecuencia del desbridamiento cortante sea determinada por el profesional en función de la necesidad clínica. (Fuerte; Bajo).
6. No utilizar apósitos antisépticos o antimicrobianos tópicos para la cicatrización de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Moderado).
7. No utilizar miel (o productos relacionados con las abejas) para la cicatrización de heridas en úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo).
8. No utilizar apósitos de colágeno o alginato para la cicatrización de úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo).
9. Considerar el uso del apósito impregnado de octasulfato de sacarosa como tratamiento adyuvante, además del mejor estándar de tratamiento, en UPD no infectadas, neuroisquémicas, que hayan tenido un cambio insuficiente en el área de la úlcera con el mejor estándar de cuidados incluyendo la descarga apropiada durante al menos 2 semanas (Condicional; Moderado).
10. No utilizar fenitoína tópica para la curación de heridas en úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo).
11. No utilizar apósitos ni aplicaciones tópicas impregnados con hierbas medicinales con el único fin de curar las heridas en las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo).
12. Considerar el uso de oxígeno hiperbárico como terapia complementaria en UPD neuro-isquémicas o isquémicas cuando el tratamiento estándar por sí solo haya fracasado y cuando existan recursos que permitan esta intervención. (Condicional; Bajo).
13. Considerar el uso de oxígeno tópico como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD cuando el tratamiento estándar por sí solo haya fracasado y existan recursos para apoyar esta intervención. (Condicional; Bajo).



14. No utilizar otros gases (por ejemplo, plasma atmosférico frío, ozono, óxido nítrico, CO₂) en comparación con el tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD. (Fuerte; Bajo).
15. No utilizar ninguna intervención descrita en el campo de las terapias físicas para la cicatrización de heridas en el tratamiento de las UPD. (Fuerte; Baja).
16. Se sugiere que no se utilicen productos celulares sustitutivos de la piel como terapia complementaria rutinaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en pacientes con UPD. (Condicional; Bajo).
17. Se sugiere no utilizar productos acelulares sustitutivos de la piel como terapia complementaria rutinaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en pacientes con UPD. (Condicional; Bajo).
18. No utilizar productos sustitutivos de injertos de piel autóloga como terapia coadyuvante para la cicatrización de heridas en pacientes con UPD. (Fuerte; Bajo).
19. Con la excepción del parche autólogo de leucocitos, plaquetas y fibrina, se sugiere no utilizar la terapia con plaquetas autólogas (incluidas las plaquetas derivadas de bancos de sangre) como terapia adjunta al tratamiento estándar. (Condicional; Bajo).
20. Considerar el uso de parches autólogos de leucocitos, plaquetas y fibrina para las UPD como terapia complementaria al tratamiento estándar, cuando la mejor atención estándar por sí sola haya sido ineficaz, y cuando existan los recursos y la experiencia para la venopunción regular requerida. (Condicional; Moderado).
21. Se sugiere no utilizar otra terapia celular como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD. (Condicional; Bajo).
22. Se sugiere no utilizar la terapia con factores de crecimiento como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD. (Condicional; Bajo).
23. Considerar el uso de productos derivados de la placenta como terapia adyuvante al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD, cuando el tratamiento estándar por sí solo ha fracasado. (Condicional; Bajo).
24. No utilizar agentes farmacológicos que promuevan la perfusión y angiogénesis para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas con respecto a los cuidados estándar. (Fuerte; Bajo).
25. No utilice agentes farmacológicos que complementen vitaminas y oligoelementos para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas sobre el tratamiento estándar. (Fuerte; Bajo).
26. No utilice agentes farmacológicos que estimulen la producción de glóbulos rojos o suplementos de proteínas para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas con respecto al tratamiento estándar. (Fuerte; Bajo).
27. No utilice otros agentes farmacológicos para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas en lugar del tratamiento estándar. (Fuerte; Bajo).
28. Considere el uso de la Terapia de Presión Negativa como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas postquirúrgicas en pie diabético. (Condicional; Bajo).
- 28a. No utilice la Terapia de Presión Negativa como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes que no sean de origen quirúrgico. (Fuerte; Bajo).
29. No recomendamos programas específicos de apoyo educativo y de estilo de vida por encima del tratamiento estándar de atención para mejorar la curación de las UPD. (Fuerte; Bajo).



INTRODUCCIÓN

El abordaje de las UPD sigue siendo difícil y costoso, lo que supone una elevada carga financiera para las economías sanitarias y repercute en la morbilidad, la mortalidad y en la calidad de vida de estos pacientes. Los principios del manejo de la herida, incluyendo el desbridamiento, la preparación del lecho de la herida y las nuevas tecnologías que implican la alteración de la fisiología de la herida para facilitar la cicatrización, son por tanto de suma importancia cuando se intenta curar una UPD crónica. Sin embargo, la creciente incidencia y los costes del tratamiento de las UPD exigen que las intervenciones promovidas para mejorar su cicatrización estén respaldadas adecuadamente por altos niveles de evidencia que promuevan la eficacia y la costo-efectividad cuando se utilicen en conjunto con aspectos establecidos del tratamiento multidisciplinar de referencia. (2-4).

Desde 2008, el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) ha publicado directrices basadas en la evidencia, actualizadas cada cuatro años, con un capítulo centrado en las intervenciones para mejorar la cicatrización de las heridas. Hasta 2019, cada revisión sistemática y cada guía representaba una actualización de los resultados de búsquedas anteriores. Sin embargo, las normas actualizadas (5) para la evaluación de las terapias de cicatrización de las UPD han dado lugar a estudios de mejor calidad en los últimos años. Para permitir una evaluación comparativa coherente tanto de los estudios más recientes como de los más antiguos, el objetivo de la elaboración de esta edición de las directrices y la revisión sistemática fue, por tanto, realizar una búsqueda completa y una reevaluación de la literatura, describiendo ensayos de intervenciones destinadas a mejorar la cicatrización de las UPD (6, 7).

NOVEDADES

Hemos introducido varios cambios en las recomendaciones incluidas en esta guía actualizada de intervenciones de cicatrización de heridas de 2023 en comparación con la anterior guía de intervenciones de cicatrización de heridas de 2019. Los principales cambios son los siguientes:

- En lugar de la actualización cada 4 años, se realizó una nueva revisión sistemática de las intervenciones para la cicatrización de heridas, se reevaluaron las intervenciones anteriores de acuerdo con las referencias más actuales y se evaluaron los posibles sesgos según la metodología GRADE (7).
- Sólo se evaluaron ECAs para garantizar que sólo se incluían evidencias del nivel más alto.
- Se ha aumentado el número de resultados críticos para la toma de decisiones en la cicatrización de heridas, incluida la cicatrización sostenida, la utilización de recursos, la calidad de vida, el mantenimiento de la función y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, las nuevas infecciones y la mortalidad.
- Se han añadido nuevas preguntas clínicas sobre intervenciones conductuales, educativas y farmacológicas.
- Cambiamos la categorización de apósitos, productos autólogos y sustitutos cutáneos
- Se han recogido 29 nuevas recomendaciones, con seis intervenciones que reciben recomendaciones positivas condicionales.



METODOLOGÍA

En esta guía se han seguido los pasos clave del marco GRADE de toma de decisiones con respecto a la evidencia, incluyendo: i) el establecimiento de un variado panel de expertos para desarrollar la guía, ii) la definición de preguntas clínicas clave y resultados relevantes en el formato PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Resultado), iii) la realización de revisiones sistemáticas y evaluaciones rigurosas de toda la evidencia disponible que incluían las preguntas, iv) la evaluación de los puntos clave del resumen de juicios para cada pregunta, v) la elaboración de recomendaciones y su justificación sobre la base de este resumen de juicios, y vi) la consulta en cada paso a las partes interesadas externas (8, 9). A continuación, se resume la metodología de esta guía; quienes deseen una descripción más detallada de los métodos de elaboración y redacción de estas directrices serán remitidos al documento "IWGDF Guidelines development and methodology" (10).

En primer lugar, el Consejo Editorial del IWGDF invitó a un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos internacionales independientes en la cicatrización de UPD (los autores de esta guía) a desarrollar y redactar esta guía. Se definieron como expertos internacionales a aquellos con una experiencia significativa en la práctica o el estudio de la cicatrización de las UPD. El grupo de trabajo estuvo compuesto por miembros de las disciplinas de cirugía podológica, podología y endocrinología de EE.UU., el Caribe, Europa, Asia y Australia.

En segundo lugar, el grupo de trabajo diseñó preguntas clínicas importantes y resultados asociados, basándose en la última versión de la guía, que debían responderse utilizando la metodología GRADE. Las preguntas y los resultados se revisaron y priorizaron con la ayuda de quince expertos clínicos externos y dos personas con experiencia vivida en UPD procedentes de diversas regiones geográficas, así como del Consejo Editorial del IWGDF. El objetivo era garantizar que las preguntas y los resultados fueran relevantes para un amplio abanico de profesionales sanitarios y personas con la enfermedad, a fin de proporcionar la información clínica más útil sobre las intervenciones enfocadas a la cicatrización de heridas para tratar las UPD. El grupo de trabajo clasificó los resultados como de importancia crítica o importantes, en consonancia con las normas internacionales sobre UPD (5, 11) o con la opinión experta del grupo de trabajo si no existían estándares establecidos.

Las intervenciones (agentes terapéuticos tópicos y sistémicos) incluidas fueron las abordadas previamente en las directrices anteriores (6) en las que se sabía que se habían realizado ensayos para abordar las preguntas clínicas. Además, el grupo de trabajo acordó que las intervenciones no consideradas anteriormente, incluidas las intervenciones educativas y conductuales diseñadas para ayudar a la cicatrización de heridas, debían ser incluidas. No se incluyeron las intervenciones de descarga, ni las intervenciones sistémicas diseñadas para tratar la infección o las intervenciones diseñadas para mejorar la perfusión de las extremidades a menos que fueran de naturaleza farmacológica e informaran de la cicatrización de las heridas, ya que estas intervenciones se incluyeron en otras directrices de grupos de trabajo (12-14).

En tercer lugar, se revisó sistemáticamente la bibliografía y se evaluaron todos los estudios que abordaban las preguntas clínicas acordadas anteriormente. A diferencia de las versiones anteriores de las guías, en vista del enorme aumento del volumen de la bibliografía y de la necesidad de evaluar sólo



las evidencias de la más alta calidad para formular las guías, sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en la revisión sistemática. Se consideró como comparador el mejor tratamiento estándar, definido como el descrito en las guías prácticas (1), es decir, desbridamiento local, descarga, revascularización y el tratamiento de la infección, cuando procedía.

Para cada resultado evaluable se calificó la calidad de la evidencia en función del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, el tamaño de los efectos, la presencia de inconsistencia y cualquier prueba de sesgo de publicación (cuando procedía) (15). A continuación, se calificó la calidad de las pruebas como "alta", "moderada" o "baja" según la metodología GRADE (8). Por último, se elaboraron tablas de resumen de los hallazgos, incluidas las declaraciones de evidencia, para cada resultado evaluable de cada pregunta, que se presentaron en su totalidad en la revisión sistemática. La revisión sistemática en la que se basa esta guía se publica por separado (7).

En cuarto lugar, basándose en la revisión sistemática, las tablas de resumen de hallazgos y la opinión de expertos, equipos de dos miembros del grupo de trabajo elaboraron tablas de resumen de juicios para cada pregunta siguiendo GRADE (véase la Información de apoyo S1). El resumen de los elementos de juicio evaluados incluyó efectos deseables e indeseables, balance de efectos, certeza de la evidencia, valores, uso de recursos, coste-efectividad, equidad, aceptabilidad y viabilidad. Las definiciones de estos elementos se encuentran en la tabla Resumen de juicios de la Información de apoyo S1. En cuanto a los recursos necesarios, el grupo tuvo en cuenta los posibles recursos financieros y/o humanos directamente relacionados con la aplicación de la intervención en la práctica clínica, así como los conocimientos específicos necesarios. Cuando no se disponía de dicha información, el grupo tomó una decisión pragmática basada en su experiencia clínica. El grupo definió la equidad en este contexto como la capacidad de todas las personas con una UPD (p. ej., a nivel social) de tener un acceso equitativo a los procedimientos necesarios para la aplicación de la intervención.

La aceptabilidad para las partes interesadas se basó en la opinión de expertos y la consideración del equilibrio de los efectos y los recursos requeridos por los propios usuarios. La viabilidad se determinó en función de la experiencia de los grupos y la facilidad de uso de las intervenciones.

Después de sopesar cuidadosamente el resumen de los juicios, el equipo propuso al grupo de trabajo una indicación, un grado de recomendación, un nivel de evidencia, la redacción de la(s) recomendación(es) y una justificación para abordar cada cuestión de interés. El nivel de evidencia se calificó como "alto", "moderado", "bajo" o "muy bajo" según los resultados críticos revisados para la pregunta de acuerdo con GRADE. Las recomendaciones pretendían ser claras, específicas e inequívocas sobre qué se recomendaba, para qué personas y en qué circunstancias. También se proporcionó la justificación de cada recomendación y se basó en el resumen de las tablas de juicios (consulte la Información de respaldo S1) (8, 9).

En quinto lugar, el resumen de las tablas de juicios y las recomendaciones para cada pregunta se discutieron ampliamente en reuniones en línea con el grupo de trabajo. Después de la discusión, se utilizó un procedimiento de votación para cada recomendación para calificar el sentido de la recomendación como "a favor" o "en contra" de la intervención particular, y la fuerza de cada



recomendación como "fuerte" o "condicional". Se necesitaba un quórum del 60% de los miembros para estar presente para una discusión y votación para seguir adelante y se necesitaba una mayoría de votos de los presentes para las decisiones finales sobre cada recomendación. Los resultados de la votación se proporcionan en el material complementario.

Finalmente, todas las recomendaciones, con sus fundamentos, se recopilaron en un manuscrito de guía de consulta (borrador) que fue revisado por los mismos expertos clínicos y personas con experiencia vivida que revisaron las preguntas clínicas, así como por miembros del Consejo Editorial del IWGDF. Luego, el grupo de trabajo recopiló, revisó y discutió todos los comentarios sobre el manuscrito de consulta y los revisó en consecuencia para producir el manuscrito final de la guía.

Para facilitar la consideración de la literatura, las intervenciones se agruparon en nueve categorías amplias: i) desbridamiento ii) apósitos y aplicaciones tópicas iii) oxígeno y otros gases iv) terapias que implican alteración física de las propiedades del lecho de la herida v) sustitutos cutáneos vi) productos autólogos y otros productos celulares incluyendo los factores de crecimiento y los productos derivados de la placenta vii) intervenciones farmacológicas viii) presión negativa e ix) intervenciones educativas y psicológicas. Se identificaron diez resultados como críticos para la toma de decisiones en la cicatrización de heridas, que fueron: a) cicatrización completa de la herida; b) Tiempo de curación; c) Ausencia de recidivas; d) Reducción del área de la úlcera; e) Amputación (mayor o menor); f) Calidad de vida; g) Mantenimiento de la función y capacidad para realizar actividades de la vida diaria; h) Nueva infección; i) utilización de recursos; y j) muerte/mortalidad.



RECOMENDACIONES

En total, esta guía abordó nueve preguntas clínicas, cada una con hasta 10 resultados críticos para la toma de decisiones. Esto ha llevado a la formulación de 29 recomendaciones distintas. La revisión sistemática adjunta (7) se publicó y se desarrollaron 27 tablas de resumen de juicio (disponibles sólo en línea como Información de apoyo SI).

Se consideró que las intervenciones serían complementarias al mejor estándar de cuidado cuando éste no lograra curar las úlceras por sí solo. Esto debe incluir apósitos básicos para heridas, que según las Guías prácticas del IWGDF, deben ser apósitos que absorban el exudado y que mantengan un ambiente húmedo para la cicatrización de las heridas (1). Además, éstos deberían tener el costo de adquisición más bajo para la economía sanitaria local.

INTERVENCIÓN: DESBRIDAMIENTO

Pregunta clínica 1: En personas con UPD, ¿Es el desbridamiento enzimático, el desbridamiento autolítico, el desbridamiento biológico, el desbridamiento ultrasónico, la abrasión hidroquirúrgica o el desbridamiento químico más eficaz para lograr la cicatrización de la herida en comparación con el mejor tratamiento estándar (incluido el desbridamiento cortante)?

El desbridamiento consiste en la eliminación del tejido muerto y desvitalizado (necrosis y esfacelos) de las heridas para crear un lecho limpio y favorecer la cicatrización. Existen varios tipos diferentes de desbridamiento, entre los que se incluyen el físico (por ejemplo, quirúrgico, cortante, hidrodesbridamiento o desbridamiento gaseoso), biológico (larvario), autolítico (hidrogeles) o bioquímico (enzimas). Aunque existe un consenso inequívoco entre los expertos en apoyo de la necesidad de un desbridamiento regular de la herida para facilitar la cicatrización, las pruebas de alta calidad para justificar el desbridamiento en general y para identificar la mejor forma de desbridamiento son limitadas. En cuanto a los tipos de desbridamiento, se encontraron diez ECAs que cumplieran los criterios de inclusión preespecificados descritos en nuestra revisión sistemática (16-25). Había cinco ECAs (16-20) de desbridamiento enzimático, 3 ECAs (21-23) de desbridamiento ultrasónico de baja frecuencia, 1 ECA (24) de desbridamiento quirúrgico y 1 ECA (26) sobre la frecuencia del desbridamiento cortante. Sin embargo, no se encontraron ECAs de otros tipos de desbridamiento.

Recomendación 1: No utilizar el desbridamiento autolítico, biológico, hidroquirúrgico, químico o láser por encima del tratamiento estándar. (GRADE: Grado de recomendación: Fuerte; Nivel de evidencia: Bajo).

Fundamento: No se encontraron publicaciones de ECAs sobre el uso del desbridamiento autolítico, biológico, hidroquirúrgico, químico o con láser que cumplieran nuestros criterios de inclusión preespecificados, o que tuvieran suficientes datos de rentabilidad para justificar su uso. Por lo tanto, no pudimos recomendar su uso.



DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO

Recomendación 2: No utilizar de forma rutinaria el desbridamiento enzimático frente al tratamiento estándar (es decir, el desbridamiento cortante) para mejorar los resultados de cicatrización de heridas en personas con diabetes y una úlcera en el pie. (Fuerte; Bajo)

Recomendación 2a: En situaciones específicas en las que la disponibilidad del desbridamiento cortante pueda estar limitada por el acceso a los recursos y/o la disponibilidad de personal cualificado, considerar el uso del desbridamiento enzimático. (Condicional; Bajo).

Fundamento: Se encontraron cinco ECAs sobre la pomada de colagenasa clostridial (16-20), todos los cuales se compararon con el tratamiento estándar (es decir, desbridamiento cortante). Todos eran ECAs exploratorios que se diseñaron para generar hipótesis y no se diseñaron para proporcionar un resultado estadísticamente significativo. Todos tenían limitaciones metodológicas significativas, en su mayoría no estaban cegados y tenían un alto riesgo de sesgo. Los resultados se evaluaron en diferentes puntos temporales, entre 4 y 6 semanas, con un seguimiento a largo plazo limitado y diferentes definiciones de curación, lo que dificultó las comparaciones entre los estudios.

En general, las evidencias que respaldan el uso del desbridamiento enzimático son limitadas y el nivel de evidencia es bajo. Esto refleja las limitaciones metodológicas de los estudios y el alto riesgo de sesgo resultante. En general, el balance de efectos no favoreció ni al desbridamiento enzimático ni al desbridamiento cortante en cuanto a la cicatrización completa de la herida o a la reducción de la superficie de la herida. Un tipo específico de desbridamiento enzimático, la colagenasa tópica de clostridium, probablemente tendría mayores implicaciones en cuanto a recursos, pero hubo un bajo nivel de evidencia de los recursos necesarios, y no se encontraron datos formales de coste-efectividad.

Debido a los recursos adicionales necesarios para proporcionar colagenasa tópica por clostridium, consideramos que la equidad puede verse reducida, en particular en las regiones de ingresos bajos y medios. Sin embargo, también reconocemos que en algunas regiones de ingresos bajos el acceso a la atención estándar (es decir, el desbridamiento cortante) puede ser limitado, ya que requiere personal cualificado, programas de formación e instrumentos estériles. Por lo tanto, en los sistemas de atención sanitaria en los que no se disponga de estas habilidades, se podrían considerar métodos alternativos con agentes de desbridamiento enzimático.

DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS

Recomendación 3: No utilizar ninguna forma de desbridamiento ultrasónico por encima del tratamiento estándar (es decir, desbridamiento cortante). (Fuerte; Bajo)



Fundamento: Se encontraron tres ECAs (21-23) de desbridamiento ultrasónico de baja frecuencia en comparación con el tratamiento estándar (es decir, desbridamiento cortante). Los tres estudios tenían un alto riesgo de sesgo y ninguno estaba cegado. Sólo uno (21) indicó diferencias entre los grupos en el tiempo transcurrido hasta la cicatrización, pero este resultado debe tratarse con cautela dado el alto riesgo de sesgo del estudio. Ninguno mostró diferencias en la curación total en los plazos de seguimiento de los estudios. Los otros dos estudios (22, 23) no presentaron diferencias entre los dos grupos o no presentaron ningún análisis entre grupos.

Uno de los tres ECAs identificados mostró pequeños efectos deseables en cuanto a los resultados de cicatrización de heridas. Por lo tanto, el desbridamiento ultrasónico puede estar asociado con una disminución del tiempo de cicatrización de la herida en comparación con el tratamiento estándar, aunque con bajo nivel de evidencia, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución. No se notificaron diferencias entre los grupos en cuanto a la cicatrización completa de la herida o la ausencia de recidivas. Así pues, en general, el balance de efectos no favorece ni a la intervención ni al control. La intervención, el desbridamiento ultrasónico, tiene una mayor implicación de recursos, aunque con bajo nivel de evidencia de los recursos requeridos y no se encontraron datos formales de coste-efectividad. A partir de los limitados datos disponibles, no es cierto que los mayores costes incurridos podrían ser compensados por los pequeños efectos deseables en términos de disminución del tiempo hasta la cicatrización en el grupo de intervención; aunque parece poco probable, dada la baja certeza de las pruebas del efecto beneficioso. Debido a los recursos adicionales necesarios para proporcionar el desbridamiento ultrasónico, probablemente se reduzca la equidad, en particular en las regiones de ingresos más bajos; sin embargo, la intervención es probablemente aceptable para los pacientes y se pensó que su uso en un sistema de asistencia sanitaria era factible. Debido a todas las razones expuestas, pero sobre todo al escaso nivel de evidencia de beneficio y a la ausencia de datos de rentabilidad, no se recomienda el uso del desbridamiento ultrasónico frente al tratamiento estándar, es decir, al desbridamiento cortante.

DESBRIDAMIENTO QUIRÚRGICO

Recomendación 4: No utilizar el desbridamiento quirúrgico en aquellos pacientes en los que pueda realizarse un desbridamiento cortante fuera de un entorno estéril. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Se encontró un ECA (24) de desbridamiento quirúrgico comparado con el tratamiento estándar (es decir, desbridamiento cortante), que aportó dos de nuestros resultados críticos: el tiempo hasta la cicatrización y la ausencia de recidivas, pero se evaluó como de alto riesgo de sesgo; y cualquier beneficio positivo informado debe tratarse con precaución.

En general, se consideró que el balance de efectos no favorecía ni a la intervención ni al control. La intervención, el desbridamiento quirúrgico, tiene una mayor implicación de recursos con grandes costes, aunque con bajo nivel de evidencia de los recursos necesarios, y no se encontraron datos formales de coste-efectividad. A partir de los limitados datos disponibles, es incierto si los mayores costes incurridos podrían ser compensados por los pequeños efectos deseables en términos de una mayor incidencia de recidivas en el grupo de intervención, aunque esto parece poco probable. Debido a los recursos



adicionales necesarios para realizar el desbridamiento quirúrgico, se consideró que la equidad era reducida, especialmente en las regiones de bajos ingresos, aunque la intervención es probablemente aceptable para los pacientes y factible. Por todas las razones anteriores, pero en particular por el bajo nivel de evidencia de beneficio, no se recomienda el uso sistemático del desbridamiento quirúrgico en aquellos pacientes en los que puede realizarse un desbridamiento cortante fuera de un entorno estéril. Sin embargo, en ausencia de pruebas de alta calidad, la opinión del grupo de expertos fue que: a) las personas con UPD que pueden tratarse adecuadamente con desbridamiento cortante en un entorno ambulatorio no deberían ser llevadas a quirófano para un desbridamiento quirúrgico innecesario, ya que este enfoque es más caro, consume más recursos y podría retrasar el desbridamiento si pudiera realizarse en la consulta. b) Las personas con UPD que presenten características que pongan en peligro las extremidades o la vida (por ejemplo, necrosis extensa, colecciones o infecciones con formación de gas) siempre deben ser remitidas urgentemente para obtener una opinión quirúrgica a fin de evaluar la necesidad de una intervención quirúrgica para evitar el riesgo de un mayor deterioro y peores resultados (véase la Recomendación 17 de las Directrices sobre infecciones de 2023). (14). El tipo de modalidad de desbridamiento, es decir, cortante o quirúrgico, debe realizarlo un clínico experimentado basándose en la gravedad clínica y en la presencia o ausencia de cualquier circunstancia que ponga en peligro la extremidad.

FRECUENCIA DE DESBRIDAMIENTO CORTANTE

Recomendación 5: Se recomienda que la frecuencia del desbridamiento cortante sea determinada por el clínico en función de la necesidad clínica. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Se encontró un ECA (25) con alto riesgo de sesgo que investigó la frecuencia del desbridamiento cortante, semanal versus quincenal. Este único estudio, con 61 participantes por grupo, no informó diferencias estadísticamente significativas en los resultados de cicatrización de heridas, cierre de heridas o tiempos de cicatrización a las 12 semanas entre los grupos. El nivel de evidencia es bajo, ya que se basa en un estudio no cegado con alto riesgo de sesgo. En general, consideramos que el balance de efectos no favorece el desbridamiento cortante semanal ni el quincenal. No se encontraron datos formales de coste-efectividad. A partir de los datos limitados, no es cierto que hubiese una diferencia en los costes basada en la frecuencia del desbridamiento cortante, dado que todos los participantes asistían a las clínicas semanalmente. El desbridamiento cortante, independientemente de la frecuencia, es aceptable para los pacientes y factible. Debido a la escasez de pruebas, no recomendamos una frecuencia específica de desbridamiento. Por lo tanto, la frecuencia debe determinarla el clínico en función de las necesidades clínicas.



INTERVENCIÓN: APÓSITOS

Pregunta clínica 2: En personas con UPD, ¿son los apósitos o las aplicaciones con propiedades antimicrobianas en la superficie, la miel o los que influyen en la biología de las heridas crónicas, más eficaces para lograr la cicatrización de las heridas en comparación con los apósitos básicos y el tratamiento estándar?

Se identificaron 50 ECAs publicados relacionados con nuestras intervenciones y que informaban sobre nuestros resultados de elección que informaron estas guías. Todos los estudios revisados, excepto cuatro, se consideraron de riesgo de sesgo alto o moderado. La duración del tratamiento y el periodo de seguimiento variaron ampliamente entre los estudios revisados (de 24 horas a 34 semanas) y muchos estudios proporcionaron una descripción limitada de la úlcera y de las características de los pacientes, pero generalmente reclutaron úlceras superficiales o úlceras no infectadas. Además, la mayoría de los estudios reclutaron individuos sin enfermedad arterial periférica (EAP) o con EAP leve (en la mayoría de los estudios, pero no en todos, definida como Índice Tobillo Brazo (ITB) 0,7 a 0,9, Presión Transcutánea de Oxígeno (TcPO₂) 30-50mmHg). Por lo tanto, fue difícil determinar el nivel de evidencia y la evaluación del equilibrio del efecto a favor de la intervención, además de la generalización a las UPD típicas que se observan en la práctica clínica. Además, también se observó una falta significativa de descripciones claras de la prestación de cuidados estándar, incluido el tipo y la calidad de la descarga proporcionada, el tipo y el impacto de cualquier intervención de apoyo adicional realizada, como la revascularización.

Dado que se trata de un amplio grupo de intervenciones, se han desglosado las recomendaciones clave en secciones más pequeñas, basadas en los grupos de tipos de productos y aplicaciones actualmente disponibles.

APÓSITOS ANTIMICROBIANOS O ANTISÉPTICOS TÓPICOS

Recomendación 6: No utilizar apósitos antisépticos o antimicrobianos tópicos para la cicatrización de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Moderado).

Fundamento: Se encontraron 12 estudios (27-38) que evaluaban apósitos antisépticos, antimicrobianos o presentaciones antisépticas tópicas. Cinco evaluaron el uso de apósitos impregnados de plata en comparación con el tratamiento habitual (27-30, 37), pero todos se consideraron con riesgo de sesgo alto o moderado. Cuatro de ellos no mostraron ninguna mejoría significativa en cuanto a la cicatrización completa (27-30), o el porcentaje de reducción del área de la herida.

Se encontraron tres estudios que investigaban el uso de apósitos impregnados de yodo (31-33). Excepto uno (32), todos presentaban un alto riesgo de sesgo. Éste, único estudio con características de ensayo clínico aleatorizado con respecto a la evaluación de los resultados, no mostró diferencias en la incidencia de resultados de importancia cuando se comparó con el tratamiento habitual. Por lo tanto, cualquier beneficio positivo notificado por los demás estudios debe tratarse con cautela.



Se encontró un estudio sobre el ácido Diperoxoclórico (34) que evaluaba el impacto de esta intervención en pacientes hospitalizados. Aunque se trata de un estudio doble ciego, el tratamiento habitual no estaba bien definido y la significación clínica de los aparentes resultados positivos no está clara.

Se identificaron dos estudios con gentamicina tópica (35, 36) que cumplieran nuestros criterios de inclusión, aunque ambos se consideraron de alto riesgo de sesgo, y sólo uno informó de la aparente superioridad de la intervención en la cicatrización de heridas tras amputaciones menores. Así pues, cualquier beneficio aparente sobre la cicatrización de heridas es de certeza baja.

Sólo se identificó un estudio no ciego sobre una solución superoxidada (38). Aunque no se notificaron diferencias en cuanto a la cicatrización completa de la herida, sí se notificó un menor tiempo de cicatrización y menores tasas de reinfección a los 6 meses en el grupo de intervención. No obstante, el estudio presentaba un alto riesgo de sesgo, por lo que no confiamos plenamente en este resultado. Por lo tanto, las pruebas que apoyan el impacto positivo de los antisépticos o antimicrobianos de superficie sobre la cicatrización de las heridas son inconsistentes y, cuando están presentes, el efecto fue escaso y con una baja certeza de las pruebas.

Hubo una heterogeneidad significativa en el tipo y tamaño de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes seleccionadas y el estándar de cuidados proporcionado, lo que dificultó la comparación entre los estudios que utilizaron el mismo tipo de apósito o producto aplicado. Por lo tanto, se consideró que el balance de efectos no favorecía la intervención. Aunque se consideró que los costes eran moderados/bajos y que la equidad, la viabilidad y la aceptabilidad no se veían afectadas, dada la escasa certeza de las pruebas de beneficio, no se recomienda el uso de ninguno de estos productos con el único fin de promover la cicatrización de las úlceras del pie diabético.



MIEL O PRODUCTOS RELACIONADOS CON LAS ABEJAS

Recomendación 7: No utilizar miel (o productos relacionados con las abejas) para la cicatrización de heridas en úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Se encontraron seis ECA (28, 39-43) de intervenciones que contenían productos tópicos de abejas o miel que informaron algunos de nuestros resultados de importancia. Todos se consideraron de alto riesgo de sesgo y cualquier resultado positivo sobre la cicatrización de heridas debe tratarse con precaución. El único estudio ciego de una jalea real no halló diferencias en la cicatrización a lo largo de 12 semanas (40). No se encontraron estudios que aportaran datos sobre amputación, coste-efectividad o calidad de vida.

Por tanto, en general, la certeza de cualquier beneficio positivo del uso tópico de la miel o de productos relacionados con las abejas es muy baja. Aunque rara vez se notificaron efectos adversos, la experiencia de los grupos fue que cualquier efecto indeseable probablemente sería trivial. Sin embargo, no se pudo determinar si el balance de efectos favorecía ni la intervención ni la comparación. Se consideró que el uso de recursos era similar al tratamiento estándar, pero no se encontraron datos formales de coste-efectividad. Aunque se consideró factible, aceptable para los pacientes y que no afectaba a la equidad, se consideró que, dada la baja certeza de la evidencia de beneficio, no se recomienda el uso de ninguno de estos productos con el único propósito de promover la cicatrización de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes.

COLÁGENO O ALGINATO

Recomendación 8: No utilizar apósitos de colágeno o alginato para la cicatrización de úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Se encontraron doce ECA (29, 44-54) de colágeno o alginato (o ambos) como intervención para mejorar la cicatrización de heridas y que cumplieran nuestros criterios de inclusión. Todos tenían un riesgo moderado o alto de sesgo y la mayoría no eran estudios ciegos. Cuatro estudios compararon el colágeno sólo con cura en ambiente húmedo (45, 47, 48, 52), un estudio (46) utilizó colágeno-alginato, otro utilizó un alginato cálcico. (51), otro comparó un tratamiento de colágeno/celulosa regenerada oxidada/plata con espuma (29), otro el mismo colágeno/celulosa regenerada oxidada pero sin plata (54), otro comparó el colágeno con la terapia de heridas de presión negativa (50), otro comparó el colágeno con apósitos de gasa o hidrocoloides (49) y otros dos (51, 53) sólo alginato como intervención. De los doce estudios, nueve de ellos (29, 45-47, 49, 51-54) no informaron de una diferencia en la cicatrización de la herida o en la reducción del área de la úlcera al final de la duración del estudio. Así pues, cualquier resultado positivo notificado debe tratarse con cautela.

El grupo convino en que, en vista de la baja incidencia conocida de efectos indeseables, es posible que el balance de efectos favorezca la intervención, aunque la certeza de ello era muy baja. Se consideró que el coste de estas intervenciones era moderado, aunque no se encontraron estudios formales de coste efectividad, por lo que la certeza al respecto era baja. Se acordó que era improbable que la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad se vieran afectadas. No obstante, dada la incertidumbre sobre los beneficios y las posibles implicaciones económicas, no se recomienda el uso de ninguno de estos productos para promover la cicatrización de las heridas en las úlceras del pie relacionadas con la diabetes.



OCTASULFATO DE SACAROSA

Recomendación 9: Considerar el uso del apósito impregnado de octasulfato de sacarosa como tratamiento adyuvante, además del mejor estándar de tratamiento, en UPD no infectadas, neuroisquémicas, que hayan tenido un cambio insuficiente en el área de la úlcera con el mejor estándar de cuidados incluyendo la descarga apropiada durante al menos 2 semanas (Condicional; Moderado).

Fundamento: Se encontró un gran ECA doble ciego internacional (55) evaluado con bajo riesgo de sesgo que investigaba el uso de apósitos impregnados de octasulfato de sacarosa en úlceras neuroisquémicas del pie no infectadas que se consideraron difíciles de curar tras un período de prueba de 2 semanas.

Hubo una mejoría significativa en la cicatrización completa de la herida en la semana 20, un tiempo estimado de cicatrización significativamente más rápido y una mayor reducción porcentual del área en comparación con el apósito placebo; y se consideró que estas pruebas eran de certeza alta. Por lo tanto, se concluyó que, en las úlceras neuroisquémicas del pie en las que no ha habido un cambio suficiente en el área de la úlcera con el mejor tratamiento estándar, incluida la descarga adecuada, hay evidencia suficiente para considerar el uso del apósito impregnado con octasulfato de sacarosa. Se encontraron pocos datos sobre daños y se concluyó que el balance de riesgo/ beneficio estaba a favor de la intervención. Se consideró que el uso de recursos era bajo/moderado y somos conscientes de que existen datos de coste-efectividad procedentes de estudios de modelización ya disponibles para diversos sistemas sanitarios occidentales que son favorables (56-59). No se consideró que esta intervención redujera la equidad y se consideró factible y aceptable para los pacientes en todos los entornos sanitarios. Sin embargo, queda por establecer el momento óptimo para iniciar el tratamiento. Además, se reconoce que éste es el único estudio de esta intervención, por lo que, a pesar de la calidad de los datos de este único estudio, se consideró que el nivel de evidencia era moderado y el grado de recomendación se limitó a condicional.

FENITOÍNA TÓPICA

Recomendación 10: No utilizar fenitoína tópica para la curación de heridas en úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo)

Fundamento: A pesar de que existen 12 ECA (60-71) que investigan el uso de fenitoína tópica para la cicatrización de las UPD, con algún beneficio de uso en el tiempo de cicatrización y en la reducción del área de la úlcera, las evidencias para apoyar cualquier beneficio eran de certeza baja, ya que todos tenían un riesgo de sesgo de moderado a alto y la mayoría no eran estudios ciegos. Aunque no es probable que la intervención sea costosa, y es poco probable que la equidad y la viabilidad no se vean afectadas, la certeza de las evidencias es tal que no podemos recomendar esta intervención.

PREPARADOS TÓPICOS A BASE DE PLANTAS O DE MEDICINA TRADICIONAL

Recomendación 11: No utilizar apósitos ni aplicaciones tópicas impregnados con hierbas medicinales con el único fin de curar las heridas en las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (Fuerte; Bajo).



Fundamento: Se encontraron nueve ECA que informaban sobre el uso de preparados tópicos a base de hierbas o de medicina tradicional que cumplían nuestros criterios de inclusión (72-80). De los siete estudios que informaron sobre la cicatrización completa de las heridas (72-77, 79), todos tenían un riesgo moderado o alto de sesgo, y cualquier efecto positivo sobre la cicatrización de las heridas debe interpretarse con cautela. Además, se informó de la reducción del área de la úlcera en seis estudios (72, 74, 75, 77, 79, 80), de los cuales sólo dos (72, 77) encontraron una mejoría aparente en comparación con el grupo control. De nuevo, estos estudios presentaban un alto riesgo de sesgo. No se informaron diferencias en las tasas de amputación (74) o mortalidad (78). Ningún estudio informó sobre la calidad de vida, nuevas infecciones, utilización de recursos o mantenimiento de la función.

En general, se encontraron nueve estudios que evaluaban el impacto de los remedios tradicionales o a base de hierbas, aunque todos se calificaron con un alto riesgo de sesgo. A pesar de que algunos de los estudios informaron efectos positivos sobre la cicatrización de las heridas, incluida la reducción del área de la úlcera, la baja confianza en los resultados y el hecho de que ningún estudio evaluara el mismo producto, significó que el equilibrio de los efectos no podía determinarse como favorable a la intervención o a la comparación. Además, hubo una heterogeneidad significativa en el tipo de úlcera y los pacientes seleccionados, la adherencia al tratamiento estándar no estaba clara en muchos estudios y no se encontraron datos de coste-efectividad. Por lo tanto, en conjunto, dada la escasa calidad de las evidencias, actualmente no recomendamos el uso de ninguno de estos productos con el único fin de promover la cicatrización de heridas difíciles de curar en úlceras del pie relacionadas con la diabetes.

INTERVENCIÓN: OXÍGENO Y OTROS GASES

Pregunta clínica 3: En personas con UPD, ¿es más eficaz el oxígeno hiperbárico, el oxígeno tópico o el uso de otros gases en comparación con el tratamiento estándar para lograr la cicatrización de las heridas?

El oxígeno es un elemento crítico en los procesos clave de cicatrización de heridas, como la angiogénesis, los depósitos de colágeno y la epitelización. La oxigenoterapia hiperbárica consiste en respirar oxígeno al 100% en una atmósfera presurizada de 2ATA o superior (es decir, el doble de la presión atmosférica ejercida a nivel del mar), lo que aumenta la presión parcial de oxígeno en los tejidos hipóxicos o isquémicos. Esto se ha propuesto como mecanismo clave para mejorar la cicatrización de las UPD con isquemia o hipoxia. Directrices anteriores (6) han recomendado condicionalmente el uso de la oxigenoterapia hiperbárica como tratamiento adyuvante sobre la base de varios ECA. Para esta guía, se incluyeron 18 ECA sobre el oxígeno hiperbárico (81-98) sin nuevos estudios publicados en los últimos cuatro años.

El oxígeno tópico es una terapia relativamente nueva, que consiste en la administración de oxígeno tópico sobre el tejido mediante difusión continua o sistemas presurizados que utilizan dispositivos mecánicos. (99). Aunque en 2019 no había pruebas suficientes para recomendar su uso para la curación de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes (6), las evidencias sobre el oxígeno tópico se han ampliado sustancialmente en los últimos cuatro años con varios ECA nuevos (100-103), con un total de diez incluidos en la revisión sistemática para estas directrices (100-109).

Encontramos además un estudio sobre óxido nítrico (110), tres sobre ozonoterapia (111-113), dos sobre plasma frío atmosférico (114, 115) y uno sobre dióxido de carbono (116). Dado que todos estos estudios tenían un alto riesgo de sesgo y/o carecían de efectos demostrables, se agruparon como "otros gases".



Recomendación 12: Considerar el uso de oxígeno hiperbárico como terapia complementaria en UPD neuro-isquémicas o isquémicas cuando el tratamiento estándar por sí solo haya fracasado y cuando existan recursos que permitan esta intervención. (Condicional; Bajo)

Fundamento: De los 18 estudios sobre la evaluación del uso de oxígeno hiperbárico como tratamiento complementario para mejorar la cicatrización de las UPD, sólo tres eran ECA doble ciego (87, 89, 91). Uno de ellos no mostró diferencias en el resultado crítico de la cicatrización de la herida (87), mientras que los otros dos mostraron una mejor cicatrización de la herida (89, 91). En general, las pruebas son contradictorias, pero los estudios con menor riesgo de sesgo sugieren que su uso puede ser beneficioso para mejorar la cicatrización absoluta de las heridas y reducir la superficie de las úlceras. Sin embargo, se carece de pruebas sólidas del beneficio en la prevención de la amputación. Diferentes rangos temporales (entre 30 días y 12 meses), grados de isquemia y definiciones de cicatrización dificultan las comparaciones entre estudios.

En general, las evidencias con bajo riesgo de sesgo que respaldaban el uso de la oxigenoterapia hiperbárica eran limitadas. La mayoría de los estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, aunque hubo un estudio de buena calidad que mostró pruebas de beneficio en los resultados críticos de cicatrización y tiempo hasta la cicatrización. La certeza de las pruebas fue generalmente baja y aunque hubo efectos deseables moderados con beneficio en la mejoría absoluta de la cicatrización de las heridas y la reducción del área de las úlceras, no se encontraron pruebas de reducción de las amputaciones. Las personas con diabetes requieren una evaluación de la idoneidad para la oxigenoterapia hiperbárica; y las personas frágiles y con comorbilidades podrían ser excluidas de esta modalidad de tratamiento debido a los mayores riesgos de eventos adversos. Sin embargo, los efectos indeseables notificados entre las personas consideradas aptas fueron escasos. En general, el grupo consideró que el balance de efectos probablemente favorecerá el uso de oxígeno hiperbárico frente al tratamiento estándar por sí solo. Sin embargo, la oxigenoterapia hiperbárica requiere grandes costes y, aunque varios estudios de mala calidad han demostrado un ahorro de costes con su uso, éstos no tienen en cuenta los costes de construcción de las unidades de oxígeno hiperbárico. No obstante, cuando ya existen unidades de oxígeno hiperbárico establecidas que se utilizan para tratar otras afecciones médicas, puede haber una rentabilidad que justifique el uso de esta intervención si se consiguen los efectos deseables de mejora de la cicatrización de las heridas. Aunque requiere mucho tiempo, el oxígeno hiperbárico se consideró aceptable para la mayoría de los pacientes y médicos. En general, dado que el oxígeno hiperbárico sólo se limita a las personas consideradas aptas, que viven cerca de unidades hiperbáricas establecidas y que pueden comprometerse a semanas de tratamiento intenso, reconocemos que es probable que esta recomendación condicional reduzca la equidad.

Nuestras valoraciones son coherentes con los hallazgos de directrices anteriores y sin nuevas pruebas de buena calidad publicadas en los últimos cuatro años, seguimos recomendando condicionalmente el uso de oxígeno hiperbárico como tratamiento complementario cuando el tratamiento estándar por sí solo ha fracasado, aunque reconocemos que sería necesaria una evaluación para saber qué grupos tendrían más probabilidades de beneficiarse de esta terapia.



OXÍGENO TÓPICO

Recomendación 13: Considerar el uso de oxígeno tópico como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD cuando el tratamiento estándar por sí solo haya fracasado y existan recursos para apoyar esta intervención. (Condicional; Bajo)

Fundamento: Se encontraron tres ECA doble ciego (100, 104, 105) y siete estudios no ciegos (101-103, 106-109) para el uso de oxígeno tópico. De los estudios doble ciego, uno finalizó prematuramente y presentaba características basales desiguales entre el grupo control y el de intervención (100). Dos ensayos doble ciego tenían bajo riesgo de sesgo, pero sólo uno tuvo resultados estadísticamente significativos para la cicatrización completa de la herida a favor del oxígeno tópico a las 12 semanas (104) y el otro no mostró diferencias entre el oxígeno tópico y el tratamiento estándar (105). No hubo beneficios del oxígeno tópico sobre la amputación, probablemente debido a la corta duración del seguimiento en la mayoría de los ensayos. No se encontraron datos sobre el uso de recursos y hubo pocos datos sobre eventos adversos.

Las pruebas que respaldan el uso de oxígeno tópico en las úlceras del pie relacionadas con la diabetes fueron de baja certeza, con efectos deseables generales calificados como moderados con beneficio en el logro de la cicatrización absoluta de la herida y la reducción del área de la úlcera, pero sin pruebas de reducción de la amputación hasta las 12 semanas. Los efectos indeseables fueron escasamente reportados en los estudios disponibles, pero se asumió que eran triviales en base a la opinión de los expertos. En general, el grupo consideró que el balance de efectos favorecería el uso de oxígeno tópico, pero la certeza de las pruebas se calificó como baja en los diferentes dispositivos que administran oxígeno tópico, y en la actualidad es difícil decir qué dispositivos, si es que hay alguno, son superiores. Tampoco hubo datos de costo efectividad o de datos publicados sobre el uso de recursos, pero la opinión de los expertos coincidió en los costes moderados, con un tratamiento que requiere múltiples unidades de dispositivos de administración de oxígeno tópico de un solo uso.

A diferencia del oxígeno hiperbárico, la oxigenoterapia tópica puede administrarse en los domicilios de los pacientes, y es probable que sea factible y aceptable tanto para los pacientes como para los clínicos, pero debido a los costes moderados de los dispositivos principalmente de un solo uso, se consideró que la equidad puede verse reducida. En general, a pesar de que el balance de efectos es favorable a la intervención, sólo se hizo una recomendación condicional para el oxígeno tópico debido a los costes que conlleva y a su efecto sobre la equidad.

OTROS GASES

Recomendación 14: No utilizar otros gases (por ejemplo, plasma atmosférico frío, ozono, óxido nítrico, CO₂) en comparación con el tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD. (Fuerte; Bajo)



Fundamento: Las pruebas que apoyan el uso de otros gases como el óxido nítrico, el ozono, el dióxido de carbono y el plasma atmosférico frío son escasas, y no se ha evaluado ningún estudio con bajo riesgo de sesgo (110-116). En general, tanto los efectos deseables como los indeseables se calificaron de triviales, aunque esto último fue una suposición con falta de datos sobre los acontecimientos adversos notificados en los ensayos. Debido al alto riesgo de sesgo, la certeza de las pruebas se calificó como muy baja, y se consideró poco probable que el balance de efectos favoreciera el uso de otros gases frente al tratamiento estándar. La opinión de los expertos calificó los costes del tratamiento como moderados, de nuevo con falta de datos de coste-efectividad de los ensayos. Por lo tanto, es probable que el uso de otros gases no sea tan rentable en comparación con el tratamiento estándar.

Debido a la limitada disponibilidad e información sobre el uso, almacenamiento y administración de estos gases, es poco probable que estas terapias sean aceptables o factibles para un uso generalizado. Por lo tanto, no podemos recomendar el uso de estas intervenciones para favorecer la cicatrización de las UPD.

INTERVENCIÓN: MODIFICACIÓN FÍSICA DEL LECHO DE LA HERIDA

Pregunta clínica 4: En personas con UPD, ¿es más eficaz para la cicatrización de heridas el uso de intervenciones que alteran físicamente el lecho de la herida en comparación con el tratamiento estándar?

Se encontraron varios estudios relacionados con el uso de "terapias físicas de alteración del lecho de la herida", entre ellas: aplicación de calor, ultrasonidos terapéuticos, compresión, estimulación eléctrica o electromagnética (ES/EM), tratamiento con luz y láser, terapia extracorpórea con ondas de choque (ESWT en sus siglas en inglés), preconditionamiento isquémico, resonancia magnética terapéutica y manipulación del tejido conectivo.

Como había pocos estudios sobre cada una de estas intervenciones individualmente, y los que se identificaron tenían un riesgo de sesgo alto o moderado y/o no mostraban ningún beneficio, se ha tomado este grupo en conjunto para hacer una recomendación.

Recomendación 15: No utilizar ninguna intervención descrita en el campo de las terapias físicas para la cicatrización de heridas en el tratamiento de las UPD. (Fuerte; Baja)

Fundamento: Las pruebas que apoyan el uso de la aplicación de calor para el tratamiento de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes son escasas, ya que sólo dependen de tres ECA pequeños y no cegados (117-119), todos ellos con alto riesgo de sesgo y en uno de los cuales (117) la incidencia de cicatrización en el grupo de comparación parecía ser mucho menor de lo esperado para el tipo de úlceras incluidas. Sólo se encontraron dos estudios de ultrasonidos terapéuticos (120, 121), de los cuales sólo uno era metodológicamente sólido (120), aunque las tasas de cicatrización fueron de nuevo más bajas de lo esperado en el grupo control.

Tres estudios (122-124) evaluaron la compresión en algunos de nuestros resultados de importancia. Los tres tenían un riesgo de sesgo moderado o alto.

Se identificaron seis estudios que investigaron el uso de la estimulación eléctrica o electromagnética en algunos de nuestros resultados de importancia (125-130).



Se encontraron ocho estudios sobre el uso de la fototerapia y la laserterapia (131-138). Sólo tres de ellos (131-133) informaron de la cicatrización completa o del tiempo transcurrido hasta la cicatrización, y los restantes sólo informaron de la reducción del área. Los resultados fueron contradictorios, posiblemente debido a la heterogeneidad de los protocolos de tratamiento.

Se identificaron cuatro estudios sobre el tratamiento extracorpóreo con ondas de choque (139-142). De nuestros resultados de importancia sólo se informó de la cicatrización completa (139-141), el tiempo hasta la cicatrización (139, 141) y el porcentaje de reducción del área de la úlcera (142). Las pruebas disponibles del único estudio (143) de preconditionamiento isquémico identificado no apoyan su uso debido a su alto riesgo de sesgo.

Sólo se identificó un estudio de resonancia magnética terapéutica (144), con riesgo moderado de sesgo, que no mostró diferencias en el resultado entre los dos grupos.

Sólo se encontró un estudio de manipulación del tejido conectivo (145), que sólo informaba del porcentaje de reducción del área, y no se demostró ningún beneficio en el uso de la intervención. El análisis de los estudios sobre las diferentes terapias físicas propuestas para el tratamiento de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes proporcionó pruebas limitadas para sugerir que estas terapias podrían ser beneficiosas para mejorar los resultados en las UPD. Aunque un pequeño número de estudios presentaba un bajo riesgo de sesgo, ninguno de ellos indicó efecto alguno. En general, los efectos deseables de las terapias físicas sobre la cicatrización de las heridas se consideraron pequeños, y en la mayoría de los casos no surgieron diferencias significativas en comparación con el tratamiento estándar. Dado que los estudios se centraban en una serie de intervenciones y que los resultados no eran sólidos, se decidió considerarlos como parte de todo el grupo de "terapias físicas", en lugar de analizarlos por separado. También se observó que rara vez se notificaron efectos indeseables y no se describió ningún acontecimiento adverso grave. Se consideró, por tanto, que el balance de efectos no favorecería ni a la intervención ni a la atención habitual, pero que esto se basaba en pruebas de baja certeza. Además, se consideró que la mayoría de los tratamientos, si no todos, podrían asociarse a costes y recursos adicionales apreciables. Aunque no se encontraron estudios formales de costo-efectividad, se consideró que ésta sería poco probable dado el pequeño tamaño de los efectos observados.

También se observó que algunos tratamientos podrían tener una aceptabilidad y equidad reducidas para los pacientes y, por tanto, ser poco viables. Por estas razones, actualmente no se recomienda el uso de ninguna de las terapias físicas descritas, ni como terapias de primera línea ni como terapias adyuvantes para el tratamiento de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes.

INTERVENCIÓN: SUSTITUTOS DÉRMICOS

Pregunta clínica 5: En personas con UPD, ¿son los sustitutos cutáneos más eficaces para la cicatrización de las heridas en comparación con el mejor tratamiento estándar?



Los sustitutos dérmicos son una agrupación de productos para el cuidado de heridas que incluyen subgrupos de injertos de piel celular, acelular y autóloga. Estos productos se aplican en heridas que no cicatrizan para proporcionar un soporte estructural y/o biológico a la zona. Generalmente se fijan con sutura, tiras adhesivas y/o un apósito secundario. Este grupo heterogéneo de productos se utiliza generalmente para estimular artificialmente la cicatrización de heridas y tratan de imitar la composición y la función de la piel humana.

Se encontraron 28 ECA en la categoría más amplia de sustitutos dérmicos. Este conjunto de investigaciones se ha ampliado enormemente en la última década y ahora contiene un número significativo de personas seleccionadas con UPD, pero presenta un desafío de revisión muy complejo dada la falta de uniformidad de los productos, las tasas significativas de abandonos, el cegamiento inconsistente y el análisis que a menudo fue por protocolo y no por intención de tratar. Una forma útil de categorizar y comparar los sustitutos dérmicos es dividirlos en grupos basados en celulares (aquellos productos que contienen células) y acelulares (aquellos productos que no contienen células). Un ejemplo de sustituto dérmico celular sería un producto que contenga células humanas, como fibroblastos o queratinocitos. Algunos ejemplos de sustitutos dérmicos acelulares serían productos como la matriz dérmica acelular humana y la matriz dérmica de colágeno bovino, en los que se han eliminado las células y se deja en su lugar la estructura o matriz de soporte. Para la revisión sistemática (7), se encontraron 10 ECA (146-155) sobre productos celulares, 13 ECA (150, 156-167) sobre productos acelulares y 5 ECA (168-172) sobre productos de injerto de piel autóloga.

SUSTITUTOS DÉRMICOS CELULARES

Recomendación 16: Se sugiere que no utilizar productos celulares sustitutivos de la piel como terapia complementaria rutinaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en pacientes con UPD. (Condicional; Bajo)

Fundamento: Aunque las pruebas de 10 ECA (146-155) sugieren que los sustitutos celulares de la piel pueden mejorar la cicatrización y reducir el tiempo de cicatrización en pacientes con UPD cuando se administran además del tratamiento estándar, todos los estudios tenían un alto riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento, tenían altas tasas de abandono y análisis por protocolo. Además, no hay pruebas suficientes para establecer qué sustitutos celulares de la piel en particular pueden ser más efectivos. Además, existen pruebas limitadas que indiquen que los sustitutos celulares de la piel se asocian con una reducción de las tasas de amputación. Se informaron efectos indeseables mínimos con su uso, y aunque es probable que el balance general de los efectos favorezca la intervención, es probable que los sustitutos celulares de la piel requieran costes/recursos moderados. A pesar de que la certeza de la evidencia de los recursos es baja, con la falta de datos formales de costo efectividad, los recursos moderados requeridos significaron que el grupo decidió que el coste efectividad no favorecería a los sustitutos celulares de la piel sobre el tratamiento estándar. Esto plantea problemas de equidad y, aunque probablemente aceptable para uso general, la viabilidad es baja debido a la experiencia y los costes necesarios para utilizar estos productos.



SUSTITUTOS DÉRMICOS ACELULARES

Recomendación 17: Se sugiere no utilizar productos acelulares sustitutivos de la piel como terapia complementaria rutinaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en pacientes con UPD. (Condicional; Bajo)

Fundamento: A partir de la revisión de los 13 ECAs (150, 156-167) encontrados sobre sustitutos dérmicos acelulares, se llegó a la conclusión de que estas intervenciones pueden mejorar la incidencia de la cicatrización y reducir el tiempo de cicatrización en pacientes con úlceras del pie relacionadas con la diabetes, cuando se administran como complemento del tratamiento estándar. Sin embargo, todos los estudios se consideraron de alto riesgo de sesgo, ya que la mayoría no tenía cegamiento como parte del protocolo y sólo tres (158, 160, 166) estaban cegados para la evaluación de los resultados. Por lo tanto, cualquier efecto positivo debe considerarse con precaución. Además, faltan pruebas para establecer qué sustitutos dérmicos acelulares en particular son superiores, si es que lo son, y no hubo pruebas suficientes sobre el coste efectividad de esta modalidad. Las pruebas que indican que los sustitutos acelulares de la piel se asocian a una reducción de las tasas de amputación son limitadas, ya que sólo dos estudios informaron sobre este resultado, con resultados contradictorios (156, 159).

Además, la ausencia de estudios negativos puede sugerir cierto grado de sesgo de publicación, y la mayoría de los estudios estaban patrocinados por la industria. Por lo tanto, aunque hay algunas pruebas de que el balance de efectos probablemente favorece la intervención, la certeza de las pruebas es baja. Se encontraron datos limitados sobre la utilización de recursos, que indicaban costes moderados en un único entorno sanitario, pero se acordó que estos productos tienen un coste significativo y que esto suscita preocupación por la equidad y la disponibilidad, aunque se dispone de datos limitados sobre la rentabilidad. Los grupos estuvieron de acuerdo en que los productos serían aceptables para uso general, pero su viabilidad es probablemente baja debido a la experiencia y los costes necesarios.

SUSTITUTOS DE INJERTOS DE PIEL AUTÓLOGOS

Recomendación 18: No utilizar productos sustitutivos de injertos de piel autóloga como terapia coadyuvante para la cicatrización de heridas en pacientes con UPD. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Se identificaron sólo cinco ECA (168-172) con fechas de publicación comprendidas entre 2003 y 2021. Todos tenían un alto riesgo de sesgo y, por lo tanto, los resultados positivos de dos de ellos deben tratarse con precaución. No hay pruebas suficientes para establecer su efectividad o rentabilidad. En general, se consideró que no es probable que el balance de efectos favorezca a los sustitutos cutáneos autólogos sobre el tratamiento estándar. Aunque están respaldados por evidencias limitadas, los recursos necesarios tienen un coste moderado, por lo que la relación coste-efectividad no favorece a los sustitutos cutáneos autólogos frente al tratamiento estándar. Se plantea la cuestión de la equidad y la disponibilidad, junto con el reto adicional de la extracción autóloga del paciente. Aunque aceptable para uso general, la viabilidad es probablemente baja debido a la experiencia y los costes necesarios.



INTERVENCIÓN: PRODUCTOS AUTÓLOGOS

Pregunta clínica 6: En personas con UPD, ¿es el uso de productos celulares autólogos y de otro tipo, incluidos factores de crecimiento y productos derivados de la placenta, más eficaz para la cicatrización de heridas en comparación con el tratamiento estándar?

Una posible opción de tratamiento para las úlceras que no cicatrizan es el uso de intervenciones que promuevan la liberación de citoquinas y factores de crecimiento implicados en la reparación tisular, la angiogénesis y la inflamación, o que liberen directamente estos factores al lecho de la úlcera.

Así pues, en unos pocos ensayos se ha investigado el uso de células autólogas, incluidas plaquetas autólogas, células que son fundamentales para la coordinación de la cicatrización normal de las heridas. La mayoría de las células, incluidas las células madre derivadas de adipocitos y los fibroblastos, requieren métodos relativamente invasivos para extraer las células pertinentes de las zonas donantes. Aunque sólo se requiere la venopunción, la dificultad del volumen de sangre necesario para producir suficientes plaquetas ha obstaculizado su uso más amplio, aunque el uso del parche de fibrina y plaquetas leucocitarias ha superado en gran medida este problema.

También se han ensayado factores de crecimiento individuales aplicados directamente sobre la herida, incluidos los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (aunque éste es sólo uno de los muchos tipos de citoquinas liberadas por las plaquetas), aunque los investigadores han observado que los factores de crecimiento individuales por sí solos pueden no ser suficientes para garantizar que se potencie toda la cascada de citoquinas de cicatrización de la herida.

Las membranas de placenta humana contienen una combinación de factores de crecimiento, matriz extracelular rica en colágeno y células, incluidas células madre mesenquimales, fibroblastos neonatales y células epiteliales, que proporcionan mecanismos para la cicatrización coordinada de heridas. Se han desarrollado varios productos derivados de distintos componentes de la placenta y el cordón umbilical. Los preparados criopreservados contienen células vivas y factores de crecimiento, mientras que los productos deshidratados, más fáciles de almacenar y manipular, contienen factores de crecimiento pero no células vivas.

Dividimos este grupo de intervenciones en células autólogas, factores de crecimiento humanos/recombinantes y productos derivados de la placenta humana.

De las células autólogas, hubo varios estudios que utilizaron plaquetas en diversas formulaciones, pero con la excepción del parche autólogo de leucocitos, fibrina y plaquetas, las pruebas para apoyar el uso de cualquier otra formulación de plaquetas u otras células autólogas, como se detalla en nuestra revisión sistemática (7), fueron limitadas. Por este motivo, hemos considerado esta intervención por separado, pero hemos agrupado las plaquetas, ya que las evidencias para apoyar cualquier formulación particular de esta intervención eran menos seguras.

Del mismo modo, hemos considerado otras células autólogas, factores de crecimiento y productos derivados de la placenta como grupos separados de intervenciones.



PLAQUETAS AUTÓLOGAS - CON EXCEPCIÓN DEL PARCHE AUTÓLOGO DE LEUCOCITOS Y PLAQUETAS

Recomendación 19: Con la excepción del parche autólogo de leucocitos, plaquetas y fibrina, se sugiere no utilizar la terapia con plaquetas autólogas (incluidas las plaquetas derivadas de bancos de sangre) como terapia adjunta al tratamiento estándar. (Condicional; Bajo)

Fundamento: Se incluyeron 15 ECA (173-187) sobre el uso de productos de plaquetas para el tratamiento de las UPD. La mayoría de los estudios investigaron el uso de gel de plaquetas, con el problema inherente de requerir cantidades moderadas de sangre venosa autóloga para generar el producto.

De los estudios que analizaron la cicatrización completa de las heridas, todos presentaban riesgo de sesgo, y sólo uno de un gel de plaquetas estaba cegado al resultado (174); sin embargo, el resultado positivo de este estudio fue de certeza baja, ya que sólo se realizó un análisis por protocolo. El problema de los volúmenes de sangre autóloga se superó en un estudio que utilizó un banco de sangre de plaquetas (179), pero el aparente resultado superior de curación se vio empañado por la evaluación no cegada de los resultados y se consideró de alto riesgo de sesgo. Varios de estos estudios también evaluaron el porcentaje de reducción del área de la herida, así como la cicatrización absoluta de la herida, pero todos tenían un alto riesgo de sesgo o no informaron de una diferencia entre los grupos. Sólo un estudio informó de un beneficio aparente en términos de amputación, pero las pruebas eran de baja certeza (176). El único estudio que informó sobre el uso de recursos (182) se vio limitado por incluir únicamente a pacientes hospitalizados. Los diferentes plazos para los resultados elegidos dificultaron la comparación de las distintas intervenciones.

Aunque se incluyeron 15 ECA, los estudios tenían un alto riesgo de sesgo en general, y sólo uno era ciego a los resultados y otro estaba cegado a los pacientes pero no a los resultados. Los estudios con menor riesgo de sesgo mostraron la menor mejoría en los resultados de curación, lo que pone en duda la magnitud del efecto observado en la mayoría de los estudios. Sobre esta base, evaluamos el tamaño del efecto positivo potencial como pequeño, aunque la certeza de esto fue muy baja. Pocos estudios publicaron efectos adversos, pero la opinión de los expertos sugirió que los efectos indeseables serían pequeños. En general, se consideró que sería difícil tener la certeza que en la práctica clínica se observaría un efecto positivo en la cicatrización por encima de lo que cabría esperar con un buen nivel de cuidados.

Se consideró que los costes de estas intervenciones eran moderadamente elevados, aunque no se encontraron análisis formales de coste efectividad. Así pues, se consideró que el uso de estas intervenciones disminuiría la equidad, dados los costes que conllevan y la necesidad de tomar muestras venosas para los productos de gel plaquetario autólogo, por lo que su viabilidad se vería reducida en algunos países de renta baja. Sin embargo, su uso podría ser factible y aceptable para los pacientes si existieran recursos en los sistemas sanitarios.

En general, sopesando la falta de certeza en torno a la eficacia de estas intervenciones, el uso de recursos y la posible falta de viabilidad en la mayoría de los sistemas de atención sanitaria, consideramos que no podíamos recomendar estas intervenciones como terapia complementaria a un buen tratamiento estándar.



PARCHE DE LEUCOCITOS, FIBRINA Y PLAQUETAS

Recomendación 20: Considerar el uso de parches autólogos de leucocitos, plaquetas y fibrina para las UPD como terapia complementaria al tratamiento estándar, cuando la mejor atención estándar por sí sola haya sido ineficaz, y cuando existan los recursos y la experiencia para la venopunción regular requerida. (Condicional; Moderado)

Fundamento: Se identificó un ECA multicéntrico de alta calidad con enmascaramiento de resultados (188) con bajo riesgo de sesgo que mostró mejoras significativas en la cicatrización, el tiempo de cicatrización y la reducción del área de la herida a las 20 y 26 semanas después del tratamiento semanal con la intervención en pacientes con úlceras de difícil cicatrización, cuando se utilizó además del mejor tratamiento estándar. Los participantes en el grupo de intervención tuvieron visitas semanales al laboratorio para producir el parche. No se observaron diferencias en los resultados de nuevas infecciones, amputaciones mayores o menores o mortalidad. Aunque se necesitaron entre 18 y 36 ml de sangre venosa semanalmente para crear el parche en la cabecera del paciente, no se observó un aumento de la incidencia de nuevas anemias y no se notificaron otros efectos indeseables adicionales. Por estas razones, se consideró que había un balance favorable de efectos a favor de la intervención, pero los resultados de un único estudio sugirieron que la certeza de esto era moderada en el mejor de los casos. No se encontraron datos formales publicados sobre la relación coste efectividad, aunque se reconoció que la venopunción semanal supondría costes y que en algunos sistemas sanitarios podría no disponerse fácilmente de la experiencia necesaria para ello. De confirmarse, esto podría tener un impacto negativo sobre la equidad y la viabilidad en algunos sistemas sanitarios. Sin embargo, cuando existe tal recurso, se consideró que el uso de esta intervención sería aceptable para los pacientes. Por lo tanto, concluimos que el uso de leucocitos autólogos, plaquetas y parches de fibrina podría recomendarse condicionalmente para las úlceras de difícil cicatrización, además del mejor tratamiento estándar, cuando el mejor tratamiento estándar, incluida la descarga (cuando proceda), no haya cicatrizado la úlcera. No obstante, reconocemos que esto puede no ser factible cuando no se dispone de experiencia y recursos para la venopunción periódica.

OTRAS TERAPIAS CELULARES

Este grupo de intervenciones incluía otras terapias celulares para la promoción de la cicatrización de las UPD, como los adipocitos (189-193), los fibroblastos (194), los queratinocitos (195, 196), las células madre derivadas de la médula ósea (197), las células estromales mesenquimales de médula ósea alogénicas (allohBM MSC) y los derivados de células estromales mesenquimales de médula ósea alogénicas cultivadas (cultured allohBM MSCs) (198).

Recomendación 21: Se sugiere no utilizar otra terapia celular como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD. (Condicional; Bajo)

Fundamento: En total, se identificaron 10 estudios. Estos incluyeron estudios que investigaron adipocitos autólogos (189-193), fibroblastos (194), queratinocitos (195, 196), células madre derivadas de la médula ósea (197), alogénicas células estromales mesenquimales de la médula ósea (allohBM MSC) y células mesenquimales alogénicas de la médula ósea derivados de células estromales (MSC allohBM cultivadas) (198).



De los estudios de adipocitos o de células madre de adipocitos que informaron una curación completa, sólo dos resultaron estar cegados. Hubo heterogeneidad en los resultados y algunos estudios no mostraron mejoría en curación, y aquellos que informaron un beneficio positivo tenían un alto riesgo de sesgo. De manera similar se evaluó que los estudios individuales de fibroblastos o queratinocitos autólogos tenían alto riesgo de sesgo y ninguno estaba cegado. El estudio único sobre el uso de células madre autólogas de médula ósea en el lecho de la herida en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores estaba cegado, pero hubo una alta pérdida de seguimiento con solo un análisis por protocolo presentado. Un segundo estudio de células estromales mesenquimales alogénicas de la médula ósea (allohBM MSC) y los derivados alogénicos de células estromales mesenquimales de la médula ósea (MSC allohBM cultivadas) tenían un alto riesgo de sesgo y, en consecuencia, no se pudieron sacar conclusiones claras.

Sólo un estudio con riesgo moderado de sesgo (197) informó sobre amputaciones mayores a las 12 semanas y no observó diferencia entre los grupos. Sólo uno describió la utilización de recursos (192), pero este no fue un análisis económico de la salud completo y se consideró que el ensayo tenía alto riesgo de sesgo.

En general, la evidencia que respalda una mejor cicatrización de heridas, una reducción del área de la herida o el tiempo de cicatrización mediante el uso de queratinocitos, fibroblastos y adipocitos, ya sea como injerto de grasa o después de lipoaspirados y las células derivadas de la médula ósea es actualmente deficiente, ya que la mayoría de los estudios arrojan un riesgo de sesgo de moderado a alto.

La evidencia disponible, tal como se describe, sugirió efectos beneficiosos moderados sobre la cicatrización, aunque el nivel de confianza en esto era bajo. Algunos estudios publicaron efectos adversos o efectos adversos graves, pero la opinión de los expertos sugería que podrían presentarse efectos indeseables. El único estudio que publicó calidad de la vida sugería que había poca mejora. En general, se consideró que el equilibrio de los efectos puede favorecer la intervención, pero ésta se basó en estudios limitados con alto riesgo de sesgo. Se pensaba que el uso de recursos involucrados en estas intervenciones era alto, ya que requerían acceso a cultivos celulares y la capacidad de recolectar las células de los pacientes. Por lo tanto, esto disminuiría la equidad y la viabilidad, sobre todo en sistemas de salud de países con pocos recursos.

En general, al sopesar la falta de certeza sobre la efectividad de estas intervenciones y los costos y la posible falta de viabilidad en algunos sistemas de atención médica, sentimos que no podíamos recomendar estas intervenciones como terapia complementaria a un buen nivel de atención.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Dentro de esta categoría incluimos: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor estimulante de granulocitos (GCSF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y estudios de factores de crecimiento combinados.

Recomendación 22: Se sugiere no utilizar la terapia con factores de crecimiento como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD. (Condicional; Bajo)



Fundamento: Se identificaron siete estudios (199-205) que investigaron el uso de PDGF. Solo dos de los estudios fueron doble ciego (200), de los cuales solo uno se consideró de bajo riesgo de sesgo y este, al igual que uno de los otros estudios grandes (202), no mostró diferencias en la cicatrización entre los dos grupos. Un ensayo grande anterior sí mostró una diferencia en la cicatrización y el tiempo de cicatrización (204), pero tenía un riesgo moderado de sesgo, lo que reduce la confianza en el resultado. Los otros estudios que informaron de un resultado positivo para aquellos tratados con la intervención se consideraron de alto riesgo de sesgo, por lo que cualquier resultado positivo debe interpretarse con precaución.

Ninguno de los estudios informó sobre los resultados de ausencia de recidivas, amputación, utilización de recursos, mantenimiento de la función o mortalidad, y, por lo tanto, la evidencia para respaldar el uso de PDGF fue débil, y la mayoría de los estudios se evaluaron como de alto riesgo de sesgo. Se identificaron tres estudios que investigaron el uso de GCSF (206-208). Ninguno de los estudios mostró beneficios en términos de cicatrización de heridas, amputación u cualquier otro de los resultados importantes, sin embargo, los estudios identificados se centraron principalmente en el tratamiento de infecciones.

Identificamos cuatro estudios que investigaron el uso de EGF (209-212) que informaron sobre la cicatrización de UPD a las 6 y 12 semanas. Con la excepción de un estudio (210), que investigó la aplicación de aerosol tópico de EGFR, todos tenían un alto riesgo de sesgo. El único estudio de bajo riesgo de sesgo informó una mejora en la cicatrización a las 12 semanas, aunque el tamaño del efecto fue solo moderado.

Dos estudios que investigaron FGF (213, 214) también informaron sobre la cicatrización en ECA doble ciego. El tamaño pequeño de un estudio y el alto riesgo de sesgo en el otro significa que los resultados positivos informados deben tratarse con precaución.

Un solo estudio (215) investigó una combinación de factores de crecimiento (EGF y FGF), pero se consideró que tenía un alto riesgo de sesgo. Además, no mostró ninguna diferencia en el tiempo de cicatrización entre los cuatro grupos.

No hay estudios de ningún factor de crecimiento que informen sobre los resultados de ausencias de recidivas, amputación, calidad de vida, nuevas infecciones, utilización de recursos o mortalidad. Pocos estudios de cualquiera de los factores de crecimiento publicaron efectos adversos, pero la opinión de expertos sugirió que estos serían pequeños. En general, se consideró que el balance de efectos no favorecía la intervención para el PDGF o GCSF y posiblemente favorecía el EGF, aunque esto se basaba en evidencia de muy baja certeza. Se pensó que el uso de recursos era moderado para todos los factores de crecimiento, aunque no se encontraron datos formales de rentabilidad. Por lo tanto, aunque factible, la equidad probablemente se vería reducida, especialmente en países de ingresos más bajos donde el uso de recursos puede ser limitado.

En general, se consideró que la falta de certeza sobre la efectividad de estas intervenciones así como los costes y la posible falta de viabilidad en algunos sistemas sanitarios, hacían que no se pudieran recomendar estas intervenciones como terapia complementaria a una buen nivel de atención.



PRODUCTOS DERIVADOS DE LA PLACENTA

Recomendación 23: Considerar el uso de productos derivados de la placenta como terapia adyuvante al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas en personas con UPD, cuando el tratamiento estándar por sí solo ha fracasado. (Condicional; Bajo).

Fundamento: Identificamos diez estudios sobre productos derivados de la placenta (153, 203, 216-223). De estos, uno describió el uso de injertos deshidratados de amnios/corion (221), siete utilizaron la membrana amniótica humana deshidratada (dHAM) (153, 203, 216, 218, 219, 222, 223), uno el uso de la membrana placentaria criopreservada (217), y uno el uso del cordón umbilical humano deshidratado (220).

Todos los estudios describieron la cicatrización absoluta de las heridas en momentos comprendidos entre las 4 y las 20 semanas; sin embargo, solo tres estudios fueron evaluados como de bajo riesgo de sesgo (219, 220, 223), y solo uno (223), un pequeño estudio piloto de viabilidad, fue doble ciego. Todos sugirieron una mejoría en la cicatrización y el tiempo de cicatrización. Informes de reducción del área en porcentaje en cinco estudios (203, 216, 217, 221, 223) sugirieron mejoras a favor de la intervención, aunque dos de estos estudios tenían un alto riesgo de sesgo, por lo que los resultados positivos deben interpretarse con precaución. En un estudio se informó que las nuevas infecciones eran similares (219), aunque ningún estudio informó algún efecto sobre la amputación.

Dos artículos informaron sobre el coste de la intervención por úlcera cicatrizada (219, 220). En ninguno de los casos hubo evaluación del coste de las intervenciones de control; sin embargo, el coste promedio por úlcera cicatrizada fue de más de 2.000 dólares para la membrana amniótica humana deshidratada (dHAM) y más de 3.000 dólares para el producto de cordón umbilical deshidratado. Los datos de rentabilidad solo se publicaron en un análisis post hoc de un estudio que, por lo demás, se consideró de alto riesgo de sesgo (224).

No hubo estudios que informaran sobre la calidad de vida o el mantenimiento de la función. Aunque la mayoría de los estudios se consideraron de alto riesgo de sesgo y ninguno de los estudios definitivos fue ciego para el paciente o el cuidador, aquellos de bajo riesgo de sesgo sugieren que el uso de productos derivados de la placenta (y especialmente de la membrana amniótica) se asocia con una mejor cicatrización absoluta en tiempos de hasta 20 semanas y un menor tiempo para la cicatrización. No encontramos evidencia que sugiera una influencia sobre las nuevas infecciones, y la naturaleza a corto plazo de la mayoría de los estudios y la falta de inclusión de pacientes con EAP significa que no tenemos evidencia de mejora en la incidencia de amputación. No se encontraron datos formales de costo-efectividad, pero los datos sobre el uso de recursos sugieren que las intervenciones pueden ser menos costosas para algunos proveedores en comparación con otros sustitutos de piel.

En general, el grupo consideró que el balance de efectos estaba a favor de la intervención, aunque la certeza de la evidencia era baja. Aunque no se contaba con datos formales de rentabilidad y se observó que el uso de recursos era menor que el de sustitutos de piel en un estudio, se reconoció que su uso conllevaría costes moderados. Por lo tanto, se consideró que la equidad podría reducirse en algunos sistemas sanitarios, especialmente en los de los países con ingresos más bajos.



Sin embargo, cuando existían recursos, se consideró que, aparte de los productos criopreservados que requerirían tiempo de almacenamiento y descongelación, la aceptabilidad y la viabilidad no se verían reducidas en la mayoría de los entornos.

INTERVENCIÓN: INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Pregunta clínica 7: En personas con úlceras en los pies relacionadas con la diabetes, ¿es el uso de intervenciones farmacológicas más efectivo para la cicatrización de heridas en comparación con el mejor tratamiento estándar?

Esta intervención consiste en la administración sistémica de agentes naturales o farmacológicos prescritos a la persona con úlceras en los pies relacionadas con la diabetes en un intento de mejorar los resultados de cicatrización de las heridas. Estos agentes pueden consistir en productos “de venta libre” (por ejemplo, vitaminas y minerales) o aquellos recetados exclusivamente por médicos, incluidas las hierbas medicinales tradicionales chinas. Se incluyeron 18 artículos completos que describen ensayos aleatorios de intervenciones farmacológicas que promueven la cicatrización de heridas.

AGENTES QUE PROMUEVEN LA PERFUSIÓN Y LA ANGIOGÉNESIS

Recomendación 24: No utilizar agentes farmacológicos que promuevan la perfusión y angiogénesis para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas con respecto a los cuidados estándar. (Fuerte; Bajo).

Fundamento: Encontramos nueve estudios (225-233) de agentes que promueven la perfusión y angiogénesis. Los estudios que compararon el uso de pentoxifilina (225), resveratrol (226), eritropoyetina (EPO) a dosis baja (227), inyección subcutánea de dalteparina (228), insulina más sulodexida frente a insulina más placebo (229), una fórmula de medicina tradicional china de dos hierbas (232) y un extracto de hierbas nativas intravenoso, semelil (230), contenían un número insuficiente de pacientes para estar seguros de los resultados, y solo este último realizó un análisis por intención de tratar. Por lo tanto, cualquier mejora aparente en la cicatrización debe ser interpretada con precaución. Un estudio (231) que investigó las inyecciones de un derivado del ADN, polideoxirribonucleótido, aunque se sometió a doble ciego, se consideró que tenía un riesgo moderado de sesgo. Un segundo estudio sobre polideoxirribonucleótido fue demasiado pequeño para mostrar alguna diferencia entre los dos grupos (233). En general, la evidencia sugiere que ciertas intervenciones farmacológicas que promueven la perfusión y angiogénesis pueden mejorar la cicatrización de las heridas, pero la calidad de la evidencia es baja y los hallazgos deben interpretarse con precaución. De los estudios identificados, ninguno aportó datos de rentabilidad.

En general, los estudios mostraron solo pequeños efectos beneficiosos sobre la cicatrización de heridas, con efectos indeseables insignificantes, aunque el nivel de evidencia era muy bajo. Por lo tanto, en general, se consideró que el balance de efectos sugería poca diferencia entre la intervención o el control. También es probable que la intervención tenga una implicación de recursos de costos moderados, pero debido a la falta de datos publicados había poca certeza sobre los recursos necesarios. Debido a los recursos adicionales necesarios para proporcionar agentes que promuevan la perfusión y angiogénesis, la equidad probablemente se vea reducida, especialmente en regiones de bajos ingresos, aunque la intervención probablemente sea aceptable y factible para los pacientes. Debido a la evidencia limitada, no podemos recomendar agentes farmacológicos que promuevan la perfusión y angiogénesis sobre el tratamiento estándar.



AGENTES QUE COMPLEMENTAN LAS VITAMINAS Y LOS OLIGOELEMENTOS

Recomendación 25: No utilice agentes farmacológicos que complementen vitaminas y oligoelementos para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas sobre el tratamiento estándar. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Identificamos cuatro estudios que utilizaban suplementos sistémicos de vitaminas y oligoelementos (234-237), todos con riesgo moderado o alto de sesgo. Las intervenciones investigadas fueron dosis diarias de vitaminas E y C (con adhesivo autólogo de fibrina y plasma rico en plaquetas) (237), dosis orales semanales de vitamina D (234), un probiótico diario (235) y ácidos grasos omega-3 orales (236). Aunque los dos últimos estudios fueron doble ciego, la medida de resultado de las reducciones absolutas en la longitud y el ancho de la úlcera y la falta de detalles sobre las características iniciales de la úlcera y la descarga, hacen que los resultados positivos informados deban tratarse con precaución. No encontramos estudios de estas intervenciones que informaran sobre resultados de cicatrización completa, tiempo de cicatrización, cicatrización sostenida, amputación, calidad de vida, mantenimiento de la función y capacidad para realizar actividades de la vida diaria, nuevas infecciones, utilización de recursos y mortalidad. La evidencia disponible sugiere que ciertas intervenciones farmacológicas, como la suplementación con probióticos o ácidos grasos omega-3, pueden promover la reducción del área de la úlcera sin una diferencia general en la cicatrización completa; sin embargo, la calidad de la evidencia es baja y los hallazgos deben interpretarse con precaución.

Los estudios tenían un riesgo moderado o alto de sesgo sin datos de rentabilidad. Los estudios mostraron pequeños efectos deseables en cuanto a los resultados de cicatrización de las heridas, con efectos indeseables insignificantes, pero se consideró que la certeza de la evidencia era baja. Por lo tanto, en general, se consideró que el equilibrio de efectos no favorecería ni a la intervención ni al control. Es probable que la intervención tenga una implicación de recursos de costos moderados; sin embargo, la certeza de esto fue baja ya que no se encontró una evaluación formal. A partir de los datos limitados, no está claro si los costes incurridos se compensarían con los pequeños efectos deseables. Debido a los recursos adicionales necesarios para proporcionar los suplementos de vitaminas y oligoelementos, es probable que la equidad se vea reducida, especialmente en regiones de bajos ingresos; sin embargo, la intervención probablemente sea aceptable para los pacientes y factible. Debido a la evidencia limitada, no podemos recomendar agentes que suplementen vitaminas y oligoelementos sobre el tratamiento estándar.

AGENTES QUE ESTIMULAN LA PRODUCCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS O LA SUPLEMENTACIÓN CON PROTEÍNAS

Recomendación 26: No utilice agentes farmacológicos que estimulen la producción de glóbulos rojos o suplementos de proteínas para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas con respecto al tratamiento estándar. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Identificamos un estudio de un agente que estimula la producción de glóbulos rojos o la suplementación de proteínas que cumplía con nuestros criterios de inclusión predefinidos (238). Este estudio se consideró de riesgo moderado de sesgo. No hubo diferencias en los resultados de la cicatrización de las heridas cuando se consideró a todo el grupo, aunque hubo pequeños efectos deseables en la cicatrización de las heridas limitados a aquellos con bajos niveles de albúmina, con



efectos indeseables insignificantes. En general, se consideró que el equilibrio de efectos no favorecía ni a la intervención ni al control. Es probable que la intervención tenga una implicación de recursos con costos moderados con una certeza baja de evidencia de los recursos requeridos. A partir de los datos limitados, no está claro si los costos incurridos se compensarían con los pequeños efectos deseables en aquellos con niveles bajos de albúmina.

Debido a los recursos adicionales necesarios para proporcionar la suplementación de proteínas, es probable que la equidad se vea reducida; sin embargo, la intervención probablemente sea aceptable y factible para los pacientes. Debido a la evidencia limitada, no podemos recomendar agentes que estimulen la producción de glóbulos rojos o la suplementación de proteínas sobre el tratamiento estándar.

Recomendación 27: No utilice otros agentes farmacológicos para mejorar los resultados de la cicatrización de heridas en lugar del tratamiento estándar. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Identificamos cuatro estudios sobre otros agentes farmacológicos (239-242), todos con riesgo moderado o alto de sesgo. Un estudio (240) sugirió que el tiempo de cicatrización era menor con el uso de fluconazol en heridas con infecciones fúngicas invasivas. Sin embargo, la certeza de estos resultados se consideró muy baja. El otro estudio sobre una preparación a base de hierbas chinas (239) no mostró ninguna diferencia en los resultados de la cicatrización de heridas en comparación con el tratamiento estándar. Un estudio diseñado para estimular la liberación de células madre de la médula ósea, que aunque con bajo riesgo de sesgo, no tenía el poder estadístico para mostrar una diferencia en la cicatrización (242). El último estudio no mostró diferencias en la reducción del área de la úlcera con el uso de suplementos de nanopartículas de curcumina en comparación con el placebo (241).

En general, no se pensó que el equilibrio de efectos favoreciera ni a las intervenciones ni al control. Es probable que las intervenciones tengan una implicación de recursos con costos moderados con bajo nivel de evidencia y poca certeza sobre los recursos requeridos. A partir de los datos limitados, no está claro si los costes incurridos se compensan con los pequeños efectos deseables. Debido a los recursos adicionales necesarios para proporcionar otros agentes farmacológicos, la equidad probablemente se reduzca; sin embargo, las intervenciones probablemente son aceptables para los pacientes y factibles. Debido a la evidencia limitada, no podemos recomendar otros agentes farmacológicos sobre el tratamiento estándar.

INTERVENCIÓN: TERAPIA DE PRESIÓN NEGATIVA PARA HERIDAS (TPN)

Pregunta clínica 8: En personas con UPD, ¿el uso de la terapia de presión negativa es más efectivo para la cicatrización de heridas en comparación con el tratamiento estándar?

La Terapia de Presión Negativa (TPN) implica la aplicación controlada de presión subatmosférica a una herida mediante un apósito sellado conectado a una bomba de vacío. La presión subatmosférica puede aplicarse de manera continua o intermitente. El mecanismo de acción de la TPN se ha descrito como la macro y microdeformación del tejido de la herida, el drenaje de los fluidos inflamatorios extracelulares y la estabilización del entorno de la herida (243).

Recomendación 28: Considere el uso de la TPN como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de heridas postquirúrgicas en pie diabético. (Condicional; Bajo)



Recomendación 28a: No utilice la TPN como terapia complementaria al tratamiento estándar para la cicatrización de UPD que no sean de origen quirúrgico. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Se identificaron 19 estudios que cumplieron con nuestros criterios de inclusión (50, 152, 244-260). Se consideró que todos los estudios tenían un riesgo de sesgo de moderado a alto. De todos los estudios, solo tres (244, 250, 256) se llevaron a cabo en heridas no quirúrgicas, dos de los cuales se realizaron en una población mixta que comprendía heridas postquirúrgicas y no quirúrgicas (244, 256). El único estudio realizado únicamente en heridas no quirúrgicas tenía un alto riesgo de sesgo y solo informó análisis de protocolo, por lo que los beneficios positivos informados deben tratarse con precaución (250). El primer estudio en una población mixta (256), aunque con riesgo de sesgo, tuvo resultados cegados, pero no informó ninguna diferencia en la cicatrización o el tiempo de cicatrización entre los dos grupos. Este último fue un estudio sin cegamiento con alto riesgo de sesgo (244). Por lo tanto, cualquier evidencia que respalde el uso de la TPN en heridas no quirúrgicas es de baja certeza.

Los estudios restantes investigaron el uso de la TPN solo en heridas postoperatorias. Dos estudios considerados de riesgo moderado de sesgo informaron beneficios positivos después de una amputación parcial del pie (257) y efectos beneficiosos en términos de cicatrización (255), aunque estos resultados no se cegaron. Otro estudio con riesgo moderado de sesgo no informó ninguna diferencia en la cicatrización después de una incisión y drenaje de los tejidos blandos (258). La amputación se informó como resultado en nueve estudios (244, 246, 247, 249, 254-258). Aquellos con el menor riesgo de sesgo no detectaron diferencias en la amputación; sin embargo, los estudios tuvieron una duración relativamente corta. Solo un estudio con alto riesgo de sesgo (244) observó alguna mejora en la calidad de vida, aunque esto debe tratarse con precaución. Se informaron nuevas infecciones en 5 estudios sin diferencia entre los grupos, aunque todos tenían un riesgo moderado o alto de sesgo (244, 245, 255, 257, 258).

Tres estudios documentaron la utilización de recursos como resultado (259, 261, 262). Los dos primeros fueron análisis post hoc de estudios informados anteriormente (255, 257) y uno solo informó sobre el uso de recursos (259). Los tres informaron un menor uso de recursos o una mejor costo-efectividad que el comparador, aunque se consideró que el nivel de evidencia era bajo debido a un análisis a posteriori. No identificamos estudios que documentaran la muerte/mortalidad como resultado. Por lo tanto, la TPN puede reducir el tiempo de cicatrización de las heridas postquirúrgicas cuando se proporciona además el cuidado atención estándar. Para úlceras crónicas, no hay evidencia suficiente para determinar si la TPN reduce el tiempo de cicatrización cuando se proporciona además del cuidado estándar.

Por lo tanto, en general, el uso de la TPN obtuvo un bajo nivel de evidencia. Hubo efectos deseables moderados que indicaban que la TPN puede reducir el tiempo de cicatrización en las heridas postquirúrgicas, pero no en las heridas crónicas, cuando se proporciona además del cuidado estándar. Nuestras conclusiones son consistentes con los hallazgos de guías anteriores, ya que no se ha publicado nueva evidencia de buena calidad en los últimos cuatro años. En regiones donde la TPN es una modalidad ampliamente disponible y asequible, los efectos indeseables se consideran



pequeños y, por lo tanto, es probable que se favorezca el uso de la TPN como complemento de un tratamiento de alto nivel. La TPN puede requerir costos de moderados a altos, y en áreas donde la TPN está ampliamente disponible, puede haber una relación costo-efectividad que justifique su uso. Sin embargo, este nivel de evidencia es bajo. En general, la TPN se consideró aceptable para la mayoría de los pacientes y clínicos. Reconocemos que esta recomendación puede reducir la equidad al considerar el acceso limitado y la carga financiera de iniciar la TPN en regiones donde esta modalidad aún no está ampliamente disponible.

PROGRAMAS DE EDUCACIÓN Y ESTILO DE VIDA

Pregunta clínica 9: En personas con UPD, ¿los programas de educación y estilo de vida son más efectivos para la cicatrización de heridas en comparación con el estándar de atención?

Recomendación 29: No recomendamos programas específicos de apoyo educativo y de estilo de vida por encima del tratamiento estándar de atención para mejorar la curación de las UPD. (Fuerte; Bajo)

Fundamento: Encontramos un ECA de programas de apoyo educativo y de estilo de vida que cumplía con nuestros criterios de inclusión predefinidos, pero se consideró que tenía un alto riesgo de sesgo (263). La evidencia de este único estudio mostró efectos deseables pequeños en cuanto a la reducción del área de la herida. Por lo tanto, la certeza de la evidencia es baja. El programa de apoyo educativo y de estilo de vida habría incurrido en gastos moderados, pero hubo muy poca evidencia sobre los recursos necesarios. A partir de los datos limitados, no está claro si los costes incurridos se compensan con los pequeños efectos deseables. Debido a los recursos adicionales necesarios para implementar el programa educativo y de estilo de vida, la equidad probablemente se reduzca a pesar de que el programa probablemente sea aceptable para los pacientes y factible de implementar. Debido a la ausencia de evidencia, no se pueden recomendar programas específicos de apoyo educativo y de estilo de vida por encima de los estándares de atención actuales, que deben incluir asesoramiento continuo sobre la salud de los pies. Se necesitan más evidencias de alta calidad sobre el impacto de los programas educativos y de estilo de vida.

OTRAS CONSIDERACIONES

Este documento representa la actualización de nuestras recomendaciones de 2019 sobre intervenciones diseñadas para apoyar la curación de las UPD (6). Sin embargo, no nos limitamos a actualizar la revisión sistemática realizada en 2019, sino que hemos revisado por completo la literatura publicada, ya que nuestras preguntas clínicas y resultados han cambiado después de consultar con expertos externos y pacientes. Además, solo hemos considerado ensayos controlados aleatorizados (ECA) para su inclusión en nuestra revisión sistemática actual (7). Por lo tanto, algunas intervenciones respaldadas anteriormente no se han recomendado en esta guía, especialmente cuando los estudios más recientes no han mostrado los resultados positivos observados en estudios anteriores controlados no aleatorizados. Además, hemos utilizado la metodología GRADE al completo (8) para el análisis de la evidencia y el desarrollo de las recomendaciones, lo que ha llevado a un cambio en el nivel de evidencia para varias intervenciones.



El grupo decidió no realizar ningún metaanálisis, ya que para la mayoría de los grupos de intervenciones se consideró que la heterogeneidad de las características de los pacientes, el seguimiento y los entornos clínicos sería alta. Sin embargo, cuando se encontraron metaanálisis de alta calidad, se tuvieron en cuenta en nuestras discusiones.

Con este proceso hemos desarrollado 29 recomendaciones basadas en nuestra revisión sistemática (7). La revisión sistemática describió una serie de intervenciones diferentes que el grupo clínico de expertos dividió en nueve grupos generales de intervenciones diferentes, como se describió anteriormente. Dada la variación en el número de artículos recuperados para algunas intervenciones y la falta de nuevos datos en otras, hemos reagrupado algunas de las categorías de intervenciones en comparación con nuestra última guía. En particular, el desbridamiento quirúrgico de la herida se ha agrupado con otras intervenciones de desbridamiento, los sustitutos de piel y los productos derivados de la placenta se agruparon juntos, aunque con recomendaciones separadas, y examinamos por primera vez las intervenciones educativas y conductuales que informaron de algunos de nuestros resultados de importancia.

Es importante señalar que desde la última revisión, ha habido un aumento significativo en la actividad de investigación en este campo, con más de 400 artículos recuperados que describen ECA de nuestras intervenciones seleccionadas en comparación con solo 284 estudios controlados (pero no necesariamente aleatorizados) de nuestra revisión sistemática anterior (264). Sin embargo, a pesar del número de ECA publicados, muchos presentan un alto riesgo de sesgo y, para muchas intervenciones de cicatrización de heridas utilizadas comúnmente hay una falta total de ECA con bajo riesgo de sesgo que orienten a los profesionales de la salud en cuanto a la relevancia de su uso. Además, sigue siendo cierto que muchos de los estudios incluyeron tipos de úlceras que deberían curarse solo con un buen nivel de atención (1) y que un este nivel de atención no se describió bien o no se implementó adecuadamente en muchos casos. También es cierto que en muchos sistemas de atención sanitaria, las personas con diabetes y úlceras en los pies son cada vez más frágiles y pueden presentar múltiples comorbilidades (265), un grupo de pacientes que a menudo se excluye de los ensayos clínicos, y, por lo tanto, para quienes sigue habiendo aún más incertidumbre sobre las opciones de tratamiento. Debido a las limitaciones en la evidencia disponible, solo se pudo recomendar condicionalmente el uso de seis intervenciones o tipos de intervención. En algunos casos, no se pudo tomar una decisión sobre una intervención específica dentro de un grupo de intervenciones, ya sea porque no se disponía de datos comparativos, porque las cohortes de pacientes diferían, o porque teníamos poca información sobre el uso de recursos para la mayoría de las intervenciones. De hecho, nos decepcionó ver tan pocos estudios que analizaran dentro de los ensayos el uso de recursos de las intervenciones, y gran parte de la información se basara en modelos post hoc. También fue decepcionante que la mayoría de los ensayos se realizaran fuera de países o regiones donde los recursos de atención médica son limitados, y como tal, fue difícil para el grupo llegar a conclusiones sobre la viabilidad y equidad de muchas intervenciones. Por lo tanto, su aplicabilidad fuera de estos entornos, en particular, donde existen limitaciones de recursos humanos y financieros, y donde el clima, la humedad y otros problemas ambientales pueden afectar la cicatrización de las úlceras, sigue siendo desconocida.



AGENDA DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Al redactar esta guía basada en nuestra revisión sistemática, nos alentó ver que el número de ensayos controlados aleatorizados había aumentado desde nuestra última revisión de este grupo de intervenciones. Sin embargo, la calidad de los ensayos sigue siendo deficiente, la mayoría presenta un riesgo moderado o alto de sesgo, los resultados están mal descritos, falta de cegamiento o incluso cualquier intento de cegar a los evaluadores de resultados, y frecuentemente, con tamaños de muestra que no estaban predefinidos o que eran demasiado pequeños para generar confianza en resultados positivos. Hemos pedido en repetidas ocasiones a los investigadores y editores de revistas que conozcan los estándares de la IWGDF/EWMA (5) para la presentación de informes de ensayos de este tipo (5), y no dudamos en repetir aquí este consejo.

Del mismo modo, muchos de los estudios informados incluyeron úlceras que, según auditorías internacionales y nacionales, deberían haberse curado si se hubiera instituido el mejor estándar de atención temprana, como se describe en las directrices prácticas de la IWGDF (1). El hecho de que pocos estudios describan adecuadamente el mejor estándar de atención, incluida la descarga pertinente, significa que podemos tener escasa confianza en la capacidad de algunas intervenciones para proporcionar mejoras en los resultados no sólo efectivas sino también rentables.

La información sobre efectos indeseables (como eventos adversos, calidad de vida y costos), equidad, aceptabilidad y viabilidad es fundamental en la toma de decisiones clínicas para cualquier intervención. Utilizando la metodología GRADE en estas guías de 2023 (8), hemos prestado más atención a estos resultados que en versiones anteriores de estas guías. Sin embargo, pocos estudios informaron estos resultados. Como se mencionó anteriormente, instamos a los futuros investigadores a garantizar de que se informen todos los resultados, ya sean positivos o negativos.

Los costos y, en particular, la costo-efectividad también han recibido poca atención en muchos estudios. Si bien se acepta que la rentabilidad en particular varía entre sistemas y proveedores de atención de salud, el hecho de que rara vez se informen los costos es decepcionante, sobre todo dadas las presiones económicas en los sistemas de atención de salud en todo el mundo.

La inconsistencia en los plazos para medir los resultados críticos también limitó la capacidad de realizar comparaciones significativas entre los estudios. Un número significativo de estudios informaron períodos de seguimiento muy cortos, mientras que otros informaron resultados en períodos de tiempo de hasta 12 meses. El consenso sobre un plazo mínimo o recomendado para la recopilación de resultados en los estudios de cicatrización de heridas o incluso en otros estudios de intervención sobre úlceras del pie relacionadas con la diabetes reducirá la heterogeneidad entre los estudios y podría conducir a metaanálisis de mejor calidad en el futuro.

Finalmente, somos conscientes de que la cicatrización de las heridas es una cascada de procesos fisiológicos y que las intervenciones en la cicatrización de heridas pueden no ser apropiadas en todas las fases del ciclo de cicatrización. Por lo tanto, puede ser necesario adoptar enfoques más innovadores para el diseño de ensayos clínicos con el fin de garantizar que un protocolo de cicatrización de heridas sea relevante para todas las etapas del proceso y que los resultados relevantes para esto se desarrollen, acuerden y midan de manera objetiva.



AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Dr. Hugo Ye y al Dr. Oleg Udovichenko por su ayuda en la traducción de documentos del mandarín y el ruso al inglés, respectivamente. También agradecemos a los siguientes bibliotecarios (Jeanette Bunting y Melissa De Klerk) por su ayuda en la recuperación de artículos de texto completo para el grupo de trabajo.

Los siguientes expertos externos aportaron información sobre cuestiones clínicas y resultados críticos, así como comentarios de revisión por pares sobre el borrador del manuscrito de la guía: Paul Wraight, Glynis Beaton, Teresa Que, Tomislav Novinscak, Ioan Veresiu, Xu Jun, Nikki Frescos, Luin Tongson, Robert Frykberg, Mohamed ElMakki Ahmed, Harikrishna Nair, Mariam Botros, Nikolaos Papanas, Hermelinda Pedrosa e Irina Gurieva.

Además, agradecemos a las representantes de los pacientes Sheila Burston y Penny Rackham por sus aportes en las preguntas clínicas y resultados críticos.

POLÍTICA DE CONFLICTO DE INTERESES DEL GRUPO DE TRABAJO DE LAS DIRECTRICES

La IWGDF está comprometida a desarrollar directrices de práctica clínica confiables a través de la transparencia y la divulgación completa por parte de quienes participan en el proceso de desarrollo de las guías. Con el fin de evitar conflicto de intereses (CI) importante, a los miembros de la guía no se les permitió desempeñar funciones como funcionarios, miembros de la junta, fideicomisarios, propietarios o empleados de una empresa relacionada directa o indirectamente con el tema de esta guía. En cada reunión del grupo de trabajo, se pidió a los miembros que informaran por escrito sobre cualquier nuevo conflicto de intereses, y cualquier conflicto se declaró en un formulario escrito de CI. Estos CI incluían ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, compañías farmacéuticas u otras empresas que fabrican productos relacionados con el campo. Además, las relaciones con la industria debían revelarse en cada ocasión, e incluían: la propiedad de acciones/opciones o bonos de una empresa; cualquier consultoría, membresía en un comité asesor científico o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes, etc. Estos ingresos podrían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera una relación.

Además, se solicitó a los miembros del grupo de trabajo que declararan los CI y se abstuvieran del proceso de evaluación de riesgo de sesgo o del proceso de votación para intervenciones particulares si tenían una relación profesional con alguno de los coautores de un artículo en particular.

La producción de las Directrices IWGDF 2023 contó con el apoyo de subvenciones sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación relacionada con las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con las directrices con los miembros del grupo de trabajo durante la redacción de las directrices, y no han visto ninguna directriz o documento relacionado con las directrices antes de su publicación.

Todas las declaraciones completas de conflictos de intereses de todos los autores se pueden consultar en www.iwgdfguidelines.org.



CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

El grupo de trabajo fue presidido por FG (en representación del IWGDF). PC actuó como secretario científico. Todos los miembros de la guía participaron en el resumen de la evidencia disponible en las revisiones sistemáticas de apoyo, las cuales se publican por separado (7), y en la redacción de esta guía. A cada miembro se le asignaron secciones individuales de la guía, y todos los autores revisaron y discutieron en las reuniones de grupo la evidencia obtenida, la evidencia para la toma de decisiones según GRADE y cada recomendación (más detalles disponibles en la sección de Métodos). Todos los autores revisaron y estuvieron de acuerdo con el documento final antes de la revisión externa y posterior envío para su aprobación. La lista de autores y sus contribuciones a la guía se enumeran al final de este documento. Todos los miembros del grupo de trabajo realizaron la capacitación de GRADE de Nivel I y tanto FG como PC también realizaron la capacitación de Metodología de la Guía de Nivel 2 (Universidad McMaster).



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (2) Rice JB, Desai U, Cummings AK, Bimbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care.* 2014;37(3):651-8.
- (3) Greenidge AR, Quimby KR, Rose AMC, Speede A, Hambleton IR, Anderson SG, et al. Direct healthcare services cost of non-healing diabetic foot wounds in an African origin population in Barbados. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2022;39(6):e14773.
- (4) Jeffcoate W, Kerr M. The costs of foot disease in diabetes in resource poor countries. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2022;39(9):e14900.
- (5) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2016;4(9):781-8.
- (6) Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2020;36 Suppl 1:e3283.
- (7) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (8) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *Bmj.* 2016;353:i2089.
- (9) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.
- (10) Bus SA, Van Netten JJ, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Schaper NC. Standards for the development and methodology of the 2019 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3267.
- (11) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3268.
- (12) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes – IWGDF 2023 update. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (13) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev.* 2023.
- (14) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (15) Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed).* 2019;366:l4898.
- (16) Jimenez JC, Agnew PS, Mayer P, Clements JR, Caporusso JM, Lange DL, et al. Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds-a Compendium of Clinical Research and Practice.* 2017;29(5):133-9.
- (17) Motley TA, Caporusso JM, Lange DL, Eichelkraut RA, Cargill DI, Dickerson JE. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Advances in wound care.* 2018;7(10):339-48.
- (18) Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Dickerson JE, Waycaster C, Slade HB, et al. Clinical and Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase: Results of a Randomized Controlled Study. *Clinical therapeutics.* 2013;35(11):1805-20.



- (19) Galperin RC, Lange DL, Ramsay SJ, Shi L, Weedon KA, Hudson NM, et al. Anti-inflammatory Effects of Clostridial Collagenase Results from In Vitro and Clinical Studies. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2015;105(6):509-19.
- (20) Lantis LJ, Gordon I. Clostridial Collagenase for the Management of Diabetic Foot Ulcers: Results of Four Randomized Controlled Trials. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2017;29(10):297-305.
- (21) Lazaro-Martinez JL, Alvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernandez D, Garcia-alvarez Y, Sanz-Corbalan I, Garcia-Morales E. Cellular proliferation, dermal repair, and microbiological effectiveness of ultrasound-assisted wound debridement (UAW) versus standard wound treatment in complicated diabetic foot ulcers (DFU): An open-label randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):1-13.
- (22) Amini S, Shojaeefard A, Annabestani Z, Hammami MR, Shaiganmehr Z, Larijani B, et al. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Osteomyelitis. *Wounds-a Compendium of Clinical Research and Practice*. 2013;25(7):193-8.
- (23) Michailidis L, Bergin SM, Haines TP, Williams CM. Healing rates in diabetes-related foot ulcers using low frequency ultrasonic debridement versus non-surgical sharp debridement: a randomised controlled trial. *BMC research notes*. 2018;11(1):732.
- (24) Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(5):412-7.
- (25) Nube VL, White JM, Brewer K, Veldhoen D, Meler C, Frank G, et al. A Randomized Trial Comparing Weekly With Every Second Week Sharp Debridement in People With Diabetes-Related Foot Ulcers Shows Similar Healing Outcomes: potential Benefit to Resource Utilization. *Diabetes care*. 2021.
- (26) Nube VL, Alison JA, Twigg SM. Frequency of sharp wound debridement in the management of diabetes-related foot ulcers: exploring current practice. *Journal of foot and ankle research*. 2021;14(1):52.
- (27) Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(3):280-8.
- (28) Tsang KK, Kwong E-Y, To T-S, Chung J-Y, Wong T-S. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2017;2017(no pagination).
- (29) Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2013;21(2):216-25.
- (30) Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ricci A, Dugall M, Pellegrini L, et al. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. *Panminerva medica*. 2010;52(2 Suppl 1):37-42.
- (31) Gwak HC, Han SH, Lee J, Park S, Sung KS, Kim HJ, et al. Efficacy of a povidone-iodine foam dressing (Betafoam) on diabetic foot ulcer. *International wound journal*. 2020;17(1):91-9.
- (32) Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(54):1-86, iii-iv.
- (33) Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Acta dermato-venereologica*. 1996;76(3):231-5.
- (34) Bal A, Jain SK, Jagannath, Mohapatra KC, Rao S, Deshpande N, et al. Efficacy and Safety of Topical Solution of Diperoxochloric Acid for Neuropathic Diabetic Foot Ulcer: Results from a Phase 3, Multicentre, Randomized, Active-controlled, Parallel-group Study. *The international journal of lower extremity wounds*. 2022;15347346221076625.
- (35) Varga M, Sixta B, Bem R, Matia I, Jirkovska A, Adamec M. Application of gentamicin-collagen sponge shortened wound healing time after minor amputations in diabetic patients - A prospective, randomised trial. *Archives of Medical Science*. 2014;10(2):283-7.



- (36) Uckay I, Kressmann B, Di Tommaso S, Portela M, Alwan H, Vuagnat H, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Medicine*. 2018;6(no pagination).
- (37) Yahia EA, El-Sharkawey AE, Bayoumi MM. Quantitative evaluation of diabetic foot wound healing using hydrogel composite nanosilver (agnps) - based dressing vs. traditional dressing: A prospective randomized control study. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021;15(6):2043-7.
- (38) Iacopi E, Abbruzzese L, Goretti C, Riitano N, Piaggese A. The Use of a Novel Super-Oxidized Solution on Top of Standard Treatment in the Home Care Management of Postsurgical Lesions of the Diabetic Foot Reduces Reinfections and Shortens Healing Time. *The international journal of lower extremity wounds*. 2018;17(4):268-74.
- (39) Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPS*. 2015;25(10):721-5.
- (40) Siavash M, Shokri S, Haghighi S, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *International wound journal*. 2015;12(2):137-42.
- (41) Yakoot M, Abdelatif M, Helmy S. Efficacy of a new local limb salvage treatment for limb-threatening diabetic foot wounds - a randomized controlled study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019;12:1659-65.
- (42) Afkhamizadeh M, Aboutorabi R, Ravari H, Fathi Najafi M, Ataei Azimi S, Javadian Langaroodi A, et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Natural product research*. 2018;32(17):2096-9.
- (43) Mujica V, Orrego R, Fuentealba R, Leiva E, Zúñiga-Hernández J. Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca. *Journal of diabetes research*. 2019;2019:2507578.
- (44) Djavid GE, Tabaie SM, Tajali SB, Totouchi M, Farhoud A, Fateh M, et al. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomised control trial. *Journal of wound care*. 2020;29(Sup3):S13-s8.
- (45) Blume P, Driver VR, Tallis AJ, Kirsner RS, Kroeker R, Payne WG, et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2011;19(3):302-8.
- (46) Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, Giurini JM, Habershaw GM, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Advances in wound care : the journal for prevention and healing*. 1998;11(3):114-9.
- (47) Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(7):822-7.
- (48) Park KH, Kwon JB, Park JH, Shin JC, Han SH, Lee JW. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;156:107861.
- (49) Stupin VA, Silina EV, Gorskiy VA, Gorjunov SV, Zhidkih SY, Komarov AN, et al. [Efficacy and safety of collagen biomaterial local application in complex treatment of the diabetic foot syndrome (final results of the multicenter randomised study)]. *Khirurgiia*. 2018(6):91-100.
- (50) Zaitseva EL, Tokmakova AY, Shestakova MV, Galstyan GR, Doronina LP. [The Study of Influence of Different Methods of Local Treatment on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2016;71(6):466-71.
- (51) Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, Coliche V, Erlher S, Ha Van G, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes & metabolism*. 2002;28(3):223-9.
- (52) Tiwari S. Study to Assess the Efficacy of Collagen Dressing in Diabetic Foot Ulcer Patients. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2022;9(3):10929-35.
- (53) Chitrabalam TG, Christopher PJ, Sundaraj J, Paladugu R, Selvamuthukumaran S. Comparison of Efficacy of Alginate Filler Dressings with Conventional Saline Dressings for Cavity Wounds in Diabetic Foot Ulcer- A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2020;14(11):PC1-PC4.



- (54) Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R. Expression of matrix-metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2011;119(5):286-90.
- (55) Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(3):186-96.
- (56) Maunoury F, Oury A, Fortin S, Thomassin L, Bohbot S, Explorer S. Cost-effectiveness of TLC-NOSF dressings versus neutral dressings for the treatment of diabetic foot ulcers in France. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245652.
- (57) National Institute for Health and Care Excellence. *UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers. Medical technologies guidance [MTG42]* Published: 31 January 2019. www.nice.org.uk/guidance/mtg42. Accessed 28/02/2023.
- (58) Wen J, Jin X, Al Sayah F, Johnson JA, Paulden M, Ohinmaa A. Economic Evaluation of Sucrose Octasulfate Dressing for Treatment of Diabetic Foot Ulcers in Patients with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2022;46(2):126-33.
- (59) Lobmann R, Augustin M, Lawall H, Tigges W, Potempa C, Thiem H, et al. Cost-effectiveness of TLC-sucrose octasulfate versus control dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of wound care*. 2019;28(12):808-16.
- (60) Ahmed A, Ahmed MI. A comparison of efficacy of topical use of phenytoin and vaseline gauze dressing with vaseline gauze dressing alone in healing of diabetic foot ulcers. *J Postgrad Med Inst*. 2014;28(3):297-302.
- (61) Hajong R, Naku N, Hajong D, Anand M, Singh KL, Majumdar N. Effect of topical phenytoin on wound healing. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(9):161-4.
- (62) Jayalal JA, Kumar SJ, Thambithurai DD, Kadar JMA. Efficiency of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcer: a randomized control trial. *International Journal of Scientific Study*. 2015;3(3):84-9.
- (63) Kalyani R, Rajachidambaram K. Effect of local insulin vs topical phenytoin in diabetic foot ulcer. *Neuroquantology*. 2022;20(17):1870-2.
- (64) Motawea A, El-Gawad H, El-Gawad AH, Borg T, Motawea M, Tharshoby M. The impact of topical phenytoin loaded nanostructured lipid carriers in diabetic foot ulceration. *The Foot*. 2019.
- (65) Nagaraj J, Subbiah V. The efficacy of local insulin vs topical phenytoin or normal saline in diabetic foot ulcer management: a prospective comparative study. *Cureus*. 2022;14(10).
- (66) Prasad S, Prakash A, Patel S, Lunawat A, Mahore D. A comparative analysis of the efficacy of topical phenytoin with conventional wound dressing in healing of diabetic foot ulcers. *International Surgery Journal*. 2017;4(4):1389-93.
- (67) Soundarapandian R, Srikanth R, Udhayasankar V. Role of topical phenytoin in diabetic foot ulcer care - a randomized control trial. *J Evolution Med Dent Sci*. 2017;6(4):264-8.
- (68) Sudhir S, Ganashree MH, Naik D, Dilip DK. To compare the efficacy of topical phenytoin over conventional wound care (5% povidone-iodine) in diabetic ulcer. *International Journal of Surgery Science*. 2020;4(1):122-8.
- (69) Pai MR, Sitaraman N, Kotian MS. Topical phenytoin in diabetic ulcers: a double blind controlled trial. *Indian journal of medical sciences*. 2001;55(11):593-9.
- (70) Patil V, Patil R, Kariholu PL, Patil LS, Shahapur P. Topical phenytoin application in grade i and ii diabetic foot ulcers: A prospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(10):2238-40.
- (71) Shaw J, Hughes CM, Lagan KM, Stevenson MR, Irwin CR, Bell PM. The effect of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(10):1154-7.
- (72) Fallah Huseini H, Yaghoobi M, Fallahi F, Boroumand F, Ezzati MH, Tabatabaei SM, et al. Topical Administration of Teucrium polium on Diabetic Foot Ulcers Accelerates Healing: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Study. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021.
- (73) Li FL, Deng H, Wang HW, Xu R, Chen J, Wang YF, et al. Effects of external application of chinese medicine on diabetic ulcers and the expressions of beta-catenin, c-myc and K6. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2011;17(4):261-6.



- (74) Li S, Zhao J, Liu J, Xiang F, Lu D, Liu B, et al. Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcers: a preliminary report. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;133(2):543-50.
- (75) Tonaco LAB, Gomes FL, Velasquez-Melendez G, Lopes MTP, Salas CE. The Proteolytic Fraction from Latex of *Vasconcellea cundinamaricensis* (PIG10) Enhances Wound Healing of Diabetic Foot Ulcers: A Double-Blind Randomized Pilot Study. *Advances in therapy*. 2018;35(4):494-502.
- (76) Jacobs AM, Tomczak R. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers. *Advances in skin & wound care*. 2008;21(10):461-5.
- (77) Aybar JNA, Mayor SO, Olea L, Garcia JJ, Nisoria S, Kolling Y, et al. Topical Administration of *Lactiplantibacillus plantarum* Accelerates the Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers through Modifications of Infection, Angiogenesis, Macrophage Phenotype and Neutrophil Response. *Microorganisms*. 2022;10(3):14.
- (78) Viswanathan V, Kesavan R, Kavitha KV, Kumpatla S. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. *The Indian journal of medical research*. 2011;134(2):168-73.
- (79) Chokpaisam J, Chusri S, Voravuthikunchai SP. Clinical randomized trial of topical *Quercus infectoria* ethanolic extract for the treatment of chronic diabetic ulcers. *Journal of herbal medicine*. 2019.
- (80) Verdu-Soriano J, de Cristino-Espinar M, Luna-Morales S, Dios-Guerra C, Caballero-Villarraso J, Moreno-Moreno P, et al. Superiority of a Novel Multifunctional Amorphous Hydrogel Containing *Olea europaea* Leaf Extract (EHO-85) for the Treatment of Skin Ulcers: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):19.
- (81) Chen CY, Wu RW, Hsu MC, Hsieh CJ, Chou MC. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2017;44(6):536-45.
- (82) Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2008;47(6):515-9.
- (83) Nik Hisamuddin NAR, Wan Mohd Zahiruddin WNI, Mohd Yazid B, Rahmah S. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *The Medical journal of Malaysia*. 2019;74(5):418-24.
- (84) Semadi NI. The role of VEGF and TNF-alpha on epithelialization of diabetic foot ulcers after hyperbaric oxygen therapy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(19):3177-83.
- (85) Salama SE, Eldeeb AE, Elbarbary AH, Abdelghany SE. Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy Enhances Healing of Nonischemic Diabetic Foot Ulcers Compared With Standard Wound Care Alone. *The international journal of lower extremity wounds*. 2019;18(1):75-80.
- (86) Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes care*. 2003;26(8):2378-82.
- (87) Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes care*. 2016;39(3):392-9.
- (88) Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, Reekers JA, Van Dortmont LMC, Oomen A, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: Results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes care*. 2018;41(1):112-9.
- (89) Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(5):998-1003.
- (90) Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabetic medicine*. 2011;28(2):186-90.
- (91) Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2003;25(6):513-8.



- (92) Li G, Hopkins RB, Levine MAH, Jin X, Bowen JM, Thabane L, et al. Relationship between hyperbaric oxygen therapy and quality of life in participants with chronic diabetic foot ulcers: data from a randomized controlled trial. *Acta diabetologica*. 2017;54(9):823-31.
- (93) Li N, Meng XE, Guo DZ, Fan DF, Pan SY. Wound healing process and related laboratory indexes in patients with type 2 diabetes mellitus after hyperbaric oxygen intervention. *Biomedical Research (India)*. 2017;28(20):8838-43.
- (94) Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy/wound management*. 2013;59(3):18-24.
- (95) Dhamodharan U, Karan A, Sireesh D, Vaishnavi A, Somasundar A, Rajesh K, et al. Tissue-specific role of Nrf2 in the treatment of diabetic foot ulcers during hyperbaric oxygen therapy. *Free radical biology & medicine*. 2019;138:53-62.
- (96) Perren S, Gatt A, Papanas N, Formosa C. Hyperbaric oxygen therapy in ischaemic foot ulcers in type 2 diabetes: A clinical trial. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2018;12(1):80-5.
- (97) Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *Journal of postgraduate medicine*. 1992;38(3):112-4, 1.
- (98) Faglia E, Favale F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes care*. 1996;19(12):1338-43.
- (99) Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*. 2021;57(9):917.
- (100) Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, Brantley JN, Téot L, Wild T, et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes care*. 2020;43(3):616-24.
- (101) Serena TE, Bullock NM, Cole W, Lantis J, Li L, Moore S, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *Journal of wound care*. 2021;30(Sup5):S7-s14.
- (102) Wang S, Pan LF, Gao L, Qin XY, Wang JN. Randomized research on the mechanism of local oxygen therapy promoting wound healing of diabetic foot based on RNA-seq technology. *Annals of palliative medicine*. 2021;10(2):973-83.
- (103) He S, Liang C, Yi C, Wu M. Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes research and clinical practice*. 2021;174:108743.
- (104) Niederauer MQ, Michalek JE, Liu Q, Papas KK, Lavery LA, Armstrong DG. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *Journal of wound care*. 2018;27(Sup9):S30-s45.
- (105) Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J, French M. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy/wound management*. 2017;63(4):12-28.
- (106) Yu J, Lu S, McLaren AM, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2016;24(6):1066-72.
- (107) Anirudh V, Kamath DY, Ghosh S, Bhuvana KB, Sharma S, Maruthy K, et al. Topical Controlled Warm Oxygen Therapy Delivered Through a Novel Device (KADAM (TM)) to Treat Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled, Open, Pilot Trial. *Indian Journal of Surgery*.
- (108) Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes care*. 1988;11(2):111-5.
- (109) Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014:273475.



- (110) Edmonds ME, Bodansky HJ, Boulton AJM, Chadwick PJ, Dang CN, D'Costa R, et al. Multicenter, randomized controlled, observer-blinded study of a nitric oxide generating treatment in foot ulcers of patients with diabetes-ProNOxI study. *Wound repair and regeneration*. 2018;26(2):228-37.
- (111) Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011;13(12):1255-60.
- (112) Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019;13(1):822-5.
- (113) Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European journal of pharmacology*. 2005;523(1-3):151-61.
- (114) Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, Larjani B, Ghoranneviss M, Mohajeri Tehrani M, et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Scientific reports*. 2020;10(1):10440.
- (115) Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(7):e2010411.
- (116) Macura M, Ban Frangez H, Cankar K, Finžgar M, Frangez I. The effect of transcutaneous application of gaseous CO₂ on diabetic chronic wound healing-A double-blind randomized clinical trial. *International wound journal*. 2020;17(6):1607-14.
- (117) Alvarez O, Patel M, Rogers R, Booker J. Effect of non-contact normothermic wound therapy on the healing of diabetic neuropathic foot ulcers. *Journal of tissue viability*. 2006;16(1):8-11.
- (118) McCulloch J, Knight CA. Noncontact normothermic wound therapy and offloading in the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy/wound management*. 2002;48(3):38-44.
- (119) Petrofsky JS, Lawson D, Berk L, Suh H. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times per week. *Journal of diabetes*. 2010;2(1):41-6.
- (120) Rastogi A, Bhansali A, Ramachandran S. Efficacy and Safety of Low-Frequency, Noncontact Airborne Ultrasound Therapy (Glybetac) For Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Sham-Control Study. *The international journal of lower extremity wounds*. 2019;18(1):81-8.
- (121) Ennis WJ, Foremann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy/wound management*. 2005;51(8):24-39.
- (122) Armstrong DG, Nguyen HC. Oedema reduction by mechanical compression improved the healing of foot infection in patients with diabetes mellitus. *Evidence-Based Medicine*. 2001;6(4):122.
- (123) Mars M, Desai Y, Gregory MA. Compressed air massage hastens healing of the diabetic foot. *Diabetes technology & therapeutics*. 2008;10(1):39-45.
- (124) Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation research and development*. 2007;44(5):631-6.
- (125) Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(6):721-5.
- (126) Baker LL, Chambers R, DeMuth SK, Villar F. Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers. *Diabetes care*. 1997;20(3):405-12.
- (127) Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M, Mohajeri-Tehrani MR, Ahmadi M, Gohardani RF. Angiogenic effects of low-intensity cathodal direct current on ischemic diabetic foot ulcers: A randomized controlled trial. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;127:147-55.
- (128) Mohajeri-Tehrani MR, Nasiripoor F, Torkaman G, Hedayati M, Annabestani Z, Asadi MR. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers. *Journal of rehabilitation research and development*. 2014;51(5):815-24.
- (129) Zulbaran-Rojas A, Park C, El-Refaei N, Lepow B, Najafi B. Home-Based Electrical Stimulation to Accelerate Wound Healing-A Double-Blinded Randomized Control Trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2021.



- (130) Kwan R-C, Wong WC, Yip SL, Chan KL, Zheng YP, Cheing G-Y. Pulsed electromagnetic field therapy promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *Advances in skin & wound care*. 2015;28(5):212-9.
- (131) Haze A, Gavish L, Elishoov O, Shorka D, Tsohar T, Gellman YN, et al. Treatment of diabetic foot ulcers in a frail population with severe co-morbidities using at-home photobiomodulation laser therapy: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Lasers in Medical Science*. 2021.
- (132) Kaviani A, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, et al. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. *Photomedicine and laser surgery*. 2011;29(2):109-14.
- (133) Landau Z, Migdal M, Lipovsky A, Lubart R. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers: a placebo-controlled double-blind study. *Photomedicine and laser surgery*. 2011;29(6):399-404.
- (134) Wadee AN, Aref MHF, Nassar AA, Aboughaleb IH, Fahmy SM. The influence of low- intensity laser irradiation versus hyperbaric oxygen therapy on transcutaneous oxygen tension in chronic diabetic foot ulcers: a controlled randomized trial. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2021;20(2):1489-97.
- (135) Srilestari A, Nareswari I, Simadibrata C, Tarigan TJE. Effectiveness of combined laser-puncture and conventional wound care to accelerate diabetic foot ulcer healing. *Medical Journal of Indonesia*. 2017;26(1):26-34.
- (136) Mathur RK, Sahu K, Saraf S, Patheja P, Khan F, Gupta PK. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Lasers in medical science*. 2017;32(2):275-82.
- (137) Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S. Efficacy of Low Level Laser Therapy on Wound Healing in Patients with Chronic Diabetic Foot Ulcers-A Randomised Control Trial. *Indian Journal of Surgery*. 2012;74(5):359-63.
- (138) de Alencar Fonseca Santos J, Campelo MBD, de Oliveira RA, Nicolau RA, Rezende VEA, Arisawa E. Effects of Low-Power Light Therapy on the Tissue Repair Process of Chronic Wounds in Diabetic Feet. *Photomedicine and laser surgery*. 2018;36(6):298-304.
- (139) Moretti B, Notamicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC musculoskeletal disorders*. 2009;10:54.
- (140) Snyder R, Galiano R, Mayer P, Rogers LC, Alvarez O. Diabetic foot ulcer treatment with focused shockwave therapy: two multicentre, prospective, controlled, double-blinded, randomised phase III clinical trials. *Journal of wound care*. 2018;27(12):822-36.
- (141) Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK, Al-Askar AB. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(3):548-54.
- (142) Jeppesen SM, Yderstraede KB, Rasmussen BS, Hanna M, Lund L. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised trial. *Journal of wound care*. 2016;25(11):641-9.
- (143) Shaked G, Czeiger D, Abu Arar A, Katz T, Harman-Boehm I, Sebbag G. Intermittent cycles of remote ischemic preconditioning augment diabetic foot ulcer healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(2):191-6.
- (144) Piaggese A, Sambataro M, Nicoletti C, Goretti C, Lacopi E, Coppelli A. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *Journal of wound care*. 2016;25(12):704-11.
- (145) Joseph LH, Paungmali A, Dixon J, Holey L, Naicker AS, Htwe O. Therapeutic effects of connective tissue manipulation on wound healing and bacterial colonization count among patients with diabetic foot ulcer. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2016;20(3):650-6.
- (146) Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *The international journal of lower extremity wounds*. 2009;8(1):11-8.
- (147) Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes care*. 1996;19(4):350-4.
- (148) Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2002;41(5):291-9.



- (149) Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: Results of a prospective randomized trial. *Diabetes care*. 2003;26(6):1701-5.
- (150) Tchanque-Fossuo CN, Dahle SE, Lev-Tov H, West KIM, Li CS, Rocke DM, et al. Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: Interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019;13(8):1430-7.
- (151) 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;24(2):290-5.
- (152) Binienko MA, Kotslova AA, Davydenko VV, Vlasov TD. APPLICATION OF GRAFTSKIN TO ACCELERATE HEALING OF ULCERS IN DIABETIC FOOT SYNDROME. *Vestnik khirurgii imeni I I Grekova*. 2016;175(5):63-8.
- (153) Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. *International wound journal*. 2015;12(6):724-32.
- (154) Lipkin S, Chaikof E, Isseroff Z, Silverstein P. Effectiveness of bilayered cellular matrix in healing of neuropathic diabetic foot ulcers: results of a multicenter pilot trial. *Wounds: a compendium of clinical research & practice*. 2003;15(7):230-6.
- (155) Gould LJ, Orgill DP, Armstrong DG, Galiano RD, Glat PM, Zelen CM, et al. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *Int Wound J*. 2022;19(4):811-25.
- (156) Campitiello F, Mancone M, Della Corte A, Guerniero R, Canonico S. To evaluate the efficacy of an acellular Flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Updates in surgery*. 2017;69(4):523-9.
- (157) Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, Dutra TG, Dove CR, Kotsis SV, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2015;23(6):891-900.
- (158) Zelen CM, Orgill DP, Serena TE, Galiano RE, Carter MJ, DiDomenico LA, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. *International wound journal*. 2018;15(5):731-9.
- (159) Lantis JC, Snyder R, Reyzelman AM, Van Gils CC, Sigal F, Vayser D, et al. Fetal bovine acellular dermal matrix for the closure of diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *Journal of wound care*. 2021;30(Sup7):S18-s27.
- (160) Lullove EJ, Liden B, Winters C, McEneaney P, Raphael A, Lantis JC. A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Omega-3-Rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2021;33(7):169-77.
- (161) Cetinkalp S, Gokce EH, Simsir I, Tuncay Tanriverdi S, Dogan F, Biray Avci C, et al. Comparative Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Collagen Laminin-Based Dermal Matrix Combined With Resveratrol Microparticles (Dermalix) and Standard Wound Care for Diabetic Foot Ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021;20(3):217-26.
- (162) Cazzell S, Vayser D, Pham H, Walters J, Reyzelman A, Samsell B, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2017;25(3):483-97.
- (163) Reyzelman A, Crews RT, Moore JC, Moore L, Mukker JS, Offutt S, et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multicentre study. *International wound journal*. 2009;6(3):196-208.
- (164) Brigido SA. The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study. *International wound journal*. 2006;3(3):181-7.



- (165) Hahn HM, Lee DH, Lee JJ. Ready-to-Use Micronized Human Acellular Dermal Matrix to Accelerate Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Randomized Pilot Study. *Advances in skin & wound care*. 2021;34(5):1-6.
- (166) Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, et al. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *Int Wound J*. 2022;19(5):197-209.
- (167) Montanaro M, Meloni M, Anemona L, Giurato L, Scimeca M, Izzo V, et al. Macrophage Activation and M2 Polarization in Wound Bed of Diabetic Patients Treated by Dermal/Epidermal Substitute Nevelia. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2020.
- (168) Armstrong DG, Orgill DP, Galiano R, Glat PM, Didomenico L, Reyzelman A, et al. A multicentre, randomised controlled clinical trial evaluating the effects of a novel autologous, heterogeneous skin construct in the treatment of Wagner one diabetic foot ulcers: Interim analysis. *Int Wound J*. 2022;19(1):64-75.
- (169) Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Sommara M, Dalla Noce S, Faglia E, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes care*. 2003;26(10):2853-9.
- (170) Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, Ciavarella A, Grimaldi MS, Piaggese A, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. *International journal of lower extremity wounds*. 2011;10(2):80-5.
- (171) Manning L, Ferreira IB, Gittings P, Hiew J, Ryan E, Baba M, et al. Wound healing with "spray-on" autologous skin grafting (ReCell) compared with standard care in patients with large diabetes-related foot wounds: an open-label randomised controlled trial. *International Wound Journal*. 2021.
- (172) Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, et al. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022;19(4):932-44.
- (173) Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of vascular surgery*. 2017;38:206-11.
- (174) Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy/wound management*. 2006;52(6):68-70, 2, 4 passim.
- (175) Elsaid A, El-Said M, Emile S, Youssef M, Khafagy W, Elshobaky A. Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers. *World journal of surgery*. 2020;44(4):1294-301.
- (176) Gude W, Hagan D, Abood F, Clausen P. Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Advances in skin & wound care*. 2019;32(9):416-26.
- (177) Gupta A, Channaveera C, Sethi S, Ranga S, Anand V. Efficacy of Intralesional Platelet-Rich Plasma in Diabetic Foot Ulcer. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2021;111(3).
- (178) Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Wang Y, He L, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2015;23(4):495-505.
- (179) Jeong SH, Han SK, Kim WK. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;125(3):944-52.
- (180) Singh SP, Kumar V, Pandey A, Pandey P, Gupta V, Verma R. Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study. *Journal of wound care*. 2018;27(9):550-6.
- (181) Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Malone JM, Bunt TJ, Webster MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes care*. 1992;15(11):1598-604.
- (182) Xie J, Fang Y, Zhao Y, Cao D, Lv Y. Autologous Platelet-Rich Gel for the Treatment of Diabetic Sinus Tract Wounds: A Clinical Study. *The Journal of surgical research*. 2020;247:271-9.



- (183) Alamdari NM, Sha A, Mirmohseni A, Besharat S. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome-Clinical Research & Reviews*. 2021;15(2):621-6.
- (184) Yang L, Gao L, Lv Y, Wang JN. Autologous platelet-rich gel for lower-extremity ischemic ulcers in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(9):13796-801.
- (185) Hosseini SE, Molavi B, Goodarzi A, Alizadeh A, Yousefzadeh A, Sodeifi N, et al. The efficacy of platelet gel derived from umbilical cord blood on diabetic foot ulcers: A double-blind randomized clinical trial. *Wound Medicine*. 2020;28 (no pagination)(100178).
- (186) Volpe P, Marcuccio D, Stilo G, Alberti A, Foti G, Volpe A, et al. Efficacy of cord blood platelet gel application for enhancing diabetic foot ulcer healing after lower limb revascularization. *Seminars in vascular surgery*. 2017;30(4):106-12.
- (187) Orban YA, Soliman MAE, Hegab YH, Alkilany MM. Autologous Platelet-rich Plasma vs Conventional Dressing in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds-a Compendium of Clinical Research and Practice*. 2022;34(2):36-42.
- (188) Game F, Jeffcoate W, Tarnow L, Jacobsen JL, Whitham DJ, Harrison EF, et al. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(11):870-8.
- (189) Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2010;18(4):342-8.
- (190) Lonardi R, Leone N, Gennai S, Borsari GT, Covic T, Silingardi R. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF). *Stem cell research & therapy*. 2019;10.
- (191) Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, et al. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes*. 2019;68(4):837-46.
- (192) Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *International wound journal*. 2020;17(6):1578-94.
- (193) Kesavan R, Sheela Sasikumar C, Narayanamurthy VB, Rajagopalan A, Kim J. Management of Diabetic Foot Ulcer with MA-ECM (Minimally Manipulated Autologous Extracellular Matrix) Using 3D Bioprinting Technology - An Innovative Approach. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021.
- (194) You HJ, Han SK, Rhie JW. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. *Journal of wound care*. 2014;23(11):521-2, 4, 6-30.
- (195) You HJ, Han SK, Lee JW, Chang H. Treatment of diabetic foot ulcers using cultured allogeneic keratinocytes--a pilot study. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2012;20(4):491-9.
- (196) Bayram Y, Deveci M, Imirzalioglu N, Soysal Y, Sengezer M. The cell based dressing with living allogeneic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study. *British journal of plastic surgery*. 2005;58(7):988-96.
- (197) Dubsky M, Husakova J, Bem R, Jirkovska A, Nemcova A, Fejfarova V, et al. Comparison of the impact of autologous cell therapy and conservative standard treatment on tissue oxygen supply and course of the diabetic foot in patients with chronic limb-threatening ischaemia: A randomized controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:10.
- (198) Arango-Rodríguez ML, Solarte-David VA, Becerra-Bayona SM, Callegari E, Paez MD, Sossa CL, et al. Role of mesenchymal stromal cells derivatives in diabetic foot ulcers: a controlled randomized phase I/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2022;24(10):1035-48.
- (199) Landsman A, Agnew P, Parish L, Joseph R, Galiano RD. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2010;100(3):155-60.



- (200) Ma C, Hernandez MA, Kirkpatrick VE, Liang LJ, Nouvong AL, Gordon, II. Topical platelet-derived growth factor vs placebo therapy of diabetic foot ulcers offloaded with windowed casts: a randomized, controlled trial. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2015;27(4):83-91.
- (201) Samuel A, Mahajan A, Mam MK, Prakash JS. Platelet derived growth factor in diabetic lower extremity ulcer: A randomized, double blind, placebo controlled study in Indian condition. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016;7(9):3887-92.
- (202) Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999;7(5):335-46.
- (203) Tofigh AM, Tajik M. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: A randomized clinical trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;185:6.
- (204) 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;21(5):822-7.
- (205) Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, Dhillion MS, Das S, Agrawal A. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? *Diabetes research and clinical practice*. 2009;83(1):e13-6.
- (206) Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9081):855-9.
- (207) de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M, Martini Z, Du Jardin G, Lora L, et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(4):1094-8.
- (208) Kästenbauer T, Hömlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2003;46(1):27-30.
- (209) Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2014;22(4):497-503.
- (210) Park KH, Han SH, Hong JP, Han SK, Lee DH, Kim BS, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;142:335-44.
- (211) Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes care*. 2003;26(6):1856-61.
- (212) Hanft JR, Pollak RA, Barbul A, van Gils C, Kwon PS, Gray SM, et al. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *Journal of wound care*. 2008;17(1):30-2, 4-7.
- (213) Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care*. 1995;18(1):64-9.
- (214) Uchi H, Igarashi A, Urabe K, Koga T, Nakayama J, Kawamori R, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *European Journal of Dermatology*. 2009;19(5):461-8.
- (215) Xu J, Min D, Guo G, Liao X, Fu Z. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(6):5365-70.
- (216) Zelen CM, Serena TE, Denozziere G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *International wound journal*. 2013;10(5):502-7.



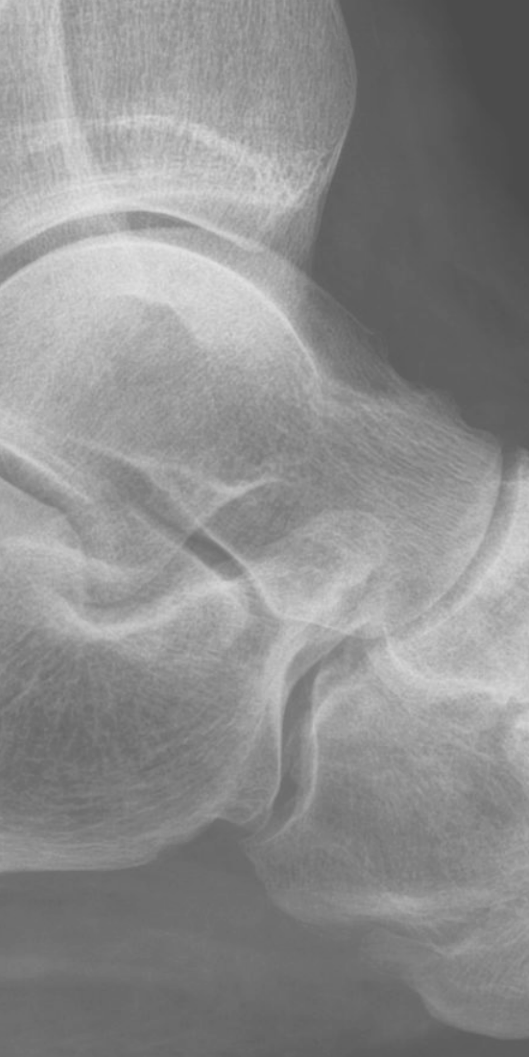
- (217) Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Graftix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *International wound journal*. 2014;11(5):554-60.
- (218) Snyder RJ, Shimozaaki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcer. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2016;28(3):70-7.
- (219) Tettlback W, Cazzell S, Reyzelman AM, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: a prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *International wound journal*. 2018.
- (220) Tettlback W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS, Hanft J, et al. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *International wound journal*. 2018.
- (221) DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, Serena TE, Carter MJ, Kaufman JP, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *International wound journal*. 2018;15(6):950-7.
- (222) Thompson P, Hanson DS, Langemo D, Anderson J. Comparing Human Amniotic Allograft and Standard Wound Care When Using Total Contact Casting in the Treatment of Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Advances in skin & wound care*. 2019;32(6):272-7.
- (223) Game F, Gray K, Davis D, Sherman R, Chokkalingam K, Connan Z, et al. The effectiveness of a new dried human amnion derived membrane in addition to standard care in treating diabetic foot ulcers: A patient and assessor blind, randomised controlled pilot study. *International wound journal*. 2021;18(5):692-700.
- (224) Zelen CM, Serena TE, Gould L, Le L, Carter MJ, Keller J, et al. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. *International wound journal*. 2016;13(2):272-82.
- (225) Al-Nimer M, Ratha R, Mahwi T. Pentoxifylline improves the quality of life in type-2 diabetes foot syndrome. *Pakistan journal of medical sciences*. 2019;35(5):1370-5.
- (226) Bashmakov YK, Assaad-Khalil SH, Abou Seif M, Udumyan R, Megallaa M, Rohoma KH, et al. Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients. *ISRN Endocrinology*. 2014;2014 (no pagination)(816307).
- (227) Chatzikyrkou C, Bahlmann FH, Sushakova N, Scurt FG, Menne J, Nawroth P, et al. Low-dose erythropoietin promotes wound-healing of ulcers in diabetics: Evidence from a phase-IIa clinical study. *Diabetes and Metabolism*. 2016;42(6):466-70.
- (228) Kalani M, Apelqvist J, Blombäck M, Brismar K, Eliasson B, Eriksson JW, et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care*. 2003;26(9):2575-80.
- (229) Koblik T, Sieradzki J, Sendur R, Biernat J, Czarnobilski K, Gryz E, et al. The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients. *Journal of diabetes and its complications*. 2001;15(2):69-74.
- (230) Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Ranjbar Omrani G, Mohammad K, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on diabetic foot ulcers healing: a multicenter clinical trial. *Daru*. 2008;16(SUPPL. 1):35-40.
- (231) Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, Arcoraci V, De Caridi G, De Feo ME, et al. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(5):E746-E53.
- (232) Ko CH, Yi S, Ozaki R, Cochrane H, Chung H, Lau W, et al. Healing effect of a two-herb recipe (NF3) on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of diabetes*. 2014;6(4):323-34.



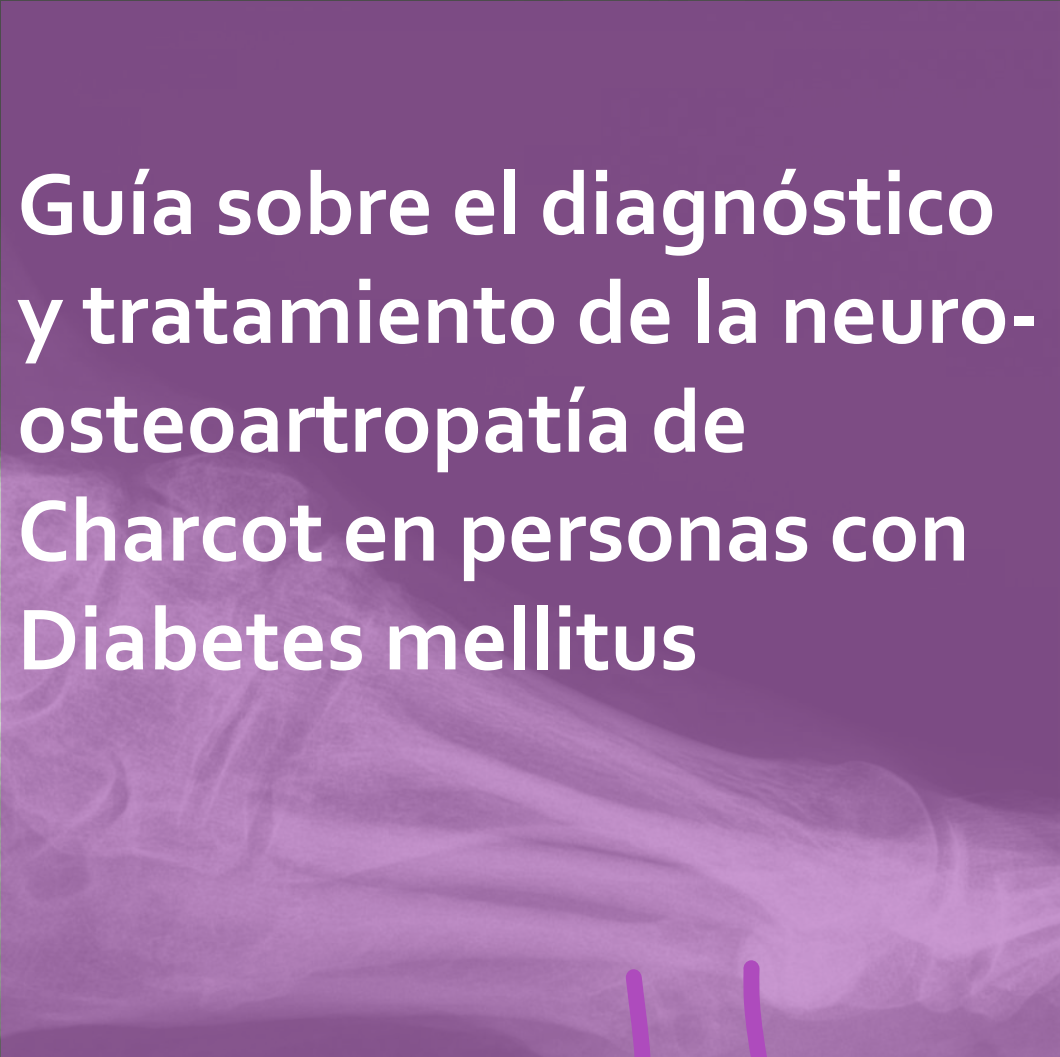
- (233) Kim S, Kim J, Choi J, Jeong W, Kwon S. Polydeoxyribonucleotide improves peripheral tissue oxygenation and accelerates angiogenesis in diabetic foot ulcers. *Archives of Plastic Surgery*. 2017;44(6):482-9.
- (234) Kamble A, Ambad RS, Padamwar M, Kakade A, Yeola M. To study the effect of oral vitamin d supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11(2):2701-6.
- (235) Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, Bayani MA, Jafari P, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2018;34(3).
- (236) Soleimani Z, Hashemdokht F, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of diabetes and its complications*. 2017;31(9):1394-400.
- (237) Yarahmadi A, Saeed Modaghegh MH, Mostafavi-Pour Z, Azarpira N, Mousavian A, Bonakdaran S, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial. *Expert opinion on biological therapy*. 2021;21(5):687-96.
- (238) Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabetic medicine*. 2014;31(9):1069-77.
- (239) Wong LY, Leung PC, Wong WN, Wong WC, Lau TW, Cheng KF. Clinical research on diabetic foot ulcers: Demonstration of a comprehensive methodology. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2010;7(1) (no pagination)(54).
- (240) Chellan G, Neethu K, Varma AK, Mangalanandan TS, Shashikala S, Dinesh KR, et al. Targeted treatment of invasive fungal infections accelerates healing of foot wounds in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*. 2012;29(9):e255-62.
- (241) Mokhtari M, Razzaghi R, Momen-Heravi M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy research* : PTR. 2021;35(4):2099-107.
- (242) Bonora BM, Cappellari R, Mazzucato M, Rigato M, Grasso M, Menegolo M, et al. Stem cell mobilization with plerixafor and healing of diabetic ischemic wounds: A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stem cells translational medicine*. 2020;9(9):965-73.
- (243) Normandin S, Safran T, Winocour S, Chu CK, Vorstenbosch J, Murphy AM, et al. Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):164-70.
- (244) Malekpour Alamdari N, Mehraneroodi B, Gholizadeh B, Zeinalpour A, Safe P, Besharat S. The efficacy of negative pressure wound therapy compared with conventional dressing in treating infected diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2021.
- (245) Campitiello F, Mancone M, Corte AD, Guemiero R, Canonico S. Expanded negative pressure wound therapy in healing diabetic foot ulcers: a prospective randomised study. *Journal of wound care*. 2021;30(2):121-9.
- (246) Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(2):564-71.
- (247) Hu X, Ni Y, Lian W, Kang L, Jiang J, Li M. Combination of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2020;40(2):290-5.
- (248) Karatepe O, Eken I, Acet E, Unal O, Mert M, Koc B, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot. *Acta chirurgica Belgica*. 2011;111(5):298-302.
- (249) Lone AM, Zaroo MI, Laway BA, Pala NA, Bashir SA, Rasool A. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: A prospective case-control study. *Diabetic Foot and Ankle*. 2014;5(1) (no pagination)(23345).
- (250) Maranna H, Lal P, Mishra A, Bains L, Sawant G, Bhatia R, et al. Negative pressure wound therapy in grade I and 2 diabetic foot ulcers: A randomized controlled study. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021;15(1):365-71.



- (251) McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy/wound management*. 2000;46(8):28-32, 4.
- (252) Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Technique and Case Report*. 2011;3(1):17-22.
- (253) Sajid MT, Mustafa Q, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2015;25(11):789-93.
- (254) Zhang X, Wan L, Yang R, Jin P, Xia W, Ye Y, et al. Expression of connective tissue growth factor and periostin of wound tissue in patients with diabetes who had vacuum sealing drainage. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2017;10(8):12942-50.
- (255) Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2008;31(4):631-6.
- (256) Seidel D, Storck M, Lawall H, Wozniak G, Mauckner P, Hochlenert D, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ open*. 2020;10(3):e026345.
- (257) Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9498):1704-10.
- (258) Lavery LA, Davis KE, La Fontaine J, Farrar JD, Bhavan K, Oz OK, et al. Does negative pressure wound therapy with irrigation improve clinical outcomes? A randomized clinical trial in patients with diabetic foot infections. *American journal of surgery*. 2020;220(4):1076-82.
- (259) Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77:S525-S9.
- (260) Lavery LA, La Fontaine J, Thakral G, Kim PJ, Bhavan K, Davis KE. Randomized clinical trial to compare negative-pressure wound therapy approaches with low and high pressure, silicone-coated dressing, and polyurethane foam dressing. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(3):722-6.
- (261) Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, Boulton AJ. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *American journal of surgery*. 2008;195(6):782-8.
- (262) Driver VR, Blume PA. Evaluation of wound care and health-care use costs in patients with diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy versus advanced moist wound therapy. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2014;104(2):147-53.
- (263) Subrata SA, Phuphaibul R, Grey M, Siripitayakunkit A, Piaseu N. Improving clinical outcomes of diabetic foot ulcers by the 3-month self- and family management support programs in Indonesia: A randomized controlled trial study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020;14(5):857-63.
- (264) Vas P, Rayman G, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3284.
- (265) Yelland AC, Meace C, Knighton P, Holman N, Wild SH, Michalowski J, et al. Impact of case-mix adjustment on observed variation in the healing of diabetic foot ulcers at 12 weeks using data from the National Diabetes Foot Care Audit of England and Wales: A cohort study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2023;40(1):e14959.



Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot en personas con Diabetes mellitus



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Dane K. Wukich¹, Nicolaas C. Schaper², Catherine Gooday³, Arun Bal⁴, Robert Bem⁵, Avneesh Chhabra⁶, Mary Hastings⁷, Crystal Holmes⁸, Nina L. Petrova⁹, Maria Gala Santini Araujo¹⁰, Eric Senneville¹¹, Katherine M. Raspovic¹, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

INSTITUCIONES

¹ Department of Orthopaedic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

² Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands

³ Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk & Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norfolk, UK

⁴ Secretary, International Association of Diabetic Foot Surgeons, Mumbai, India

⁵ Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

⁶ Department of Radiology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

⁷ Program in Physical Therapy, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

⁸ The Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, The University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA

⁹ Department of Diabetes, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

¹⁰ Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

¹¹ Department of Infectious Diseases, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France





RESUMEN

El Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético (IWGDF) publica desde 1999 guías basadas en la evidencia sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie diabético. Ésta es la primera guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en personas con diabetes publicada por el IWGDF. Se ha seguido la metodología GRADE para elaborar preguntas clínicas en formato PACO (población, evaluación, comparación, resultado) y PICO (población, intervención, comparación, resultado), se ha realizado una revisión sistemática de la literatura médica y se han formulado recomendaciones basadas en la evidencia. Las recomendaciones se basan en la evidencia de nuestra revisión sistemática, en la opinión de expertos cuando la evidencia no estaba disponible, y también teniendo en cuenta la ponderación de los riesgos y beneficio, las preferencias de los pacientes, la viabilidad y aplicabilidad, y los costes relacionados con una intervención. Se presentan las Directrices del 2023 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en personas con diabetes mellitus y también se proponen futuros puntos clave de investigación.

ABREVIATURAS

AFO: Ortesis de pie y tobillo

NAD: Neuro-osteoartropatía Diabética de Charcot

CROW: Dispositivo de restricción ortopédico de Charcot

TC: Tomografía computerizada

IWGDF: Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético

RM: Resonancia Magnética

PTH: Parathormona



LISTA DE RECOMENDACIONES

DIAGNÓSTICO

1. Considere siempre la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en una persona con diabetes mellitus, neuropatía y la piel intacta cuando existan hallazgos clínicos de aumento de la temperatura, edema y/o enrojecimiento del pie, en comparación con el pie contralateral. Declaración de Buenas Prácticas.
2. Considere el uso de termografía infrarroja para evaluar la temperatura de la piel de los pies en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot y la piel intacta, utilizando una evaluación estandarizada para la medición de las temperaturas que permita una comparación más precisa a lo largo del tiempo. (Recomendación GRADE: Condicional; Certeza de la evidencia: Baja)
3. Cuando se utilice termografía infrarroja para medir la temperatura de la piel de los pies en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta, considere calcular la diferencia de temperatura entre ambas piernas, utilizando la temperatura más alta en el pie o tobillo afectado en comparación con el mismo punto anatómico en la extremidad contralateral. (Condicional; Baja)
4. En una persona con diabetes mellitus con neuro-osteoartropatía de Charcot bilateral activa (NAD) y la piel intacta o con NAD unilateral y la piel intacta en ausencia de la extremidad contralateral, los gradientes de temperatura elevados (dedo del pie- rodilla) pueden ser útiles para la comparación a lo largo del tiempo. Declaración de buenas prácticas.
5. Iniciar rápidamente la inmovilización con un dispositivo de descarga hasta la rodilla mientras se realizan otros estudios diagnósticos, para confirmar o descartar una neuro-osteoartropatía de Charcot (NAD) activa, cuando se sospeche una NAD activa en una persona con diabetes mellitus y la piel intacta. (Fuerte; Bajo)
6. Realice radiografías simples de pie y el tobillo en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. Lo ideal sería realizar radiografías simples bilaterales, si es posible, con fines comparativos. Declaración de Buena Práctica.
7. Realice radiografías que incluyan las proyecciones, anteroposterior (AP), oblicua medial y lateral en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. Las visiones del tobillo y el pie deben incluir las proyecciones AP, mortaja tibioperonea y lateral. Lo ideal es realizar radiografías en bipedestación (también conocidas como "en carga"). Si un paciente no es capaz de soportar el peso sobre sus pies, las radiografías sin soporte de carga son una alternativa, pero pueden no reconocer las deformidades que son más evidentes en la posición de bipedestación en carga. Declaración de buenas prácticas.
8. Realizar una Resonancia Magnética en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa sin afectación radiográfica para diagnosticar o excluir la enfermedad y el grado de actividad. (Fuerte; Moderado)
9. Si la Resonancia Magnética no está disponible o está contraindicada en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa, considere una evaluación de imagen nuclear (gammagrafía), TC (tomografía computarizada) o SPECT-TC (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple) para sustentar el diagnóstico de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. (Condicional; Baja)



10. Sugerimos no utilizar la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el recuento leucocitario, la fosfatasa alcalina u otros análisis de sangre en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa con la piel intacta para diagnosticar o descartar la enfermedad. (Condicional; Baja)

EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN

11. Considere la medición de la temperatura de la piel de la extremidad afectada y no afectada con exámenes seriados para monitorizar la actividad de la enfermedad en una persona con diabetes mellitus y neuro-osteoartropatía de Charcot activa con la piel intacta. (Condicional; Baja)
12. Se recomienda no utilizar la evaluación del edema de partes blandas por sí solo para determinar cuándo la neuro-osteoartropatía de Charcot activa está en remisión. (Condicional; Baja)
13. Se recomienda que los hallazgos de la medición de la temperatura, el edema clínico y el diagnóstico por imagen se tengan en cuenta a la hora de concluir que la neuro-osteoartropatía de Charcot activa está en remisión. (Condicional; Baja)
14. Se recomienda que la frecuencia de las citas para la evaluación de la actividad de la enfermedad en la neuro-osteoartropatía de Charcot activa dependa de factores específicos como la fluctuación del volumen del edema, las comorbilidades, los riesgos asociados al tratamiento y la recuperación, el acceso a la asistencia para las necesidades de tratamiento domiciliario y el progreso y la recuperación de la persona. (Condicional; Baja)

TRATAMIENTO

15. Utilizar un dispositivo de descarga no extraíble hasta la rodilla para inmovilizar y descargar el pie con el fin de promover la remisión de la enfermedad, y la prevención o progresión de la deformidad en una persona con neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta. (Fuerte; Bajo)
16. Considere el uso de un yeso de contacto total en el tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa con la piel intacta en una persona con diabetes mellitus. Puede considerarse como segunda opción una bota hasta la rodilla no removible para inmovilizar y descargar el pie. (Condicional; Baja)
17. Un dispositivo removible de descarga hasta la rodilla que se lleve en todo momento puede considerarse como la tercera opción de tratamiento en una persona con diabetes mellitus, neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta para la que esté contraindicado o no se tolere un dispositivo no extraíble de descarga hasta la rodilla. (Condicional; Baja)
18. Se recomienda no utilizar un dispositivo de descarga por debajo del tobillo (por ejemplo, zapato quirúrgico, sandalia postquirúrgica, zapato a medida o escayola tipo calzado) en el tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta, dada la inadecuada inmovilización ósea y articular, y el efecto de descarga limitado. (Condicional; Baja)
19. El tratamiento mediante un dispositivo de descarga hasta la rodilla debe aplicarse cuanto antes una vez que se considere el diagnóstico de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. (Fuerte; Bajo)
20. En una persona con neuro-osteoartropatía de Charcot activa que está siendo tratada con un dispositivo de descarga hasta la rodilla, se recomienda el uso de dispositivos de descarga adicionales para reducir la carga de peso sobre la extremidad afectada. (Condicional; Baja)



21. No utilizar alendronato, pamidronato, zoledronato, calcitonina, PTH o metilprednisolona como tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en una persona con diabetes mellitus y la piel intacta. (Fuerte; Moderado)
22. Sugerimos no utilizar denosumab como tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en una persona con diabetes mellitus y la piel intacta. (Condicional; Bajo)
23. Sugerimos evaluar la necesidad de suplementación con vitamina D y calcio en una persona con diabetes mellitus y neuro-osteoartropatía de Charcot activa con la piel intacta durante la fase de curación de la fractura, en dosis acordes con las recomendaciones internacionales de suplementación en personas con riesgo de déficit de vitamina D y/o con ingesta insuficiente de calcio. (Condicional; Baja)
24. En una persona con neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta, y con inestabilidad de las articulaciones del pie y tobillo, y/o deformidad con alto riesgo de desarrollar úlcera con el dispositivo de descarga, o dolor que no puede ser suficientemente estabilizado con un yeso de contacto total o en un dispositivo no removible hasta la rodilla, recomendamos considerar una intervención quirúrgica. (Condicional; Baja)

PREVENCIÓN DE LA REACTIVACIÓN

25. Se recomienda el uso de calzado y/o una órtesis que se adapten y protejan la superficie del pie/pie y tobillo para ayudar a prevenir la reactivación de la neuro-osteoartropatía de Charcot (NAD) en una persona con diabetes mellitus, piel intacta, tratada por NAD activa con un dispositivo de descarga y que ahora esté en remisión. (Fuerte; Moderado)
26. Cuando exista deformidad y/o inestabilidad articular, para optimizar la distribución de la presión plantar, se debe utilizar dispositivos personalizados por debajo de la rodilla para una protección adicional en una persona con diabetes mellitus, la piel intacta, tratada por neuro-osteoartropatía de Charcot activa que ahora esté en remisión. (Fuerte; Moderado)



INTRODUCCIÓN

Según la evidencia actual, la neuro-osteopatía Diabética de Charcot (NAD) se considera un proceso inflamatorio en personas con polineuropatía periférica que provoca lesiones óseas, articulares y de tejidos blandos. Lo más habitual es que la NAD se produzca en personas con diabetes mellitus y afecte al pie y tobillo, aunque puede aparecer en cualquier persona con neuropatía periférica. Las lesiones de tejidos blandos y óseos en personas con neuropatía pueden provocar una desestructuración de la arquitectura del pie y el tobillo, generando una deformidad a largo plazo debido a las fracturas, luxaciones y fracturas-dislocaciones. Se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia de la NAD en la diabetes mellitus, en gran parte porque la ausencia de dolor a causa de la neuropatía periférica suele influir en el momento de la presentación clínica a los profesionales sanitarios. Estudios previos basados en diferentes poblaciones han demostrado tasas de prevalencia que oscilan entre el 0,04% de los pacientes con diabetes mellitus en siete centros especializados en el cuidado del pie en Inglaterra (1), el 0,3% de los pacientes con diabetes mellitus en un centro regional de referencia en Irlanda (2), y el 0,53% de todas las personas con diabetes mellitus en un estudio nacional en Dinamarca (3). La Federación Internacional de la Diabetes ha calculado que 537 millones de adultos en todo el mundo vivían con diabetes en 2021. Basándose en una prevalencia del 0,3%, esto estima que aproximadamente 1,6 millones de personas en todo el mundo viven con NAD, con una incidencia anual de 160.000 nuevos casos al año (4). Para poner esto en una perspectiva global, en el año 2020, el número estimado de nuevos casos de melanoma al año (320.000) fueron solo el doble que el de NAD, y los nuevos casos de linfoma de Hodgkin (83.000) fueron la mitad de NAD (5).

Numerosos estudios han revelado que la calidad de vida percibida por los pacientes se ve afectada de manera negativa por el padecimiento de la NAD (6-9). Además, tras la resolución de la fase inflamatoria, la NAD puede provocar una deformidad permanente del pie y/o el tobillo. Las deformidades óseas y articulares, como consecuencia de la NAD activa, predisponen a la ulceración y la infección, y ambas aumentan significativamente el riesgo de amputación mayor del miembro inferior. Los estudios han identificado un riesgo de entre 6 y 12 veces más alta de amputación mayor en individuos con una úlcera en el pie como consecuencia de la deformidad por NAD en comparación con aquellos sin úlcera (10, 11).

La amputación mayor puede tener un profundo impacto en el individuo, sus familias y la sociedad. En muchos casos, las personas que han sufrido una amputación mayor ya no pueden trabajar, y esto tiene consecuencias económicas para el individuo y sus familias (12). Además del impacto en la calidad de vida, un estudio reciente recopiló datos de estudios publicados después de 2007 y calculó una mortalidad media a los cinco años del 29% en pacientes con NAD (13).

En las dos últimas décadas se ha observado una mejora en la comprensión de la fisiopatología de la NAD. Se supone que algún tipo de traumatismo, percibido o no (14), provoca una respuesta inflamatoria aguda en el pie y/o el tobillo de las personas con neuropatía periférica. La liberación desproporcionada de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias provoca la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B) a través de la vía del receptor activador del ligando del factor nuclear- κ B (RANK-L), que estimula la osteoclastogénesis (15, 16). En el pie inflamado, se produce un reclutamiento selectivo, proliferación y diferenciación de precursores osteoclásticos en osteoclastos altamente agresivos con mayor actividad resorptiva en respuesta al RANKL y al TNF- α (17, 18). Este proceso inflamatorio, en combinación con las fuerzas mecánicas aplicadas durante la deambulación en un pie neuropático, puede provocar la rotura o el debilitamiento de los ligamentos, luxaciones articulares y/o fracturas del pie/tobillo.



Otro factor importante de la fisiopatología de la NAD activa implica el posible papel de la genética. Los genes del eje OPG/RANKL/RANK y sus polimorfismos de nucleótido único son posiblemente factores de riesgo adicionales para el desarrollo de NAD (19-21).

En la actualidad existen incertidumbres sobre los criterios diagnósticos, los métodos de tratamiento óptimos, la intervención farmacológica, el seguimiento y la identificación de la remisión de la NAD. El objetivo de esta nueva guía del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) sobre la NAD es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento de la NAD activa en presencia de piel intacta en personas con diabetes mellitus. Esta guía también incluye una justificación de cómo se obtuvo cada recomendación basada en nuestra revisión sistemática de la literatura que se publica en paralelo (22), junto con una consideración de los riesgos y beneficios, los valores y preferencias de los pacientes y los costes relacionados con cada intervención. También proponemos una agenda para futuras investigaciones. Esta directriz sobre la NAD forma parte de las directrices del IWGDF sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie diabético (23-29).

POBLACIÓN DIANA Y PÚBLICO AL QUE VA DESTINADO

La población diana principal de esta guía son las personas con diabetes mellitus y NAD activa, en presencia de piel intacta. El público principal de esta guía son todos los profesionales sanitarios que participan en el diagnóstico y tratamiento de personas con NAD y diabetes mellitus.

ANTECEDENTES: DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

La siguiente sección es un resumen de los antecedentes sobre las definiciones de la enfermedad y la terminología empleada en la presente guía. Debido a que la evidencia de alta calidad es insuficiente, esta sección sobre definiciones está basada principalmente en la opinión de expertos.

Neuro-osteoartropatía Diabética de Charcot: La NAD es un proceso inflamatorio en personas con diabetes mellitus y neuropatía que provoca lesiones óseas, articulares y de tejidos blandos.

Neuro-osteoartropatía Diabética de Charcot activa: La NAD activa es la presencia de un pie eritematoso, caliente e inflamado con anomalías óseas en las pruebas de imagen en una persona con diabetes mellitus y neuropatía. Durante el curso de la enfermedad, mientras haya signos de inflamación en el pie afectado, se presume que la NAD está "activa".

Neuro-osteoartropatía Diabética de Charcot con remisión clínica: La ausencia de signos clínicos de inflamación, con o sin deformidad, y la consolidación radiográfica de las fracturas, si están presentes, en la radiografía simple. La remisión es sinónimo de estadio "inactivo" de la NAD.

Reactivación de la neuro-osteoartropatía Diabética de Charcot: Repetición del "episodio"/reaparición de los síntomas en el pie ipsilateral tras la resolución del episodio original de la NAD activa. Si se desarrolla una NAD activa en el pie contralateral, debe considerarse un "nuevo" episodio de NAD y no una reactivación.



Estadio 0 de NAD activa: Una persona con diabetes mellitus y neuropatía que presenta signos clínicos de NAD activa y radiografías simples normales. En este estadio, las radiografías simples se consideran normales, pero en la resonancia magnética (RM) se observan anomalías óseas demostrables (30, 31).

Descarga: Disminución del estrés mecánico (presión) de los huesos y articulaciones del pie afectado durante la bipedestación o la marcha. A efectos de esta directriz, la descarga no debe interpretarse como la ausencia total de carga.

Las recomendaciones de esta guía se centran en el individuo con NAD activa y presencia de piel intacta. Durante el curso de la enfermedad, mientras haya signos inflamatorios en el pie afectado, se presume que la NAD está en fase "activa". Como se expondrá más adelante en este documento, no existe una prueba "Gold Standard" para el diagnóstico de la NAD en fase activa. Por lo tanto, tanto los signos clínicos inflamatorios como los signos de lesión/anomalías óseas o articulares en las pruebas de imagen como la radiografía simple o la resonancia magnética deben estar presentes para hacer un diagnóstico definitivo. La remisión es sinónimo de fase inactiva de la NAD. Como se explica más adelante, normalmente se necesitan varios meses de descarga/inmovilización antes de que los signos clínicos de NAD activa se hayan resuelto y las fracturas hayan consolidado. Si en esa fase se interrumpe la terapia de descarga y el paciente empieza a caminar con calzado inadecuado, existe la posibilidad de una reactivación del proceso de la enfermedad con un alto riesgo de desarrollo de nuevas fracturas o empeoramiento de la deformidad existente. Por este motivo, elegimos la terminología "en remisión" en lugar de "curación".



METODOLOGÍA

En la elaboración de esta guía se siguió la metodología “GRADE”, de las iniciales en inglés: Grade of Recommendations – Assesment – Development – Evaluations - Grado de Recomendaciones – Medida – Desarrollo - Evaluaciones). El sistema GRADE se estructura mediante el desarrollo de la realización de preguntas clínicas con el formato PACO (población, evaluación, comparación, resultado) y PICO (población, intervención, comparación, resultado), la revisión sistemática y la evaluación de la evidencia disponible. Tras la evaluación de la evidencia, se elaboran recomendaciones basadas en una justificación (32, 33). En situaciones específicas en las que los revisores de la guía eran autores de los artículos sometidos a evaluación, los autores se excluyeron para reducir el riesgo de sesgo en las evaluaciones y la selección de los artículos.

Para iniciar este proceso, el Consejo Editorial del IWGDF creó un grupo de trabajo internacional y multidisciplinar de expertos en este campo (los autores de esta guía). El grupo de trabajo desarrolló las preguntas clínicas que debían ser investigadas tras consultar a expertos externos de diversos lugares geográficos, así como a un representante de los pacientes. Los resultados de importancia relevante para las preguntas clínicas centradas en la intervención fueron formulados y votados por los miembros del grupo de trabajo cuando se consideró necesario. Posteriormente, se crearon las preguntas PACO y PICO, que fueron revisadas por el Consejo Editorial del IWGDF.

A continuación, se realizó una revisión sistemática de la literatura para abordar las preguntas clínicas. La revisión sistemática para esta Guía se publica en un documento aparte (22). Se excluyeron los estudios que informaban sobre pacientes con NAD en presencia úlcera, ya que esto puede afectar al diagnóstico y al tratamiento, a menos que los datos de los pacientes sin úlcera se informaran por separado o cuando fuera poco probable que esto influyera en los resultados. Para cada pregunta clínica se clasificó la certeza de la evidencia como "alta", "moderada" o "baja" (34).

Por último, se formularon recomendaciones para tratar de responder a cada una de las preguntas clínicas, basándose en los resultados de la revisión sistemática. Utilizando el sistema GRADE, se dio una justificación de cómo se llegó a cada recomendación. La justificación se basó en los resultados de la revisión sistemática (22) y en la opinión de expertos cuando no se disponía de evidencia disponible. La fuerza de cada recomendación se calificó como "fuerte" o "condicional". Se elaboraron "declaraciones de buenas prácticas" cuando la certeza de los resultados positivos de una intervención superaba claramente a sus efectos perjudiciales en las situaciones en las que la evidencia disponible era indirecta (35). Las recomendaciones y las correspondientes justificaciones fueron revisadas por los mismos expertos externos internacionales y el Consejo Editorial del IWGDF que revisaron inicialmente las PACO y las PICO. Se realizó una tabla resumen de juicios para cada recomendación de intervención basada en el enfoque GRADE (34) (véase el Apéndice 1). El marco de cada tabla de resultados incluye una columna para los criterios, los resultados y el impacto de la intervención. Para una descripción más detallada de la metodología y la redacción de estas directrices, consulte el documento de desarrollo y metodología de las Directrices del IWGDF (36).



DECLARACIÓN DEL CONFLICTO DE INTERESES

El grupo de trabajo de la guía de Charcot se compromete a desarrollar guías de práctica clínica fiables a través de la transparencia y la divulgación completa por parte de los participantes en el proceso de desarrollo de la guía. Para evitar un conflicto de intereses (COI) importante, no se permitió que los miembros del grupo de trabajo actuaran como directivos, miembros del consejo de administración, fideicomisarios, propietarios o empleados de una empresa directa o indirectamente implicada en el tema de esta guía. Antes de la primera y la última reunión del grupo de trabajo, se pidió a los miembros que informaran por escrito de cualquier conflicto de intereses. Además, al comienzo de cada reunión también se formuló esta pregunta y, en caso de una respuesta afirmativa, se pidió a los miembros que presentaran un formulario de conflicto de intereses. Entre estos COI se incluían los ingresos recibidos de empresas biomédicas, fabricantes de dispositivos, empresas farmacéuticas u otras empresas que fabricasen productos relacionados con el campo. Además, había que declarar cada vez las relaciones con la industria, que incluían: propiedad de acciones/opciones o bonos de una empresa; cualquier consultoría, pertenencia a un comité científico asesor o conferenciante para una empresa, becas de investigación, ingresos por patentes. Estos ingresos podían ser personales u obtenidos por una institución con la que el miembro tuviera relación. Todas las declaraciones fueron revisadas por el presidente y el secretario de los grupos de trabajo y pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org.

Ninguna empresa participó en la elaboración o revisión de la guía. Ninguna persona que haya participado en la elaboración de la guía recibió pago o remuneración alguna, salvo los gastos de viaje y alojamiento cuando se reunió en persona.



RECOMENDACIONES

En esta guía, las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la NAD en fase activa en personas con diabetes mellitus y presencia de la piel intacta se desarrollan en base a las siguientes categorías: Diagnóstico, Evaluación de la remisión, Tratamiento y Prevención de la reactivación. En primer lugar, se formularon preguntas clínicas y, posteriormente, utilizando el formato PACO y PICO, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía basada en estas preguntas clínicas (22). Se identificaron un total de 37 estudios; 14 estudios fueron relevantes para el Diagnóstico, 18 fueron relevantes para el Tratamiento y 5 estudios fueron relevantes para la Identificación de la Remisión. No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión para la Prevención de la Reactivación. Una vez finalizada la revisión sistemática, se elaboraron declaraciones de evidencia basadas en la bibliografía disponible (22). Posteriormente se formularon las siguientes 26 recomendaciones.

DIAGNÓSTICO

Pregunta clínica: En una persona con diabetes mellitus en presencia de la piel intacta, en la que se considera neuro-osteopropatía de Charcot (NAD) activa, ¿cuál es la precisión de los hallazgos clínicos para diagnosticar NAD activa?

Recomendación 1: Considere siempre la neuro-osteopropatía de Charcot activa en una persona con diabetes mellitus, neuropatía y la piel intacta cuando existan hallazgos clínicos de aumento de la temperatura, edema y/o enrojecimiento del pie, en comparación con el pie contralateral. Declaración de Buena Práctica.

Recomendación 2: Considere el uso de termografía infrarroja para evaluar la temperatura de la piel de los pies en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteopropatía de Charcot y la piel intacta, utilizando una evaluación estandarizada para la medición de las temperaturas que permita una comparación más precisa a lo largo del tiempo. (Recomendación GRADE: Condicional; Certeza de la evidencia: Baja)

Recomendación 3: Cuando se utilice termografía infrarroja para medir la temperatura de la piel de los pies en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteopropatía de Charcot activa y la piel intacta, considere calcular la diferencia de temperatura entre ambas piernas, utilizando la temperatura más alta en el pie o tobillo afectado en comparación con el mismo punto anatómico en la extremidad contralateral. (Condicional; Baja)

Recomendación 4: En una persona con diabetes mellitus con neuro-osteopropatía de Charcot bilateral activa (NAD) y la piel intacta o con NAD unilateral y la piel intacta en ausencia de la extremidad contralateral, los gradientes de temperatura elevados (dedo del pie- rodilla) pueden ser útiles para la comparación a lo largo del tiempo. Declaración de buenas prácticas.

Recomendación 5: Iniciar rápidamente la inmovilización con un dispositivo de descarga hasta la rodilla mientras se realizan otros estudios diagnósticos, para confirmar o descartar una neuro-osteopropatía de Charcot (NAD) activa, cuando se sospeche una NAD activa en una persona con diabetes mellitus y la piel intacta. (Fuerte; Bajo)



Fundamento: La NAD en fase activa debe sospecharse siempre que una persona con diabetes y neuropatía, presente un pie eritematoso, caliente e inflamado, con la piel intacta y sin antecedentes de ulceración de forma unilateral. La presencia de NAD no tratada presenta un alto riesgo de desarrollar fracturas óseas, luxaciones, deformidades, ulceración, infección e incluso amputación, generando importantes consecuencias de por vida (37, 38). Los signos clínicos de inflamación, como hiperemia, aumento de la temperatura de la piel del pie y edema, deben estar presentes cuando se considere el diagnóstico de NAD en fase activa, tras excluir otros diagnósticos como infección, gota y trombosis venosa profunda. La presencia de dolor puede estar ausente o ser relativamente leve debido a la neuropatía sensorial (39). Sin embargo, hay algunos individuos que presentan un dolor más intenso a pesar de tener neuropatía periférica. En base a estos argumentos, el comité de la Guía formuló una Declaración de Práctica Óptima, es decir, que siempre debe sospecharse la enfermedad en un pie inflamado y caliente en una persona con diabetes mellitus debido a las graves consecuencias que pueden desarrollarse si esta enfermedad no se trata, como fractura, luxación, desarrollo de deformidad, ulceración, infección y pérdida de la extremidad.

En individuos sanos existe una simetría en la temperatura cutánea del pie, pero en presencia de inflamación esta simetría se pierde y la diferencia de temperatura entre ambos pies puede ser una medida más fiable que una medida aislada y unilateral (40). En un estudio retrospectivo en personas con NAD en fase activa, el lugar de máxima diferencia de temperatura cutánea entre el pie afectado y el no afectado se correlacionó con las imágenes radiográficas en el momento del diagnóstico en el 92% de los casos (y durante el seguimiento en el 72% de los casos) (35). Cuando se midió la captación local de radionucleótidos con gammagrafías óseas cuantitativas en individuos con NAD en fase activa, la diferencia en la temperatura cutánea local se correlacionó con esta captación (41). Esto sugiere que la temperatura de la piel puede considerarse una medida indirecta del proceso de la enfermedad activa subyacente en las personas con NAD (41). Inicialmente, esta diferencia de temperatura se evaluaba mediante palpación, pero en las últimas décadas varios estudios han informado del uso de dispositivos portátiles de termografía dérmica por infrarrojos para diagnosticar la NAD. La revisión sistemática no pudo identificar estudios que demostraran la precisión diagnóstica de dicha medición cuando se utilizaban imágenes radiológicas y/o gammagrafía como comparador en personas con NAD en fase activa (22).

Se identificó una serie de casos retrospectiva de pacientes con diabetes en la que se compararon las mediciones de la temperatura de la piel del pie mediante termografía infrarroja dérmica en pacientes con NAD en fase activa y pacientes con neuropatía sensorial asintomática (42).

Un aumento de la temperatura de la piel de 2° Celsius o 4° Fahrenheit (que en realidad es de 2,2° Celsius) del pie afectado en comparación con la misma localización en el pie no afectado se ha utilizado como umbral diagnóstico de NAD activa en varias publicaciones (43). Nuestra revisión sistemática no ha podido identificar estudios que demuestren la precisión diagnóstica de dicha medición de la temperatura cuando se utiliza como Gold estándar el diagnóstico por imagen en la NAD en fase activa; sin embargo, existen evidencia que respalda la presencia de temperatura elevada como un indicador sensible de inflamación precursor de ulceración en pacientes con pie diabético (22).



En ausencia de otros signos y síntomas inflamatorios (enrojecimiento e inflamación), un aumento aislado de la temperatura del pie puede no ser siempre indicativo de presencia de NAD en fase activa y debe interpretarse dentro del contexto de otros posibles hallazgos clínicos (44, 45). Aunque es una parte esencial de la evaluación diagnóstica, la elevación aislada de la temperatura de la piel del pie no es suficiente para diagnosticar o descartar la NAD en fase activa. Por lo tanto, el aumento asimétrico unilateral de la temperatura es sensible pero no específico en el diagnóstico de la NAD en fase activa.

No existe evidencia que defina qué método o protocolo de medición de la temperatura cutánea infrarroja es más preciso para el diagnóstico de la NAD en fase activa y en qué localización, es decir, en qué localizaciones anatómicas, deben realizarse estas mediciones de la temperatura. Un estudio reciente de cohortes en 32 personas con NAD activa, arrojó una buena fiabilidad intra e interobservadores de las temperaturas de la piel del pie medidas mediante termografía infrarroja, a pesar de ello, no mostró resultados referentes a la precisión diagnóstica de dicha técnica (46). Existe incertidumbre sobre la precisión de los termómetros existentes (47) y sobre si deben preferirse los dispositivos de termografía de contacto o sin contacto (48). Existe evidencia limitada sobre los valores normales de la temperatura de la piel en el pie neuropático y sobre si los dispositivos de termografía actuales son válidos para estos intervalos de temperatura (45), así como sobre factores externos, tales como la influencia de la temperatura ambiente y el tiempo de aclimatación necesario tras la retirada del calzado y los calcetines. La presencia de ulceración y/o infección concomitante también puede limitar la utilidad de la temperatura del pie para monitorizar la NAD (35). La utilidad del pie no afectado como comparador puede superar probablemente algunos de estos problemas, aunque no todos, ya que el pie contralateral puede estar afectado por enfermedades que influyen en la temperatura de la piel. La presencia de una enfermedad bilateral activa de NAD reducirá la fiabilidad de la diferencia de temperatura.

A pesar de las dudas, la termografía infrarroja parece ser actualmente una prueba de elección preferente a la hora de evaluar la temperatura de la piel del pie con el fin de calcular la diferencia de temperatura entre ambos pies, ya que es una prueba objetiva y cuantificable (49). En presencia de enfermedad bilateral del pie o en ausencia de la extremidad contralateral (amputación), el cálculo de dicha diferencia de temperatura no es factible o posible. En estas circunstancias, el aumento de temperatura debido al proceso inflamatorio probablemente pueda detectarse comparando la temperatura distal del pie con la temperatura proximal en la parte inferior y superior de la pierna. No se consiguió identificar ningún estudio que evaluara los gradientes de temperatura ascendentes en nuestra revisión sistemática. Dado que la detección de una temperatura local elevada es un componente importante en el diagnóstico y el seguimiento, el Grupo de Trabajo sugiere medir los gradientes de temperatura ascendentes (dedo del pie-rodilla en las circunstancias antes mencionadas). Todos los miembros del Grupo de Trabajo utilizan este enfoque cuando no es posible realizar mediciones bilaterales, pero faltan estudios que respalden este enfoque y, por lo tanto, se ha convertido en una Declaración de Práctica Óptima. La termografía infrarroja es un método relativamente sencillo, barato y objetivo para controlar los cambios a lo largo del tiempo, como se explica en la sección Identificación de la remisión. Para permitir una comparación más precisa entre las visitas, aconsejamos un enfoque estandarizado en relación con el período de aclimatación, el número y la ubicación de los sitios de la piel que se deben probar, y con qué técnica de medición de la temperatura se debe utilizar.



Por último, en ausencia de acceso a herramientas cuantitativas que evalúen la temperatura del pie, los clínicos deben confiar en el uso de la palpación manual para evaluar la diferencia de temperatura. Los beneficios de evaluar la temperatura, ya sea con dispositivos de termografía manual o por palpación, no están asociados a ningún riesgo de daño para el paciente. Reconocemos que la equidad y la viabilidad pueden verse afectadas porque no todas las personas que tratan a pacientes con NAD tendrán acceso a un dispositivo portátil. La equidad sanitaria, en lo que se refiere a esta directriz, es cuando todas las personas tienen una oportunidad justa e igual de alcanzar su máximo nivel de salud a pesar de sus diferencias sociales, económicas, culturales o geográficas. Por último, la presente guía reconoce, que el sesgo de selección puede estar presente en los estudios que abordan la eficacia de la evaluación de la temperatura con los dispositivos portátiles de termografía debido a la variabilidad entre estudios.

La inmovilización/descarga con dispositivos hasta la rodilla debe iniciarse inmediatamente cuando se sospeche de NAD en fase activa en una persona con diabetes mellitus y presencia de piel intacta. Se ha demostrado que la detección precoz, la inmovilización y la reducción de la carga sobre el pie afectado minimizan el desarrollo de deformidad (37, 38). La evidencia de esta recomendación es escasa, pero mantener el tratamiento de descarga en una persona con sospecha de enfermedad grave la expone innecesariamente al riesgo de sufrir las nefastas consecuencias de una enfermedad no tratada, razón por la cual se ha calificado de "Fuerte". La inmovilización con un dispositivo de descarga hasta la rodilla debe emplearse inmediatamente mientras se realizan más pruebas diagnósticas con el objetivo de confirmar o descartar la presencia de la enfermedad.

En resumen, la NAD en fase activa puede diagnosticarse cuando hay signos clínicos de inflamación en combinación con afectación en las pruebas de imagen. Si no se dispone inmediatamente de dichas imágenes, debe iniciarse inmediatamente la inmovilización/descarga con un dispositivo de descarga por debajo de la altura de la rodilla a la espera de más pruebas diagnósticas (que se tratan en la siguiente sección de esta guía) para evitar una mayor progresión de la enfermedad. La descarga se tratará con más detalle en la sección "Tratamiento" de esta guía. El examen clínico minucioso, el alto índice de sospecha, la obtención de pruebas de imagen y una rápida descarga son fundamentales para reconocer y tratar la NAD en fase activa.

Pregunta clínica: ¿Qué modalidades de diagnóstico por imagen tienen la precisión suficiente para hacer más probable el diagnóstico de neuro-osteoartropatía de Charcot en fase activa (NAD) en una persona con diabetes mellitus y presencia de piel intacta en la que se considera el diagnóstico de NAD en fase activa?

Recomendación 6: Realice radiografías simples de pie y el tobillo en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. Lo ideal sería realizar radiografías simples bilaterales, si es posible, con fines comparativos. Declaración de Buena Práctica.

Recomendación 7: Realice radiografías que incluyan las proyecciones, anteroposterior (AP), oblicua medial y lateral en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. Las visiones del tobillo y el pie deben incluir las proyecciones AP, mortaja tibioperonea y lateral.



Recomendación 8: Realizar una Resonancia Magnética en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa sin afectación radiográfica para diagnosticar o excluir la enfermedad y el grado de actividad. (Fuerte; Moderado)

Recomendación 9: Si la Resonancia Magnética no está disponible o está contraindicada en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuro-osteoartropatía de Charcot activa, considere una evaluación de imagen nuclear (gammagrafía), TC (tomografía computarizada) o SPECT-TC (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple) para sustentar el diagnóstico de neuro-osteoartropatía de Charcot activa. (Condicional; Baja)

Fundamento: En una persona con sospecha de NAD en fase activa, deben realizarse radiografías simples del pie y tobillo para diagnosticar la enfermedad, ya que la afectación ósea y/o las articular desempeña un papel fundamental. Se prefieren las radiografías en carga, ya que pueden detectar anomalías dinámicas, como desalineación articular, subluxación articular y/o desplazamiento de fracturas que pueden no ser evidentes en las radiografías en descarga (50). Las tres visiones radiográficas estándar del pie (anteroposterior (AP), oblicua medial y lateral) y las tres visiones estándar de tobillo (AP, mortaja y lateral) proporcionan una evaluación radiográfica suficiente de la anatomía osteoarticular. Para un diagnóstico preciso, todas las estructuras óseas y articulares potencialmente implicadas deben visualizarse adecuadamente utilizando un enfoque estandarizado. Basándonos en estos argumentos, hemos formulado las dos Declaraciones de Práctica Óptima expuestas previamente en la guía. Se reconoce que las radiografías en carga a veces no son factibles debido a la limitada movilidad de la persona o cuando el riesgo de un mayor desplazamiento de las articulaciones y/o los huesos es excesivo. En tales circunstancias, las radiografías no deben realizarse en posición de carga. En la tabla 1 se describen las anomalías principales que se presentan en la NAD en fase activa mediante la evaluación con radiografía simple.



Tabla 1: Hallazgos en radiografías y resonancias magnéticas

Modalidad	Estado de NAD activo	Estado de NAD en remisión
Radiografías (XR)	- Hinchazón difusa de los tejidos blandos - Derrame(s) articular(es) - Densidad ósea reducida - Erosiones corticales - Fractura(s) - Fragmentos de fractura/restos calcificados en tejidos blandos - Puede verse un cuerpo extraño radiopaco. - Subluxación o luxación(es) - Desorganización de la(s) articulación(es) - Los hallazgos de fondo de RX de la etapa de remisión pueden estar presentes	- Disminución o resolución de la inflamación de los tejidos blandos - Densidad ósea mejorada/restaurada/aumentada - Quistes corticales y subcorticales - Osteoclerosis y consolidación ósea - Restos de calcio en tejidos blandos - Desorganización de la(s) articulación(es) - Puede verse un cuerpo extraño radiopaco.
Escáner TC	- Los hallazgos de XR descritos anteriormente son más llamativos - Los derrames articulares de las articulaciones pequeñas se ven mejor - Se puede observar acumulación de líquido o tenosinovitis en las áreas de destrucción ósea. - Puede haber ulceración de la piel. - Puede observarse atrofia grasa del músculo plantar. - TC de energía dual muestran edema de médula ósea en posiciones CNA	- Los hallazgos de XR descritos anteriormente son más llamativos - Disminución del derrame articular, tenosinovitis o acumulación de líquido - Puede observarse atrofia grasa del músculo plantar.
RM	- Hinchazón difusa de los tejidos blandos y edema fascial - Señal de denervación similar a edema en secuencias de imágenes sensibles a fluidos (T2W o STIR-recuperación de inversión tau corta) y/o reemplazo grasa en imágenes T1W de los músculos del pie. - Aumento de la señal y/o engrosamiento del nervio tibial posterior - Derrame(s) articular(es) y tenosinovitis - Aumento de médula grasa relacionado con la osteopenia - Erosiones corticales como pérdida de intensidad de señal T1W y edema de médula ósea en secuencias sensibles a líquidos. Las erosiones del cartilago suprayacente son comunes. - Generalmente están afectados varios (>2) huesos del retropié - Fractura subcondral (como señal oscura subcondral en una nube de edema en secuencia T2W o STIR sensible a líquidos) y otras fracturas corticales - Fragmentos de fractura - Subluxación o luxación(es) - Desorganización de la(s) articulación(es) - Úlcera cutánea o tejido blando desvitalizado/gangrenoso se ve mejor como tejido blando sin realce en una resonancia magnética con contraste - Aumento de la perfusión ósea y de tejidos blandos en la resonancia magnética mejorada con contraste dinámico - Hallazgos de fondo de la resonancia magnética de la etapa de remisión pueden estar presentes.	- Disminución o resolución de la inflamación de los tejidos blandos - Disminución del edema de la médula ósea - Quistes corticales y subcorticales - Márgenes corticales hipointensos óseos mejor definidos - Restos calcificados/fragmentos de fracturas crónicas / huesos necrótico-escleróticos como señal hipointensa en todas las secuencias - Desorganización de la(s) articulación(es) - Desgarros del ligamento elástico/fascia plantar/tibial posterior, etc. - Aumento de la señal y/o engrosamiento del nervio tibial posterior - Disminución de la perfusión ósea y de tejidos blandos en la resonancia magnética mejorada con contraste dinámico

Como se ha demostrado en varios estudios, los pacientes con sospecha de NAD activo según los criterios clínicos (es decir, pie caliente e hinchado) pueden mostrar radiografías simples de apariencia normal, sin embargo, con anomalías claras en imágenes más avanzadas que confirman la afectación de huesos y/o articulaciones de los pies afectados(37, 51-53). Posteriormente, estos pacientes pueden progresar a fracturas manifiestas (37) y malas alineaciones progresivas. Por lo tanto, las anomalías también son suficientes para respaldar el diagnóstico de NAD activo, después de la exclusión de otras causas de lesión aguda de huesos y/o articulaciones.



La resonancia magnética se estudia más este dominio (37, 51-54), y esta técnica de imagen avanzada no sólo es capaz de detectar anomalías óseas y articulares, sino también signos de inflamación y/o remisión y en los huesos de alrededor y articulaciones con de buena a excelente sensibilidad y especificidad en diversos estados patológicos (55). En nuestra revisión sistemática, la resonancia magnética demostró una alta sensibilidad, pero especificidad desconocida para el diagnóstico de NAD activo en individuos con sospecha clínica, piel intacta y radiografías normales, aunque estos estudios fueron desde un sólo centro (37, 51-53). Debido a la falta de datos sobre la especificidad de la resonancia magnética para identificar NAD activo, exceptuando los altos valores de especificidad reportados en otras afecciones inflamatorias para detectar inflamación, la certeza de la evidencia se calificó como moderada. Debido al hecho de que no diagnosticar y tratar la enfermedad puede tener consecuencias nocivas, hicimos una fuerte recomendación de realizar resonancia magnética en caso de radiografía simple normal y sospecha clínica de NAD activo, con el fin de diagnosticar o descartar la enfermedad.

Hay varios escenarios clínicos en los que no se puede realizar la resonancia magnética: puede estar contraindicada (por ejemplo, un paciente con un marcapasos que no sea seguro para la resonancia magnética o que la resonancia magnética no esté disponible en el centro médico) o que sea demasiado costoso para el paciente con sospecha de NAD activo y radiografías negativas. En estas situaciones, se pueden realizar otras modalidades de imágenes avanzadas cuando sea posible, como una exploración por imágenes nucleares (gammagrafía) o tomografía computarizada para respaldar el diagnóstico de NAD activo (56-58). En nuestra revisión sistemática, identificamos tres estudios que evaluaron los hallazgos de imágenes nucleares en personas con sospecha de NAD activo y piel intacta (56-58). En un estudio de cohorte no controlado retrospectivo de serie temporal interrumpida, se realizó una gammagrafía ósea con 99 mTc hidroximetileno difosfato trifásico en 148 pacientes con sospecha de NAD activo que tenía una sensibilidad alta (89%) pero una especificidad limitada (58%) (57). Un estudio no controlado de exploración PET/CT con 18F-FDG en 25 pacientes con sospecha de NAD activo demostró un aumento de la captación en todos los pacientes con sospecha de NAD activo (58). Reconocemos que la especificidad limitada no confirma la presencia o ausencia del diagnóstico de NAD activo, sin embargo, una exploración negativa de hueso, SPECT/CT o PET/CT serían pruebas sólidas contra el diagnóstico de NAD activo.

La precisión diagnóstica de la resonancia magnética no se ha comparado con la gammagrafía de medicina nuclear. Se ha elegido la resonancia magnética como primera opción después de la radiografía simple, ya que esta técnica de imagen proporciona más información para apoyar o excluir el diagnóstico de NAD debido a un mejor contraste de los tejidos blandos, y probablemente tiene, en nuestra opinión, una mayor especificidad.

Cuando la resonancia magnética no está disponible o no es posible, recomendamos otras modalidades, como la imagen nuclear exploración o tomografía computarizada para una evaluación adicional. Las imágenes nucleares combinadas con TC (SPECT-CT) pueden proporcionar más utilidad que las imágenes nucleares o la TC solas debido a una mejor resolución espacial y de contraste, aunque esto no se ha estudiado específicamente en NAD activo en un diseño de casos y controles. Si el diagnóstico se omite porque estas investigaciones alternativas no se realizan y el NAD activo no se trata adecuadamente, existe una gran probabilidad de que la enfermedad progrese y conduzca a un empeoramiento de la deformidad y aumento de la morbilidad.



Cuando se considera NAD activo y las radiografías son normales, se debe realizar de manera inmediata la inmovilización/descarga con un dispositivo de descarga preferiblemente no removible que llegue por debajo de la rodilla mientras los resultados de las imágenes avanzadas estén pendientes. Si estas investigaciones no pueden ser realizadas, el paciente debe ser tratado como si tuviera la enfermedad activa hasta que todos los síntomas hayan desaparecido. Pero un enfoque tan pragmático también puede resultar en un tratamiento innecesario y un aumento carga económica y no económica en personas que no padecen la enfermedad.

Los posibles efectos adversos de los rayos X y la tomografía computarizada son una mayor exposición del individuo y del medio ambiente a la radiación ionizante. La tomografía computarizada implica más exposición que las radiografías y el aumento/repetición de la exposición a lo largo del tiempo puede aumentar el riesgo de efectos sobre la salud a largo plazo. Sin embargo, las extremidades son relativamente radio resistentes (59-61). La TC en carga también está disponible para detectar una mala alineación del pie y el tobillo, aunque no tan fácilmente disponible como la TC convencional. Las imágenes nucleares que utilizan trazadores radiactivos tienen mínimos riesgos y estos riesgos se limitarían a reacciones alérgicas muy raras y riesgo de exposición a la radiación de pequeñas dosis de radiación ionizante. Las desventajas de las imágenes avanzadas son que son menos fácilmente disponibles, incurren en costos más altos en comparación con las radiografías estándar y pueden conducir a una carga económica para las personas afectadas y el sistema de atención médica. Sin embargo, las imágenes avanzadas incluida la resonancia magnética, se han vuelto más asequibles y accesibles recientemente, especialmente en los países de rentas altas, lo que resulta en una mayor precisión en el diagnóstico y exclusión de NAD. A pesar de la falta de datos de coste-efectividad, se recomienda que estas técnicas de imagen, en particular la resonancia magnética como primer paso, deben considerarse cuando las radiografías simples son normales.

Pregunta clínica: ¿Qué estudios de laboratorio tienen suficiente precisión para realizar el diagnóstico de Charcot activo en una persona con diabetes mellitus y piel intacta?

Recomendación 10: Sugerimos no utilizar proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (ESR), recuento de leucocitos, fosfatasa alcalina u otros análisis de sangre en una persona con diabetes mellitus y sospecha de neuroosteoartropatía de Charcot activa con piel intacta para diagnosticar o excluir la enfermedad. (Condicional; Bajo)

Fundamento: Análisis de sangre, como mediciones de marcadores inflamatorios séricos (PCR, VSG y WBC) o la fosfatasa alcalina se realizan a menudo en el contexto de NAD activo. Nuestra revisión sistemática identificó cinco estudios observacionales que realizaron PCR, VSG y/o fosfatasa alcalina en pacientes con NAD activo y piel intacta (22). Cinco de los estudios que identificamos realizaron la PCR (62-66), tres VSG (63, 64, 66), tres recuentos de glóbulos blancos (WBC) (63, 65, 66) y tres fosfatasa alcalina (62, 63, 67). Todos los estudios fueron de baja calidad y con alto riesgo de sesgo.

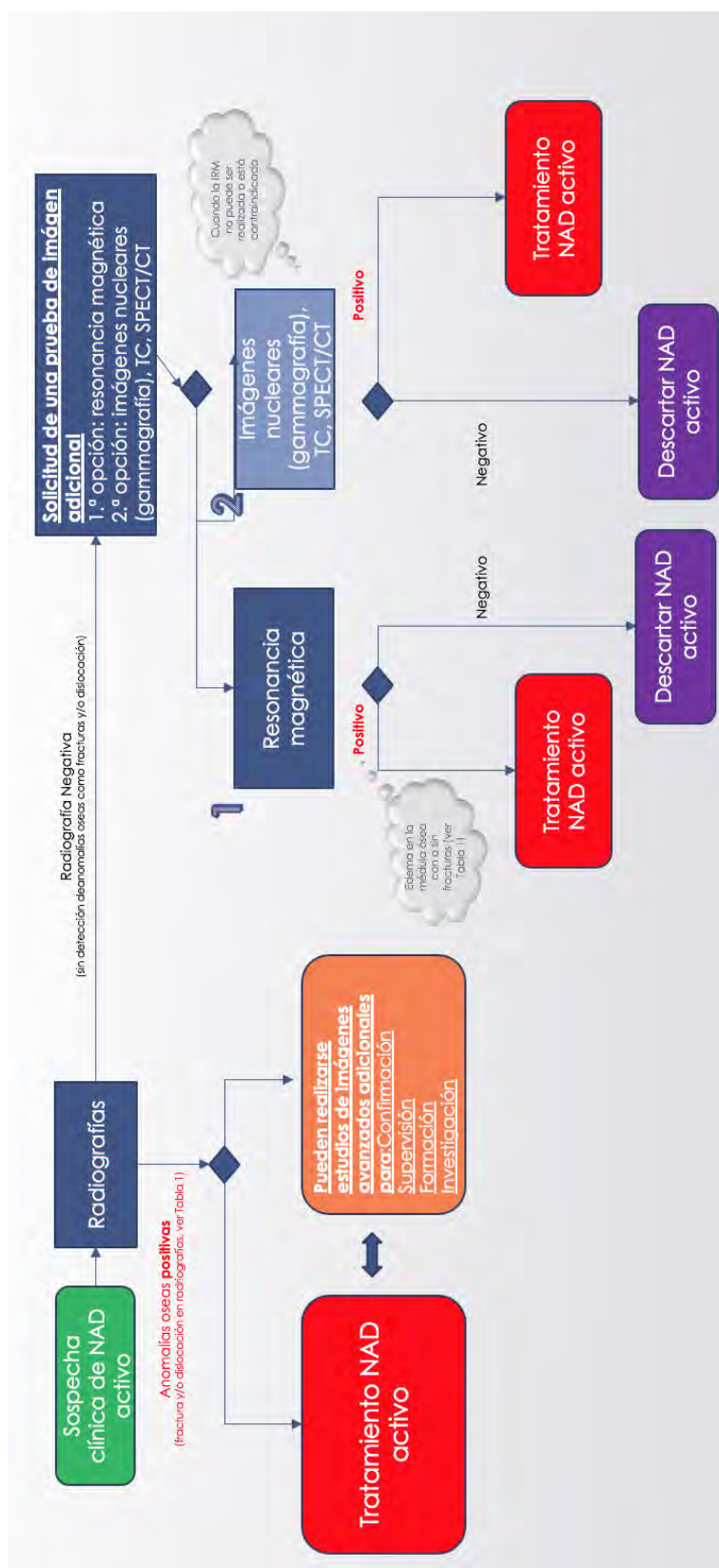


En los estudios incluidos para la revisión, la PCR sérica osciló desde normal hasta un 324% por encima del rango de referencia (< 5 mg/l) (62-66). La VSG en pacientes con NAD activo con piel intacta varió desde una leve aumentar (5%) hasta un 350% por encima del rango de referencia (< 20 mm/h) (63, 64, 66). El WBC fue normal (63, 65) en dos estudios (rango de referencia $< 10^9/L$) y ligeramente elevado (10% por encima rango de referencia) en un estudio (66). Se encontró que el fosfato alcalino sérico era normal en el NAD activo en dos estudios (63, 67). La fosfatasa alcalina ósea específica en suero fue un 21% mayor en pacientes con enfermedad activa NAD en comparación con participantes de control con diabetes mellitus; sin embargo, esta elevación no fue estadísticamente significativa (62).

En conclusión, no identificamos evidencia que respalde el uso de PCR, VSG, WBC o alcalina fosfatasa en el diagnóstico de NAD activo. Nuestra conclusión se basó en el amplio rango de valores obtenidos en estos estudios con alta imprecisión. La calidad de la evidencia fue baja y por esta razón se calificó la recomendación como “condicional”. Aunque los marcadores inflamatorios sistémicos antes mencionados pueden ser elevados en NAD activo, probablemente debido a la inflamación estéril subyacente en el pie, también se deben considerar otros diagnósticos (68). Las recomendaciones sobre el diagnóstico de NAD activo están resumidos en la Figura 1.



Figura I: DIAGRAMA DE FLUJO – DIAGNÓSTICO CNO ACTIVO





IDENTIFICACIÓN DE REMISIÓN

Pregunta clínica: ¿Qué exámenes clínicos y técnicas de imagen se pueden utilizar para determinar remisión de la neuro-osteoartropatía de Charcot en una persona con diabetes mellitus y piel intacta que tiene cuya enfermedad ha sido tratada?

Recomendación I 1: considerar la medición de la temperatura de la piel de la extremidad afectada y no afectada con exámenes seriados para monitorear la actividad de la enfermedad en una persona con diabetes mellitus y NDA activo con piel intacta. (Condicional, Bajo)

Recomendación I 2: Sugerimos no utilizar sólo el edema de tejidos blandos para determinar cuándo el NDA activo está en remisión. (Condicional; Bajo)

Recomendación I 3: Sugerimos deben considerarse todos: los hallazgos de la medición de la temperatura, el edema clínico y la toma de imágenes, para al concluir que el NDA activo está en remisión. (Condicional; Bajo)

Recomendación I 4: Sugerimos que la frecuencia de las citas para evaluar la actividad de la enfermedad NDA activo debe depender de factores específicos como la fluctuación del edema volumen, comorbilidades, riesgos asociados con el tratamiento y la recuperación, acceso a asistencia con necesidades de tratamiento en el hogar y el progreso y la recuperación de una persona. (Condicional; Bajo)

Fundamento: Nuestra revisión sistemática identificó cinco estudios que evaluaron diferentes tipos de técnicas de seguimiento para definir la remisión del NAD activo (49, 54, 69-71). Todos fueron estudios observacionales con alto riesgo de sesgo. Dos estudios informaron el valor predictivo del uso de termometría infrarroja para monitorear y identificar la remisión basándose en criterios clínicos, siguiendo el mismo protocolo, pero utilizando diferentes dispositivos de termometría (49, 70). En un estudio, la máxima diferencia de temperatura encontrada entre la piel de un pie afectado y otro no afectado se correlacionaba con las imágenes radiográficas en el momento del diagnóstico en un 92% de los casos y durante el seguimiento en el 72% de los casos (49). Otro estudio observacional prospectivo proporcionó un informe narrativo que muestra la concordancia entre una diferencia de temperatura (4oF/2oC) y hallazgos radiográficos para identificar la remisión en NAD activo (70).

Hubo tres estudios que evaluaron el uso de resonancia magnética para identificar la remisión en NAD activo, y también informaron que evaluaron la temperatura de la piel (54, 69, 71). El primer estudio fue un estudio de cohortes abierto y comparó exploraciones de resonancia magnética dinámica cada 3 meses, con medio de contraste de gadolinio, con la clínica curación definida como la combinación de una diferencia de temperatura $<1^{\circ}\text{C}$ y una diferencia en la circunferencia a nivel del medio pie y del tobillo <1 cm (como medida de hinchazón) (69). Los autores informaron una concordancia del 90% entre los hallazgos clínicos y de resonancia magnética. Sin embargo, en el 23% de los pacientes la curación clínica (ausencia de inflamación) precedió a la curación por resonancia magnética de 3 a 6 meses. Los autores no analizaron los resultados de la temperatura de la piel por separado.



Desafortunadamente, el segundo y tercer estudio de resonancia magnética no pudieron proporcionar ninguna evidencia útil para ayudar a responder a esta pregunta clínica y respaldar recomendaciones posteriores (54, 71).

Recomendamos que los servicios médicos utilicen termometría infrarroja para monitorizar el NAD activo e identificar remisión basada en el equilibrio de riesgos y daños, confianza en los resultados, viabilidad, aceptabilidad y equidad. La medición de la temperatura no supone ningún daño ni riesgo para el paciente y es una opción segura y una herramienta de examen de bajo coste que es relativamente fácil de realizar. Cuanto mayor sea la diferencia de temperatura entre el pie afectado y no afectado, mayor será la probabilidad de que la enfermedad continúe y, a la inversa, cuanto menor sea la diferencia de temperatura, mayor será la probabilidad de que el NAD entre en remisión. En esta ocasión, no hay evidencia suficiente para recomendar un límite de temperatura específico en cuyo punto se produce la remisión. Como tal, recomendamos que los resultados de la medición de la temperatura, el edema clínico y las imágenes deben considerarse al concluir que el NAD activo está en remisión.

Tanto el personal sanitario como el paciente deben reconocer que la transición del NAD activo a la remisión puede tardar meses. Las ventajas de la medición de la temperatura de la piel por infrarrojos sobre la radiológica.

Las ventajas de las mediciones de temperatura por infrarrojos en estos estudios para monitorear el NAD activo son que es más barato, más rápido, más fácilmente disponible, no invasivo, y no hay consideraciones de seguridad. Los protocolos para la toma de temperatura en estos estudios permitan un período de aclimatación de 15 minutos, lo que lleva mucho tiempo.

Hay evidencia de que cuando se descarga la extremidad con NAD activo, la cantidad de edema en la pierna/pie se reduce. En nuestra revisión sistemática identificamos dos estudios que compararon la evaluación objetiva de edema de tejidos blandos a los hallazgos radiológicos y en otro estudio se evaluó el edema de tejidos blandos subjetivamente (54, 69, 71).

A partir de estos estudios no fue posible identificar si existe una relación entre la evaluación clínica del edema y los hallazgos radiológicos para determinar la remisión en NAD activo. Según la opinión de expertos, recomendamos que la evaluación subjetiva u objetiva del edema tisular de los tejidos blandos puede contribuir a una evaluación completa del paciente para identificar la remisión en el NAD activo, y calificamos la recomendación como “Condicional”. No hay evidencia que apoye una recomendación sobre un protocolo específico para medir el edema de tejidos blandos en NAD activo. Sin embargo, deberíamos recomendar que se utilice un enfoque estandarizado para evaluar el edema de tejidos blandos para permitir una mayor comparación precisa a lo largo del tiempo. Cabe señalar que las posibles limitaciones de la evaluación de los edemas en tejidos blandos son similares a los de la medición de la temperatura, con presencia de enfermedad bilateral del pie, ausencia de ulceración y/o infección concurrente de la extremidad contralateral o del pie que afecte la usabilidad e interpretación de cualquier resultado. Reconocemos que la remisión se define como la ausencia de signos clínicos de inflamación y se basa en el juicio clínico porque no podemos dar valores absolutos para definir la ausencia de inflamación. Reconocemos que, en determinados casos, signos leves de inflamación como edema puede persistir a pesar de la consolidación radiológica.



No hay evidencia que respalde una recomendación sobre la frecuencia de la termometría infrarroja u otras mediciones clínicas para monitorear la actividad de la enfermedad de NAD. Para reflejar la práctica clínica, sugerimos que las temperaturas se evalúen en visitas seriadas, para coincidir con las citas para el cambio de yeso o para las revisiones de los dispositivos de descarga. Por lo general, es necesario un período más corto entre las citas al principio fase de la enfermedad ya que debido a la reducción del edema, es necesario modificar el dispositivo de descarga.

Es posible que se requieran evaluaciones clínicas semanales cuando la reducción del edema es rápida y se necesitan cambios frecuentes TCC. A medida que los signos y síntomas se estabilizan, se puede aumentar el tiempo entre evaluaciones clínicas hasta 3 a 5 semanas. Sugerimos un seguimiento estrecho debido a los efectos graves y costosos de un tratamiento innecesario que daría lugar a que se pasen por alto los efectos nocivos (por ejemplo, úlceras) que pueden ocurrir si el individuo en remisión no es monitoreado a menudo.

Encontramos dos dificultades principales al desarrollar nuestras recomendaciones. En primer lugar, la falta de una definición clínica o radiológica estandarizada de remisión de la enfermedad y, en segundo lugar, es que actualmente no existe una prueba acordada como "estándar de oro" para determinar la remisión del NAD activo. Ninguno de los estudios que identificamos en nuestra revisión sistemática informaron la sensibilidad o especificidad del uso de la temperatura de la piel del pie para identificar remisión, ya sea de forma aislada o en comparación con imágenes (22). Por estas razones calificamos la fuerza de nuestras recomendaciones como "Condicionales".

Sigue habiendo incertidumbre sobre la eficacia de la evaluación de la temperatura para monitorear el NAD activo, y si los diferentes dispositivos y protocolos utilizados influyen en el tiempo hasta la remisión. se han utilizado diferentes puntos de corte 4oF (que son 2.2oC), 2oC y 1oC (49, 70). Es necesario realizar estudios de alta calidad para evaluar la precisión diagnóstica de la evaluación de la temperatura para determinar la remisión en NAD. Hasta que se valide un test de referencia para identificar NAD activo, recomendamos que los resultados de la medición de la temperatura, el edema clínico y las imágenes deben tenerse en cuenta para concluir que el NAD activo está en remisión. Reconocemos que ocasionalmente las personas presentes en remisión que no han recibido tratamiento previo.

TRATAMIENTO

Pregunta clínica: ¿Qué tipo de dispositivo de descarga se debe recomendar a una persona con diabetes mellitus y neuro-osteoartropatía de Charcot activa con piel intacta? ¿debe ir acompañada consejos para no soportar peso?

Recomendación I5: Utilizar un dispositivo de descarga no extraíble hasta la rodilla para inmovilizar y descargar el pie con el fin de promover la remisión de la enfermedad, y la prevención o progresión de la deformidad en una persona con neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta. (Fuerte; Bajo)

Recomendación I6: Considere el uso de un yeso de contacto total en el tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa con la piel intacta en una persona con diabetes mellitus. Puede considerarse como segunda opción un andador hasta la rodilla no removible para inmovilizar y descargar el pie. (Condicional; Baja)



Recomendación 17: Un dispositivo removible de descarga hasta la rodilla que se lleve en todo momento puede considerarse como la tercera opción de tratamiento en una persona con diabetes mellitus, neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta para la que esté contraindicado o no se tolere un dispositivo no extraíble de descarga hasta la rodilla. (Condicional; Baja)

Recomendación 18: Sugerimos no utilizar un dispositivo de descarga por debajo del tobillo (por ejemplo, zapato quirúrgico, sandalia postquirúrgica, zapato a medida o escayola tipo calzado) en el tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa y la piel intacta, dada la inmovilización ósea y articular inadecuada, y el efecto de descarga limitado. (Condicional; Baja)

Recomendación 19: Se debe considerar el tratamiento con un dispositivo de descarga a la altura de la rodilla tan pronto como sea posible, una vez que se considera el diagnóstico de NAD activo. (Fuerte; Bajo)

Recomendación 20: En una persona con neuro-osteoartropatía de Charcot activa que está siendo tratada con un dispositivo de descarga hasta la rodilla, se recomienda el uso de dispositivos de descarga para reducir la carga de peso sobre la extremidad afectada. (Condicional; Baja)

Fundamento: Como se analiza a continuación, existen varios argumentos sólidos de que el pie enfermo e inflamado en NDA activo debe inmovilizarse y descargarse en un dispositivo no extraíble que llegue hasta la rodilla. Es importante instituir la inmovilización incluso en ausencia de fracturas en las radiografías simples, cuando otras pruebas de imagen (como la resonancia magnética) sugieren NAD activo. Esta inmovilización debe iniciarse inmediatamente una vez se considera el diagnóstico de NAD activo.

La evidencia adicional proporciona orientación de que un yeso de contacto total (TCC) podría considerarse como primera opción, y una bota inmovilizadora hasta las rodillas que no se pueda quitar como segunda elección. Los yesos de contacto total suelen estar hechos de yeso de París o fibra de vidrio que está en estrecho contacto con todo el pie y miembro inferior. Una descarga comparable del pie se puede lograr mediante una bota prefabricada hasta las rodillas que inmovilice el pie y pueda volverse fija aplicando una capa de yeso o cinta adhesiva alrededor del dispositivo (72). Tanto los dispositivos como sus plantillas deben aplicarse de tal manera que se adapten de forma segura a cualquier deformidad del pie y proporcionen una redistribución de la presión para prevenir ulceraciones posteriores. Un dispositivo removible hasta la rodilla usado en todo momento con una adecuada interfaz pie-dispositivo para reducir la presión máxima (23) se puede considerar como una tercera opción de tratamiento en una persona con diabetes mellitus y NAD activo y piel intacta del pie para quien un dispositivo no removible de descarga a la altura de las rodillas está contraindicado o no se tolera. Un posible beneficio de un dispositivo removible hasta la rodilla es que se puede quitar para bañarse o examinar la piel. La principal desventaja y preocupación al usar dispositivos removibles hasta la rodilla es la posibilidad de falta de adherencia al tratamiento de descarga/inmovilización que puede conducir al desarrollo/progresión de la deformidad y retraso en el tiempo hasta la remisión.

Como se describe en nuestra revisión sistemática, existe evidencia limitada de alta calidad en la cual basar nuestra revisión recomendaciones (22). Nuestras recomendaciones sobre la descarga de NAD activo se basan en una combinación de la evidencia directa e indirecta de la investigación cuando esté disponible, y la opinión de expertos cuando no exista tal evidencia. Las posibles consecuencias negativas de no iniciar la



descarga lo antes posible una vez se sospecha NAD activo, incluyen deformidad progresiva y posible ulceración de la piel, por lo tanto, nuestra recomendación de descargar una vez que se sospecha NAD activo, es una recomendación "fuerte".

La razón detrás de descargar el pie y la pierna en NAD activo es que el aumento de la tensión mecánica influye un papel central en la perpetuación del proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente, lo que resulta en una progresión de destrucción ósea, desarrollo de fractura(s) y dislocación articular. Aunque los individuos con NAD activo pueden presentar una sola fractura en la radiografía simple, técnicas más avanzadas como MRI, SPECT/CT y La PET-CT suele mostrar que están afectados múltiples huesos y articulaciones del pie y el tobillo (51, 56, 73).

Es por este motivo que está indicada la inmovilización y descarga de todo el pie y el tobillo. Nuestras recomendaciones están en línea con otras pautas sobre el manejo de personas con alto riesgo de fracturas del pie no desplazadas, independientemente de la presencia de diabetes, para optimizar la curación de las fracturas, prevenir la mala alineación, la pseudoartrosis y la luxación progresiva (74-76). Al utilizar un dispositivo a la altura de las rodillas, la presión plantar y las fuerzas reactivas del suelo se redistribuyen más proximalmente y sirve para descargar el pie inflamado (77). Los dispositivos hasta la rodilla inmovilizan la articulación del tobillo y minimizan los efectos deformantes de los músculos de las extremidades inferiores en las articulaciones del pie y del tobillo. Hay evidencia de investigaciones clínicas y biomédicas/de laboratorio de que la inmovilización y descarga generalmente produce una disminución de los signos clínicos de inflamación, así como una reducción de los marcadores proinflamatorios circulantes a lo largo del tiempo (62, 64). Aunque la inmovilización y descarga de todo el pie y el tobillo están indicados, los pacientes pueden tener dificultades para aceptar y utilizar dispositivos de descarga a la altura de las rodillas ya que pueden tener poco o ningún dolor, y dichos dispositivos pueden tener efectos negativos en la movilidad, la autonomía, conducción, autoestima y percepción de los demás (78). Además, si no se aplica correctamente en personas con pérdida de la sensación protectora, estos dispositivos pueden provocar el desarrollo de daños en la piel en cualquier parte distal hasta la rodilla. Se informó una nueva ampolla o úlcera asociada al yeso en el 14% de las personas con diabetes que fueron tratados con un yeso de contacto total en un estudio reciente (79). Por lo tanto, el paciente debe estar bien informado sobre los riesgos de un tratamiento inadecuado, sus beneficios y daños, y debe recibir apoyo para integrar este tratamiento en su vida diaria.

En nuestra revisión sistemática, no pudimos identificar estudios de intervención que compararan la eficacia de un dispositivo no removible con un dispositivo de descarga removible. Sin embargo, en la encuesta nacional del Reino Unido realizada a 219 personas con NAD activo, el tiempo medio hasta la remisión, definido como la movilidad del paciente en (terapéutico) calzado, fue tres meses más en los tratados con un dispositivo removible en comparación con los que tenían un dispositivo no removible (80). Asimismo, estudios en pacientes con diabetes y úlcera neuropática del pie han demostrado que, a pesar de la educación intensiva, no usan dispositivos de descarga removibles como recomienda el uso de medicamentos, lo que puede contribuir a retrasar la cicatrización de las úlceras (55). Debido a la ausencia de dolor, las personas con NAD activo pueden continuar caminando con el pie enfermo y, a veces, solo buscan ayuda médica cuando su pie se deforma o hincha tanto que ya no cabe en el zapato (34). Nosotros no pudimos identificar estudios sobre la preferencia de los pacientes en NAD activo, pero un estudio informó que, en pacientes con una úlcera del pie diabético, los pacientes prefirieron un



dispositivo no removible una vez que los beneficios fueron claramente explicados (66). Por lo tanto, es posible que inicialmente las personas prefieran un dispositivo removible prefabricado porque pueden quitárselo en situaciones como acostarse, conducir un coche o bañarse, pero se les debe informar sobre el mayor beneficio esperado de un dispositivo no removible hasta la rodilla para prevenir la deformidad, menor período de tratamiento con la consiguiente reducción de los costos de atención médica a corto y largo plazo (55, 61). Por estas razones, calificamos la fuerza de la recomendación sobre el uso de un dispositivo no removible hasta la rodilla, ya sea un TCC o una bota prefabricada no removible, como “fuerte”. Sin embargo, reconocemos que para esta enfermedad específica falta evidencia basada en ensayos clínicos.

La pierna afectada se puede inmovilizar y descargar mediante un TCC o mediante una bota prefabricada hasta la rodilla. La mayoría de los estudios que incluimos en nuestra revisión sistemática utilizaron TCC como el método preferido de descarga (22). No pudimos encontrar ningún estudio que abordara nuestra pregunta clínica y comparar el tratamiento con TCC con botas prefabricadas hasta las rodillas en cuanto al resultado de NAD activo. Como se explicó anteriormente, el objetivo del tratamiento es principalmente inmovilizar las articulaciones del pie y, en segundo lugar, descargar el pie redistribuyendo la presión plantar de las fuerzas reactivas del suelo. Es este requisito para inmovilización el que ha dado lugar a la recomendación basada en el peritaje del grupo de que los TCC podrían ser preferibles a los andadores prefabricados. La ventaja del TCC es que probablemente haya mejor inmovilización del tobillo. Por ejemplo, en pacientes con esguince de tobillo grave, un TCC tuvo mejores resultados generales que un andador prefabricado (81). Además, se aplica un TCC para adaptarse a la extremidad de la persona, y cada TCC se personaliza para adaptarse a deformidades o edemas significativos. La desventaja de un TCC es lo que necesita renovación en cada visita (a menos que sea removible, pero eso puede resultar en un resultado menos óptimo de la inmovilización), se asocia con costos más altos, requiere experiencia y por lo tanto tiene un mayor impacto negativo sobre la equidad. Es probable que los pacientes valoren por igual tanto el TCC como las botas hasta las rodillas como intervenciones desagradables, aunque no pudimos identificar en nuestros estudios de revisión sistemática el impacto en la calidad de vida de las diferentes modalidades de tratamiento. En resumen, existe alguna evidencia indirecta apoyando el uso de TCC como primera opción en el tratamiento del NAD activo y una bota no extraíble como segunda opción. En particular, cuando los costes o la equidad juegan un papel importante o la falta experiencia específica, las botas, que no se pueden quitar, pueden ser preferibles, pero se necesitan estudios futuros en esta área. Por lo tanto, calificamos la solidez de nuestra recomendación como “condicional”.

El tratamiento con un dispositivo de descarga no removible a la altura de la rodilla debe iniciarse inmediatamente cuando se sospecha NAD activo y se continúa a menos que se realice un diagnóstico alternativo, para prevenir el desarrollo de la deformidad (82). La importancia de la inmovilización temprana y la reducción de la carga de peso del pie enfermo se destaca en dos estudios de Chantelau y colaboradores. En estos estudios observacionales retrospectivos con un alto riesgo de sesgo, estos autores informaron que los pacientes diagnosticados con estadio de Charcot 0 que fueron tratados tempranamente (es decir, aquellos sin fractura en la radiografía simple antes del TCC tratamiento) rara vez desarrollaron una deformidad posterior en marcado contraste con los diagnosticados y tratados en el estadio I (es decir, aquellos con una fractura en la radiografía simple) (37). En el segundo estudio, el tiempo sin restricción de la carga de peso, así como la intensidad de la carga de peso antes de iniciar el



tratamiento, se asociaron con desarrollo de deformidad en pacientes con NAD activo (83). Aunque faltan evidencia basada en ensayos clínicos y no tenemos información sobre aspectos como la rentabilidad y la equidad, el comité de las guías concluyó que la inmovilización de la pierna afectada debe iniciarse en el momento que se considera el NAD activo, dadas las consecuencias potencialmente devastadoras de la NAD no tratado.

Se debe informar a las personas con NAD activo que pueden pasar muchos meses antes de que la enfermedad entre en remisión. Nuestra experiencia sugiere que la descarga debe continuar durante cuatro a seis semanas después de que los signos clínicos de NAD activo se hayan resuelto y se diagnostique que el paciente está en remisión. A largo plazo el tratamiento con un dispositivo no removible hasta la rodilla se asocia con el riesgo de complicaciones y efectos adversos. Sólo unos pocos estudios identificados en nuestra revisión sistemática informaron tales casos. Las complicaciones más importantes fueron el desarrollo de úlceras en los pies, que a veces resultaron en amputación en dos estudios (84, 85), lesiones cutáneas por lesiones durante la retirada del yeso y dolor (86). Otros posibles efectos adversos incluyen debilidad y atrofia muscular, caídas y molestias musculoesqueléticas en la rodilla o la cadera debido a la discrepancia adquirida en la longitud de las extremidades al usar el dispositivo, como se describe en nuestra guía de úlceras de descarga (72). Se puede considerar una elevación del zapato en la extremidad contralateral para minimizar este efecto de discrepancia adquirida en la longitud de las extremidades. La pérdida de movilidad a largo plazo puede tener importantes consecuencias negativas sobre la salud psicológica, la salud física y el bienestar socioeconómico de las personas debido al aumento de riesgo de aislamiento social y pérdida de trabajo. Además, la pérdida de movilidad puede tener efectos negativos en el control de la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular (87).

Sugerimos no utilizar dispositivos debajo del tobillo en el tratamiento del NAD activo. No podríamos identificar estudios que evaluaron el valor terapéutico de los dispositivos debajo del tobillo para tratar el NAD activo y por lo tanto, hizo una recomendación “condicional”. Sin embargo, existe evidencia indirecta de estudios en personas con úlceras en el pie relacionadas con la diabetes que los dispositivos hasta el tobillo no inmovilizan ni descargan el pie con la misma eficacia que los dispositivos que llegan hasta las rodillas (72).

Para lograr una carga de peso reducida, sugerimos utilizar dispositivos de asistencia para reducir: 1) la presión sobre la extremidad afectada, 2) riesgo de caídas, 3) tiempo hasta la remisión y 4) riesgo de lesión musculoesquelética y dolor en la extremidad afectada o contralateral. La recomendación sobre el uso de muletas, preferiblemente bilaterales, además del tratamiento de ortesis hasta la rodilla se basa en un estudio retrospectivo en el que los pacientes fueron instruidos en la carga parcial de peso de la extremidad enyesada mediante el uso de muletas axilares bilaterales o únicas (88). El 72% de los pacientes no cumplieron con estas instrucciones a juzgar por sus cirujanos ortopédicos y en estos pacientes el tiempo promedio de curación fue 34 días más en comparación con aquellos que sí cumplieron (88). En segundo lugar, al caminar continuamente con una ortesis por encima de la rodilla, puede provocar complicaciones musculoesqueléticas y dolor en la extremidad contralateral, como se describe arriba. El equilibrio de los efectos cuando existe una carga favorece probablemente la reducción de la presión, en comparación a cuando no existen restricciones o sin carga de peso, sin embargo, la calidad de la evidencia es muy baja. Basados en estos argumentos sugerimos considerar la



carga parcial de peso con el uso de muletas, andadores, andadores con ruedas u otros dispositivos, y esta elección debe adaptarse a las condiciones de vida del paciente, movilidad y motivación del paciente.

Aunque nuestras recomendaciones están en línea con otras guías (39, 82, 89), la evidencia de los estudios observacionales destaca que la implementación de nuestras recomendaciones puede ser un desafío, ya que muchas personas parecen recibir un tratamiento subóptimo con resultados potencialmente peores. La encuesta nacional del Reino Unido entre 2005 y 2007, aproximadamente un tercio de todos los pacientes con NAD activo fueron no tratados con un dispositivo de descarga no extraíble para la parte inferior de la pierna (80). Se obtuvieron resultados comparables en una encuesta de 1999 realizada por miembros del Comité de Diabetes del American Orthopaedic Foot and Ankle Society, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes con antecedentes de pie de Charcot habían sido tratados inicialmente con un TCC (90). Es probable que esta variabilidad en el tratamiento esté asociada con la ausencia de pautas de tratamiento aceptadas por todas las diferentes disciplinas involucradas en el tratamiento de estos pacientes, la falta de evidencia basada en ensayos clínicos, la falta de conocimientos, habilidades y recursos para aplicar los TCC, así como los factores relacionados con el paciente y el reembolso, y quizás la inercia clínica. El fenómeno de inercia clínica se define como la imposibilidad de iniciar una terapia o su intensificación/no intensificación cuando sea apropiado, en pacientes con una enfermedad como el NAD activo (91).

El tratamiento de pacientes con NAD activo, así como la aplicación y uso de TCC y dispositivos no removibles hasta la rodilla, requieren formación, habilidades y experiencia específicas. Sugerimos que los profesionales de la salud que traten a estos pacientes deben tener acceso a una formación de alta calidad según las normas nacionales o estándares regionales.

Para facilitar la implementación, las recomendaciones de descarga deben ser culturalmente apropiadas, tener en cuenta el nivel socioeconómico, alinearse con los conocimientos de salud del paciente, así como con sus circunstancias personales, y debería ser parte de un proceso compartido de toma de decisiones. Cuando se tienen en cuenta estos factores, esto probablemente mejorará su aceptabilidad y viabilidad. Por lo tanto, no es posible proporcionar recomendaciones aplicables globales sobre la mejor forma de descarga dada la diversidad de contextos y situaciones de las personas presentan NAD activo. Los recursos económicos necesarios para el enyesado de contacto total y para un dispositivo de descarga extraíble hasta la rodilla puede ser un desafío para los sanitarios y para las personas que deben autofinanciar su propia atención médica.

Pregunta clínica: ¿Puede la terapia médica en una persona con diabetes mellitus y NAD activo con piel intacta resultar en un menor tiempo hasta la remisión y prevenir complicaciones?

Recomendación 21: No utilizar alendronato, pamidronato, zoledronato, calcitonina, hormona paratiroides o metilprednisolona como tratamiento para la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en una persona con diabetes mellitus y piel intacta. (Fuerte; Moderado)

Recomendación 22: Sugerimos no utilizar denosumab como tratamiento de la neuro-osteoartropatía de Charcot activa en una persona con diabetes mellitus y piel intacta. (Condicional; Bajo)



Recomendación 23: Sugerimos evaluar la necesidad de suplementación de vitamina D y calcio en una persona con diabetes mellitus y neuro-osteoartropatía de Charcot activa con piel intacta durante la fase de curación de fracturas, en dosis según las directrices (inter)nacionales sobre suplementación en personas en riesgo de deficiencia de vitamina D y/o aquellos con ingesta insuficiente de calcio. (Condicional, Bajo)

Fundamento: La fisiopatología de la NAD se asocia con un aumento localizado de la reabsorción ósea, osteopenia y osteoporosis, todas las cuales pueden provocar debilidad ósea. Por lo tanto, el uso de varias terapias farmacológicas para tratar la NAD se ha centrado en restablecer el equilibrio entre la formación ósea y reabsorción. El objetivo del tratamiento es reducir el tiempo hasta la remisión y/o ayudar a prevenir la desarrollo o empeoramiento de deformidades del pie que ya están presentes en la primera presentación clínica.

Nuestra revisión sistemática identificó ocho estudios sobre varias intervenciones farmacológicas diferentes utilizadas en la gestión de NAD activo (22). Hubo siete ECAs y un estudio de cohorte. Los estudios podrían subdividirse en primer lugar en terapias que potencialmente inhiben la reabsorción ósea en la fase inflamatoria temprana de la enfermedad, bifosfonatos (alendronato, pamidronato, zoledronato), calcitonina y denosumab; en segundo lugar, en agentes que podrían estimular la formación ósea, la hormona paratiroidea y, finalmente, terapias antiinflamatorias, metilprednisolona. La mayoría de los estudios informaron el tiempo hasta la remisión y el desarrollo de la deformidad del pie fue un resultado en dos de los estudios.

Cinco de los ocho estudios incluidos investigaron el posible efecto beneficioso de los bifosfonatos en el tratamiento del NAD activo, como se describe en nuestra revisión sistemática (22). Estos medicamentos se han utilizado en el tratamiento de la osteoporosis durante muchos años y tienen un perfil de riesgo bien conocido. La mayoría de los estudios de bisfosfonatos tuvieron un alto riesgo de sesgo con la excepción de los ECAs de alta calidad, de Jude et al. Alabama. (92), sobre la eficacia del pamidronato intravenoso versus placebo. Ninguno de estos estudios informó una mejora en el tiempo hasta la remisión (92-95) y el tratamiento con zoledronato se asoció con una duración más prolongada de tiempo hasta la remisión (94). Dos de estos estudios informaron que el tratamiento con pamidronato o alendronato puede estar asociado con una reducción del dolor (92, 95). Varios de los estudios antes mencionados informaron mejoras en los biomarcadores de reabsorción ósea y/o formación ósea, pero la importancia clínica de estas observaciones no están claras y posiblemente también podrían estar relacionadas con los efectos sistémicos de los fármacos.

Un RCT sobre calcitonina intranasal, con un alto riesgo de sesgo, no observó ningún efecto en el tiempo hasta remisión durante seis meses de seguimiento (96). La PTH subcutánea diaria se evaluó en un RCT con un bajo riesgo de sesgo, sin ningún efecto beneficioso sobre el tiempo hasta la remisión, la curación de la fractura o prevención/progresión de la deformidad del pie (97). Un RCT no ciego con alto riesgo de sesgo informó que el tratamiento con metilprednisolona se asoció con un mayor tiempo hasta la remisión en comparación con tratamientos con zoledronato y placebo (98). Dada la falta de evidencia de su eficacia, los posibles efectos secundarios, los recursos requeridos y el impacto en la equidad, recomendamos no utilizar alendronato, pamidronato, zoledronato, metilprednisolona, calcitonina o PTH como tratamiento para el NAD activo en personas con diabetes mellitus.



El estudio final incluido en la revisión sistemática fue un estudio de cohorte con alto riesgo de sesgo con controles de antecedentes históricos, algunos de los cuales fueron tratados con bifosfonatos. Este estudio informó que una sola inyección denosumab se asoció con un tiempo más rápido hasta la remisión, la duración del tratamiento con TCC fue aproximadamente 1 mes y medio más corto, y el tiempo hasta la curación de la fractura en la radiografía simple se acortó en aproximadamente dos meses con mejor alineación (99). El efecto sobre la prevención de deformidades se puede evaluar debido al bajo número de casos. Dada la falta de ensayos clínicos, los costos y posibles efectos adversos, en el momento de redactar estas directrices no había pruebas suficientes para sugerir el uso de denosumab en el tratamiento del NAD activo. Hicimos una recomendación "condicional" de no utilizar esta terapia basada en la calidad limitada y la inconsistencia de la evidencia.

Se han informado y es necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos aleatorios.

La vitamina D y el calcio desempeñan un papel importante en la salud esquelética y la reparación ósea, y las personas con tipo 2 tienen con mayor frecuencia niveles bajos de vitamina D (100), como también se observa en pacientes con diabetes con NAD activo (101). No se pudieron identificar estudios de intervención sobre los posibles efectos beneficiosos de la vitamina D y suplementación de calcio en NAD activo. Además, existe poca evidencia indirecta que respalde dicha suplementación ya que los estudios en fracturas traumáticas o por fragilidad son escasos (102). Por lo tanto, no tenemos información sobre el impacto de los niveles bajos de vitamina D o la ingesta deficiente de calcio en el transcurso del NAD activo. Sin embargo, las personas con NAD activo pueden correr riesgo de tener niveles bajos de vitamina D, debido a factores como la diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades renales y edad avanzada. Es probable que los ciertos expertos consideren que la suplementación de calcio y vitamina D es aceptable y factible dada su importancia en la cicatrización ósea. Por lo tanto, dado su importancia para la reparación ósea, la falta de efectos secundarios importantes y los costos relativamente bajos, sugerimos por razones pragmáticas, evaluar la necesidad de suplementos de vitamina D y calcio en personas con NAD activo. Cuando el tratamiento hay empezado, se deben prescribir las dosis de vitamina D y calcio de acuerdo con las directrices (inter)nacionales sobre la suplementación en personas con o en riesgo de recibir vitamina D deficiencia y/o ingesta insuficiente de calcio.

En resumen, basándonos en evidencia indirecta, sugerimos considerar la suplementación con vitamina D y calcio durante el tratamiento del NAD activo. No hay evidencia que respalde el uso de ningún otro fármaco, ya que dicho tratamiento estará asociado con costos adicionales y posibles efectos nocivos en esta población específica de pacientes. Los posibles efectos nocivos incluyen deterioro de la curación ósea y fracturas iatrogénicas.

Pregunta clínica: En una persona con diabetes mellitus y neuro-osteoartropatía de Charcot activa con piel intacta, ¿está la cirugía reconstructiva asociada con un tiempo más corto hasta la remisión, con la prevención de deformidades, con el desarrollo y prevención de la progresión de la deformidad en comparación con la no realización de cirugía?

Recomendación 24: En una persona con neuro-osteoartropatía de Charcot activa y piel intacta, y con inestabilidad de las articulaciones del pie y del tobillo, y/o deformidad con alto riesgo de desarrollar úlcera con el dispositivo de descarga, o con dolor que no se puede estabilizar lo suficiente con un yeso de contacto total o dispositivo no removible hasta la rodilla, sugerimos que se considere la intervención quirúrgica (Condicional; Baja)



Fundamento: Históricamente, la reconstrucción quirúrgica del NAD activo no se ha recomendado en gran medida debido a las preocupaciones sobre la realización de una cirugía en un pie con inflamación aguda. Nuestra revisión sistemática no identifica estudios de resultados prospectivos y aleatorizados que comparen el tratamiento quirúrgico versus el no quirúrgico durante NAD activo (22). Identificamos un estudio retrospectivo no controlado que evaluó los resultados de pacientes con NAD activo y piel intacta que se sometieron a artrodesis de realineación primaria (103). Este estudio se limitó al tratamiento quirúrgico de sólo 14 pacientes con NAD activo localizado en las articulaciones tarsometatarsianas, y estos hallazgos no se pueden extrapolar a una afectación más proximal, como la articulación transversa del tarso, la articulación subastragalina o la articulación del tobillo.

Las indicaciones para la intervención quirúrgica durante NAD activo incluyen deformidades que resultan en inminente ulceración de la piel, inestabilidad severa, dolor intratable o incapacidad para inmovilizar el pie con un yeso o dispositivo no removible a la altura de las rodillas (39). Como se discutió anteriormente, la deformidad asociada con la inminente ulceración puede tener resultados catastróficos, aumentando el riesgo de amputación en un factor de 6 a 12 veces mayor (10, 11). Nuestra recomendación de realizar una intervención quirúrgica temprana durante el NAD activo en subgrupos específicos es consistente con las pautas sobre el tratamiento de las fracturas de pie y tobillo en pacientes independientemente del estado de diabetes.

Según la experiencia clínica, las deformidades proximales del retropié y del tobillo pueden ser especialmente difíciles de tratar de manejar con TCC o dispositivos no removibles hasta la rodilla debido a la deformidad en el plano coronal varo y las deformidades en valgo del tobillo y el retropié son mal toleradas debido a la naturaleza del tejido subcutáneo de los maléolos medial y lateral. En consecuencia, la degradación de la piel y la ulceración a nivel de los maléolos medial y lateral pueden provocar osteomielitis. Una declaración de consenso previa recomendó la consideración de artrodesis primaria para NAD activo del tobillo con deformidad severa (39).

La cirugía reconstructiva para NAD incluye artrodesis de realineación, alargamiento de tendón y transferencia de tendón o ostectomía parcial de un hueso prominente (exostectomía). La intervención quirúrgica en NAD se asocia con altas tasas de complicaciones y la relación riesgo-beneficio debe considerarse al intervenir quirúrgicamente. Un estudio con una gran base de datos comparó los resultados de la fusión del tobillo en una cohorte emparejada de pacientes con diabetes y NAD (n= 3815) y pacientes con diabetes pero sin NAD (n=3815) (104).

Se observaron tasas significativamente más altas de amputación, extracción de material, dehiscencia de heridas, lesión renal aguda, neumonía e infección quirúrgica en pacientes con diabetes y NAD en comparación con pacientes con diabetes pero sin NAD. Este estudio no se incluyó en nuestra revisión sistemática puesto que la principal limitación de este estudio fue que no se pudo determinar el resultado de la cirugía (etapa activa o de remisión), pero estos datos resaltan los riesgos de la cirugía en pacientes con NAD.

Aunque la reconstrucción de NAD se asocia con altos costos iniciales, la reconstrucción temprana en el proceso de la enfermedad está, en nuestra opinión, justificado para pacientes que no pueden ser tratados exitosamente con TCC o dispositivos no removibles hasta la rodilla. Puesto que la reconstrucción de NAD es un desafío y está asociada con tasas de complicaciones relativamente



altas, el objetivo es seguir una estrategia rentable de fijación y aumento de la regeneración ósea ,y al mismo tiempo lograr una alta tasa de resultados favorables. Nuestra revisión sistemática no identificó ningún estudio que respalde un método de fijación superior o específico, por ejemplo, interno versus fijación externa, en el tratamiento del NAD activo con piel intacta. La decisión de utilizar herramientas externas o internas en la fijación depende en gran medida de la preferencia y experiencia del cirujano.

El objetivo de la reconstrucción quirúrgica del paciente con NAD activo incluye restaurar el pie plantígrado que es menos propenso a ulcerarse porque la presión plantar se redistribuye por todo el pie.

Las complicaciones de la cirugía incluyen infección quirúrgica, dehiscencia de la herida, pseudoartrosis y fallo del material de osteosíntesis y necesidad de tratamiento adicional. El nivel de evidencia sobre la cirugía en NAD activo es bajo y la evidencia actual respalda la descarga con dispositivos hasta la rodilla en lugar de la cirugía en el NAD activo en pacientes con piel intacta. En consecuencia, antes de realizar la cirugía en NAD activo, recomendamos un período de atención no quirúrgica que debe incluir inmovilización y reducción del edema para permitir que la inflamación desaparezca o disminuya antes de la intervención quirúrgica. Los recursos y costes asociados con la intervención quirúrgica son mayores que tratar a los pacientes con descargas utilizando un dispositivo hasta la rodilla. Un estudio basado en el modelo de Markov de Albright et al. (105) plantea la hipótesis de que la estrategia más eficaz para el NAD con mediopie inestable y con piel intacta es la reconstrucción quirúrgica a pesar de sus altos costos iniciales. Hasta la fecha esta estrategia no ha sido validada por ningún caso clínico. Como nuestra recomendación se basa principalmente en evidencia indirecta y en la opinión de los expertos, la calificamos como “condicional”. Dadas las incertidumbres descritas anteriormente, el potencial complicaciones de la cirugía y los costos iniciales más altos, los posibles efectos beneficiosos deben evaluarse cuidadosamente y de manera equilibrada, evaluando el riesgo de daño de forma individualizada. La elección final debe ser realizada por un paciente bien informado como parte del proceso de toma de decisiones compartido y la reconstrucción quirúrgica debe ser realizada por un cirujano con suficiente experiencia en cirugía del pie en pacientes de alto riesgo con diabetes y NAD.

PREVENCIÓN DE REACTIVACIÓN

Pregunta clínica: En personas con diabetes mellitus y neuro-osteoartropatía de Charcot activo con piel intacta que han sido tratados y están en remisión, ¿es preferible el calzado terapéutico al Calzado convencional para prevenir la reactivación de la enfermedad?

Recomendación 25: Calzado y/u ortesis que mejor se adapten y soporten la forma del pie/pies y tobillo para ayudar a prevenir la reactivación de la neuro-osteoartropatía de Charcot (NAD) son recomendados en una persona con diabetes mellitus, piel intacta, tratada para NAD activo con una dispositivo de descarga y que está en remisión en este momento. (Fuerte; Moderado)

Recomendación 26: Cuando hay deformidad y/o inestabilidad articular, para optimizar la distribución plantar de presión, debajo de la rodilla se debe usarse dispositivos personalizados para protección adicional en un persona con diabetes mellitus, piel intacta, tratada por neuro-osteoartropatía de Charcot activa que está en remisión. (Fuerte; Moderado)



Fundamento: Basándonos en nuestra revisión sistemática, no identificamos ninguna evidencia que demuestre que el calzado terapéutico sea superior al calzado convencional para prevenir la reactivación de la NAD activa (22).

A pesar de la escasez de datos, nuestra recomendación es considerar el calzado que mejor se adapte y apoye la forma del pie/pies para ayudar a prevenir la reactivación de la enfermedad activa en personas que están en remisión. Al tener un mayor riesgo de ulceración como resultado de la deformidad relacionada con la NAD, es importante que el calzado de la persona se ajuste, proteja y acomode a la forma de sus pies; esto incluye un calzado que tenga una longitud, anchura y profundidad adecuadas. Cuando existe deformidad del pie y/o del tobillo, es aún más importante modificar la biomecánica del pie y reducir la presión plantar en las zonas de riesgo. Esto puede requerir calzado a medida, órtesis a medida u ortesis por debajo de la rodilla. La segunda parte de nuestra recomendación, por lo tanto, es que en las personas con diabetes mellitus y NAD que han sido tratadas y están en remisión se considere la prescripción de ortesis a medida para (redistribuir) disminuir las presiones plantares. Cuando se prescriben plantillas ortopédicas a medida, debe utilizarse calzado de mayor profundidad para acomodar el mayor grosor de la plantilla ortopédica.

A pesar de la falta de evidencia, creemos firmemente que el calzado terapéutico produciría beneficios en cuanto a la reducción de la reactivación de la NAD y la reducción del estrés mecánico. Nuestra recomendación es coherente con las guías del IWGDF sobre la prevención de las úlceras del pie (24). El sistema de estratificación de riesgos del IWGDF identifica a las personas con pérdida de la sensibilidad protectora y deformidad del pie secundaria a NAD con un mayor riesgo de ulceraciones. Teniendo en cuenta el beneficio potencial de la estabilidad adicional del tobillo, recomendamos la descarga extraíble a la altura de la rodilla en lugar de la descarga a la altura del tobillo en pacientes que requieren estabilidad del tobillo a largo plazo. Estamos a favor de dispositivos personalizados como como la bota walker, la órtesis adaptada de termoplástico para el tobillo y el pie (AFO), y el bitutor corto que se fija al calzado para proporcionar sujeción.

El principal efecto adverso del calzado, las ortesis y los dispositivos ortopédicos en las personas con neuropatía relacionada con la diabetes es la formación iatrogénica de úlceras por zapatos o dispositivos ortopédicos mal ajustados. Dado que las personas con pérdida de sensibilidad protectora no pueden juzgar adecuadamente el ajuste del calzado, el calzado y las ortesis deben ser evaluados por profesionales debidamente formados. Los beneficios del calzado prescrito, las plantillas ortopédicas y las ortesis superan la baja incidencia de formación de úlceras, y para más información remitimos a las directrices del IWGDF sobre la prevención de las úlceras del pie (24).

Aunque se carece de evidencias, sugerimos que el pie afectado pase gradualmente al calzado aconsejado y que en esta fase la deambulación aumente lentamente. La recarga brusca del pie puede reactivar la NAD. Además, probablemente debido al proceso inflamatorio y a la inmovilización prolongada, el esqueleto del pie puede volverse osteoporótico (106, 107). En nuestra experiencia clínica, la transición rápida y acelerada a actividades en las que se soporta peso con un aumento de la carga del pie puede dar lugar a fracturas osteoporóticas.



INVESTIGACIONES FUTURAS

Como se ha comentado en esta guía y en nuestra revisión sistemática (22), existe una necesidad urgente de más investigación clínica en la NAD activa. Nuestra revisión sistemática identificó múltiples áreas en las que faltan pruebas de alta calidad. Aunque la NAD se considera una "enfermedad rara", es probable que el número de individuos reales con esta enfermedad sea mayor de lo que pensamos debido al diagnóstico erróneo y a la falta de concienciación.

Basándonos en los resultados de nuestra revisión sistemática (22) y en la posterior elaboración de la guía, consideramos que los siguientes temas son clave en futuras investigaciones:

Diagnóstico y seguimiento: Uno de los principales puntos que hay que abordar es el desarrollo de criterios bien definidos y validados, objetivos y reproducibles para diagnosticar la NAD activa, monitorizar la actividad de la enfermedad y determinar la remisión. No existen estudios que hayan demostrado la precisión de la medición de la temperatura de la piel del pie para diagnosticar la enfermedad activa o determinar la presencia de remisión. En particular, la exactitud diagnóstica del "punto de corte" de $\leq 2^{\circ}\text{C}$ de la medición de la temperatura de la piel del pie, que se utiliza con frecuencia, no se ha demostrado en un estudio clínico y requiere más investigación. Además, no sabemos qué dispositivo o protocolo específico de termometría infrarroja proporciona el método más preciso para medir la temperatura de la piel del pie. Sería beneficioso realizar en el futuro estudios que evalúen el uso de la monitorización domiciliaria con dispositivos de termometría infrarroja para controlar la actividad de la enfermedad. Esto permitiría al paciente estar en contacto con la clínica sin necesidad de acudir a las citas clínicas con tanta frecuencia y ser capaz de identificar rápidamente los cambios en el estado de sus pies y solicitar asesoramiento.

También se necesitan más estudios sobre el seguimiento de la actividad de la enfermedad desde el punto de vista de la imagen. Aunque la RM puede detectar la NAD activa con alta sensibilidad, las anomalías en la RM pueden persistir después de que los síntomas clínicos de NAD activa se hayan resuelto.

Descarga: Aunque la TCC es aceptada como el método "gold standard" por muchos autores para la descarga en pacientes con NAD activa, estudios adicionales pueden ayudar a demostrar qué modalidad de descarga es más eficaz para lograr la remisión, y que sea más aceptable y rentable para las personas con NAD dados los factores socioeconómicos.

Carga soportada: Se necesitan estudios para determinar si el soporte de peso en un dispositivo de descarga puede afectar negativamente al tiempo de remisión y al desarrollo/progresión de una deformidad existente.

Tratamiento farmacológico: Sugerimos que la eficacia potencial del denosumab y de los inhibidores del factor de necrosis tumoral se estudie en futuros ECAs para evaluar los beneficios, los riesgos y la rentabilidad de estos tratamientos potencialmente útiles.

Intervención quirúrgica: Se necesitan estudios para determinar si la intervención quirúrgica temprana durante la fase de NAD activa puede mejorar los resultados (prevención de la deformidad, tiempo hasta la remisión) en comparación con la descarga estándar.



Factores de riesgo/genética: Es necesario seguir trabajando para identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de NAD activa. No todos los individuos con DM y neuropatía desarrollan NAD, por lo que la identificación de factores de riesgo/marcadores genéticos/una herramienta de cribado para evaluar el nivel de riesgo de desarrollo de NAD activa sería de gran importancia para la prevención de complicaciones relacionadas con esta enfermedad. En general, la calidad de los estudios relacionados con el diagnóstico y la intervención en la NAD activa y la forma en que se informaron fue, con pocas excepciones, baja.

Por lo general, no tenían suficiente potencia estadística, no estaban cegados y no incluían resultados clínicos relevantes como la prevención de la deformidad. Para avanzar en este campo con estudios de mejor calidad, debe alcanzarse un consenso sobre la selección/características apropiadas de los participantes, cómo se monitoriza la enfermedad, cómo deben definirse los criterios de valoración objetivos, qué efectos secundarios deben monitorizarse sistemáticamente, cómo debe implementarse la atención estándar en todos los pacientes y durante cuánto tiempo debe realizarse el seguimiento de las personas para monitorizar las recaídas.

OBSERVACIONES FINALES

Las recomendaciones de esta guía se han derivado de una revisión sistemática (22) de todas las publicaciones pertinentes y, cuando no se disponía de pruebas, las recomendaciones se basaron en la opinión de expertos y en la práctica establecida. Estas recomendaciones están dirigidas a los profesionales sanitarios que tratan a personas con diabetes mellitus y NAD activa. El reconocimiento precoz de la NAD activa del pie y el tobillo y la rápida aplicación de un tratamiento basado en la evidencia pueden reducir la morbilidad y aumentar la probabilidad de un resultado satisfactorio en las personas con NAD activa. Los profesionales sanitarios que trabajan como parte de un equipo multidisciplinar están en una posición ideal para tratar esta enfermedad. La descarga con una férula de contacto total o un dispositivo no extraíble hasta la rodilla es la intervención más importante y con mayor evidencia disponible para el tratamiento de la NAD activa. En las personas con diabetes mellitus y neuropatía que presentan signos clínicos de inflamación aguda (enrojecimiento, aumento de la temperatura cutánea y edema) y radiografías normales, se recomienda el diagnóstico por imagen avanzado. Actualmente, la RM es la mejor modalidad de imagen avanzada porque permite evaluar huesos, articulaciones, ligamentos y tendones.

La descarga con un TCC o un dispositivo no extraíble hasta la rodilla debe aplicarse lo antes posible y no debe retrasarse a la espera de un diagnóstico por imagen avanzado.

Nuestra revisión sistemática (22) ha demostrado que existe una escasez de pruebas contemporáneas de alta calidad sobre el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la NAD activa. Se justifica una mayor investigación para abordar las cuestiones que rodean a este complejo problema. Animamos a nuestros colegas que atienden a pacientes con NAD a considerar el desarrollo de alguna forma de vigilancia (por ejemplo, registros y vías) para supervisar e intentar mejorar los resultados en pacientes con NAD. Animamos a nuestros colegas investigadores a considerar áreas controvertidas clave como plataforma para llevar a cabo estudios bien diseñados en áreas de NAD. La investigación futura debería



abordar el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico para informar mejor a la comunidad de enfermedades del pie relacionadas con la diabetes sobre el tratamiento más eficaz para las personas con diabetes y NAD. Para permitir la realización de estudios con la calidad suficiente, es necesario definir los detalles básicos necesarios en la planificación, la realización y la elaboración de informes de los estudios, y posteriormente implementarlos en la investigación de la NAD con el fin de lograr avances relevantes en el tratamiento de la NAD activa.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la revisión experta de las preguntas clínicas y del borrador de las directrices realizada por Fran Game y el Consejo Editorial del IWGDF, así como a los siguientes expertos internacionales: Rasmus Bo Jansen, Dinamarca; Patrick Burns, Estados Unidos de América; Robert Frykberg, Estados Unidos de América; Venu Kavarthapu, Reino Unido; Armin Koller, Alemania; George T. Liu, Estados Unidos de América (también en nombre del American College of Foot and Ankle Surgeons); Nicholas Lowery, Estados Unidos de América; Fermín Martínez, México; Andrew Meyr, Estados Unidos de América; Luca Dalla Paola, Italia; Dario Pitocco, Italia; Lee Rogers, Estados Unidos de América (también en nombre de la American Podiatric Association), Juan Manuel Ríos Ruh, España; Luigi Uccioli, Italia; Vijay Viswanathan, India (también en nombre de D-Foot International).

CONFLICTO DE INTERESES

La elaboración de las directrices 2023 del IWGDF contó con el apoyo de subvenciones sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reaplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación relacionada con las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con las directrices con los miembros del grupo de trabajo durante la redacción de las directrices y no han visto ninguna directriz o documento relacionado con las directrices antes de su publicación. Todos los conflictos de intereses individuales pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org/charcot.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Metcalf L, Musgrove M, Bentley J, Berrington R, Bunting D, Mousley M, et al. Prevalence of active Charcot disease in the East Midlands of England. *Diabet Med.* 2018;35(10):1371-4.
- (2) O'Loughlin A, Kellegher E, McCusker C, Canavan R. Diabetic charcot neuroarthropathy: prevalence, demographics and outcome in a regional referral centre. *Ir J Med Sci.* 2017;186(1):151-6.
- (3) Svendsen OL, Rabe OC, Winther-Jensen M, Allin KH. How Common Is the Rare Charcot Foot in Patients With Diabetes? *Diabetes Care.* 2021;44(4):e62-e3.
- (4) International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. Brussels, Belgium. Available at: www.diabetesatlas.org (accessed August 9,2022).
- (5) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- (6) Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life in patients with diabetes: a comparison of patients with and without Charcot neuroarthropathy. *Foot Ankle Int.* 2014;35(3):195-200.
- (7) Hogg FR, Peach G, Price P, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Measures of health-related quality of life in diabetes-related foot disease: a systematic review. *Diabetologia.* 2012;55(3):552-65.
- (8) Pakarinen TK, Laine HJ, Maenpaa H, Mattila P, Lahtela J. Long-term outcome and quality of life in patients with Charcot foot. *Foot Ankle Surg.* 2009;15(4):187-91.
- (9) Gooday C, Hardeman W, Game F, Woodburn J, Poland F. A qualitative study to understand people's experiences of living with Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med.* 2022;39(6):e14784.
- (10) Sohn MW, Stuck RM, Pinzur M, Lee TA, Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):98-100.
- (11) Wukich DK, Sadoskas D, Vaudreuil NJ, Fourman M. Comparison of Diabetic Charcot Patients With and Without Foot Wounds. *Foot Ankle Int.* 2017;38(2):140-8.
- (12) Fejfarova V, Jirkovska A, Dragomirecka E, Game F, Bem R, Dubsky M, et al. Does the diabetic foot have a significant impact on selected psychological or social characteristics of patients with diabetes mellitus? *J Diabetes Res.* 2014;2014:371938.
- (13) Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020;13(1):16.
- (14) Jeffcoate W, Game F. The Charcot Foot Reflects a Response to Injury That Is Critically Distorted by Preexisting Nerve Damage: An Imperfect Storm. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1691-7.
- (15) Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, Ciapriani 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.* 2010;33(2):350-5.
- (16) Mabileau G, Petrova NL, Edmonds ME, Sabokbar A. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia.* 2008;51(6):1035-40.
- (17) Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF-alpha Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *J Diabetes Res.* 2015;2015:917945.
- (18) Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Novel use of a Dektak 150 surface profiler unmasks differences in resorption pit profiles between control and Charcot patient osteoclasts. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(4):403-11.



- (19) Pitocco D, Zelano G, Gioffre G, Di Stasio E, Zaccardi F, Martini F, et al. Association between osteoprotegerin G1181C and T245G polymorphisms and diabetic charcot neuroarthropathy: a case-control study. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1694-7.
- (20) Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Wegrzyn G, Jakobkiewicz-Banecka J. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. *Sci Rep*. 2017;7(1):501.
- (21) Korzon-Burakowska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Fiedosiuk A, Petrova N, Koblik T, Gabig-Ciminska M, et al. Osteoprotegerin gene polymorphism in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 2012;29(6):771-5.
- (22) Raspovic KM, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Diagnosis and Treatment of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (23) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes – IWGDF 2023 update. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (24) Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (25) Chen P, Vilorio NC, Dhataria K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (26) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev*. 2023.
- (27) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;2023.
- (28) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (29) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (30) Shibata T, Tada K, Hashizume C. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(5):749-56.
- (31) Chantelau EA, Grutzner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13948.
- (32) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
- (33) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- (34) Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. GRADE Handbook 2013 [Available from: gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html].
- (35) Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2022.
- (36) Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.



- (37) Chantelau E. The perils of procrastination: Effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. *Diabetic Medicine*. 2005;22(12):1707-12.
- (38) Wukich DK, Sung W, Wipf SA, Armstrong DG. The consequences of complacency: managing the effects of unrecognized Charcot feet. *Diabet Med*. 2011;28(2):195-8.
- (39) Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123-9.
- (40) D. Hernandez-Contreras HP-B, J. Rangel-Magdaleno, J. Gonzalez-Bernal. Narrative review: Diabetic foot and infrared thermography. *Infrared Physics & Technology*. 2016;78:105-17.
- (41) Bem R, Jirkovska A, Dubsky M, Fejfarova V, Buncova M, Skibova J, et al. Role of quantitative bone scanning in the assessment of bone turnover in patients with Charcot foot. *Diabetes Care*. 2010;33(2):348-9.
- (42) Armstrong DG, Lavery LA, Liswood PJ, Todd WF, Tredwell JA. Infrared dermal thermometry for the high-risk diabetic foot. *Physical Therapy*. 1997;77(2):169-77.
- (43) Jones PJ, Davies MJ, Webb D, Berrington R, Frykberg RG. Contralateral foot temperature monitoring during Charcot immobilisation: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023:e3619.
- (44) Macdonald A, Petrova N, Ainarkar S, Allen J, Plassmann P, Whittam A, et al. Thermal symmetry of healthy feet: a precursor to a thermal study of diabetic feet prior to skin breakdown. *Physiol Meas*. 2017;38(1):33-44.
- (45) Macdonald A, Petrova N, Ainarker S, Allen J, Lomas C, Tang W, et al. Between visit variability of thermal imaging of feet in people attending podiatric clinics with diabetic neuropathy at high risk of developing foot ulcers. *Physiol Meas*. 2019;40(8):084004.
- (46) Dallimore SM, Puli N, Kim D, Kaminski MR. Infrared dermal thermometry is highly reliable in the assessment of patients with Charcot neuroarthropathy. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):56.
- (47) Fletcher T, Whittam A, Simpson R, Machin G. Comparison of non-contact infrared skin thermometers. *J Med Eng Technol*. 2018;42(2):65-71.
- (48) Gooday C, Gray K, Game F, Woodburn J, Poland F, Hardeman W. Systematic review of techniques to monitor remission of acute Charcot neuroarthropathy in people with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3328.
- (49) Armstrong DG, Lavery LA. Monitoring healing of acute Charcot's arthropathy with infrared dermal thermometry. *J Rehabil Res Dev*. 1997;34(3):317-21.
- (50) De Bruijn J, Hagemeijer NC, Rikken QGH, Hussein JS, Saengsin J, Kerkhoffs G, et al. Lisfranc injury: Refined diagnostic methodology using weightbearing and non-weightbearing radiographs. *Injury*. 2022;53(6):2318-25.
- (51) Chantelau E, Poll LW. Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography--an observational study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2006;114(8):428-31.
- (52) Chantelau E, Richter A, Ghassem-Zadeh N, Poll LW. "Silent" bone stress injuries in the feet of diabetic patients with polyneuropathy: A report on 12 cases. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2007;127(3):171-7.
- (53) Chantelau EA, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging--a review of 71 cases. *Swiss medical weekly*. 2013;143:w13831.
- (54) Chantelau E-A, Antoniou S, Zweck B, Haage P. Follow up of MRI bone marrow edema in the treated diabetic Charcot foot - a review of patient charts. *Diabetic foot & ankle*. 2018;9(1):1466611.
- (55) Gooday C, Game F, Woodburn J, Poland F, Sims E, Dhatariya K, et al. A randomised feasibility study of serial magnetic resonance imaging to reduce treatment times in Charcot neuroarthropathy in people with diabetes (CADOM). *J Foot Ankle Res*. 2023;16(1):2.



- (56) Ahluwalia R, Bilal A, Petrova N, Boddhu K, Manu C, Vas P, et al. The role of bone scintigraphy with SPECT/CT in the characterization and early diagnosis of stage 0 charcot neuroarthropathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):1-14.
- (57) Fosbol M, Reving S, Petersen EH, Rossing P, Lajer M, Zerahn B. Three-phase bone scintigraphy for diagnosis of Charcot neuropathic osteoarthropathy in the diabetic foot - does quantitative data improve diagnostic value? *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2017;37(1):30-6.
- (58) Ruotolo V, Di Pietro B, Giurato L, Masala S, Meloni M, Schillaci O, et al. A new natural history of charcot foot: Clinical evolution and final outcome of stage 0 charcot neuroarthropathy in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(7):506-9.
- (59) Ludlow JB. Hand-wrist, knee, and foot-ankle dosimetry and image quality measurements of a novel extremity imaging unit providing CBCT and 2D imaging options. *Med Phys*. 2018;45(11):4955-63.
- (60) Manning BT, Bohl DD, Idarraga AJP, Holmes GB, Lee S, Lin JL, et al. Patient Knowledge Regarding Radiation Exposure From Foot and Ankle Imaging. *Foot Ankle Spec*. 2020;13(4):324-9.
- (61) Addala TE, Greffier J, Hamard A, Snene F, Bobbia X, Bastide S, et al. Early results of ultra-low-dose CT-scan for extremity traumas in emergency room. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(8):4248-58.
- (62) Petrova NL, Dew TK, Musto RL, Sherwood RA, Bates M, Moniz CF, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. *Diabetic Medicine*. 2015;32(2):267-73.
- (63) Petrova NL, Moniz C, Elias DA, Buxton-Thomas M, Bates M, Edmonds ME. Is there a systemic inflammatory response in the acute charcot foot? *Diabetes Care*. 2007;30(4):997-8.
- (64) Folestad A, Alund M, Asteberg S, Fowelin J, Aurell Y, Gothlin J, et al. IL-17 cytokines in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients: a prospective 2 year follow-up study. *Journal of foot and ankle research*. 2015;8:39.
- (65) Schara K, Stukelj R, Krek JL, Lakota K, Sodin-Semrl S, Boulton AJM, et al. A study of extracellular vesicle concentration in active diabetic Charcot neuroarthropathy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;98:58-63.
- (66) Hingsammer AM, Bauer D, Renner N, Borbas P, Boeni T, Berli M. Correlation of Systemic Inflammatory Markers With Radiographic Stages of Charcot Osteoarthropathy. *Foot Ankle Int*. 2016;37(9):924-8.
- (67) Gough A, Abraha H, Li F, Purewal TS, Foster AV, Watkins PJ, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 1997;14(7):527-31.
- (68) Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3280.
- (69) Zampa V, Bargellini I, Rizzo L, Turini F, Ortori S, Piaggese A, et al. Role of Dynamic MRI in the follow-up of acute Charcot foot in patients with diabetes mellitus. *Skeletal Radiology*. 2011;40(8):991-9.
- (70) Moura-Neto A, Fernandes TD, Zantut-Wittmann DE, Trevisan RO, Sakaki MH, Santos ALG, et al. Charcot foot: Skin temperature as a good clinical parameter for predicting disease outcome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;96(2):e11-e4.
- (71) Schlossbauer T, Mioc T, Sommerer S, Kessler SB, Reiser MF, Pfeifer KJ. Magnetic resonance imaging in early stage charcot arthropathy: correlation of imaging findings and clinical symptoms. *European journal of medical research*. 2008;13(9):409-14.
- (72) Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3274.

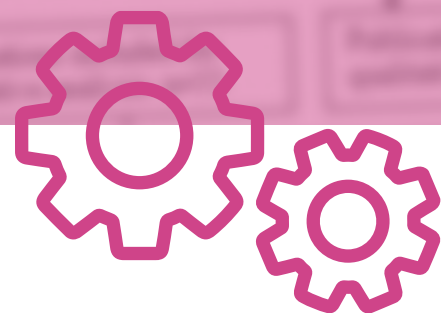


- (73) Pickwell KM, van Kroonenburgh MJ, Weijers RE, van Hirtum PV, Huijberts MS, Schaper NC. F-18 FDG PET/CT scanning in Charcot disease: a brief report. *Clin Nucl Med*. 2011;36(1):8-10.
- (74) Vallier HA. Fractures of the Talus: State of the Art. *J Orthop Trauma*. 2015;29(9):385-92.
- (75) Patel KA, Christopher ZK, Drakos MC, O'Malley MJ. Navicular Stress Fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(4):148-57.
- (76) Mandell JC, Khurana B, Smith SE. Stress fractures of the foot and ankle, part 2: site-specific etiology, imaging, and treatment, and differential diagnosis. *Skeletal Radiol*. 2017;46(9):1165-86.
- (77) Begg L, McLaughlin P, Vicaretti M, Fletcher J, Burns J. Total contact cast wall load in patients with a plantar forefoot ulcer and diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2016;9:2.
- (78) Majid U, Argaez C. Off-Loading Devices for People with Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Rapid Qualitative Review. *CADTH Rapid Response Reports*. Ottawa (ON)2020.
- (79) Riopelle A, LeDuc R, Wesolowski M, Schiff AP, Pinzur MS. Risk of Complications With the Total Contact Cast in Diabetic Foot Disorders. *Foot Ankle Spec*. 2021;14(1):25-31.
- (80) Game FL, Catlow R, Jones GR, Edmonds ME, Jude EB, Rayman G, et al. Audit of acute charcot's disease in the uk: The cduk study. *Diabetologia*. 2012;55(1):32-5.
- (81) Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, Nakash R, Cooke MW, Collaborative Ankle Support T. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9663):575-81.
- (82) Milne TE, Rogers JR, Kinnear EM, Martin HV, Lazzarini PA, Quinton TR, et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2013;6(1):30.
- (83) Kimmerle R, Chantelau E. Weight-bearing intensity produces charcot deformity in injured neuropathic feet in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(6):360-4.
- (84) Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care*. 2000;23(6):796-800.
- (85) Christensen TM, Gade-Rasmussen B, Pedersen LW, Hommel E, Holstein PE, Svendsen OL. Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteo-arthropathy treated with less restrictive regimen with removable walker. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(5):430-4.
- (86) Griffiths DA, Kaminski MR. Duration of total contact casting for resolution of acute Charcot foot: a retrospective cohort study. *Journal of foot and ankle research*. 2021;14(1):44.
- (87) Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK, van Kan L, Stienen N, Winkens B, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(3):490-8.
- (88) Sinacore DR. Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus: Healing times by foot location. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1998;12(5):287-93.
- (89) NICE: Diabetic foot problems: prevention and management. www.nice.org.uk/guidance/ng19.
- (90) Pinzur MS, Shields N, Trepman E, Dawson P, Evans A. Current practice patterns in the treatment of Charcot foot. *Foot Ankle Int*. 2000;21(11):916-20.
- (91) O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Advances in Patient Safety. Rockville (MD)2005.
- (92) Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al. Bisphosphonates in the treatment of charcot neuroarthropathy: A double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2001;44(11):2032-7.



- (93) Bharath R, Bal A, Sundaram S, Unnikrishnan AG, Praveen VP, Bhavani N, et al. A comparative study of zoledronic acid and once weekly Alendronate in the management of acute Charcot arthropathy of foot in patients with diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):110-6.
- (94) Pakarinen T-K, Laine H-J, Maenpaa H, Mattila P, Lahtela J. The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy: a pilot randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2011;34(7):1514-6.
- (95) Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2005;28(5):1214-5.
- (96) Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2006;29(6):1392-4.
- (97) Petrova NL, Donaldson NK, Bates M, Tang W, Jemmott T, Morris V, et al. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Resolution of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes care*. 2021;44(7):1613-21.
- (98) Das L, Bhansali A, Prakash M, Jude EB, Rastogi A. Effect of Methylprednisolone or Zoledronic Acid on Resolution of Active Charcot Neuroarthropathy in Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes care*. 2019.
- (99) Busch-Westbroek TE, Delpout K, Balm R, Bus SA, Schepers T, Peters EJ, et al. Effect of Single Dose of RANKL Antibody Treatment on Acute Charcot Neuro-osteoarthropathy of the Foot. *Diabetes care*. 2018;41(3):e21-e2.
- (100) Rafiq S, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018;10(1).
- (101) Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle*. 2019;10(1):1579631.
- (102) Chevalley T, Brandi ML, Cavalier E, Harvey NC, Iolascon G, Cooper C, et al. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in patients operated for an osteoporotic fracture? *Osteoporos Int*. 2021;32(10):1921-35.
- (103) Simon SR, Tejawani SG, Wilson DL, Santner TJ, Denniston NL. Arthrodesis as an early alternative to nonoperative management of charcot arthropathy of the diabetic foot. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82-A(7):939-50.
- (104) Wang BK, Wukich DK, Sambandam S. Complications from ankle arthrodesis in diabetes-related Charcot foot syndrome. *J Diabetes Complications*. 2021;35(12):108071.
- (105) Albright RH, Joseph RM, Wukich DK, Armstrong DG, Fleischer AE. Is Reconstruction of Unstable Midfoot Charcot Neuroarthropathy Cost Effective from a US Payer's Perspective? *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478(12):2869-88.
- (106) Gutekunst DJ, Smith KE, Commean PK, Bohnert KL, Prior FW, Sinacore DR. Impact of Charcot neuroarthropathy on metatarsal bone mineral density and geometric strength indices. *Bone*. 2013;52(1):407-13.
- (107) Petrova NL, Edmonds ME. A prospective study of calcaneal bone mineral density in acute Charcot osteoarthropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2254-6.

Directrices para la elaboración y metodología de las Guías del 2023 del IWGDF



Parte de las Guías del IWGDF de 2023 sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes

AUTORES

Sicco A. Bus^{1,2}, Matilde Monteiro-Soares^{3,4,5},
Fran Game⁶, Jaap J. van Netten^{1,2}, Jan Apelqvist⁷,
Robert Fitridge⁸, Eric Senneville⁹, Nicolaas C.
Schaper¹⁰, on behalf of the IWGDF Editorial Board

INSTITUCIONES

¹ Amsterdam UMC, University of Amsterdam,
Department of Rehabilitation Medicine,
Amsterdam, the Netherlands

² Amsterdam Movement Sciences, program
Rehabilitation & Development, Amsterdam, the
Netherlands

³ Higher School of Health of the Portuguese Red
Cross, Lisbon, Portugal

⁴ Department of Community Medicine, Information
and Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty
of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

⁵ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine, Oporto
University, Porto, Portugal

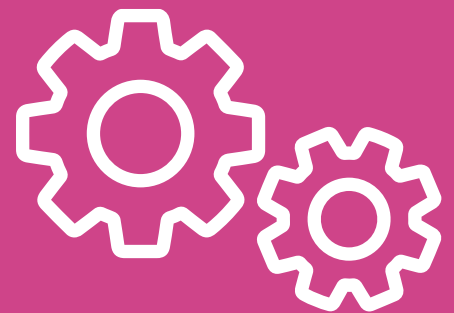
⁶ Department of Diabetes and Endocrinology,
University Hospitals of Derby and Burton NHS
Foundation Trust, Derby, UK

⁷ Department of Endocrinology, University Hospital
of Malmö, Sweden

⁸ Discipline of Surgery, The University of Adelaide
and Vascular and Endovascular Service, Royal
Adelaide Hospital, Australia

⁹ Department of Infectious Diseases, Gustave Dron
Hospital, Tourcoing, France

¹⁰ Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and
CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands





RESUMEN

Las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes suponen una importante carga para los pacientes y un gran coste para la sociedad. Invertir en directrices internacionales basadas en datos científicos sobre las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes es importante para reducir esta carga y los costes, siempre que las directrices se centren en resultados importantes para las principales partes interesadas, se basen en datos científicos y se apliquen correctamente.

El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF) publica y actualiza directrices internacionales desde 1999. Las actualizaciones de 2023 se han realizado utilizando el marco de evaluación de la evidencia para la toma de decisiones GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). Se trata de formular preguntas clínicas pertinentes y resultados importantes, realizar revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis cuando proceda, completar tablas de resumen de juicios y redactar recomendaciones que sean específicas, inequívocas y procesables, junto con su justificación transparente.

A continuación se describe la elaboración de las directrices 2023 del IWGDF sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes, que constan de siete capítulos, cada uno de ellos preparado por un grupo de trabajo independiente de expertos internacionales. Estos capítulos proporcionan directrices relacionadas con la enfermedad del pie relacionada con la diabetes sobre: prevención; clasificación de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes; descarga; enfermedad arterial periférica; infección; intervenciones de cicatrización de heridas; y neuro-osteoartropatía de Charcot activa. Basándose en estas siete directrices, el Consejo Editorial del IWGDF elaboró también una serie de directrices prácticas. Cada directriz fue sometida a una revisión exhaustiva por parte de los miembros del Consejo Editorial del IWGDF, así como de expertos internacionales independientes en cada campo.

Creemos que la adopción y aplicación de las directrices 2023 del IWGDF por parte de los profesionales sanitarios, los organismos de salud pública y los responsables políticos mejorará la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes y, en consecuencia, reducirá la carga social y de pacientes que esta enfermedad provoca en todo el mundo.



INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus era de 537 millones en 2021 y se calcula que aumentará a 783 millones en 2045; el 75% de estas personas viven en países de ingresos bajos o medios (1). Las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes suponen una importante carga para los pacientes y un gran coste para la sociedad. La frecuencia y la gravedad de las afecciones de los pies en las personas diabéticas varían según la región, en gran parte debido a las diferencias en las condiciones socioeconómicas, los factores culturales y las normas y el acceso a los cuidados de los pies (2). Las úlceras del pie son el problema más reconocible, con una incidencia anual en torno al 2%-4% en los países de ingresos altos (3), probablemente aún mayor en los países de ingresos bajos, y una prevalencia estimada a lo largo de la vida del 19-34% (4).

Los factores más importantes que subyacen al desarrollo de las úlceras del pie son la neuropatía periférica, la arteriopatía periférica, las deformidades del pie relacionadas con la neuropatía motora y los traumatismos leves del pie (4). Estos factores conspiran para poner al paciente en riesgo de ulceración cutánea, lo que hace que el pie sea susceptible de infección, un problema médico urgente. Sólo dos tercios de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes acaban curándose (5), y hasta un 28% pueden dar lugar a algún tipo de amputación de las extremidades inferiores (6). Cada año, más de un millón de personas con diabetes pierden al menos una parte de su pierna debido a una enfermedad del pie relacionada con la diabetes. Esto se traduce en la estimación de que cada 20 segundos se pierde una extremidad inferior a causa de la diabetes en algún lugar del mundo (7).

Las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes no sólo representan una tragedia personal para el paciente afectado, sino que también afectan a su familia y suponen una carga económica considerable para los sistemas sanitarios y la sociedad en general. En los países de ingresos bajos, el coste del tratamiento de una úlcera compleja del pie relacionada con la diabetes puede equivaler a 5,7 años de ingresos anuales, lo que puede suponer la ruina económica para el paciente y su familia (8). Invertir en directrices basadas en pruebas y adecuadas a nivel internacional sobre las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes es probablemente una de las formas más rentables de gasto sanitario, siempre que se centre en resultados importantes para las principales partes interesadas y se aplique correctamente (9).

GRUPO DE TRABAJO INTERNACIONAL SOBRE EL PIE DIABÉTICO (IWGDF)

El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético (IWGDF; www.iwgdfguidelines.org), fundado en 1996, está formado por expertos multidisciplinares implicados en el cuidado de pacientes con enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. El objetivo del IWGDF es prevenir los efectos adversos de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes mediante el desarrollo y la actualización periódica de directrices internacionales para uso de todos los profesionales sanitarios, organismos de salud pública y responsables políticos implicados en el cuidado del pie relacionado con la diabetes. La elaboración y actualización de las directrices corre a cargo de los grupos de trabajo del IWGDF. En 1999, el IWGDF publicó su primera versión del "Consenso internacional sobre el pie diabético" y las "Guías prácticas sobre el tratamiento y la prevención del pie diabético". Esta publicación se ha traducido a 26 idiomas y se han distribuido más de 100.000 ejemplares en todo el mundo. Dado que los sistemas sanitarios y la prevalencia de las patologías difieren entre las distintas regiones del mundo, las directrices deben adaptarse a las circunstancias locales cuando proceda. Estos documentos se han actualizado seis veces desde entonces, en un ciclo de 4 años.



EL CONSENSO A LAS GUÍAS BASADAS EN LA EVIDENCIA

Aunque los principios básicos sobre los que se fundó el IWGDF se mantienen constantes, la metodología con la que se han elaborado las directrices del IWGDF ha evolucionado a lo largo de las dos últimas décadas. Las directrices iniciales, y cada una de las actualizaciones posteriores, se elaboraron mediante un proceso de consenso y fueron redactadas por un grupo de expertos en la materia. Las revisiones sistemáticas se introdujeron en 2007 y constituyeron la columna vertebral de las recomendaciones de las directrices. Mediante un proceso de revisión en varios pasos, estas directrices fueron revisadas por el Consejo Editorial del IWGDF, seguidas de una evaluación crítica por parte de representantes mundiales del IWGDF, que culminó en un texto consensuado. Por último, el IWGDF reclutó a representantes de más de 100 países de todo el mundo para ayudar a aplicar las prácticas recomendadas. En 2015, se introdujo un nuevo hito en el desarrollo de guías del IWGDF con la aplicación del marco GRADE para evaluar la certeza de las pruebas y formular recomendaciones para la práctica clínica, basadas tanto en las pruebas disponibles como en la opinión de expertos. En 2019, formulamos preguntas clínicas y resultados relevantes para guiar la revisión sistemática y la redacción de recomendaciones e introducimos un documento de referencia de definiciones y criterios para los términos más utilizados en la enfermedad del pie relacionada con la diabetes (10).

LA ACTUALIZACIÓN DEL 2023

Para las directrices 2023 del IWGDF, el Consejo Editorial invitó a presidentes que fueran investigadores/clínicos clave en el campo, con los que seleccionaron expertos internacionales en función de la especialidad relevante para la directriz y la representación regional, para constituir siete grupos de trabajo multidisciplinarios, cada uno de ellos encargado de elaborar una directriz sobre uno de los siguientes temas:

- Prevención de las úlceras del pie en personas con diabetes
- Clasificación de las úlceras del pie relacionadas con la diabetes
- Diagnóstico y tratamiento de la infección del pie en personas con diabetes
- Diagnóstico y tratamiento de la arteriopatía periférica en personas con úlcera en el pie y diabetes
- Descarga de las úlceras del pie en personas con diabetes
- Intervenciones para mejorar la cicatrización de las úlceras del pie en personas con diabetes
- Neuro-osteoartropatía activa de Charcot

Los seis primeros capítulos de la guía son actualizaciones de la guía de 2019 sobre el tema, mientras que la guía sobre la neuroosteoartropatía activa de Charcot es nueva para 2023. Todas pueden consultarse en www.iwgdfguidelines.org. Como en versiones anteriores, el Consejo Editorial del IWGDF elaboró un documento titulado "Directrices prácticas sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes", basado en estas siete directrices, que pretende ser un breve resumen de las partes esenciales de la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. Aconsejamos a los médicos y otros profesionales sanitarios que lean la guía completa sobre cada tema para conocer las recomendaciones específicas y detalladas y los fundamentos en los que se basan, así como las revisiones sistemáticas asociadas para un análisis detallado de las pruebas. Además, la presente publicación ofrece una descripción más detallada de la metodología GRADE seguida y del proceso de elaboración de las recomendaciones, junto con los fundamentos que las sustentan.



Como novedad en 2023, adoptamos un enfoque más riguroso y estricto mediante el uso del marco GRADE de evidencia para la toma de decisiones. Cada miembro de los grupos de trabajo recibió formación en elaboración de directrices a través del International Guideline Development Credentialing & Certification Program (www.inguide.org) en el nivel de miembro del panel de directrices (nivel 1) y al menos dos miembros de cada grupo de trabajo en el nivel de metodólogo de directrices (nivel 2). Cada grupo de trabajo formuló preguntas clínicas y definió resultados importantes que fueron revisados por un panel internacional de expertos externos independientes (en función de la especialidad pertinente para la directriz y la representación regional) y, por primera vez, personas con experiencia vivida, como así como por el Consejo Editorial del IWGDF. Los resúmenes de los juicios se crearon a partir de la consideración de aspectos importantes para determinar la dirección y la fuerza de la recomendación e incluían los efectos deseables e indeseables, los recursos necesarios, para cada uno de ellos la certeza de la evidencia, los valores, la rentabilidad, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad.

Las recomendaciones se debatieron a fondo en el grupo de trabajo y volvieron a ser revisadas por los mismos expertos externos. La novedad fue un procedimiento de votación, para mejorar la transparencia y la claridad.

La recomendación y la fuerza fueron votadas primero por cada miembro del grupo de trabajo, antes de que comenzaran los debates. Las votaciones se repitieron tras el debate. En el desarrollo de las Directrices 2023 del IWGDF participaron los miembros del Consejo Editorial del IWGDF (los autores de esta publicación), un total de 69 miembros de grupos de trabajo (incluidos los miembros del Consejo Editorial) y un total de 119 expertos externos y representantes de pacientes de 63 países y todos los continentes.

Las siete directrices, las revisiones sistemáticas que las sustentan, las guías prácticas, este documento de desarrollo y metodología y el documento de definiciones y criterios se publican como artículos de libre acceso en línea en www.iwgdfguidelines.org. Recomendamos que los profesionales sanitarios, las agencias de salud pública y los responsables políticos utilicen estas directrices como base para desarrollar sus propias directrices locales (regionales o nacionales), para lo cual el enfoque de Adolopment GRADE puede servir de marco.



METODOLOGÍA UTILIZADA PARA LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y GUÍAS DEL IWGDF 2023

En esta sección se describen los distintos pasos y métodos establecidos por el Consejo Editorial del IWGDF para su uso por parte de los grupos de trabajo multidisciplinarios designados con el fin de elaborar directrices para la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. Los objetivos eran producir revisiones sistemáticas de alta calidad para ayudar a informar cada directriz, promover la coherencia entre las directrices desarrolladas y garantizar documentos de alta calidad.

En las guías del IWGDF, hemos seguido el marco GRADE de la evidencia a la decisión. Éste se estructura en torno al desarrollo de preguntas clínicas y resultados relevantes por pregunta (en el formato PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Resultado)), la realización de búsquedas sistemáticas y la evaluación de la evidencia disponible, la redacción de un resumen de juicios, seguido del desarrollo de recomendaciones y su justificación (11, 12). Describiremos en detalle las cinco tareas clave en el desarrollo de las directrices: i) establecimiento de un panel de expertos diverso para desarrollar la directriz, ii) definición de preguntas clínicas clave y resultados importantes, iii) realización de revisiones sistemáticas y evaluaciones rigurosas de todas las pruebas disponibles que abordan las preguntas clínicas, iv) evaluación de los puntos clave del resumen de juicios para cada pregunta clínica y desarrollo de recomendaciones y sus fundamentos basados en estos resúmenes de juicios, y v) consulta de las partes interesadas externas en cada paso.

1. Creación de un grupo de expertos para elaborar la guía

En primer lugar, el Consejo Editorial del IWGDF invitó a un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos internacionales independientes para cada una de las siete guías a desarrollar y redactar la misma. Se definió a los expertos internacionales como personas con una experiencia significativa en la práctica o el estudio del tema de la guía y que probablemente hayan publicado sobre el tema. Los grupos de trabajo se formaron para garantizar una representación suficiente de diferentes especialidades (médica, científica, práctica profesional) y diferentes regiones geográficas del mundo.

Cada miembro de un grupo de trabajo de una guía rellenó una declaración de intereses para la guía en la que participaba al inicio del proceso de desarrollo de la misma. Estas declaraciones se publicaron en línea en www.iwgdfguidelines.org. Estas declaraciones se supervisaron y actualizaron durante el desarrollo de la directriz como punto del orden del día de las reuniones del grupo de trabajo.

2. Definición de preguntas clínicas clave y resultados importantes

Cada grupo de trabajo comenzó el proceso de redacción de las directrices formulando las preguntas clínicas que pretendían abordar. Con ello se pretendía centrar y estructurar la elaboración de las directrices basadas en la evidencia en la línea de lo que un clínico o un paciente preguntarían sobre la atención prestada en la práctica clínica a personas con enfermedades del pie relacionadas con la diabetes. Por lo general, las preguntas estaban relacionadas con el diagnóstico, el pronóstico o el tratamiento, y los miembros del grupo de trabajo llegaron a un consenso sobre las preguntas clínicas que pensaban abordar. El Consejo Editorial del IWGDF y un panel de expertos externos internacionales (incluidos representantes de personas con experiencia vivida) de diversas regiones geográficas revisaron la relevancia clínica de las preguntas clínicas, para garantizar la relevancia global



para un amplio abanico de profesionales sanitarios y personas con la enfermedad, con el fin de proporcionar la información clínica más útil. Estos expertos fueron seleccionados por los grupos de trabajo, bajo la dirección del Consejo Editorial del IWGDF. Las preguntas clínicas finales se utilizaron para la revisión sistemática y las directrices.

Las preguntas clínicas relativas a las intervenciones adoptaron el formato del "PICO", un acrónimo que incluye al menos la población (P) en riesgo (¿a quién se está estudiando?), la intervención (I) prevista (¿qué se va a hacer?) y el resultado (O) de interés (¿cuáles son las consecuencias de la intervención?). La C corresponde al comparador o control y se refiere a la principal alternativa a la intervención considerada, la atención habitual o nada. Las preguntas clínicas relativas al diagnóstico o pronóstico, adoptan el formato del "PECO", que incluye la población, la exposición/evaluación, el comparador y el resultado.

Cada grupo de trabajo diseñó resultados específicos siguiendo el proceso GRADE (13-15). Dada la falta de un conjunto de resultados básicos validados para las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes, se utilizó el conjunto de resultados definido por el IWGDF-EWMA (16) como guía para definir los resultados seleccionados y, además, se utilizó la opinión de expertos del grupo de trabajo cuando no existía dicha guía. Los expertos externos internacionales en la materia (incluidos los representantes con experiencia vivida) valoraron la importancia de una extensa lista de posibles resultados, con una puntuación de 1 (no importante), 2 (de cierta importancia) o 3 (muy importante). Posteriormente, cada miembro del grupo de trabajo calificó de forma independiente estos resultados con una puntuación que oscilaba entre 1 y 9, según GRADE, y que se definía como "no importante para la toma de decisiones" (puntuación 1-3,5), "importante pero no crítico para la toma de decisiones" (puntuación 4-6,5), "críticamente importante para la toma de decisiones" (puntuación 7-9) (17). Se calcularon las medias y medianas de los grupos y se debatieron en una reunión con todos los miembros del grupo de trabajo hasta que se alcanzó un consenso. Se informó a los grupos de trabajo de que los resultados críticos, que tienen un mayor efecto sobre la toma de decisiones y las recomendaciones, eran los más importantes de abordar. Como último paso, se emparejaron los resultados con las intervenciones evaluadas como formuladas en las preguntas clínicas, con un número máximo de resultados que se considerarán pertinentes por intervención, en función de la pregunta. Tras esta revisión en varios pasos, las preguntas clínicas y los resultados se finalizaron en febrero de 2022.

3. Realización una revisión sistemática (y un metanálisis)

Cada grupo de trabajo llevó a cabo al menos una revisión sistemática de la literatura médica diseñada para constituir la base de las directrices basadas en la evidencia. Cada revisión sistemática se preparó de acuerdo con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (18, 19) (www.prisma-statement.org). Cada grupo de trabajo utilizó la herramienta AMSTAR (amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Las revisiones sistemáticas se registraron prospectivamente en la base de datos PROSPERO para revisiones sistemáticas antes de iniciar la búsqueda bibliográfica (www.crd.york.ac.uk/prospero).

Las bases de datos bibliográficas utilizadas para cada revisión sistemática fueron PubMed (a través de Medline) y EMBASE (a través de Ovid SP), la base de datos Cochrane o ambas. Cada grupo de trabajo diseñó una cadena de búsqueda para cada base de datos. Los grupos de trabajo individuales podían consultar a un bibliotecario médico para que les ayudara a diseñar su cadena de búsqueda.



Los diseños de estudio incluidos en la revisión sistemática sobre intervenciones fueron ensayos controlados aleatorizados. Dependiendo del número de documentos encontrados con este diseño de estudio de nivel superior, los grupos de trabajo también podían incluir diseños de nivel inferior, por ejemplo, ensayos controlados no aleatorios, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, estudios (controlados) del tipo antes y después, series temporales interrumpidas, estudios prospectivos y retrospectivos no controlados, estudios transversales y series de casos. Los informes de casos se excluyeron de las revisiones sistemáticas. Para las cuestiones de diagnóstico y pronóstico, se incluyeron diseños de estudios observacionales. Si se identificaban revisiones sistemáticas (con metanálisis), se comprobaban las referencias de los artículos identificados en esa publicación para cotejar (y validar) los resultados de nuestra búsqueda, pero se excluía la revisión sistemática en sí. Se buscó e incluyó bibliografía en todos los idiomas.

Registros de ensayos

Los grupos de trabajo buscaron estudios en curso en dos registros de ensayos: La Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/default.aspx) y el registro ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Se utilizó una cadena de búsqueda sensible derivada de la cadena de búsqueda original de la revisión sistemática para buscar estudios relevantes en estas bases de datos de ensayos.

Conjunto de validación

Para garantizar que la cadena de búsqueda utilizada para la revisión sistemática fuera sólida, los grupos de trabajo crearon un conjunto de validación de 10-20 publicaciones clave conocidas de los últimos cuatro años para cada revisión sistemática antes de realizar la búsqueda bibliográfica. Si alguno de los artículos del conjunto de validación no se identificaba en la búsqueda bibliográfica realizada, el grupo de trabajo modificaba la cadena de búsqueda.

Fecha de Búsqueda

La búsqueda bibliográfica de todas las revisiones sistemáticas se realizó en marzo de 2022. A discreción del grupo de trabajo, la búsqueda completa podría actualizarse en noviembre de 2022. También se incluyó cualquier ensayo identificado en un registro de ensayos y publicado antes del 1 de noviembre de 2022.

Evaluación de las publicaciones obtenidas en la búsqueda

Dos miembros de cada grupo de trabajo revisaron de forma independiente las publicaciones por título y resumen para evaluar su elegibilidad para la inclusión en el análisis basándose en cuatro criterios que se adaptaron a la pregunta específica en cuestión: población; diseño del estudio; resultados; e intervención o exposición/evaluación. Las publicaciones se enumeraron en la aplicación en línea Rayyan (20) (www.rayyan.ai) para ayudar en la evaluación de la elegibilidad de las publicaciones. A su discreción, los grupos de trabajo podían calcular los valores kappa de Cohen para comprobar la concordancia entre los dos revisores. Los dos revisores discutieron cualquier desacuerdo sobre qué publicaciones incluir y llegaron a un consenso. Si era necesario, un 3rd miembro del grupo de trabajo intervenía para arbitrar. Los mismos dos revisores evaluaron de forma independiente las copias completas seleccionadas de las publicaciones incluidas según los mismos cuatro criterios para la elegibilidad final. No se realizó un seguimiento de las listas de referencias de los artículos incluidos. En cuanto a la población de interés, si en los estudios recuperados había una población mixta, se utilizó para la elegibilidad la proporción mínima de la población de interés en la muestra, definida por el grupo de trabajo (por ejemplo, 80%).



Para evaluar posibles sesgos de publicación o informes selectivos de los resultados, los grupos de trabajo evaluaron los estudios identificados por los registros de ensayos en las bases de datos de la OMS y ClinicalTrial.gov utilizando la metodología descrita en el manual GRADE (17). A partir de los ensayos relevantes identificados en estas bases de datos, se buscaron publicaciones relacionadas en la base de datos de búsqueda bibliográfica original, utilizando el número de registro de estos ensayos relevantes. Si no se identificaron publicaciones, se contactó con el investigador principal del ensayo y se le preguntó sobre el estado del ensayo y sobre cualquier posible resultado del mismo. En la medida de lo posible, se elaboraron gráficos en embudo.

Extracción de datos

Se extrajeron datos de cada publicación incluida que tuviera un diseño de estudio controlado y se resumieron en una tabla de evidencia. Esta tabla incluía las características de los participantes y del estudio, las características de las condiciones de intervención y control, y los resultados primarios y secundarios. Uno de los revisores del equipo original de dos extrajo los datos, mientras que el otro revisor comprobó el contenido y la presentación de la tabla. Todos los miembros del grupo de trabajo discutieron los datos de las tablas de evidencia.

Cada grupo de trabajo creó un diagrama de flujo PRISMA que mostraba el proceso de selección de artículos para el análisis cualitativo, y una tabla de riesgo de sesgo que presentaba en detalle el riesgo de sesgo por publicación incluida.

Clasificación del diseño de los estudios y del nivel de evidencia

Para cada publicación incluida, se utilizó el algoritmo de la Scottish Intercollegiate Grouping Network (SIGN) para clasificar el diseño de los estudios para cuestiones de efectividad (www.sign.ac.uk/assets/study_design.pdf). Los mismos dos revisores que examinaron las publicaciones para determinar su elegibilidad evaluaron de forma independiente la calidad metodológica (es decir, el riesgo de sesgo) de las publicaciones incluidas con un diseño de estudio controlado, utilizando hojas de puntuación desarrolladas por el Centro Cochrane Holandés (netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads).

Los dos revisores discutieron cualquier desacuerdo con respecto al riesgo de sesgo y llegaron a un consenso. El nivel de evidencia SIGN se determinó en función del riesgo de sesgo de cada publicación utilizando el Sistema SIGN de Graduación de Niveles de Evidencia (www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf) (21). El nivel 1 se refiere a los ensayos controlados aleatorizados y el nivel 2 a los diseños de casos y controles, cohortes, antes y después controlados o series temporales interrumpidas. El riesgo de sesgo se puntuó para cada estudio como: ++ (muy bajo riesgo de sesgo); + (bajo riesgo de sesgo); o, - (alto riesgo de sesgo).

Además, los grupos de trabajo evaluaron la calidad de los informes de todas las publicaciones con un diseño de estudio controlado utilizando el sistema de puntuación de 21 ítems para informes de estudios clínicos desarrollado por el IWGDF en colaboración con la EWMA (16). Para evitar cualquier conflicto de intereses, los revisores que eran uno de los autores de cualquier estudio evaluado para su inclusión no participaron en la evaluación, extracción de datos o discusión de las publicaciones de ese estudio. Sí participaron en las discusiones del grupo de trabajo sobre el resumen de juicios y recomendaciones al que contribuyó dicho estudio.



Clasificación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia obtenida a través de la revisión sistemática se calificó por PICO y para todos los resultados relacionados con ese PICO. La certeza de la evidencia se calificó como alta, moderada, baja o muy baja, en base a la evaluación de los siguientes ítems:

- Riesgo de sesgo (puntuación de la evaluación del riesgo de sesgo por artículo)
- Inconsistencia de los resultados (es decir, las verdaderas diferencias en el efecto del tratamiento subyacente pueden ser probables cuando hay estimaciones muy diferentes del efecto del tratamiento [es decir, heterogeneidad o variabilidad en los resultados] entre los estudios).
- Imprecisión (es decir, los resultados son imprecisos cuando los estudios incluyen relativamente pocos pacientes y pocos eventos y, por tanto, tienen un intervalo de confianza (IC) amplio en torno a la estimación del efecto, lo que proporciona incertidumbre sobre los resultados).
- Direccionalidad (es decir, la evidencia directa consiste en la investigación que compara directamente las intervenciones que nos interesan, aplicadas a las poblaciones que nos interesan y que miden los resultados prioritarios importantes para los pacientes).
- Sesgo de publicación (como podría obtenerse de la búsqueda de ensayos clínicos o de los gráficos de embudo, véase más arriba), cuando proceda.

El punto de partida en la calificación de la certeza de la evidencia cuando se trataba de >1 estudio de nivel 1 (ECA) era "alta". Cuando sólo se disponía de un ECA, la calificación de la certeza comenzaba en moderada, ya que no se podía evaluar la inconsistencia. Cuando no se disponía de ningún ECA, por lo que sólo había estudios controlados observacionales (nivel 2, es decir, cohortes, casos y controles), el grado de certeza comenzaba en "bajo". Cuando sólo se disponía de estudios no controlados, el grado de certeza comenzaba en muy bajo.

Para cada uno de los cinco elementos anteriores que se puntuaron como "presentes", la calificación de la certeza de la evidencia se redujo en un nivel. Por ejemplo: la certeza de la evidencia podía reducirse de "alta" a "moderada" cuando el riesgo de sesgo en los estudios incluidos era alto, y a "baja" si también había imprecisión. La certeza de la evidencia podía elevarse en función de la presencia de un tamaño del efecto grande o de pruebas de una relación dosis-respuesta (sólo para estudios observacionales). Para cada uno de estos dos elementos que se puntuaron como "presente", la puntuación de la certeza de la evidencia se incrementó en uno. Por ejemplo, la certeza de la evidencia se elevó de "baja" a "moderada" cuando el tamaño del efecto era grande. Muchos de los trabajos más antiguos identificados en las revisiones sistemáticas carecían de datos para calcular o evaluar la indirecta o la imprecisión. De ser así, no se tuvieron en cuenta estos trabajos más antiguos para estos ítems de calificación de la certeza de la evidencia.

Metaanálisis

Se realizó un metaanálisis para las revisiones sistemáticas basadas en intervenciones cuando se disponía de más de 1 ECA que incluía la misma intervención o una similar, el mismo comparador o uno similar y el mismo resultado. Se realizó un metaanálisis de cada resultado evaluable para cada pregunta clínica, si procedía, y se siguió la metodología descrita en los manuales GRADE y Cochrane (15, 17). El objetivo



del metanálisis fue generar una estimación del efecto combinado. Para los resultados dicotómicos, todos los metanálisis se realizaron utilizando el método estadístico de Mantel-Haenszel y modelos de efectos aleatorios previniendo una heterogeneidad sustancial. Los resultados se presentaron como cocientes de riesgos e intervalos de confianza del 95%. Para los resultados continuos, los metanálisis se realizaron mediante el método de la varianza inversa y modelos de efectos aleatorios que preveían una heterogeneidad sustancial. La diferencia de medias se utilizó como medida del efecto, con intervalos de confianza del 95%. Para los análisis estadísticos se utilizaron pruebas de dos colas con α fijado en 0,05. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de Chi cuadrado y el estadístico I^2 y se interpretó como baja (0-49%), moderada (50-74%) o alta (75-100%). Se realizó un diagrama de bosque para visualizar los resultados. Los metanálisis se realizaron on RevMan 5, versión 5.4 (The Cochrane Collaboration, Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca). Si no se realizó ningún metanálisis, se indicaron los motivos.

Resumen de los resultados

A discreción de cada grupo de trabajo, se crearon tablas de resumen de resultados para cada pregunta clínica de acuerdo con los manuales Cochrane y GRADE (15, 17). Las tablas de resumen de resultados muestran la información clave de cada comparación, incluida la población, las intervenciones, los controles y los resultados. Para cada resultado, los miembros del grupo de trabajo añadieron el número de estudios, el número de participantes, el efecto relativo, los efectos absolutos previstos (determinados por la aplicación en línea GRADEPro), la certeza de la evaluación de la evidencia (con explicaciones) y las declaraciones de evidencia en un lenguaje controlado basado en el tamaño del efecto y la certeza de la evaluación de la evidencia utilizando las plantillas de tablas de resumen de resultados de la aplicación en línea GRADEPro (www.gradepro.org) (17). Así, cada tabla de resumen de resultados resume todo el proceso para cada comparación. En el caso de las comparaciones que no contaban con ensayos controlados que informaran de algún resultado, los hallazgos se resumieron narrativamente.

Conclusiones y pruebas

Por último, los dos evaluadores por grupo de intervención extrajeron conclusiones para cada intervención basándose en la evidencia disponible por resultado, formulada como declaraciones de evidencia para el grupo de resultados y la evaluación adjunta de la certeza de la evidencia, de acuerdo con Cochrane y GRADE (15, 17). Los evaluadores calificaron la certeza de la evidencia para cada declaración de evidencia formulada como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja". GRADE define "alta" como "Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto"; "moderada" como "Estamos moderadamente seguros de la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero se aproxime al de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente"; "bajo" como "Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto", y "muy bajo" como "Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto" (17). Todos los miembros del grupo de trabajo participaron en la discusión de estas conclusiones, llegando a un consenso sobre el contenido y la formulación de las mismas.

El contenido de la declaración se basó en la evidencia, centrándose en las estimaciones puntuales del efecto, tal como preconiza GRADE, más que en la significación estadística o los intervalos de confianza del 95% (15, 17). La redacción de cada declaración de evidencia se ajustó a los método



descritos por GRADE. Para un efecto con una certeza de evidencia moderada, la declaración contiene "probablemente resulte en ..."; para un efecto con una certeza de efecto baja, la declaración contiene "puede resultar en ..."; para las declaraciones con una certeza de efecto muy baja, la declaración contiene "(muy) incierto"; cuando el efecto o el tamaño del efecto no pudieron estimarse, no se proporcionó ninguna declaración de evidencia. Todos los miembros del grupo de trabajo debatieron estas declaraciones de evidencia hasta llegar a un consenso.

Revisión sistemática de los procedimientos de diagnóstico

Obtuvimos métodos específicos para la revisión sistemática de estudios diagnósticos de Brownrigg et al (22) y de las directrices PRISMA (19), y pedimos a todos los grupos que revisaban sistemáticamente estudios y redactaban directrices sobre procedimientos diagnósticos que siguieran los métodos utilizados en este estudio (22). Los grupos de trabajo evaluaron la calidad metodológica de los estudios incluidos en función de los parámetros incluidos en la herramienta QUADAS, una herramienta de evaluación de la calidad consensuada diseñada específicamente para estudios de precisión diagnóstica (23). Los revisores extrajeron los datos y los introdujeron en un formulario de extracción de datos QUADAS y calcularon los cocientes de probabilidad positivos y negativos' para cada prueba de cada estudio (24, 25).

Revisión sistemática sobre el pronóstico

Los métodos utilizados para la revisión sistemática sobre el pronóstico en la arteriopatía periférica fueron los mismos que los utilizados en la revisión sistemática de 2019 sobre este tema (26). Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó la herramienta QUIPS, diseñada específicamente para estudios de pronóstico (27, 28). Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó el instrumento QUIPS Risk of Bias Assessment Instrument for Prognostic Factor Studies.

Archivo y registro

Para archivar los documentos y registrar las decisiones de selección y las puntuaciones de los estudios, se mantuvo un registro de auditoría completo, de modo que el proceso, los procedimientos utilizados y las decisiones tomadas fueran transparentes, incluida la búsqueda bibliográfica, el proceso de selección, las votaciones de las preguntas clínicas, los resultados y las recomendaciones, así como todas las evaluaciones (por ejemplo, el riesgo de sesgo) y los pdf de los documentos completos.

4. Evaluar los puntos clave del resumen de sentencias y redactar las recomendaciones y su justificación.

Resumen de los cuadros de acuerdos

Basándose en la revisión sistemática y los metanálisis (cuando estaban disponibles), en las tablas de resumen de conclusiones (si procedía) y en la opinión de expertos, equipos de dos miembros del grupo de trabajo redactaron las tablas de resumen de juicios para cada pregunta clínica siguiendo las tablas GRADE de dominios de Evidencia a Decisión. Estas tablas de resumen de juicios son tablas en las que se evalúan y describen aspectos de la intervención que es importante tener en cuenta para elaborar y redactar la recomendación. Los puntos del resumen de juicios evaluados incluyeron los efectos deseables e indeseables, los valores, la certeza de la evidencia de los efectos, el balance de estos efectos, los recursos requeridos, la certeza de la evidencia de estos recursos requeridos, el coste-efectividad, la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad.



Para cada punto, se emitió un juicio, se resumieron las pruebas de la investigación y se pudieron describir consideraciones adicionales. Las definiciones de estos ítems pueden encontrarse en el manual GRADE (17) y al final de las tablas de resumen de juicios utilizadas en las directrices.

Redactar las recomendaciones y su justificación

Tras sopesar cuidadosamente el resumen de juicios, los mismos equipos de dos miembros del grupo de trabajo redactaron la dirección, la fuerza y la redacción de la(s) recomendación(es) para la pregunta clínica específica. Las recomendaciones pretendían ser claras, específicas e inequívocas en cuanto a qué se recomendaba, para qué personas y en qué circunstancias. Las recomendaciones se calificaron como "a favor" o "en contra" de la intervención concreta o "de la intervención o de la comparación", y la fuerza de cada recomendación se calificó como "fuerte" o "condicional".

La certeza de la evidencia, calificada como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja" en función del resultado o resultados críticos revisados para la pregunta de acuerdo con GRADE, como se ha explicado anteriormente, se añadió a la fuerza de la recomendación.

En las reuniones en línea del grupo de trabajo se debatieron ampliamente las tablas de resumen de las valoraciones y las recomendaciones para cada pregunta. Las valoraciones de cada uno de los ámbitos de decisión podían cambiar en función de los debates y los argumentos aportados. Tras el debate, se utilizó un procedimiento de votación para cada recomendación con el fin de calificar la dirección de la recomendación como "a favor" o "en contra" de la intervención concreta (o "de la intervención o de la comparación"), y la fuerza de cada recomendación como "fuerte" o "condicional". Se necesitaba un quórum del 60% de los miembros para debatir y votar, y una mayoría de votos de los presentes para tomar la decisión final sobre cada recomendación.

Los resultados de la votación figuran en los cuadros de resumen de las opiniones, en el material complementario de cada guía.

Basándose en las tablas de resumen de juicios, el mismo equipo de dos evaluadores de los grupos de trabajo redactó los fundamentos de las recomendaciones. Estas justificaciones son descripciones narrativas (sistemáticas) de cómo el grupo de trabajo llegó a la dirección y fuerza de la recomendación y resume la evidencia de la investigación para los ítems en el resumen de las tablas de juicio. (13, 14). Además, a estos razonamientos podría añadirse la opinión de expertos y aspectos relevantes para comunicar al lector en relación con la intervención o recomendación.

Por último, todas las recomendaciones, junto con su justificación, se recopilaron en un manuscrito de consulta (borrador) de las directrices que fue revisado por los mismos expertos externos internacionales y personas con experiencia vivida que revisaron las preguntas clínicas y los resultados, así como por el Consejo Editorial del IWGDF. A continuación, el grupo de trabajo cotejó, examinó y debatió todos los comentarios sobre el manuscrito de consulta y lo revisó en consecuencia para elaborar la directriz definitiva.



5. Revisión externa y comentarios

Los miembros del Consejo Editorial del IWGDF se reunieron en línea y en persona en varias ocasiones para revisar a fondo cada uno de los capítulos de las directrices, que luego fueron revisados por los grupos de trabajo basándose en esta revisión editorial. A continuación, los grupos de trabajo enviaron las directrices al grupo de expertos internacionales independientes y a personas con experiencias vividas para su revisión crítica. Posteriormente, el grupo de trabajo revisó de nuevo el documento basándose en estos comentarios, tras lo cual el Consejo Editorial del IWGDF realizó una revisión final de las recomendaciones y la justificación aportada.



INVERSIÓN DE TIEMPO, EVALUACIÓN Y ACTUALIZACIÓN

El proceso de elaboración de las directrices 2023 para las siete guías desarrolladas llevó un tiempo estimado de 10 años equivalentes a horas de trabajo a tiempo completo, lo que implicó reuniones del grupo de trabajo y del consejo editorial, formación, cribado y evaluación de la bibliografía, cumplimentación de tablas y redacción y revisión de todos los documentos. El proceso de elaboración de las guías de 2023 se evaluará unos meses después de su publicación en el consejo editorial del IWGDF. Se evaluará tanto el contenido como el proceso y la metodología utilizados y, en caso necesario, se definieron mejoras o cambios para la siguiente ronda de elaboración de directrices. Volveremos a actualizar cada guía y su revisión sistemática dentro de cuatro años (2027).

OBSERVACIONES FINALES

Con la epidemia mundial de diabetes, ahora es más imperativo que nunca que se tomen las medidas adecuadas para garantizar el acceso a una atención de calidad a todas las personas con diabetes, independientemente de su edad, ubicación geográfica o situación económica o social. Las guías del IWGDF sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes son el resultado de un proceso bastante singular que, a lo largo de 24 años, se ha ido cimentando cada vez más en una sólida base empírica, con procedimientos para garantizar la coherencia, la transparencia y la independencia. La base de pruebas sobre cómo ayudar a prevenir y tratar de forma óptima las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes está creciendo progresivamente, pero sigue siendo un reto cómo utilizar estos datos para optimizar los resultados en diferentes sistemas sanitarios, en países con diferentes recursos y diferentes culturas. El IWGDF espera que aumente la concienciación mundial sobre las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes y pretende estimular este proceso de transformación de las directrices mundiales en directrices locales, lo que conllevará una mejora de la atención del pie en todo el mundo. Con el apoyo de las limitadas pruebas publicadas sobre la mejora de los resultados asociados al uso de estas guías del IWGDF (9, 29-33), creemos que la aplicación de las recomendaciones de las guías del IWGDF de 2023 dará lugar a una mejora de la prevención y el tratamiento de las enfermedades del pie en personas con diabetes y a la consiguiente reducción en todo el mundo de la carga que suponen para el paciente, la economía y la sociedad las enfermedades del pie relacionadas con la diabetes.



CONFLICTO DE INTERESES

La elaboración de las directrices 2023 del IWGDF contó con el apoyo de subvenciones sin restricciones de: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reaplix y Urgo Medical. Estos patrocinadores no tuvieron ninguna comunicación relacionada con las revisiones sistemáticas de la literatura o relacionada con las directrices con los miembros del grupo de trabajo durante la redacción de las directrices, y no han visto ninguna directriz o documento relacionado con las directrices antes de su publicación.

Las declaraciones completas de conflicto de intereses de todos los autores pueden consultarse en línea en www.iwgdfguidelines.org.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los miembros del grupo de trabajo que han colaborado incansablemente, prestando su tiempo, experiencia y pasión a la realización del proyecto de guías del IWGDF. También queremos dar las gracias a los expertos externos independientes por el tiempo dedicado a revisar nuestras preguntas clínicas, resultados y guías. En total, han contribuido voluntariamente más de 100 expertos de todo el mundo, en representación de las distintas disciplinas que intervienen en la atención a las personas con enfermedades del pie relacionadas con la diabetes, lo que ha dado como resultado un conjunto único de directrices multidisciplinares basadas en pruebas y con una perspectiva global. Además, agradecemos sinceramente a los patrocinadores que, al proporcionar generosas subvenciones educativas sin restricciones para viajes y reuniones, hicieron posible el desarrollo de estas guías.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021, www.diabetesatlas.org.
- (2) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
- (3) Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
- (4) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
- (5) 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;29(8):1784-7.
- (6) Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-55.
- (7) Time to Act: diabetes and foot care. A joint publication of the International Diabetes Federation and the International Working Group on the Diabetic Foot, 2005, www.worlddiabetesfoundation.org/files/diabetes-and-foot-care-time-act.
- (8) Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:107-11.
- (9) Zhang Y, Carter HE, Lazzarini PA, Cramb S, Pacella R, van Netten JJ, et al. Cost-effectiveness of guideline-based care provision for patients with diabetes-related foot ulcers: A modelled analysis using discrete event simulation. *Diabet Med*. 2023;40(1):e14961.
- (10) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3268.
- (11) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
- (12) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- (13) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
- (14) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
- (15) Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) 2022 [Available from: www.training.cochrane.org/handbook].
- (16) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):781-8.
- (17) Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook* 2013 [Available from: gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html].
- (18) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- (19) Moher DM, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, and the P-DTAG, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA*. 2018;319(4):388-96.



- (20) Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
- (21) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
- (22) Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:119-27.
- (23) Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25.
- (24) Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994;271(5):389-91.
- (25) Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994;271(9):703-7.
- (26) Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:128-35.
- (27) Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6.
- (28) Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 2006;144(6):427-37.
- (29) Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care.* 2017;26(6):324-39.
- (30) Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:195-200.
- (31) Monteiro-Soares M, Vale-Lima J, Martiniano J, Pinheiro-Torres S, Dias V, Boyko EJ. A systematic review with meta-analysis of the impact of access and quality of diabetic foot care delivery in preventing lower extremity amputation. *J Diabetes Complications.* 2021;35(4):107837.
- (32) Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(2):153-8.
- (33) Alvarsson A, Sandgren B, Wendel C, Alvarsson M, Brismar K. A retrospective analysis of amputation rates in diabetic patients: can lower extremity amputations be further prevented? *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:18.