

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**



MONOGRAFÍA MÉDICA:

Tratamiento del pie diabético mediante el uso de larvas de la mosca *Lucilia Sericata*

ESTUDIANTE:

**Dennis Acisclo Ruíz Gramajo
No. de carné: 201345701
Correo electrónico:
dennis_rg@hotmail.com
No. de teléfono: 48508235**

ASESOR:

**Dr. Hans Gary Jui Baechli
Cirujano General
No. de colegiado: 12,010**

REVISOR:

**Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco
Médico General
No. de colegiado: 16,517**

COORDINADOR DE LA COTRAG:

**PhD. Dr. Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez
No. de colegiado: 2,343
Experto en Investigación y Educación**

**San Marcos, Septiembre, 2024.
“Id y Enseñad a Todos”**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro.
SUBSECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
REPRESENTANTE DE DOCENTES:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA CENTRO
UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA
COORDINACIÓN ACADÉMICA**

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.	COORDINADOR ACADÉMICO
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Moral.	COORDINADOR CARRERA DE TÉCNICO EN PRODUCCIÓN AGRÍCOLA E INGENIERO AGRÓNOMO CON ORIENTACIÓN EN AGRICULTURA SOSTENIBLE
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López.	COORDINADOR CARRERA DE PEDAGOGÍA Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz.	COORDINADORA CARRERA DE TRABAJO SOCIAL, TÉCNICO Y LICENCIATURA
Ing. Víctor Manuel Fuentes López.	COORDINADOR CARRERA DE ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS, TÉCNICO Y LICENCIATURA
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández.	COORDINADORA CARRERA DE ABOGADO Y NOTARIO Y LICENCIATURA EN CIENCIAS JURÍDICAS Y SOCIALES
Dr. Byron Geovany García Orozco.	COORDINADOR CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO
Lic. Nelson de Jesús Bautista López.	COORDINADOR PEDAGOGÍA EXTENSIÓN SAN MARCOS
Licda. Julia Maritza Gándara González.	COORDINADORA EXTENSIÓN MALACATÁN
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez.	COORDINADORA EXTENSIÓN TEJUTLA
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista.	COORDINADOR EXTENSIÓN TACANÁ

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco
Sánchez.

COORDINADOR INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN

Lic. Mario René Requena.

COORDINADOR DE ÁREA DE EXTENSIÓN

Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel.

COORDINADOR CARRERA DE INGENIERÍA CIVIL

Lic. Carlos Edelmar Velázquez
González.

COORDINADOR CARRERA DE CONTADURÍA
PÚBLICA Y AUDITORIA

Ing. Miguel Amílcar López López.

COORDINADOR EXTENSIÓN IXCHIGUAN

Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo.

COORDINADOR CARRERA DE PROFESORADO
BILINGÜE

Lic. Yovani Alberto Cux Chan.

COORDINADOR CARRERAS SOCIOLOGÍA,
CIENCIAS POLÍTICAS Y RELACIONES
INTERNACIONALES

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA:	Dr. Byron Geovany Garcia Orozco.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS:	Ing. Genner Alexander Orozco González.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES:	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN:	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLÍNICAS:	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE:	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
SECRETARIA:	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
SECRETARIO:	Ing. Genner Alexander Orozco González. Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz. Dra. María Elena Solórzano. Dra. María Rebeca Bautista Orozco. Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez. Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor. Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez. Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez. Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado. Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco. Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco. Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado. Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez. Dr. José Manuel Consuegra López. Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez. Dr. Allan Cristian Cifuentes López. Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR:		MsC. Juan Carlos López Navarro
COORDINADORA ACADÉMICA:		PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.
COORDINADOR CIRUJANO:	MÉDICO	Y Dr. Byron Geovany García Orozco
ASESOR:		Dr. Hans Gary Jui Baechli
REVISOR:		Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 8 de julio 2024.

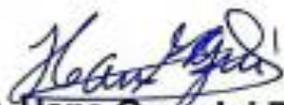
PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.

**Coordinador, e integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera Médico y cirujano.
Centro Universitario de San Marcos.**

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que en calidad de asesor de la presente monografía denominada **Tratamiento de pie diabético mediante el uso de larvaterapia de la mosca *Lucilia Sericata*** donde he revisado en forma minuciosa y detallada, de acuerdo a los s reglamento propuestos por la comisión COTRAG, de la carrera de Medicina, del estudiante: **Dennis Acisclo Ruíz Gramajo** Carnet: **201345701** lo que no tengo ningún inconveniente en su aprobación, siendo a mi criterio emitir **DICTAMEN FAVORABLE** a efecto que el presente trabajo continúe el trámite correspondiente para su aprobación final.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.


Dr. Hans Gary Jui Baechli.
Colegiado No 12,010.
Cirujano General.
San Marcos.



USAC

TRICENTENARIA

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 9 de agosto 2,024.

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.

**Coordinador, e integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera Médico y cirujano.
Centro Universitario de San Marcos.**

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que en calidad de revisor de la presente monografía denominada **Tratamiento de pie diabético mediante el uso de larvaterapia de la mosca *Lucilia Sericata*** donde he revisado en forma minuciosa y detallada, de acuerdo a los s reglamento propuestos por la comisión COTRAG, de la carrera de Medicina, del estudiante: **Dennis Acisclo Ruíz Gramajo** Carnet: **201345701** lo que no tengo ningún inconveniente en su aprobación, siendo a mi criterio emitir **DICTAMEN FAVORABLE** a efecto que el presente trabajo continúe el trámite correspondiente para su aprobación final.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco.
Colegiado No 16,517.
Médico y cirujano general.
San Marcos.

Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 16,517



LA INFRASCRITA SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0085-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 085-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las trece horas, del día lunes dos de septiembre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el Restaurante One's de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Licda. María Elisa Escobar Maldonado, SECRETARIA, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Rebeca Bautista Orozco, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez y Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco; el estudiante **DENNIS ACISCLO RUÍZ GRAMAJO**, quien se identifica con el número de carnet dos mil trece, cuarenta y cinco mil, setecientos uno (201345701), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dr. Hans Gary Jui Baechli que actúa como ASESOR y Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, que actúa como REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 del SUSTENTANTE **DENNIS ACISCLO RUÍZ GRAMAJO**, previo autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: **"TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO MEDIANTE EL USO DE LARVAS DE LA MOSCA LUCILIA SERICATA"**. SEGUNDO: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 al SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: El SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: **"TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO MEDIANTE EL USO DE LARVAS DE LA MOSCA LUCILIA SERICATA"**; presenta la hoja de vida de su asesor y revisor. Explica las razones de cómo elaboró el título de la investigación, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, objetivos y luego hizo una presentación de los resultados obtenidos en los nueve capítulos de la monografía médica, conclusiones y por último, se presentó referencias bibliográficas y anexos. CUARTO: Luego de escuchar al SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio al SUSTENTANTE; Dra. María Rebeca Bautista Orozco, felicita al SUSTENTANTE por el tema investigado, pero considera que deben de mejorarse las conclusiones; Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez considera que la monografía no tiene todos los elementos que debe contener según el proceso de investigación, ya que no tienen un capítulo de análisis que permita entender la revisión bibliográfica y hace varias correcciones; Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco felicita al SUSTENTANTE y le sugiere algunas recomendaciones para mejorar el informe final. El ASESOR felicita y motiva al SUSTENTANTE porque considera que el tema de investigación es muy importante, ya que en la actualidad se están buscando alternativas para el pie diabético, que es una patología bastante frecuente; el REVISOR felicita al SUSTENTANTE y exponen que tomarán en cuenta las sugerencias de la terna y habla de la importancia del tema en el área de estudio. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna y COTRAG, entre otros. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario

2 del SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Seminario 2 del SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y anotar algunos cambios que se colocaron en los informes que tenía cada miembro de la terna, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas en los ejemplares correspondientes. SEXTO: Se informa al SUSTENTANTE, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de SETENTA Y SIETE PUNTOS (77) por lo tanto, se da por APROBADO el SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la impresión de su informe final deberá hacer los cambios en el Informe Final del Trabajo de Graduación las cuales deben ser discutidas, revisadas, presentadas y autorizadas por el ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG, para que se pueda entregar al SUSTENTANTE la certificación del acta de graduación. El ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan al SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SÉPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue APROBADO EL SEMINARIO 2 de **DENNIS ACISCLO RUÍZ GRAMAJO**, titulado **“TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO MEDIANTE EL USO DE LARVAS DE LA MOSCA LUCILIA SERICATA”**. Por lo cual, se le AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Dennis Acisclo Ruíz Gramajo, Dr. Hans Gary Jui Baechli, Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, Dra. María Rebeca Bautista Orozco, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez, Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco, Ing. Juan José Aguilar Sánchez y Licda. María Elisa Escobar Maldonado

A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS DOCE DÍAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



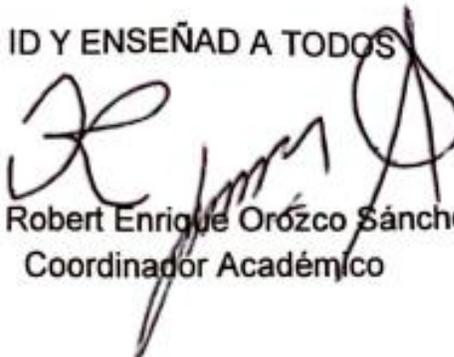
CC. archivo

ESTUDIANTE: DENNIS ACISCLO RUÍZ GRAMAJO
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.10) del Acta No. 016-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 18 de septiembre de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.10) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-79-2024, de fecha 17 septiembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: DENNIS ACISCLO RUÍZ GRAMAJO, Carné No. 201345701, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO MEDIANTE EL USO DE LARVAS DE LA MOSCA LUCILIA SERICATA**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO MEDIANTE EL USO DE LARVAS DE LA MOSCA LUCILIA SERICATA**, al estudiante: DENNIS ACISCLO RUÍZ GRAMAJO, Carné No. 201345701, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”
Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS



PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/efile

DEDICATORIA.

A DIOS: Fuente de fortaleza y guía en cada paso de este camino académico.

A MI PADRE: que partió demasiado pronto, pero cuyo amor y ejemplo continúan guiándome, aunque no puedas estar aquí para compartir este momento, siento tu presencia en cada logro y en cada desafío superado. Esta tesis es un homenaje a tus sueños, que siempre me inspiraron a perseguir los míos con determinación y coraje, tu sabiduría y cariño viven en mí, y es gracias a ti que hoy puedo celebrar este logro. Con todo mi amor y eterna gratitud.

A MI MADRE: Mi ejemplo de fortaleza, perseverancia y amor incondicional, por enseñarme a enfrentar cada desafío con valentía y por estar siempre a mi lado, brindándome su apoyo inquebrantable. Tú esfuerzo y sacrificio han sido la base sobre la que he construido cada uno de mis logros, gracias por ser mi guía, mi inspiración y mi mayor orgullo. Esta tesis es tan tuya como mía.

A MI HERMANO: Tu partida dejó un vacío inmenso en mi vida, pero tu memoria y el amor que compartimos me han dado la fuerza para seguir adelante, esta tesis, en la que tanto me apoyaste con tus palabras de aliento. Cada página es un reflejo del esfuerzo que tú me inspiraste a dar, aunque ya no estés físicamente aquí, sé que me acompañaste en cada paso de este camino, te llevo siempre en mi corazón.

A MI PROMETIDA E HIJA: Ustedes son la razón de mi esfuerzo y la luz que ilumina mi camino. A ti, mi amor, gracias por tu incondicional apoyo, paciencia y por ser mi compañera en esta travesía, tu amor y confianza en mí me han dado la fuerza para superar cada obstáculo. A ti, mi pequeña, aunque aún no has llegado a este mundo, ya llenas nuestros corazones de amor y esperanza. Esta tesis es un legado para ti, con la promesa de siempre esforzarme por brindarte un futuro lleno de posibilidades. Con todo mi amor.

A MI MEJOR AMIGO Y HERMANO: A mi entrañable amigo, Dr. Mauro Pérez, por ser una constante fuente de apoyo y motivación a lo largo de este arduo camino. Tu amistad ha sido un regalo invaluable, ofreciendo no solo un oído atento, sino también la sabiduría y el aliento necesarios en los momentos más difíciles. Nuestra hermandad ha hecho que los desafíos se sientan más ligeros y los logros más significativos. Esta tesis es un testimonio de los valores y la ética que compartimos, y me honra dedicártela como un sincero agradecimiento por todo lo que has hecho por mí.

A MI ASESOR Y REVISOR: Agradezco su sabiduría, orientación y dedicación, su guía ha sido fundamental para alcanzar la excelencia académica.

A MI CASA DE ESTUDIOS: La Universidad San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos, y a cada catedrático. Expreso mi reconocimiento por ser arquitectos de mi formación profesional.

I.INDICE GENERAL

Contenido	Número de página
1. TÍTULO.....	XVII
2. RESUMEN	XVIII
3. INTRODUCCIÓN	1
4. NOMBRE DEL PROBLEMA.....	2
5. ÁRBOL DE PROBLEMA.	3
6. OBJETIVOS.	4
6.1. Objetivo general.....	4
6.2. Objetivos específicos.	4
7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA.....	5
7.1. CAPÍTULO I: MIEMBRO INFERIOR	5
7.1.1. Embriología del miembro inferior	6
7.1.2. Huesos del miembro inferior	7
7.1.3. Nervios del pie	12
7.1.4. Arterias del pie	15
7.1.5 Drenaje venoso del pie	17
7.1.6. Drenaje linfático del pie.....	17
7.2. CAPÍTULO II: PANCREAS.....	18
7.2.1. Anatomía del páncreas	18
7.2.2. Histología del páncreas	20
7.2.3. Embriología del páncreas	21
7.2.4 Fisiología del páncreas exocrino y estudio funcional	22
7.2.4.1 Regulación neurohumoral de la secreción exocrina.....	24
7.2.5. Insulina	27
7.3 CAPITULO III: DIABETES MELLITUS	29
7.3.1. Prevención diabetes mellitus	30
7.3.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus	31

7.3.3 Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus.....	36
7.3.4. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.....	39
7.3.4.1.Arterioesclerosis.....	42
7.3.4.2. Neuropatía diabética.....	43
7.4. CAPITULO IV: PIE DIABÉTICO.....	44
7.4.1. Etiología del pie diabético.....	45
7.4.2. Fisiopatología del pie diabético.....	45
7.4.3. Manifestaciones clínicas del pie diabético.....	47
7.4.4. Clasificación del pie diabético.....	50
7.4.5. Neuropatía del pie diabético.....	52
7.4.5.1. Otros factores Alteraciones metabólicas en la neuropatía diabética....	55
7.4.6. Infecciones del pie diabético.....	56
7.5 CAPITULO V: TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO.....	59
7.5.1 Medidas de carácter general.....	60
7.5.2. Tratamiento del componente isquémico.....	62
7.5.3. Tratamiento de componentes neuropáticos.....	67
7.6. CAPITULO VI: LESIONES NEUROISQUEMICAS.....	69
7.6.1 Tipos de úlceras.....	70
7.6.2. Enfermedad arterial periférica.....	71
7.6.3 Neuro-Osteoartropatía Activa de Charcot (NOAC).....	73
7.7. CAPITULO VII: FORMAS INFECCIOSAS EN EL PIE DIABÉTICO.....	75
7.7.1. Celulitis superficial.....	76
7.7.2 Absceso subcutáneo.....	78
7.7.3. Fascitis necrotizante.....	78
7.7.4. Infección necrotizante de tejidos blandos.....	79
7.7.5 Osteomielitis en pie diabético.....	81
7.8. CAPITULO VIII: MOSCA LUCILIA SERICATA.....	83
7.8.1. Ciclo de vida y biológica de L. Sericata.....	85
7.8.2. Determinación de la especie de L. Sericata.....	88
7.8.3. Identificar macho y hembra de L. Sericata.....	89

7.8.4 Desinfección de los huevos en la cría de larvas para terapia larval.....	92
7.9. CAPITULO IX: LARVATERAPIA EN LESIONES DE PIE DIABÉTICO	93
7.9.1. Función de las larvas de <i>Lucilia sericata</i> en la cicatrización de heridas	94
7.9.2. Método de aplicación de larvas en herida.....	96
7.9.3 Mecanismo de acción de las larvas de <i>L. Sericata</i>	101
8. CAPITULO X: ANALISIS.....	103
9. CONCLUSIONES.	108
10. RECOMENDACIONES.	109
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110

II.INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Árbol de problema de tesis.....	3
Figura 2. Desarrollo del miembro inferior.	6
Figura 3. Características de los huesos del pie derecho.....	11
Figura 4. Proyección superficial y palpación de prominencias óseas del pie.	13
Figura 5. Músculos del pie.....	14
Figura 6. Extensores cortos del hallux.	15
Figura 7. Nervios del pie.	15
Figura 8. Arteria del pie.	16
Figura 9. Unidad funcional del páncreas exocrino.....	21
Figura 10. Célula acinar.	21
Figura 11. Rotación del duodeno.....	22
Figura 12. Yemas pancreáticas originales.	22
Figura 13. Secreción del bicarbonato por la célula ductal.	24
Figura 14. Alimentos predigeridos del lumen del duodeno al estómago.	26
Figura 15. Esquema de un receptor de insulina.	28
Figura 16. Regulación del transporte de glucosa por la insulina.	36
Figura 17. Neuropatía diabética.	43
Figura 18. Sitios de examen del pie diabético con monofilamentos de Semmes Wenstein.	49
Figura 19. Fisiopatología de proceso infeccioso del pie diabético.....	59
Figura 20. Evaluación del dolor en pierna y pie.....	68
Figura 21. Índice tobillo- brazo.	72
Figura 22. Ciclo de la mosca <i>L. Sericata</i>	86
Figura 23. Ovoposición de la hembra y las posturas en el sustrato.	87

Figura 24. Estadíos de L. Sericata, larva I, II, III y pupa respectivamente.....	88
Figura 25. Estadio de pupa, horas antes de emerger el adulto.....	88
Figura 26. Mosca L. Sericata.....	89
Figura 27. Mosca L. Sericata hembra.....	90
Figura 28. Mosca L. Sericata macho.....	90
Figura 29. Procedimiento para la aplicación de larvas directamente.....	97
Figura 30. Continuación de procedimiento para aplicación de larvas.....	97
Figura 31. Aplicación de larvas con apósitos de larvas.....	98
Figura 32. Continuación Ampliación de larvas con apósitos de larvas.....	99
Figura 33. Úlcera antes de la aplicación de larvaterapia.....	100
Figura 34. Aspecto de ulcera tras la terapia larval.....	101
Figura 35. Úlcera antes y despues del tratamiento larval.....	102
Figura 36. Úlcera antes y despues del tratamiento larval.....	102

III.INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de escala de Wagner – Merrit (1981).....	61
Tabla 2. Etiologías de las infecciones del pie diabético.....	77

1. TÍTULO.

Tratamiento de pie diabético con larvas de la mosca *Lucilia Sericata*.

2. RESUMEN

El trabajo comienza contextualizando la relación entre la diabetes mellitus (DM) y las úlceras del pie diabético, estas úlceras son una de las complicaciones más destructivas de la DM, debido a su alta morbilidad y el descontrol metabólico que las acompaña. Se enfatiza que la DM es una enfermedad crónica que afecta significativamente la vida de los pacientes, particularmente en su dieta y ejercicio, y que el control estricto de la glucemia es crucial para evitar complicaciones. El pie diabético surge como resultado de un descontrol metabólico que afecta los mecanismos microvasculares y macrovasculares, lo que incrementa las complicaciones neurovasculares.

Esto se manifiesta en una enfermedad vascular periférica que obstruye el flujo sanguíneo hacia las extremidades inferiores, multiplicando el riesgo de desarrollar úlceras en los pies hasta cuatro veces. La disminución del suministro sanguíneo reduce la oxigenación de los tejidos y otros procesos metabólicos, facilitando la proliferación bacteriana. Se estima que el 58% de las úlceras del pie diabético evolucionan hacia una infección, lo que subraya la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo para prevenir complicaciones graves, como la amputación.

La larvaterapia, aunque históricamente utilizada para el tratamiento de heridas en pacientes diabéticos, había sido desplazada por los antibióticos modernos. Sin embargo, esta tesis tipo monografía resalta un renovado interés en esta técnica, especialmente ante la creciente resistencia bacteriana. Las larvas de *Lucilia Sericata* juegan un papel crucial en el desbridamiento de tejido muerto y la eliminación de bacterias, lo que puede reducir significativamente hasta un 76 % el riesgo de amputaciones y mejorar la cicatrización de las heridas. Se presenta una revisión exhaustiva de la anatomía del miembro inferior y del páncreas, además de abordar la fisiopatología de la diabetes mellitus y del pie diabético.

Se describen las complicaciones neurovasculares, la neuropatía diabética, y la enfermedad vascular periférica como factores clave en el desarrollo de úlceras en los pies de los pacientes diabéticos. La correcta clasificación de las lesiones del pie diabético es fundamental para evaluar con precisión el riesgo de amputaciones y predecir la cicatrización. Además, se discuten las medidas generales y específicas para el tratamiento del pie diabético, incluyendo el tratamiento de componentes isquémicos y neuropáticos, así como el manejo de infecciones. Esta monografía propone la larvaterapia como una opción viable y efectiva en el manejo del pie diabético, destacando la necesidad de enfoques terapéuticos integrales y personalizados que reduzcan las complicaciones graves y las intervenciones más invasivas, como son las amputaciones.

Palabras Claves: Diabetes Mellitus; Úlcera; Amputación; Hiperglicemia; Pie Diabético; *Lucilia Sericata*.

2.SUMMARY

The work begins by contextualizing the relationship between diabetes mellitus (DM) and diabetic foot ulcers, an association recognized since 1887. These ulcers are one of the most destructive complications of DM, due to their high morbidity and the metabolic lack of control that they cause. It is emphasized that DM is a chronic disease that significantly affects the lives of patients, particularly their diet and exercise, and that strict glycemic control is crucial to avoid complications. The diabetic foot arises as a result of a metabolic imbalance that affects microvascular and macrovascular mechanisms, which increases neurovascular complications.

This manifests itself in peripheral vascular disease that obstructs blood flow to the lower extremities, multiplying the risk of developing foot ulcers up to four times. Decreased blood supply reduces tissue oxygenation and other metabolic processes, facilitating bacterial proliferation. It is estimated that 58% of diabetic foot ulcers progress to infection, underscoring the importance of early diagnosis and effective treatment to prevent serious complications, such as amputation. The overall objective of the monograph is to analyze the effectiveness of larvotherapy with *Lucilia Sericata* in the treatment of diabetic foot.

Larva therapy, although historically used to treat wounds in diabetic patients, had been displaced by modern antibiotics. However, this monograph-type thesis highlights renewed interest in this technique, especially in the face of growing bacterial resistance. *Lucilia Sericata* larvae play a crucial role in debriding dead tissue and removing bacteria, which can significantly reduce the risk of amputations by up to 76% and improve wound healing. An exhaustive review of the anatomy of the lower limb and pancreas is presented, in addition to addressing the pathophysiology of diabetes mellitus and the diabetic foot.

Neurovascular complications, diabetic neuropathy, and peripheral vascular disease are described as key factors in the development of foot ulcers in diabetic patients. Correct classification of diabetic foot lesions is essential to accurately assess the risk of amputations and predict healing. Additionally, general and specific measures for the treatment of the diabetic foot are discussed, including the treatment of ischemic and neuropathic components, as well as the management of infections. This monograph proposes larvotherapy as a viable and effective option in the management of the diabetic foot, highlighting the need for comprehensive and personalized therapeutic approaches that reduce serious complications and more invasive interventions, such as amputations.

Keywords: Diabetes Mellitus; Sore; Amputation; Hyperglycemia; Diabetic Foot; *Lucilia Sericata*.

3. INTRODUCCIÓN

El tratamiento del pie diabético ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, enfrentándose a complicaciones que van desde infecciones severas hasta amputaciones. Uno de los enfoques terapéuticos que ha resurgido con fuerza en la medicina moderna es la larvaterapia, una técnica que emplea larvas de la mosca *Lucilia Sericata* para el desbridamiento de tejido necrótico y la promoción de la cicatrización en heridas complejas, como las úlceras del pie diabético. El objetivo general de la monografía es analizar la efectividad de la larvaterapia con *Lucilia Sericata* en el tratamiento del pie diabético.

La *Lucilia Sericata* es una especie de mosca verde metálica cuyas larvas poseen una capacidad única para limpiar heridas al consumir tejido muerto y secretar sustancias antibacterianas. Estas larvas no solo eliminan bacterias patógenas, sino que también estimulan la regeneración del tejido, mejorando la cicatrización y reduciendo el riesgo de amputación. Diversos estudios han demostrado que la larvaterapia puede reducir significativamente la carga bacteriana en las heridas, promover una cicatrización más rápida y disminuir la necesidad de intervenciones quirúrgicas mayores.

El pie diabético, una de las complicaciones más devastadoras de la diabetes mellitus, es particularmente desafiante de tratar debido a la combinación de neuropatía, isquemia y susceptibilidad a infecciones. Las úlceras en el pie diabético representan una de las principales causas de hospitalización en pacientes diabéticos, y la falta de tratamiento adecuado puede llevar a consecuencias graves, incluyendo la amputación. En este contexto, la larvaterapia ofrece una solución efectiva, especialmente para aquellos pacientes que no responden bien a los tratamientos convencionales.

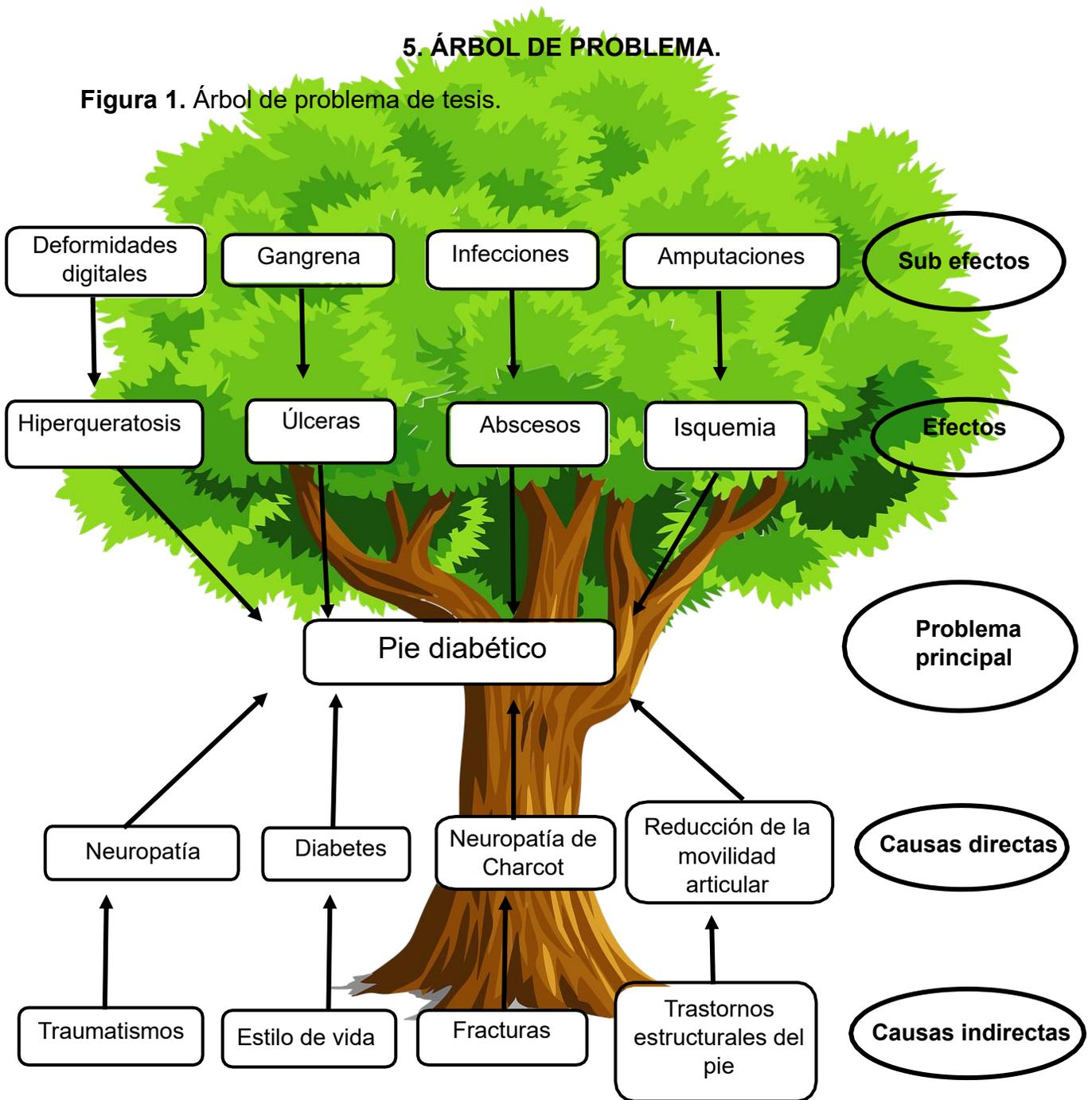
Este trabajo explora en profundidad la efectividad de la larvaterapia con *Lucilia Sericata* en el tratamiento del pie diabético. Se revisan los mecanismos de acción de las larvas, incluyendo su capacidad para desbridar tejido necrótico y su papel en la reducción de infecciones. Además, se discuten los beneficios de esta terapia como una opción ambulatoria viable que puede ser integrada en el manejo global del pie diabético. A través de esta monografía, se propone a la larvaterapia no solo como una técnica de rescate en casos complejos, sino como una herramienta fundamental en la reducción de complicaciones graves y la mejora de la calidad de vida de los pacientes diabéticos, previniendo en un 76 % el riesgo de amputación.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA.

Pie diabético

5. ÁRBOL DE PROBLEMA.

Figura 1. Árbol de problema de tesis.



Fuente: Elaboración propia, 2023.

6. OBJETIVOS.

6.1. Objetivo general.

- 6.1.1.** Describir la efectividad de la larvaterapia de la mosca *Lucilia Sericata* en el tratamiento del pie diabético.

6.2. Objetivos específicos.

- 6.2.1.** Conocer los métodos de aplicación de la larvaterapia de la mosca *Lucilia Sericata*.
- 6.2.2.** Evaluar el impacto de la actividad antibacteriana de los exudados de la mosca *Lucilia Sericata*.
- 6.2.3.** Describir las propiedades mecánicas y químicas que contribuyen a la epitelización en lesiones ulcerativas.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA

7.1. CAPÍTULO I: MIEMBRO INFERIOR

Las extremidades inferiores están adaptadas para soportar el peso del cuerpo y permitir el movimiento a lo largo del espacio y el tiempo. La región glútea, también conocida como las nalgas, sirve como una zona de transición entre el tronco y la pierna. El fémur, o hueso del muslo, es uno de los principales huesos que se encuentra entre la cadera y la rodilla en muchos animales cuadrúpedos, el fémur es el hueso superior de las patas traseras. La parte superior del fémur se articula en la cavidad de la pelvis, formando la articulación de la cadera.

El ángulo de convergencia del fémur no solo influye en la alineación y biomecánica de la rodilla, sino que también tiene implicaciones en la distribución de las fuerzas a lo largo de la pierna, un mayor ángulo femoral-tibial, como el que se observa en las mujeres, puede aumentar la tensión en los ligamentos de la rodilla, como el ligamento colateral medial y el ligamento cruzado anterior. Esto podría explicar por qué las mujeres tienen una mayor predisposición a lesiones del ligamento cruzado anterior durante actividades deportivas que implican giros bruscos o aterrizajes.

Además, esta variación anatómica puede afectar la alineación del pie y el tobillo, contribuyendo a condiciones como el pie plano o la pronación excesiva, estos cambios en la alineación y en la biomecánica también pueden repercutir en la cadera y la columna vertebral, aumentando el riesgo de dolor lumbar y otros trastornos musculoesqueléticos. Por lo tanto, el conocimiento del ángulo femoral-tibial es crucial para los profesionales de la salud al evaluar, diagnosticar y tratar problemas relacionados con la alineación de las extremidades inferiores y su impacto en la movilidad y el rendimiento físico.

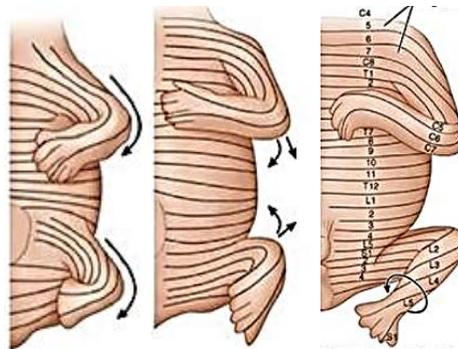
El tobillo, o región talocrural (L. regio talocruralis), incluye las prominencias mediales y laterales (maléolos) que rodean la articulación del tobillo (talocrural). El pie, o región del pie (L. regio pedis), es la parte distal de la extremidad inferior y contiene el tarso, metatarso y las falanges (huesos de los dedos del pie). Los dedos del pie, conocidos como dígitos, incluyen el dedo gordo (L. hallux), que, al igual que el pulgar, posee solo dos falanges, mientras que los demás dedos tienen tres.

En anatomía humana, el miembro inferior o pelviano se refiere a cada una de las dos extremidades que se conectan al tronco a través de la pelvis por medio de la articulación de la cadera, estas extremidades son fundamentales para soportar el peso del cuerpo en posición bípeda y permitir el movimiento gracias a la contracción de su potente musculatura, en términos técnicos, los miembros inferiores se consideran las piernas, sin embargo, en anatomía, el término "pierna" tiene un significado más específico, refiriéndose a la región de la pantorrilla, es decir, la porción del miembro inferior que se encuentra entre la rodilla y el tobillo. ¹⁴

7.1.1. Embriología del miembro inferior

El desarrollo del miembro inferior es similar al del miembro superior, pero se produce un poco más tarde, aproximadamente una semana después, a partir de la quinta semana, las yemas de las extremidades inferiores comienzan a destacarse, emergiendo en la cara lateral de los segmentos L2-S3 del tronco, estas yemas tienen una base más amplia que las de las extremidades superiores. Inicialmente, las extremidades inferiores se extienden desde el tronco con los pulgares y los dedos gordos de los pies en desarrollo orientados hacia arriba, y las palmas y plantas de los pies mirando hacia adelante, las extremidades experimentan una torsión a lo largo de su eje más largo, pero en direcciones opuestas. (Figura 2)

Figura 2. Desarrollo del miembro inferior.



Fuente: Artur et al, 2019.

La figura 2 muestra una vista ventral (anterior) del tronco, el cual se divide en varios segmentos llamados metámeros, estos segmentos están asociados con la médula espinal y reciben inervación de ella, en la cuarta fase del ciclo de desarrollo, las yemas de las extremidades superiores se vuelven visibles en la región anterolateral del cuerpo, específicamente en los segmentos que van desde C5 hasta T1, siguiendo un patrón de desarrollo de dirección craneal a caudal. Las extremidades inferiores, por su parte, se desarrollan posteriormente a partir de unas bases más anchas formadas por los segmentos que van de T2 a S5. (Figura 2)

Se presenta una vista ventral (anterior) del tronco, dividido en segmentos conocidos como metámeros, estos segmentos están conectados con la médula espinal y son inervados por ella, durante la cuarta fase del desarrollo, las yemas de las extremidades superiores se hacen visibles en la región anterolateral del cuerpo, abarcando los segmentos desde C5 hasta T1, siguiendo un patrón de desarrollo de dirección craneal a caudal, en cuanto a las extremidades inferiores, su desarrollo ocurre posteriormente a partir de bases más amplias que se originan en los segmentos de T2 a S5. (Figura 2)

El desarrollo de las extremidades superiores e inferiores comienza a partir de yemas que emergen de la pared lateral del cuerpo durante la cuarta y quinta semana, respectivamente, estas yemas se alargan, desarrollan flexiones y rotan en direcciones opuestas, la inervación segmentaria continúa, y el patrón de los dermatomas refleja el alargamiento y la rotación en espiral de las extremidades. En esta etapa del desarrollo óseo, los huesos que eventualmente se formarán a partir de modelos de cartílago empiezan a aparecer al final de la sexta semana y al inicio de la séptima semana.

Las yemas de las extremidades se estiran, el mesénquima laxo se condensa a nivel central y se observan modelos cartilaginosos de los huesos de las extremidades, los extremos distales de las yemas de las extremidades se aplanan en placas en forma de paletas (placas de las manos y placas de los pies) elongadas en el eje craneocaudal, se desarrollan espacios entre los precursores de los huesos largos donde se producirán las flexiones (futuras articulaciones del codo y la rodilla).

Se muestra una vista ventral (anterior), durante la séptima semana aparecen los rayos digitales, la primera indicación de futuros dígitos, el tejido más delgado entre los rayos digitales sufre apoptosis (muerte celular programada), lo que provoca que se desarrollen grabados, de modo que los rayos pronto aparecen como dedos palmeados de manos y pies. A medida que avanza la descomposición del tejido, los dedos separados se forman al final de la octava semana.

La rotación medial y la pronación permanente del miembro inferior explica como la rodilla, a diferencia de otras articulaciones superiores a ella, se dirige anteriormente y se flexiona posteriormente, de igual manera que las articulaciones inferiores a la rodilla, por ejemplo, las articulaciones interfalángicas de los dedos de los pies, el pie tiene una dirección con el dedo gordo en el lado medial, mientras que la mano en su posición anatómica se orienta con el pulgar en el lado lateral. ¹⁴

7.1.2. Huesos del miembro inferior

El esqueleto del miembro inferior se puede dividir en dos componentes funcionales: la cintura pélvica y los huesos del miembro inferior libre, la cintura pélvica, también conocida como cintura ósea, está compuesta por un anillo óseo formado por el sacro y los huesos de la cadera, tanto del lado derecho como del izquierdo, los cuales se conectan en la parte anterior a través de la sínfisis del pubis. Esta estructura conecta el miembro inferior libre al esqueleto axial, que incluye el sacro, y también forma parte del esqueleto de la porción inferior del tronco, sus funciones incluyen la protección y soporte del abdomen, la pelvis, el perineo y las extremidades inferiores, los huesos del miembro inferior libre están contenidos dentro de esta región.

El peso del cuerpo se transmite desde la columna vertebral, a través de las articulaciones sacroilíacas, hacia la cintura pélvica, y desde ahí, mediante las articulaciones de la cadera, hacia los fémures, los fémures desempeñan un papel crucial al sostener la postura erguida en posición bípeda, estos huesos se encuentran en una posición oblicua (dirigida inferomedialmente) dentro de los muslos, lo que permite que al estar de pie, las rodillas queden juntas y directamente bajo el tronco, alineando el centro de gravedad con las líneas verticales de las piernas y los pies de apoyo, en contraste en los cuadrúpedos, los fémures se posicionan verticalmente y las rodillas están separadas, con el tronco suspendido entre las extremidades.

La cintura pélvica y sus articulaciones asociadas muestran cómo se transfiere el peso desde la columna vertebral hacia los miembros inferiores, el peso de la parte superior del cuerpo, transmitido de manera central a través de la columna vertebral, se divide y se desplaza lateralmente a través del arco óseo compuesto por el sacro y los ilíacos, las partes gruesas de los ilios transfieren el peso hacia ambos fémures, mientras que las ramas púbicas actúan como "puntales" que ayudan a mantener la integridad del arco, esta disposición de los huesos difiere entre los bípedos y los cuadrúpedos.

Los fémures en mujeres son ligeramente más oblicuos que en hombres, lo que refleja una mayor anchura pélvica en comparación con los hombres. El extremo distal de cada fémur se articula con la rótula y la tibia de la pierna correspondiente. La tibia es responsable de transferir el peso desde la articulación de la rodilla hasta la del tobillo, mientras que el peroné no se articula con el fémur y, por lo tanto, no soporta ni transfiere peso, su función principal es servir como punto de inserción para los músculos y contribuir a la formación de la articulación del tobillo.

En el tobillo, todo el peso que soporta la tibia se transfiere al astrágalo, que actúa como la piedra angular de un arco longitudinal formado por los huesos tarsianos y metatarsianos de cada pie, este arco distribuye el peso de manera uniforme entre el talón y el antepié cuando se está de pie, creando una plataforma ósea que es a la vez flexible y estable para sostener el cuerpo, el hueso pélvico maduro es grande y plano, formado por la fusión de tres huesos primarios: ilion, isquion y pubis, que se completa al final de la adolescencia.

En la pubertad, todavía están separados por un cartílago trirradiado en forma de Y, centrado en el acetábulo, aunque las ramas isquiopúbicas se fusionan hacia el noveno año de vida, el ilion es quien forma parte más grande del hueso de la cadera y constituye la parte superior del acetábulo, tiene porciones mediales gruesas (columnas) para soportar peso y porciones posterolaterales delgadas, que tienen una forma de alas, las alas que proporcionan superficie amplias para la unión carnosa de los músculos, el cuerpo del ilion se une al pubis y al isquion para formar lo que sería el acetábulo, en la parte anterior, el ilion tiene robustas espinas iliacas anterosuperior y anteroinferior que proporciona inserción a los ligamentos y tendones de los músculos de las extremidades inferiores.

El isquion es una parte del hueso de la cadera ubicada en la región posteroinferior, su parte superior se fusiona con el pubis y el ilion, formando la cara posterior e inferior del acetábulo, la rama del isquion se une a la rama inferior del pubis, formando una estructura ósea llamada rama isquiopúbica, que delimita la parte inferior y medial del agujero obturador, en la unión del extremo inferior del cuerpo del isquion con su rama, se encuentra la tuberosidad isquiática, una proyección ósea rugosa que soporta el peso del cuerpo al sentarse y sirve de punto de anclaje para los músculos posteriores del muslo.

El pubis, por otro lado, está situado en la parte anteriomedial del hueso de la cadera, contribuye a la formación de la parte frontal del acetábulo y sirve como punto de inserción para los músculos del muslo medial, el pubis se divide en un cuerpo aplanado central y dos ramas, superior e inferior, que se extienden lateralmente desde el cuerpo, la superficie sínfisaria del cuerpo del pubis se articula con la superficie correspondiente del pubis del lado opuesto a través de la sínfisis púbica.

El acetábulo, también conocido coloquialmente como la "copa de vinagre poco profunda", es una gran cavidad en forma de copa ubicada en la cara lateral del hueso de la cadera, se articula con la cabeza del fémur para formar la articulación de la cadera, los tres huesos principales que forman el hueso de la cadera contribuyen a la formación del acetábulo, que presenta un borde incompleto en la parte inferior debido a la incisura acetabular, lo que le da a la cavidad un aspecto de copa con un trozo faltante en el borde.

El fémur es el hueso más largo y pesado del cuerpo humano. Su función principal es transferir el peso corporal desde el hueso de la cadera hasta la tibia cuando una persona está de pie, su longitud representa aproximadamente un cuarto de la altura total de la persona, el fémur se compone de una diáfisis y dos extremos: uno superior o proximal, y otro inferior o distal. En el extremo superior (proximal), el fémur tiene una cabeza, un cuello y dos trocánteres (mayor y menor), la porción proximal del fémur está curvada en forma de L, de manera que el eje longitudinal de la cabeza y el cuello se proyecta hacia arriba y hacia adentro, formando un ángulo en relación con el eje oblicuo de la diáfisis.

La rótula es un hueso sesamoideo grande que se desarrolla en el tendón del músculo cuádriceps femoral después del nacimiento, este hueso triangular se encuentra en la parte frontal de la región mediocondilar del fémur y se articula con la superficie rotuliana del fémur, la superficie anterior, que está debajo de la piel, es convexa, la base de la rótula es gruesa y se inclina hacia abajo y hacia adelante, mientras que los bordes lateral y medial se curvan hacia abajo para formar el ápice puntiagudo de la articulación posterior.

La tibia y el peroné son los huesos de la pierna, la tibia se articula en su parte superior con los cóndilos del fémur y en su parte inferior con el astrágalo, permitiendo la transmisión del peso del cuerpo, el peroné, por su parte, tiene principalmente una función de anclaje para los músculos, aunque también es crucial para la estabilidad de la articulación del tobillo, los ejes de la tibia y el peroné están unidos por una robusta membrana interósea, formada por fibras oblicuas fuertes que se extienden desde la tibia hacia el peroné. ¹⁴

7.1.2.1. Huesos del pie

El pie está compuesto por tres grupos de huesos: el tarso, el metatarso y las falanges, el tarso incluye siete huesos, el metatarso está formado por cinco huesos metatarsianos, y hay 14 falanges, aunque conocer las características de cada hueso individual es esencial para entender la estructura del pie, también es crucial estudiar el esqueleto del pie en su totalidad e identificar los huesos principales en su conjunto. (Figura 6)

El tarso está compuesto por siete huesos: el astrágalo, el calcáneo, el cuboides, el navicular y tres huesos cuneiformes, de estos, solo el astrágalo se articula con los huesos de la pierna, el astrágalo está sostenido por los dos maléolos y soporta el peso del cuerpo, distribuyéndolo al calcáneo, sobre el cual descansa el cuerpo a través de una estructura osteoligamentosa que recibe la cabeza redondeada del astrágalo, orientada hacia adelante y hacia adentro.

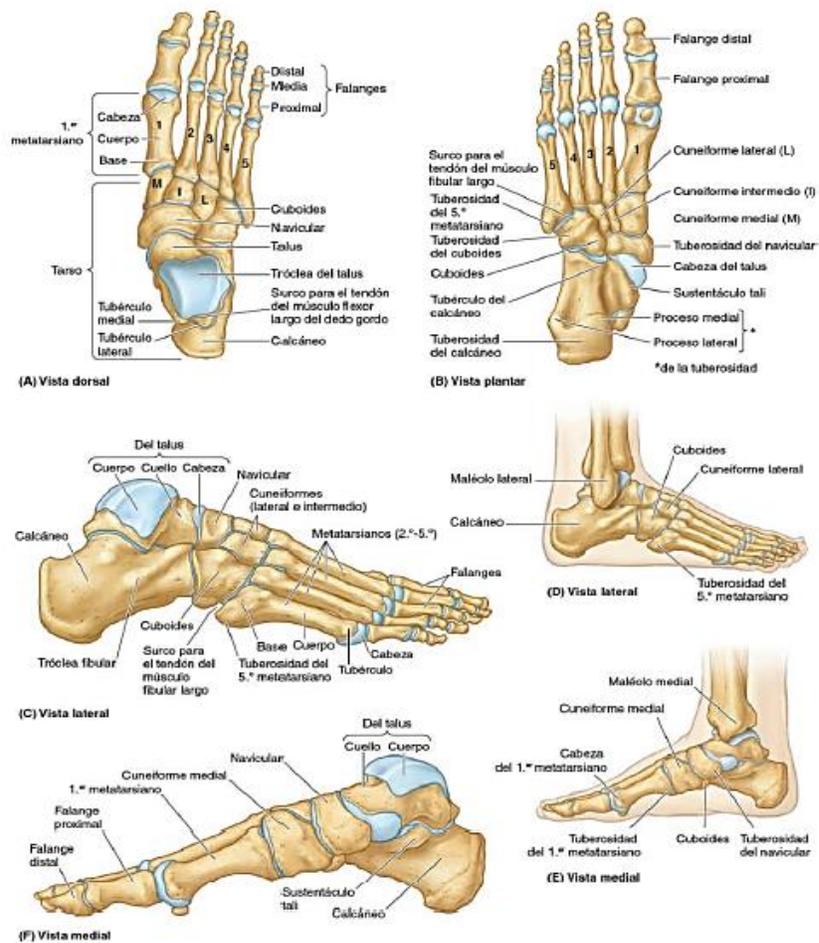
El calcáneo es el hueso más grande y fuerte del pie, cuando estamos de pie, el calcáneo transfiere la mayor parte del peso del cuerpo desde el astrágalo al suelo. Dos tercios de la superficie superior del calcáneo se articulan con el astrágalo, mientras que su superficie anterior se une al cuboides, en la superficie lateral del calcáneo se encuentra una cresta oblicua llamada tróclea del peroné, ubicada entre los tendones del peroné largo y corto, esta tróclea sirve como anclaje para los tendones que permiten la eversión del pie, es decir, el movimiento que aleja la planta del pie del plano medio, el hueso navicular, con forma de barco, se sitúa entre la cabeza del astrágalo en la parte posterior y los tres huesos cuneiformes en la parte anterior.

El cuboides, que tiene una forma aproximadamente cúbica, es el hueso más lateral de la fila distal del tarso, en la parte anterior de la tuberosidad del cuboides, en las superficies lateral e inferior del hueso, hay un surco para el tendón del músculo peroneo largo. Los tres huesos cuneiformes son el medial (1.º), el intermedio (2.º) y el lateral (3.º), el cuneiforme medial es el más grande, mientras que el cuneiforme intermedio es el más pequeño, cada cuneiforme, con forma de cuña, se articula con el navicular en la parte posterior y con la base de su metatarsiano correspondiente en la parte anterior, el cuneiforme lateral también se articula con el cuboides. ¹⁴

El metatarso, también llamado pie anterior o antepié, está formado por cinco huesos metatarsianos, que se numeran comenzando desde el lado medial del pie, en el esqueleto articulado del pie, las articulaciones tarsometatarsianas crean una línea oblicua que conecta los puntos medios de los bordes medial y lateral del pie, de este modo, los metatarsianos y las falanges se sitúan en la sección anterior (antepié) del pie, mientras que los huesos del tarso están en la sección posterior (retropié) (Figura 4)

El primer metatarsiano es el más corto y robusto en comparación con los demás, mientras que el segundo metatarsiano es el más largo, cada metatarsiano tiene una base proximal, un eje y una cabeza distal, la base de cada metatarsiano es la parte proximal más grande, las bases de los metatarsianos se articulan con los huesos cuneiformes y el cuboide, mientras que las cabezas se unen a las falanges proximales, las bases del primer y quinto metatarsiano presentan grandes tuberosidades que sirven para la inserción de tendones; la tuberosidad del quinto metatarsiano se extiende lateralmente sobre el cuboide.

Figura 3. Características de los huesos del pie derecho.



Fuente: Artur et al, 2019.

En la superficie plantar de la cabeza del primer metatarsiano se encuentran prominentes huesos sesamoideos, medial y lateral, que están incrustados en los tendones que recorren esta área, la articulación metatarsofalángica del dedo gordo está compuesta por la cabeza del metatarsiano, la cavidad glenoidea de la falange y un sistema glenosesamoideo en la cara plantar, este sistema incluye el cartílago glenoideo, que amplía la cavidad de la falange, y dos huesos sesamoideos que están unidos al cartílago y reforzados por un ligamento intersesamoideo. ¹⁴

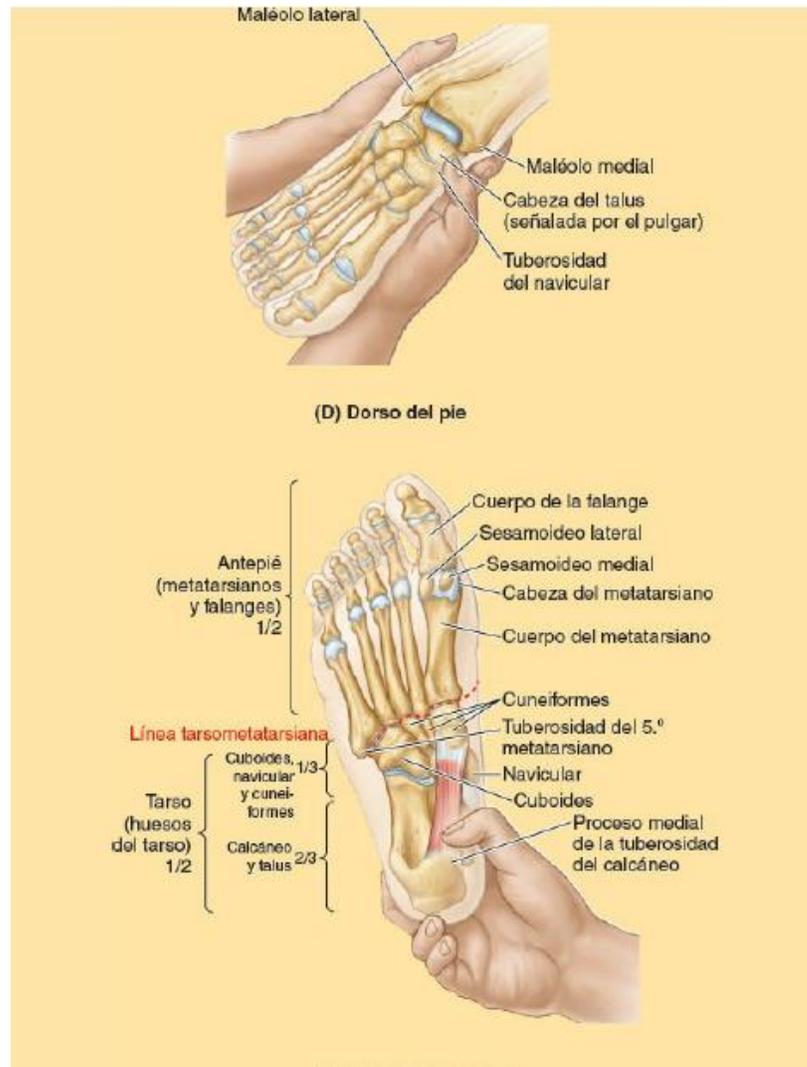
Los huesos sesamoideos facilitan la inserción de los músculos plantares cortos del pie, estos huesos funcionan de manera similar a una rótula, transfiriendo la fuerza muscular al dedo gordo y manteniéndolo firme contra el suelo durante la posición de puntillas, lo cual ayuda a estabilizar el equilibrio del cuerpo, según Lake, este sistema permite que la cabeza del metatarsiano gire sin moverse durante la flexión y extensión, manteniendo el dedo gordo en contacto con el suelo, en los otros cuatro dedos, la articulación metatarsofalángica está situada detrás de la primera falange y no cuenta con el sistema glenosesamoideo, durante la flexión y extensión, la cabeza del metatarsiano se desplaza hacia adelante, empujando las falanges y pudiendo provocar la formación de dedos en "garra" con luxación dorsal parcial. ¹⁵

7.1.3. Nervios del pie

La inervación del pie es suministrada por varios nervios: medialmente, el nervio safeno, que se extiende hasta la cabeza del primer metatarsiano; en la parte superior (dorso del pie), principalmente por los nervios peroneo superficial y profundo; y en la parte inferior (planta del pie), por los nervios plantares medial y lateral, estos nervios se distribuyen a lo largo del cuarto metatarsiano y del dedo, de manera similar al patrón de inervación de la palma de la mano, la inervación cutánea del pie también incluye: lateralmente, el nervio sural, que cubre parte del talón; y en la parte posterior (talón), las ramas calcáneas medial y lateral de los nervios tibial y sural (que comprenden el safeno, peroneo superficial y profundo, planta medial, plantar lateral, surales y ramas calcáneas). (Figura 7) ¹⁴

- **Nervio Safeno:** Es el nervio cutáneo más largo y con la mayor área de distribución en el cuerpo, el nervio peroneo superficial, tras recorrer e irrigar el peroné, el nervio peroneo superficial emerge como un nervio cutáneo en la parte inferior de la pierna, donde inerva la piel de la superficie anterolateral de la pierna, posteriormente, se divide en los nervios cutáneos dorsal medial e intermedio, que se dirigen hacia el tobillo e inervan la mayor parte de la piel en el dorso del pie, sus ramas terminales, los nervios digitales dorsales común y propio, proporcionan la inervación a la piel de la parte proximal del dedo gordo y a tres dedos y medio laterales.

Figura 4. Proyección superficial y palpación de prominencias óseas del pie.

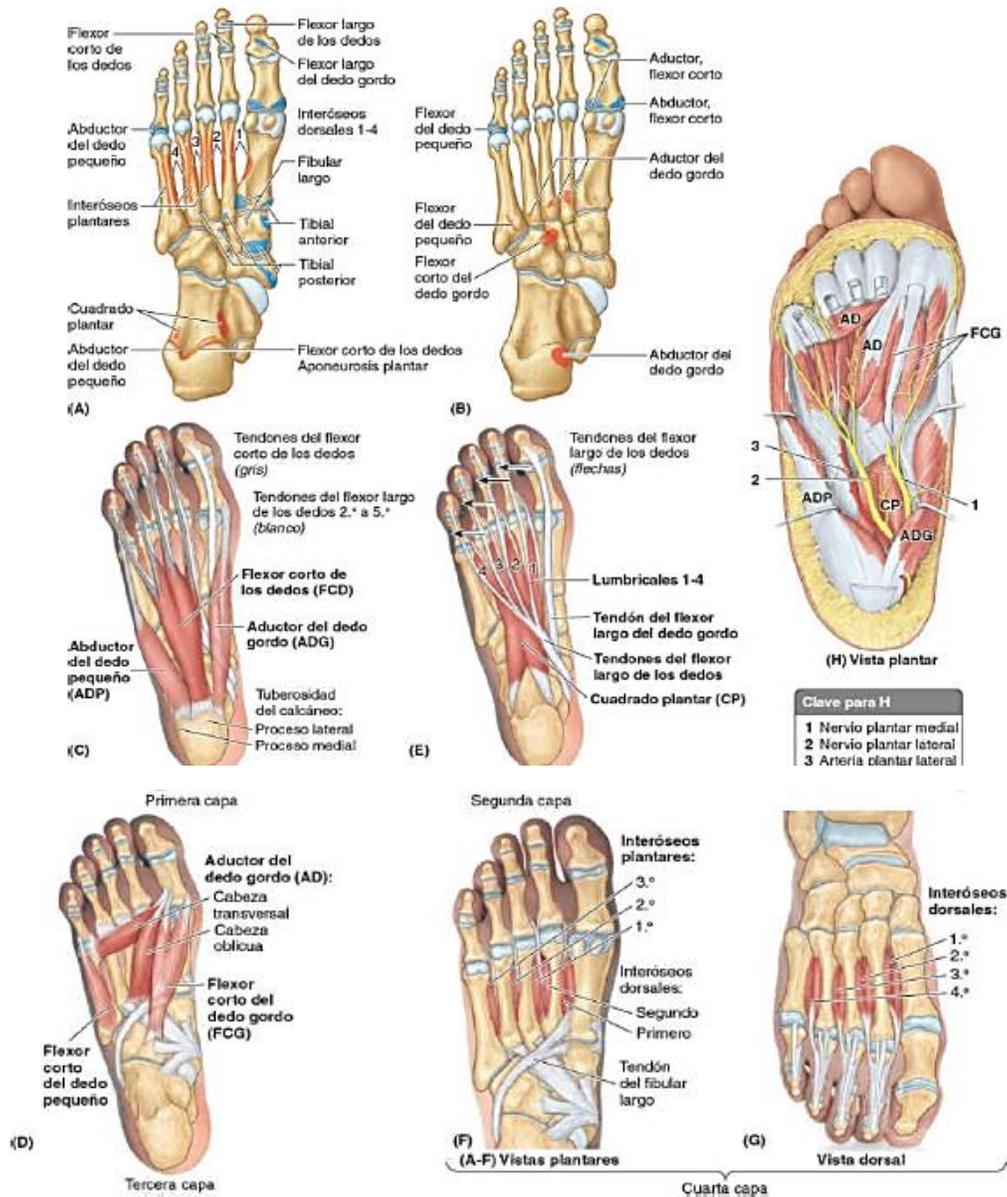


Fuente: Artur et al, 2019.

El nervio plantar lateral es la rama terminal más pequeña y posterior del nervio tibial, sus ramas superficial y profunda se encargan de inervar todos los músculos de la planta del pie que no son alcanzados por el nervio plantar medial, aunque su área de cobertura en la piel es menor en comparación con el nervio plantar medial, el nervio plantar lateral inerva una mayor cantidad de músculos individuales, su patrón de distribución en piel y músculos es comparable al del nervio cubital en la mano, las ramas terminales del nervio tibial también pasan por debajo del músculo abductor del dedo gordo (AH), desplazándose anterolateralmente entre la primera y segunda capa de músculos plantares, en el lado medial de la arteria plantar lateral.

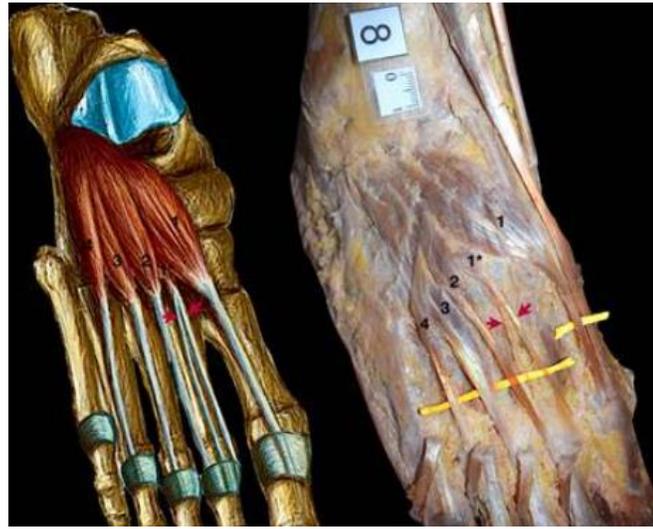
El nervio sural se forma por la combinación del nervio cutáneo sural medial (que proviene del nervio tibial) y la rama comunicante sural del nervio peroneo común, la ubicación de la unión de estas ramas puede variar, ocurriendo en la fosa poplítea o cerca del talón, en algunos casos, las ramas no se conectan, por lo que el nervio sural no se forma, en estas situaciones, la piel que normalmente sería inervada por el nervio sural recibe la inervación de las ramas cutáneas surales medial y lateral.

Figura 5. Músculos del pie.



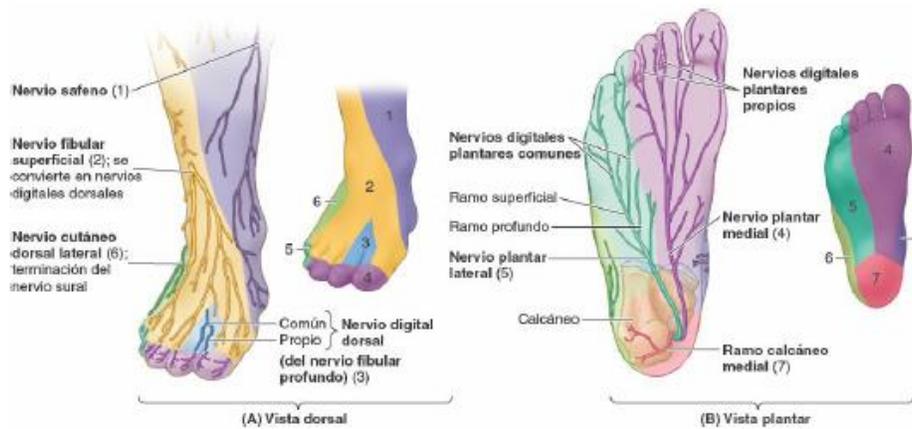
Fuente: Artur et al, 2019.

Figura 6. Extensores cortos del hallux.



Fuente: C Caamaño-Binimelis et al, 2020.

Figura 7. Nervios del pie.



Fuente: Artur et al, 2019.

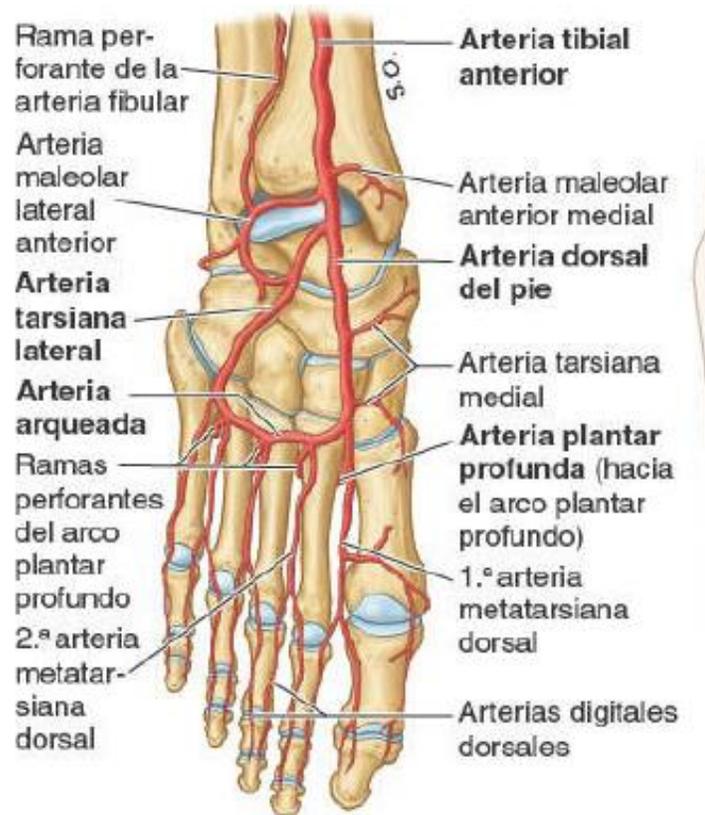
7.1.4. Arterias del pie

Las arterias del pie se originan como ramas terminales de las arterias tibial anterior y posterior, las ramas terminales del nervio tibial también pasan por debajo del músculo abductor del dedo gordo, desplazándose anterolateralmente entre la primera y la segunda capa de músculos plantares, en el lado medial de la arteria plantar lateral, el nervio plantar lateral termina en el compartimento lateral, donde se divide en ramas superficial y profunda, las arterias del pie incluyen la arteria dorsal del pie y la arteria plantar.

La arteria dorsal del pie, una fuente crucial de suministro sanguíneo para el antepié, especialmente durante períodos prolongados de pie, es la continuación directa de la arteria tibial anterior, comienza a nivel intermedio entre los maléolos y se extiende anteromedialmente, ubicándose profundamente bajo el retináculo extensor inferior, entre los tendones del extensor largo del dedo gordo y el extensor largo de los dedos en la parte superior del pie.

Al llegar al primer espacio interóseo, se divide en la primera arteria metatarsiana dorsal y una arteria plantar profunda, esta última pasa profundamente entre las cabezas del primer músculo interóseo dorsal y llega a la planta del pie, donde se une con la arteria plantar lateral para formar el arco plantar profundo, el recorrido y la función de la arteria dorsal del pie, así como su principal continuación, la arteria plantar profunda, son similares a los de la arteria radial en la mano, que forma un arco arterial profundo en la palma.

Figura 8. Arterias del pie.



Fuente: Artur et al, 2019.

La arteria tarsal lateral, una rama de la arteria dorsal del pie, se desplaza lateralmente formando un arco y pasa por debajo del músculo extensor de los dedos del pie, irrigando este músculo, así como los tarsos y las articulaciones subyacentes, entre las arterias de la planta del pie, la arteria plantar medial es la rama terminal más pequeña de la arteria tibial posterior, de ella emerge una rama profunda que se encarga principalmente de suministrar sangre a los músculos del dedo gordo del pie, la rama superficial más grande de la arteria plantar medial irriga la piel del lado medial de la planta del pie y tiene ramas digitales que siguen el trayecto de las ramas digitales del nervio plantar medial.¹⁴

7.1.5 Drenaje venoso del pie

Al igual que en otras extremidades inferiores, el pie posee venas tanto superficiales como profundas, las venas profundas son pares interconectados que siguen el trayecto de las arterias internas a través de la fascia profunda, en contraste, las venas superficiales se localizan bajo la piel y no tienen arterias asociadas, durante la marcha, el drenaje venoso profundo del pie aumenta considerablemente debido a la compresión y actividad de los músculos intrínsecos del pie, lo que facilita el flujo de sangre desde el arco plantar profundo hacia la vena tibial posterior.

Para mejorar este flujo y reducir el riesgo de trombosis venosa profunda, se utilizan dispositivos de compresión intermitente tanto durante y después de la cirugía como en períodos prolongados de reposo en cama, el drenaje venoso superficial del pie comienza con las venas digitales dorsales, que ascienden como venas metatarsianas dorsales y también reciben afluentes de las venas digitales plantares, estas venas drenan en el arco venoso dorsal del pie, situado proximalmente a una red venosa dorsal que cubre el resto del dorso del pie, tanto el arco como la red venosa se encuentran en el tejido subcutáneo, la mayoría de las venas superficiales de la red venosa plantar drenan alrededor del borde medial del pie.

7.1.6. Drenaje linfático del pie

Los linfáticos del pie se originan en los plexos subcutáneos. Los vasos linfáticos se dividen en superficiales y profundos, siguiendo las venas superficiales y los principales haces vasculares, respectivamente. Los vasos linfáticos superficiales son más abundantes en la planta del pie. Los vasos linfáticos superficiales mediales, que son más grandes y numerosos que los laterales, drenan la parte medial del dorso y la planta del pie.

Estos vasos se unen a la vena safena mayor y la siguen hasta el grupo vertical de ganglios linfáticos inguinales superficiales, situados a lo largo del final de la vena, y luego continúan hacia los ganglios linfáticos inguinales profundos a lo largo de la vena femoral proximal. Por otro lado, los vasos linfáticos superficiales laterales drenan la parte lateral del dorso y la planta del pie. La mayoría de estos vasos pasan detrás del maléolo lateral y acompañan a la vena safena menor hasta la fosa poplítea, donde drenan en los ganglios linfáticos poplíteos.

7.2. CAPÍTULO II: PANCREAS

7.2.1. Anatomía del páncreas

El páncreas es una glándula digestiva accesoria de forma alargada, ubicada en el retroperitoneo, y se extiende transversalmente sobre los cuerpos de las vértebras L1 y L2, a nivel del plano transpilórico, la cabeza del páncreas es la parte ensanchada de la glándula que está rodeada por la forma de C del duodeno, y está ubicada en la pared abdominal posterior, esta se encuentra detrás del estómago, con el duodeno a la derecha y el bazo a la izquierda.

El mesocolon transversal se inserta en su margen anterior, la cabeza del páncreas está firmemente adherida a la parte medial de las porciones descendente y horizontal del duodeno, y descansa sobre la Vena cava inferior, la arteria y vena renal derecha y la vena renal izquierda, la apófisis unciforme, una proyección de la parte inferior de la cabeza pancreática, se extiende medialmente hacia la izquierda, detrás de la AMS. El conducto biliar corre en un surco en la superficie posterosuperior de la cabeza o está incrustado en su sustancia, los esfínteres del conducto pancreático, del conducto biliar y el esfínter hepatopancreático (de Oddi) son músculos lisos que evitan el reflujo de secreciones digestivas y del contenido duodenal, siendo el esfínter del conducto biliar el más importante para el control del flujo de secreciones.

El cuerpo del páncreas, que continúa desde el cuello, se encuentra a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores, pasa sobre la aorta y la vértebra L2, y se encuentra justo por encima del plano transpilórico, la superficie anterior del cuerpo está cubierta por peritoneo y forma parte del lecho del estómago, mientras que la superficie posterior, que no tiene peritoneo, está en contacto con la aorta, la arteria mesentérica superior, la glándula suprarrenal izquierda, el riñón izquierdo y los vasos renales, el cuello del páncreas, corto y superpuesto a los vasos mesentéricos superiores, tiene una superficie anterior cubierta por peritoneo que está adyacente al píloro del estómago, la vena cava superior se une a la vena esplénica detrás del cuello para formar la vena porta hepática.

El páncreas tiene una secreción exocrina (jugo pancreático de las células acinares) que ingresa al duodeno a través de los conductos pancreáticos principal y accesorio, y secreciones endocrinas (glucagón e insulina de los islotes pancreáticos) que entran a la sangre, la cola del páncreas, que es relativamente móvil, se encuentra anterior al riñón izquierdo, cerca del hilio esplénico y el ángulo cólico izquierdo, y pasa entre las capas del ligamento esplenorrenal con los vasos esplénico, el páncreas se divide en cuatro partes: cabeza, cuello, cuerpo y cola.

El conducto pancreático principal comienza en la cola y atraviesa el parénquima hasta la cabeza, donde generalmente se une al conducto biliar para formar la ampolla hepatopancreática (de Vater), que se abre en el duodeno en la papila duodenal mayor, en al menos el 25% de los casos, los conductos desembocan por separado en el duodeno el conducto pancreático accesorio se abre en el duodeno a través de la papila duodenal menor, normalmente, este conducto se conecta con el conducto pancreático principal.

Sin embargo, en algunos casos, el conducto pancreático principal es más pequeño que el accesorio y ambos pueden no estar conectados, haciendo que el conducto accesorio transporte la mayor parte del jugo pancreático, el páncreas recibe su riego arterial principalmente de las ramas de la tortuosa arteria esplénica, diversas arterias pancreáticas forman arcadas con ramas de las arterias gastroduodenal y mesentérica superior.

La arteria esplénica puede dar hasta 10 ramas que irrigan el cuerpo y la cola del páncreas, las arterias pancreaticoduodenales superior anterior y posterior, ramas de la arteria gastroduodenal, junto con las arterias pancreaticoduodenales anterior y posterior inferior, ramas de la arteria mesentérica superior, forman arcadas que irrigan la cabeza del páncreas. el drenaje venoso del páncreas se realiza a través de las venas pancreáticas correspondientes, que desembocan en las partes esplénica y mesentérica superior de la vena porta hepática, mayormente vaciándose en la vena esplénica.

Los vasos linfáticos del páncreas siguen a los vasos sanguíneos, la mayoría de estos vasos terminan en los ganglios linfáticos pancreaticoesplénicos, ubicados a lo largo de la arteria esplénica, mientras que otros terminan en los ganglios linfáticos pilóricos, los vasos eferentes de estos ganglios drenan hacia los ganglios linfáticos mesentéricos superiores o los ganglios linfáticos celíacos a través de los ganglios linfáticos hepáticos.

Los nervios del páncreas provienen del nervio vago y de los nervios espláncnicos abdominopélvicos, que atraviesan el diafragma, las fibras parasimpáticas y simpáticas llegan al páncreas a través de las arterias desde el plexo celíaco y el plexo mesentérico superior, además de las fibras simpáticas que acompañan a los vasos sanguíneos, las fibras simpáticas y parasimpáticas se distribuyen a las células acinares y los islotes pancreáticos, las fibras parasimpáticas son secretomotoras, aunque la secreción pancreática está regulada principalmente por las hormonas secretina y colecistoquinina, producidas por las células epiteliales del duodeno y la mucosa intestinal proximal en respuesta al contenido ácido del estómago. ¹⁴

7.2.2. Histología del páncreas

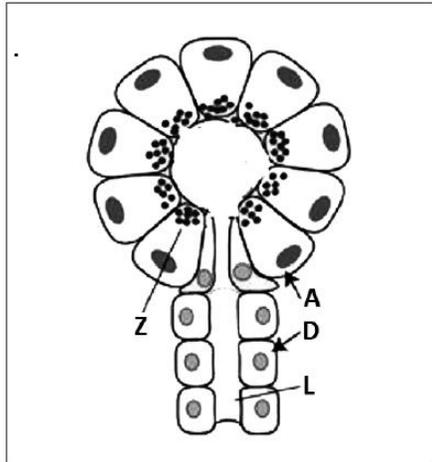
Las células acinares constituyen aproximadamente el 85% de la masa del páncreas y son el componente exocrino principal de la glándula, están formadas por una capa única de células poligonales que rodean un lumen central, cada célula acinar es polarizada, con un núcleo redondeado ubicado en la base y un citoplasma apical eosinofílico con gránulos que contienen enzimas digestivas en forma de proenzimas, estas proenzimas se convierten en las principales enzimas digestivas: tripsina, quimiotripsina, amilasa y lipasa.

El citoplasma basal de las células acinares es basófilo debido a la alta concentración de ribonucleoproteínas en el retículo endoplasmático rugoso, el componente endocrino del páncreas está principalmente dentro de los islotes y representa el 1-2% de la glándula en adultos, hay dos tipos de islotes: la mayoría (90%) son islotes compactos, claramente delimitados y generalmente miden entre 75 y 225 μm , los islotes compactos se encuentran predominantemente en el cuerpo y la cola de la glándula, el segundo tipo de islote, el difuso, está esencialmente restringido a la cabeza.

Los islotes compactos están formados por cinco tipos de células endocrinas: las células β (60-70% de las células de los islotes), que secretan insulina y se ubican en el centro; las células alfa (15-20% de las células de los islotes), que secretan glucagón y se localizan en la periferia; las células delta (<10% de las células de los islotes), que secretan somatostatina; las células épsilon (<1%), que secretan grelina; y las células polipéptido pancreáticas, que son muy raras, producen polipéptidos pancreáticos y se encuentran en los islotes difusos. Las células de los islotes tienen un núcleo hiperromático y un citoplasma pálido y anfótero, el sistema ductal del páncreas transporta las secreciones de las células acinares al duodeno.

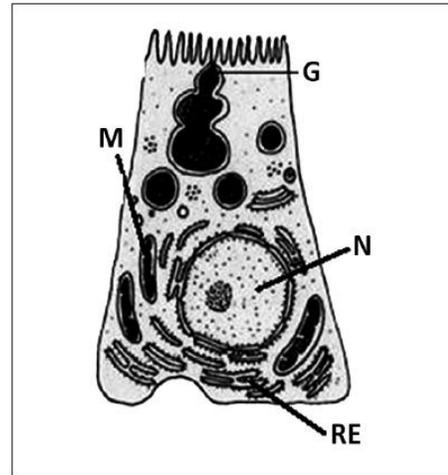
Este sistema comienza con las células centro acinares, que son pequeñas, relativamente invisibles, de forma plana a cuboides, con citoplasma pálido o ligeramente eosinofílico y núcleo central oval, estas células descansan directamente sobre la membrana basal y carecen de células mioepiteliales y basales, luego, células de morfología similar forman los conductos intercalados intralobulares, que desembocan en los conductos pancreáticos principales de Wirsung o Santorini, a medida que se acercan a estos conductos principales, desarrollan una pared colagenosa progresivamente más gruesa. ¹⁶

Figura 9. Unidad funcional del páncreas exocrino



Fuente: Zoltan et al, 2019.

Figura 10. Célula acinar.



Fuente: Zoltan et al, 2019.

7.2.3. Embriología del páncreas

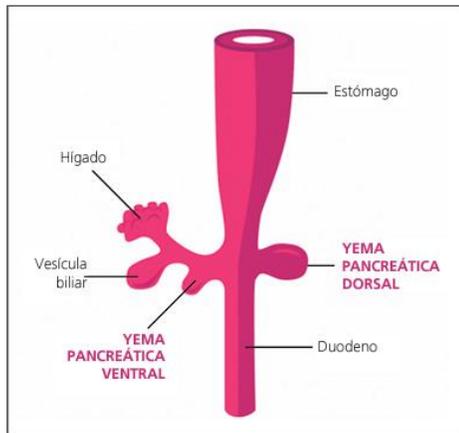
A partir de la cuarta semana de gestación, el intestino primitivo está cerrado. De esta estructura se desarrollarán los órganos y tejidos del sistema digestivo, incluido el páncreas, el intestino primitivo se divide, con fines anatómicos y embriológicos, en tres segmentos: anterior, medio y posterior, el páncreas se origina de la parte más caudal del intestino anterior, donde las células endodérmicas proliferan y forman dos primordios o yemas: una ventral y una dorsal, entre las semanas 5 y 8, ocurre la embriogénesis del páncreas de la siguiente manera: primero, aparece la yema pancreática dorsal, situada en la cara posterior del duodeno y de mayor tamaño.

Luego, surge la yema pancreática ventral, más pequeña y ubicada cerca de la inserción del conducto biliar común en el duodeno, que en algunos casos puede ser bilobulada, posteriormente, el duodeno rota hacia la derecha, arrastrando consigo a la yema pancreática ventral, la vesícula biliar y el conducto biliar hacia una posición posterior con respecto al duodeno, colocando la yema ventral en una posición inferior y ligeramente posterior a la yema dorsal.

Estos dos primordios finalmente se fusionan, tanto sus componentes parenquimatosos como sus sistemas de conductos intrapancreáticos y con el conducto biliar común, los conductos pancreáticos principales de ambos primordios se fusionan de la siguiente manera: el conducto pancreático principal de un páncreas plenamente desarrollado está formado por el conducto de la yema pancreática ventral y la porción posterior del conducto de la yema pancreática dorsal (Figura 9 y 10).

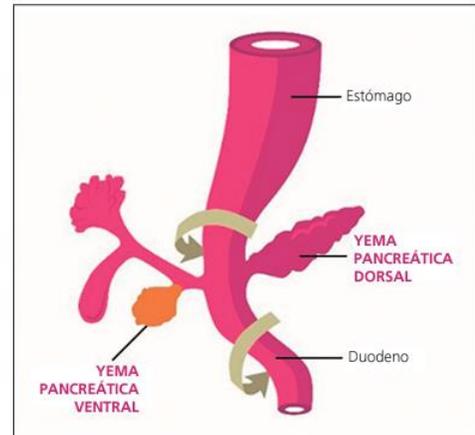
La porción anterior del conducto de la yema pancreática dorsal en algunos individuos se oblitera y en otros permanece abierta como conducto pancreático accesorio o de Santorini, que se abre al duodeno, el conducto pancreático accesorio se abre en la papila duodenal menor, el conducto pancreático principal también se une al conducto biliar común, que proviene del hígado y la vesícula biliar, esta fusión ocurre a nivel de la ampolla de Vater, cerca de la papila duodenal mayor. ¹⁶

Figura 11. Yemas pancreáticas originales.



Fuente: Zoltan et al, 2019.

Figura 12. Rotación del duodeno.



Fuente: Zoltan et al, 2019.

7.2.4 Fisiología del páncreas exocrino y estudio funcional

Claude Bernard fue el primero en reconocer que la digestión gástrica era solo una etapa preparatoria y destacó la importancia del páncreas en la digestión, sin embargo, fue la primera pancreatometomía total experimental realizada por von Mering y Minkowski en 1889 la que demostró que el páncreas era esencial para la vida, al observar los síntomas de diabetes en ausencia del páncreas, se inició la investigación en diabetología, aunque no se percataron de la importancia de la secreción exocrina pancreática, ya que las consecuencias de la mala digestión eran más tardías y la diabetes fatal en los animales experimentales no permitió reconocerlas.

La secreción exocrina del páncreas, contiene numerosas enzimas esenciales para la digestión, cuya presencia en el lumen duodenal y su mezcla con los alimentos son indispensable, como observó Claude Bernard, el estómago realiza una predigestión de los alimentos, pero el proceso digestivo principal ocurre en el duodeno, allí, el bolo alimenticio se mezcla con la secreción biliopancreática en un pH alcalino cercano a 8.0, el ambiente óptimo para las enzimas pancreáticas, el páncreas produce enzimas para digerir todas las clases de nutrientes, incluyendo enzimas proteolíticas, amilolíticas, lipolíticas, ribonucleasa y desoxirribonucleasa.

Estas enzimas se generan en las células acinares del parénquima pancreático, pasan al lumen y fluyen hacia los pequeños conductos, llegando finalmente al duodeno a través del conducto principal y en menor medida por la papila menor, la unidad funcional del páncreas exocrino es un grupo de células acinares orientadas con su polo apical hacia un lumen central, drenado por pequeños conductos formados por células ductales, las células acinares sintetizan una gran cantidad de proteínas, lo que permitió a George Palade y su equipo estudiar los mecanismos celulares y obtener el premio Nobel, la mayoría de estas proteínas son enzimas almacenadas en gránulos zimógenos dentro de la célula, separados del citoplasma y de las enzimas de los lisosomas.

La mutación del gen que sintetiza SPINK1 puede resultar en una función deficiente, permitiendo la presencia de tripsina activa intracelular, lo que puede desencadenar procesos dañinos la autodigestión puede desencadenar una pancreatitis aguda, otra proteína no enzimática importante sintetizada por las células acinares es la "proteína de cálculo" (PSP o litostatina), su función principal parece ser evitar la precipitación del calcio y mantenerlo en forma ionizada en el jugo pancreático, que es una solución sobresaturada en calcio.

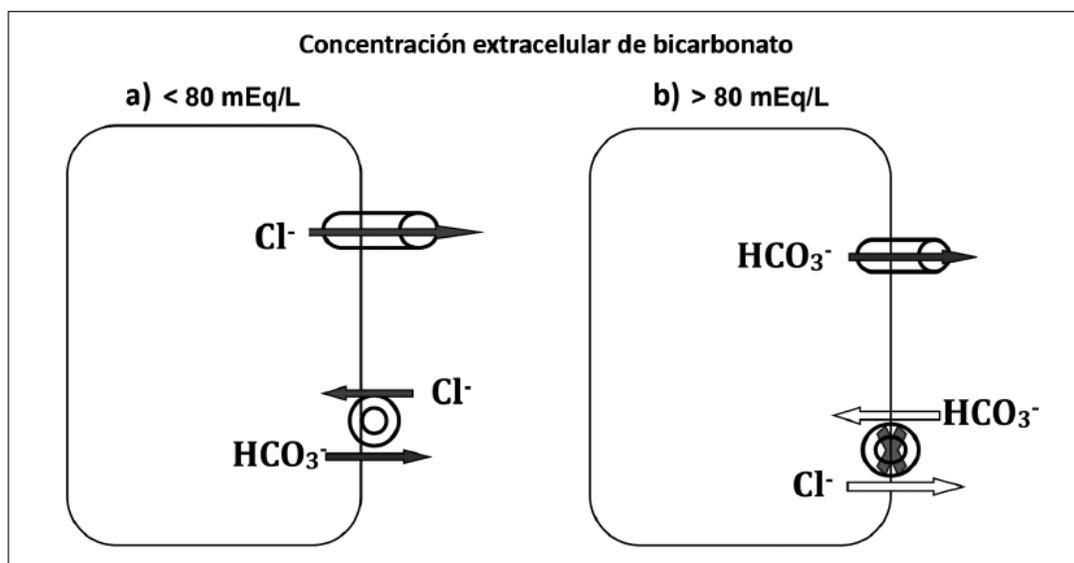
Las enzimas pancreáticas son cruciales para la digestión, la presencia de nutrientes en el lumen duodenal libera factores neurohumorales, en respuesta, las enzimas son secretadas por exocitosis hacia el polo apical de la célula, alcanzando el lumen acinar central, para desempeñar su función, deben llegar al lumen duodenal, donde la enteroquinasa, producida en la mucosa duodenal produce enteroquinasa, que convierte el tripsinógeno en tripsina activa, la tripsina, una endopeptidasa, inicia el metabolismo de las proteínas de los alimentos mediante la hidrólisis interna entre arginina y lisina, generando polipéptidos más pequeños.

La distancia entre el lumen acinar y el lumen duodenal es considerable, por lo que se necesita un flujo de enzimas disueltas que permita su transporte hacia los ductos mayores y, finalmente, al duodeno, las células ductales producen grandes cantidades de agua y electrolitos y mantienen un pH alcalino, óptimo para la función enzimática, el producto final es el jugo pancreático, cuya osmolaridad es similar a la del suero.

Entre los cationes, la concentración de sodio es ligeramente mayor y la de potasio es similar a la del suero, es una solución saturada en calcio que se mantiene en solución gracias a varios estabilizadores, entre ellos la proteína de cálculo (PSP), producida en las células acinares, comparado con el suero, la mayor diferencia en el jugo pancreático es la composición aniónica: la concentración de bicarbonato (HCO_3^-) en la secreción pancreática estimulada postprandial es la más alta entre los fluidos corporales, superando los 100 mEq/L.

Para entender el mecanismo de secreción de las células ductales, fue crucial el descubrimiento del canal de cloro, la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) este canal permite la salida de cloro desde la célula hacia el lumen, activando el intercambiador de cloro-bicarbonato y permitiendo la salida de bicarbonato desde la célula hacia el lumen, recientemente se ha demostrado que el canal CFTR también es permeable al HCO_3^- , cuando la concentración extracelular de HCO_3^- es de aproximadamente 80 mM/L y la concentración intracelular de cloro disminuye significativamente, el canal CFTR permite el flujo casi selectivo de HCO_3^- desde el interior de la célula hacia el lumen, logrando así una alta concentración de este anión en el jugo pancreático. (Figura 16) ¹⁶

Figura 13. Secreción del bicarbonato por la célula ductal.



Fuente: Zoltan et al, 2019.

7.2.4.1 Regulación neurohumoral de la secreción exocrina

La regulación de la secreción pancreática es compleja, depende de factores humorales, reflejos mediados por fibras nerviosas e interacción entre estos grupos de factores, lo que indica que está bajo control neurohumoral, la primera fase, la cefálica, es inducida por la vista de los alimentos y se transmite a través de fibras nerviosas vágales, la segunda fase, la gástrica, se activa por la distensión del estómago, activando reflejos locales y liberando hormonas gastrointestinales. La fase más importante es la duodenal, que es responsable de la mayor parte de la secreción pancreática, durante mucho tiempo, esta fase se consideró resultado de reflejos locales, con Pavlov como principal defensor del “nervismo” en el siglo XIX.

La presencia de tripsina activa en el lumen duodenal mantiene la secreción pancreática en un nivel basal bajo, al consumirse la tripsina en la digestión de nutrientes, se libera CCK, que estimula la secreción pancreática, y después de la digestión, se restablece la inhibición original, en la membrana basolateral de la célula acinar se encuentran receptores, la activación de los receptores de acetilcolina (ACh), CCK y bombesina produce un aumento y oscilaciones de calcio intracelular, lo cual es clave para la estimulación de la secreción estos receptores están ligados a proteínas G.

Los mediadores intracelulares más conocidos en esta etapa son el IP3 (trifosfato de inositol) y DAG (diacilglicerol), el resultado final es la exocitosis de las enzimas almacenadas en los gránulos de zimógeno, que se fusionan con la membrana apical y liberan su contenido hacia el lumen acinar, también existen receptores para secretina y VIP (péptido intestinal vasoactivo), que activan la adenilciclase y actúan a través del aumento de AMP cíclico, aunque ninguno de estos receptores puede estimular por sí solo la secreción de enzimas, su activación puede potenciar la secreción inducida por CCK o ACh.

La presencia de receptores de CCK en la membrana basolateral de la célula acinar permitió realizar estudios experimentales con diferentes modelos de acinos, principalmente de ratas, donde se demostró que la célula acinar responde con secreción enzimática de manera dosis-dependiente a la CCK, sin embargo, no se logró demostrar la existencia de un receptor funcional de CCK en la membrana de la célula acinar humana, cuestionando el mecanismo de acción directa de la CCK sobre el páncreas humano. (Figura 12)

Numerosos estudios experimentales demostraron el antagonismo dosis-dependiente entre CCK y atropina u otros bloqueadores de conducción nerviosa en modelos animales, se concluyó que la CCK en dosis bajas actúa a través de reflejos, activando receptores en fibras nerviosas colinérgicas y finalmente liberando ACh, esta ACh sería la responsable del efecto estimulador final de la CCK en condiciones fisiológicas, es decir, aunque el alimento en el lumen duodenal libera CCK, esta hormona no estimula directamente a la célula acinar, sino que libera ACh, que actúa a nivel de la membrana.

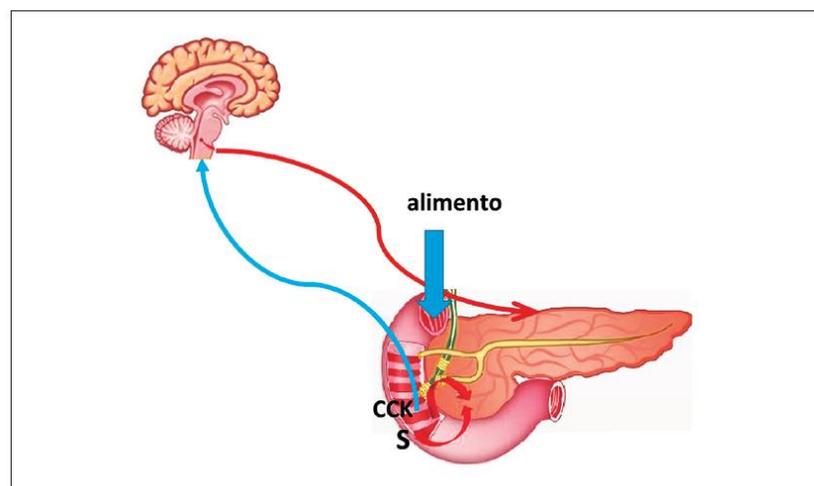
La CCK actúa a través de fibras aferentes que llegan al cerebro y activan fibras vagales eferentes, además de reflejos cortos duodeno-pancreáticos, en estos estudios experimentales, solo dosis altas de CCK lograron superar el efecto de la atropina y actuar probablemente de manera directa en la célula acinar, estas observaciones fueron confirmadas con la administración endovenosa de diferentes dosis de CCK, demostrando que es necesaria la integridad de las fibras nerviosas aferentes y eferentes para que la CCK estimule la secreción pancreática.

En 2005, se identificó la presencia del receptor CCK 1 en el páncreas humano, aunque no se pudo determinar el tipo de célula que lo contiene, más adelante, en 2008, el grupo de Petersen demostró por primera vez que existen receptores funcionalmente activos en la célula acinar humana, lograron inducir oscilaciones del calcio intracelular, observar la exocitosis y detectar la secreción enzimática. Incluso en presencia de atropina y tetrodotoxina, que bloquean todos los posibles elementos nerviosos restantes en la preparación, Liang y colaboradores, después de 12 años, identificaron receptores de CCK mediante técnicas inmunohistoquímicas en la membrana, confirmando el efecto directo de la CCK sobre la célula acinar.

Lo que se puede afirmar con certeza es que la CCK juega un papel crucial en la estimulación postprandial de la secreción pancreática, la presencia de alimentos no digeridos, especialmente proteínas y grasas en el lumen duodenal, libera CCK de la mucosa, su acción requiere la integridad de las fibras nerviosas, particularmente las aferentes. Además de estimular la liberación de acetilcolina (ACh) desde las fibras colinérgicas, la CCK probablemente también actúa como una hormona al llegar a la célula acinar del páncreas a través de la circulación sanguínea y estimularla directamente.

Se distinguen dos tipos de receptores de CCK: el tipo 1, anteriormente conocido como tipo A (Alimentary), y el tipo 2, antes denominado tipo B (Brain). El receptor tipo 1 está presente en varias áreas del tracto digestivo, durante la fase postprandial, el efecto de la CCK, además de estimular la secreción pancreática, incluye la contracción de la vesícula biliar, la relajación del esfínter de Oddi y el retraso en el vaciamiento gástrico, estos efectos combinados crean condiciones óptimas para la digestión del contenido duodenal.¹⁶

Figura 14. Alimentos predigeridos del lumen del duodeno al estómago.



Fuente: Zoltan et al, 2019.

7.2.5. Insulina

La insulina fue aislada por primera vez del páncreas en 1922 por Banting y Best, y rápidamente permitió salvar a pacientes con diabetes mellitus severa de un deterioro acelerado de su salud y una muerte prematura, históricamente, la insulina se ha vinculado principalmente con el control del "azúcar en la sangre" y, de hecho, esta hormona tiene efectos profundos sobre el metabolismo de los carbohidratos, sin embargo, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, que pueden causar acidosis y arteriosclerosis, también son causas significativas de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus.

Además, los pacientes con diabetes prolongada y mal controlada presentan una capacidad reducida para sintetizar proteínas, lo que lleva a la atrofia de tejidos y múltiples alteraciones funcionales. Por lo tanto, es claro que la insulina afecta el metabolismo de los lípidos y las proteínas casi tanto como el de los carbohidratos. La insulina está asociada con la abundancia de energía. Su secreción aumenta cuando hay suficiente energía en la dieta, especialmente cuando hay un exceso de alimentos energéticos, particularmente carbohidratos. Esta hormona juega un papel crucial en el almacenamiento de energía en exceso. Los carbohidratos consumidos en exceso se almacenan principalmente como glucógeno en el hígado y los músculos.

La insulina humana tiene un peso molecular de 5,808 y está compuesta por dos cadenas de aminoácidos unidas por enlaces disulfuro, si estas cadenas se separan, la insulina pierde su actividad funcional, la síntesis de insulina en las células beta sigue el proceso típico de síntesis de proteínas, primero, los ribosomas en el retículo endoplásmico traducen el ARN de la insulina para formar una preproinsulina, que inicialmente tiene un peso molecular de aproximadamente 11,500.

Luego esta preproinsulina se pliega en el retículo endoplásmico para convertirse en proinsulina, con un peso molecular cercano a 9,000, y que consiste en tres cadenas peptídicas: A, B y C, la mayoría de la proinsulina sufre un proceso adicional de escisión en el aparato de Golgi para formar insulina, compuesta por las cadenas A y B unidas por puentes disulfuro, y una cadena C llamada péptido de conexión (péptido C), El péptido C, aunque no tiene actividad biológica significativa, es útil como marcador clínico.

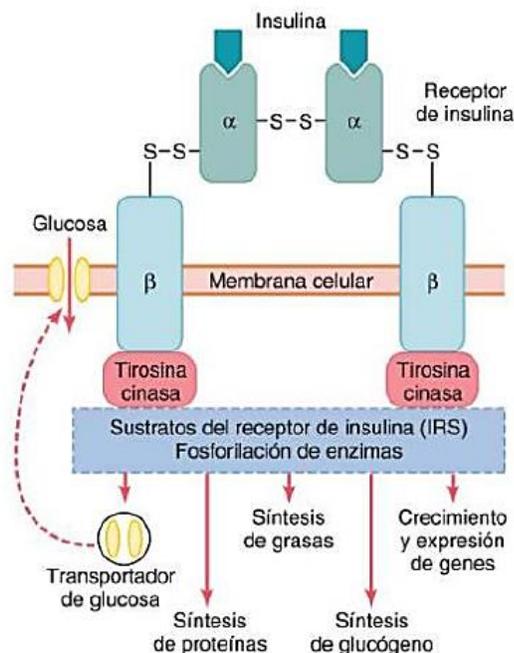
La insulina y el péptido C se empaquetan en gránulos secretores y se secretan en cantidades equimolares, aproximadamente el 5-10% del producto final secretado permanece en forma de proinsulina, tanto la proinsulina como el péptido C carecen prácticamente de actividad insulínica, sin embargo, el péptido C se une a una estructura de membrana, probablemente un receptor de membrana asociado a proteína G, y activa al menos dos sistemas enzimáticos: la adenosina trifosfatasa de sodio-potasio y la óxido nítrico sintasa endotelial.

Aunque estas enzimas poseen diversas funciones fisiológicas, la relevancia del péptido C en su regulación aún no está clara, los niveles de péptido C pueden medirse mediante radioinmunoanálisis en pacientes diabéticos que reciben tratamiento con insulina, con el fin de determinar cuánto de su insulina endógena aún se produce, los pacientes con diabetes tipo 1, que no pueden producir insulina, generalmente también tienen niveles muy bajos de péptido C.

La mayor parte de la insulina liberada en el torrente sanguíneo circula libremente, sin unirse a proteínas transportadoras, su vida media plasmática es de aproximadamente 6 minutos y, en promedio, desaparece de la circulación en unos 15 minutos, a excepción de la insulina que se une a los receptores de las células efectoras, el resto se degrada por la enzima insulinasa, principalmente en el hígado, y en menor medida en los riñones y músculos, con una ligera degradación en casi todos los demás tejidos. La rápida eliminación de la insulina del plasma es importante porque, en ocasiones, es tan crucial desactivar rápidamente su efecto como activar sus funciones reguladoras.

Para que la insulina pueda ejercer sus efectos en las células efectoras, primero debe unirse y activar una proteína receptora en la membrana celular, la cual tiene un peso molecular de alrededor de 300,000, este receptor de insulina está compuesto por cuatro subunidades, conectadas mediante puentes disulfuro: dos subunidades alfa que están completamente fuera de la membrana celular y dos subunidades beta que atraviesan la membrana y se extienden hacia el interior del citoplasma.¹⁷

Figura 15. Esquema de un receptor de insulina.



Fuente: Hall et al, 2021.

7.3 CAPITULO III: DIABETES MELLITUS

- **Diabetes tipo 2:** Este es, con diferencia, el tipo de diabetes más común en adultos, representando más del 90% de los casos, se caracteriza por hiperglucemia, generalmente causada por una disminución progresiva en la secreción de insulina por las células beta, junto con una resistencia a la insulina subyacente, lo que resulta en una deficiencia relativa de insulina, la mayoría de los pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico, y la hiperglucemia suele detectarse a través de pruebas de laboratorio de rutina, lo que lleva a realizar evaluaciones adicionales, la prevalencia de diabetes con síntomas ha disminuido a medida que se han mejorado los esfuerzos para diagnosticarla tempranamente mediante cribado sistemático.

Los síntomas clásicos de la hiperglucemia, como poliuria, polidipsia, nicturia, visión borrosa y pérdida de peso, a menudo solo se reconocen retrospectivamente, después de detectar niveles elevados de glucosa en sangre, la poliuria ocurre cuando la concentración sérica de glucosa excede los 180 mg/dl (10 mmol/l), superando el umbral renal para la reabsorción de glucosa y llevando a una mayor excreción urinaria de glucosa.

Esto causa diuresis osmótica e hipovolemia, lo que a su vez puede provocar polidipsia, los pacientes que reponen sus líquidos con bebidas azucaradas, como refrescos no dietéticos, pueden agravar su hiperglucemia y diuresis osmótica, en raras ocasiones, los adultos con diabetes tipo 2 pueden presentar un estado hiperglucémico hiperosmolar, caracterizado por una hiperglucemia severa, deshidratación grave y confusión, pero sin cetoacidosis, la cetoacidosis diabética (CAD) como manifestación inicial de la diabetes tipo 2 es poco frecuente en adultos, pero puede ocurrir en determinadas circunstancias, como infecciones graves u otras enfermedades agudas.

- **Diabetes tipo 1:** La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, lo que lleva a una deficiencia absoluta de insulina, este tipo de diabetes representa entre el 5% y el 10% de los casos en adultos, en aproximadamente el 25% de los adultos con diabetes tipo 1 recién diagnosticada, la CAD puede ser la manifestación inicial, a diferencia de los niños, la pérdida de la capacidad secretora de insulina suele ser más lenta en los adultos con diabetes tipo 1, lo que da lugar a un periodo más largo antes del diagnóstico y a síntomas de hiperglucemia (como poliuria, polidipsia y fatiga) más prolongados.

En un 2% al 12% de los adultos, la presentación clínica se asemeja a la diabetes tipo 2, con un inicio en una edad mayor y sin necesidad inicial de insulina, pero con una deficiencia de insulina mediada por autoinmunidad que se desarrolla más adelante en la enfermedad, esto se conoce a veces como diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), la diabetes es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede utilizar eficazmente la insulina producida, la insulina es una hormona que regula el nivel de azúcar en la sangre, la hiperglucemia.

En 2014, el 8.3% de los adultos mayores de 18 años en la región de las Américas tenían diabetes (8.5% a nivel mundial), en 2019, la diabetes fue la causa directa de 284,049 muertes, y el 44% de todas las muertes por diabetes ocurrieron antes de los 70 años (1.5 millones de muertes y el 48% antes de los 70 años a nivel mundial), a nivel mundial, entre 2000 y 2016, hubo un aumento del 5% en las tasas de mortalidad prematura (antes de los 70 años) por diabetes, en los países de ingresos altos, la tasa de mortalidad prematura por diabetes disminuyó entre 2000 y 2010, pero luego aumentó entre 2010 y 2016.

En los países que tienen ingresos medianos y bajos, la tasa de mortalidad prematura por diabetes aumentó estos se vieron aumentados en sus dos periodos, en contraste, la probabilidad de morir por cualquiera de las cuatro principales enfermedades no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas o diabetes) entre las edades de los 30 y los 70 años disminuyó un 18% a nivel mundial entre 2000 y 2016.¹⁹

7.3.1. Prevención diabetes mellitus

- **Identificar a las personas para las medidas preventivas:** Para identificar a las personas que son candidatas adecuadas para intervenciones preventivas, medimos la hemoglobina glucosilada (A1C) o la glucosa plasmática en ayunas (FPG) en adultos de 35 años o más, en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en adultos de cualquier edad con un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² o más (23 kg/m² o más en estadounidenses de origen asiático) que presentan uno o más factores de riesgo adicionales para la diabetes, aunque la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) se ha utilizado en casi todos los ensayos clínicos para identificar a personas con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, en la práctica, generalmente utilizamos la A1C o la FPG como medidas más prácticas.

La glucosa plasmática (FPG) mayor igual a 126 mg/dl o hemoglobina glicosilada mayor igual a 6.5%: la persona cumple los criterios para un diagnóstico de DM, la prueba inicial debe repetirse para confirmar el diagnóstico, si la glucosa plasmática es de 100 a 135 mg /dl o una hemoglobina glicosilada es de 5,7 a 6,5 % se proveerá cambios de estilo de vida, estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar diabetes mellitus en comparación con pacientes que presentan cifras más bajas, si los valores están normales es decir glicemia en ayunas menores de 100 mg/ dl o hemoglobina glicosilada menor a 5.7 % en individuos de alto riesgo se realizaran estas pruebas en intervalos de dos a tres años.

A todos los que son diagnosticados con prediabetes se les proporciona un programa integral de modificación en el estilo de vida tales como, terapia dietética, modificación de comportamiento, actividad física dejar de fumar, el propósito de la intervención en el estilo de vida es lograr la pérdida de peso y restablecer niveles normales de glucosa en sangre, el refuerzo constante del programa es esencial para un cumplimiento exitoso, aunque la resistencia a la insulina y la secreción insuficiente de insulina en la diabetes tipo 2 tienen una fuerte base genética, también pueden ser influenciadas por factores ambientales y conductuales, tanto de manera positiva como negativa.

Modificaciones en el estilo de vida, como la mejora de la dieta, la pérdida de peso y el ejercicio, pueden retrasar la progresión de la intolerancia a la glucosa (IGT) hacia la diabetes manifiesta. Los beneficios de estas intervenciones parecen perdurar más allá del periodo de intervención inicial, exceptuando un ensayo clínico en una población china con un seguimiento de 30 años que mostró reducciones en la enfermedad cardiovascular y la mortalidad total, ni los cambios en el estilo de vida ni las terapias farmacológicas han demostrado reducir significativamente la morbilidad o mortalidad en personas con alto riesgo de desarrollar diabetes, sin embargo, los cambios en el estilo de vida suelen ser beneficiosos y carecen de efectos adversos. ¹⁸

7.3.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus

La DM 1 se distingue por la destrucción de las células β del páncreas, lo que lleva a una falta total de insulina, un aumento en los niveles de glucosa en sangre, y la degradación tanto de grasas como de proteínas, se clasifica en dos tipos: la DM1-A, que es causada por procesos autoinmunes, y la DM1-B, conocida también como "diabetes idiopática", la DM1-A es una enfermedad autoinmune que destruye las células β del páncreas, afectando principalmente a personas jóvenes, razón por la que antes se la denominaba "diabetes juvenil", se considera que su causa es una predisposición genética.

El proceso patológico comienza con alteraciones en los genes heredados del complejo principal de histocompatibilidad especialmente en los genes de clase II, que codifican tres antígenos leucocitarios humanos: HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, los cuales se encuentran en la superficie de las células del cuerpo, el gen principal que predispone a la DM1 se encuentra en la región HLA del cromosoma 6, esta área contiene genes que son codificados por las moléculas del MHC de clase II, si ocurre alguna anomalía genética en el MHC de clase II, el antígeno puede alterarse y ser percibido como extraño, lo que hace que sea reconocido por las células T colaboradoras, desencadenando una reacción autoinmunitaria.

La habilidad de las moléculas del MHC de clase II para presentar el antígeno como normal depende de la composición de los aminoácidos en las posiciones clave, la capacidad de las moléculas del MHC de clase II para presentar un antígeno como normal depende de la composición de aminoácidos en los sitios de unión al antígeno, ya que cualquier sustitución de aminoácidos puede afectar la especificidad de la respuesta inmunitaria, modificando la afinidad hacia distintos antígenos, esta composición de aminoácidos está controlada por las moléculas del MHC de clase II, si estas moléculas contribuyen a una sustitución anormal de los aminoácidos, se presentará un antígeno HLA modificado en las células β del páncreas.

Lo que desencadenará un ataque autoinmunitario, los alelos principalmente asociados con la DM1 son HLA-DQ, HLA-DR y HLA-D4, y otras variantes incluyen DR15, DQB1 y DQA1, el ataque autoinmunitario, mediado por anticuerpos que atacan las células β del páncreas, puede comenzar años antes de que se manifiesten problemas metabólicos, se han identificado dos tipos principales de anticuerpos: autoanticuerpos contra la insulina y autoanticuerpos anti insulínicos, así como autoanticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos. También existen anticuerpos que se dirigen a otros autoantígenos de las células de los islotes y a la proteína tirosina fosfatasa IA-2, además de causar daño, estos anticuerpos sirven como marcadores para el diagnóstico de la diabetes.

El ataque autoinmunitario destruye las células β del páncreas, lo que reduce la producción de insulina y resulta en niveles elevados de glucosa en sangre, diversos factores participan en la destrucción de las células β . Inicialmente, los linfocitos citotóxicos infiltran el tejido pancreático y atacan las células productoras de insulina, luego, se activan los macrófagos iniciales, seguidos por la liberación de citocinas como IFN- γ , TNF- α e IL-10, junto con la aparición de autoanticuerpos, finalmente, se desarrolla una respuesta inflamatoria mediada por células, se considera que la destrucción de las células β es provocada por citocinas liberadas durante la hipersensibilidad tardía y por enzimas líticas liberadas por macrófagos activados.

Los autoanticuerpos contra las células β también pueden contribuir a la destrucción celular al facilitar la lisis a través de anticuerpos y complemento, o por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, también existen factores ambientales que pueden contribuir a la destrucción de las células en los islotes del páncreas, especialmente las infecciones virales, se han asociado virus como el de la parotiditis, la rubéola, el Coxsackie B y el citomegalovirus, entre otros, con la inducción de respuestas autoinmunitarias en el páncreas.

Se han propuesto tres mecanismos para explicar este proceso: el primero sugiere que las infecciones virales se establecen en las células de los islotes del páncreas, provocando inflamación y daño en estos islotes, lo que lleva a la liberación de antígenos de las células β , esto desencadena un ataque del sistema inmunitario, que secuestra y activa linfocitos autorreactivos, el segundo mecanismo plantea la idea de la similitud molecular, donde las infecciones virales generan proteínas que se asemejan a los antígenos de las células β , lo que provoca una respuesta inmunitaria que reacciona de manera cruzada y ataca el propio tejido.

La tercera hipótesis sugiere que las infecciones en los primeros años de vida pueden permanecer latentes en el páncreas, y una reinfección posterior por un virus relacionado que comparta epítomos similares activará una respuesta inmunitaria contra los islotes, en un proceso conocido como "délà vu viral", la DM1-B, también conocida como idiopática, se distingue por la destrucción de las células β del páncreas sin evidencia de ataque autoinmunitario previo.

Esta forma de diabetes es poco común, afectando mayormente a individuos de origen africano o asiático, su causa es desconocida, aunque se cree que hay factores hereditarios involucrados, las personas con esta condición experimentan episodios de cetoacidosis, variaciones en los niveles de insulina y problemas cardiovasculares, la DM 2 es la segunda categoría de diabetes y representa el grupo con mayor número de casos, aproximadamente el 95%, se caracteriza por hiperglucemia crónica, incluso en presencia de insulina, ya sea en niveles normales, elevados o bajos, en esta forma de diabetes, la insulina no funciona de manera eficaz, lo que resulta en hiperglucemia.

A diferencia de la DM 1, la DM 2 no se asocia con marcadores HLA ni anticuerpos, sino con alteraciones en la cantidad de insulina debido a la disfunción de las células β del páncreas o a una mala captación de glucosa debido a la resistencia a la insulina, esta resistencia se define como un defecto en la respuesta de los tejidos objetivo a la insulina, el proceso fisiopatológico de esta alteración incluye: 1) disfunción de las células β del páncreas y disminución en la secreción de insulina; 2) resistencia periférica a la insulina; y 3) aumento en la producción de glucosa en el hígado y metabolismo anormal de las grasas.

No obstante, dado que la DM 2 es una enfermedad metabólica crónica, los niveles de glucosa en sangre seguirán elevados junto con la resistencia a la insulina, las células β del páncreas seguirán intentando compensar la hiperglucemia, pero este mecanismo de adaptación eventualmente se agotará debido a las demandas prolongadas de glucosa, finalmente, la capacidad de compensación de las células β será insuficiente, manifestándose la diabetes con hiperglucemia en ayunas y, eventualmente, con insuficiencia y ausencia de las células β , un proceso también conocido como "resistencia a la insulina".

El proceso fisiopatológico de esta alteración incluye: 1) disfunción de las células β del páncreas y disminución en la secreción de insulina; 2) resistencia periférica a la insulina; y 3) aumento en la producción de glucosa en el hígado y alteración en el metabolismo de las grasas, en las primeras fases de la enfermedad, los niveles de glucosa en sangre se mantienen normales a pesar de la resistencia a la insulina, ya que las células β del páncreas pueden aumentar la secreción de insulina para compensar, sin embargo, dado que la DM2 es una enfermedad metabólica crónica, los niveles de glucosa en sangre seguirán elevados junto con la resistencia a la insulina.

Las células β intentarán seguir compensando la hiperglucemia, pero eventualmente este mecanismo se agotará debido a la demanda continua de glucosa. Finalmente, la capacidad de compensación de las células β se volverá insuficiente, lo que llevará a la aparición de diabetes con hiperglucemia en ayunas y, eventualmente, a la insuficiencia y ausencia de las células β , un proceso también conocido como "resistencia a la insulina".

La resistencia a la insulina provoca que las células β del páncreas aumenten su producción de insulina hasta que eventualmente se agoten, dando lugar a la DM 2, este mecanismo surge debido a la ineficaz captación de insulina por parte de las células diana en los tejidos, para que la insulina pueda ejercer su función en los órganos diana, debe unirse a receptores específicos en la membrana de las células de los tejidos efectores, el receptor de insulina es una glucoproteína compuesta por cuatro subunidades: 1) un par de subunidades α , que se extienden fuera de la membrana celular, son las más grandes y contienen los sitios de unión para la insulina, y 2) un par de subunidades β , que atraviesan la membrana y están unidas a las subunidades α por puentes disulfuro

En la DM 2, los niveles del receptor de insulina y la actividad de la tirosina cinasa están reducidos, lo que resulta de una deficiencia en la señalización de la insulina. Esta deficiencia puede ser causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales en los receptores de insulina, lo que afecta la unión de la insulina y puede contribuir a la hiperinsulinemia, además, se han observado alteraciones en los procesos posteriores a la unión de la insulina, que afectan la funcionalidad de los receptores responsables de la señalización de la insulina.

Entre las alteraciones comunes se incluyen la reducción del número de receptores de insulina y su actividad enzimática disminuida en las células diana, el aumento en la fosforilación en residuos de serina y tirosina, defectos en la expresión y función de los transportadores de glucosa (GLUT), y alteraciones en las vías de señalización de la insulina, el incremento en la fosforilación de residuos de serina y tirosina en el receptor de insulina y en su sustrato se ha identificado como un mecanismo fundamental en el desarrollo de la resistencia a la insulina, esto se debe a que un exceso de fosforilación en estas proteínas puede interferir con la unión de otras proteínas que no deberían estar asociadas.

Bloquear los sitios de fosforilación en la tirosina cinasa puede afectar la cascada de fosforilación, reducir su activación y, en última instancia, llevar a su degradación, otro mecanismo implicado son los GLUT, dado que la glucosa no puede atravesar la membrana celular por sí sola (ya que la membrana es impermeable a la glucosa), se requiere la acción de proteínas transportadoras para permitir su entrada en la célula, estas proteínas se conocen como "GLUT", la familia de GLUT incluye GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, entre otros. El GLUT-4 es el transportador de glucosa más relevante e insulino dependiente, ya que, para funcionar correctamente, necesita una señal de insulina que induzca su traslado desde su ubicación inicial hacia el interior.

Los pacientes con DM2 presentan una disminución significativa de los GLUT, lo cual puede deberse a problemas en su translocación durante la síntesis de estos transportadores, como resultado, la glucosa no puede ingresar a las células, incluso cuando está presente en la sangre, lo que lleva a hipoglucemia en los tejidos, en respuesta a esta condición, las células β del páncreas para compensar la bajada de glucosa detectada por los tejidos, incrementaran la secreción de insulina, hasta que las células β no sean suficientes y finalmente se agotan o mueren por apoptosis.

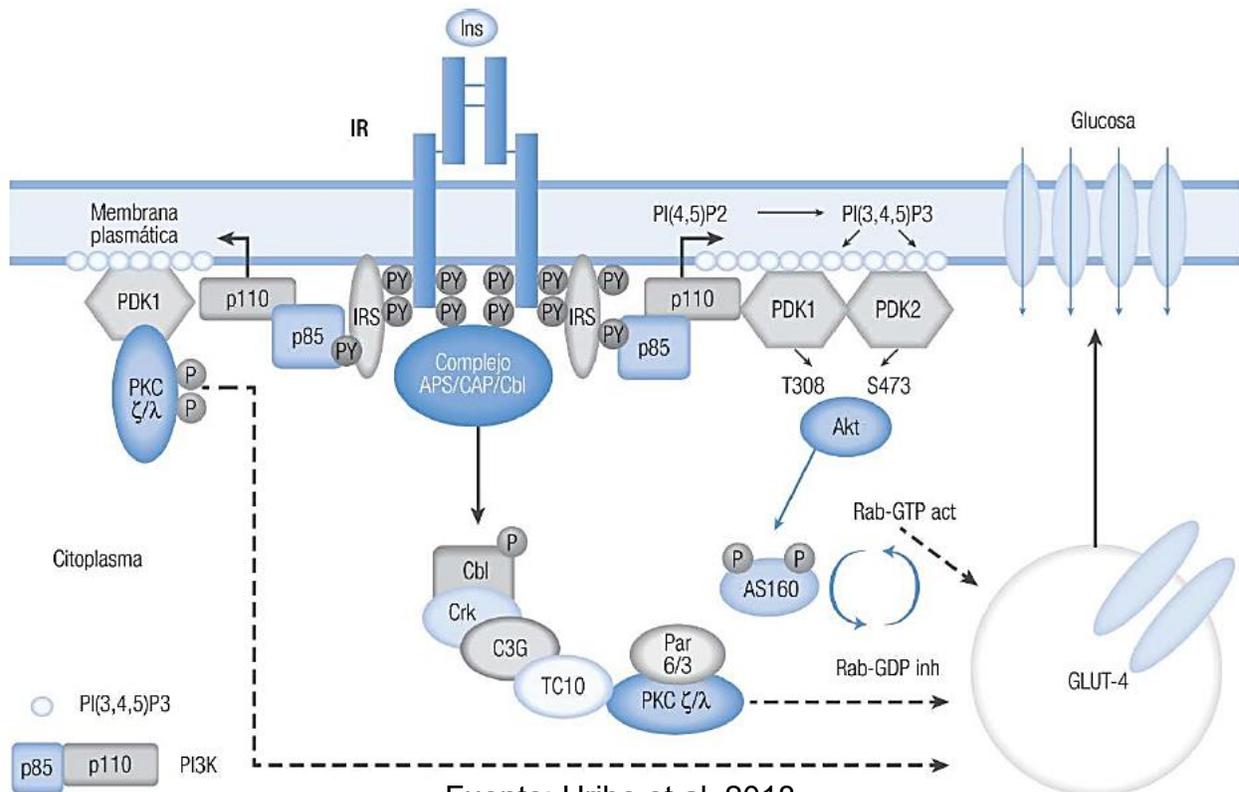
La obesidad central o visceral es común en la DM 2 y se considera un factor de riesgo significativo para desarrollar la enfermedad, especialmente cuando se combina con un estilo de vida sedentario y una mala alimentación, la obesidad afecta notablemente la sensibilidad a la insulina y puede provocar anomalías en cómo los tejidos captan la insulina, afectando así la homeostasis de la glucosa en el sistema, el exceso de grasa asociado con la obesidad puede causar alteraciones importantes en la señalización de la insulina.

Además, la obesidad no solo impacta la sensibilidad a la insulina en términos absolutos, sino también en su distribución, los depósitos de grasa abdominal están más vinculados a una mayor resistencia a la insulina en comparación con los depósitos de grasa periféricos, lo que hace que la obesidad central sea un factor predisponente clave para la DM 2, los adipocitos secretan varios productos químicos (como leptina, factor de necrosis tumoral α , ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que, entre otras funciones, modulan la acción de la insulina.

En personas con obesidad, el tejido adiposo está incrementado, lo que eleva también la secreción de estos productos químicos, los ácidos grasos y la adiponectina son los que más se asocian con la fisiopatología de la DM 2, un aumento en la concentración de ácidos grasos libres puede causar alteraciones en los receptores de insulina, lo que incluye una unión inadecuada de la insulina a su receptor o interferencias en la fosforilación del dominio de la tirosina cinasa.

Además, puede inhibir enzimas que inician la fosforilación del receptor de insulina y afectar la cascada de fosforilación necesaria para la captación de insulina. Las adipocinas, que regulan el peso corporal, el apetito y el gasto energético, también actúan como péptidos insulino sensibilizantes que ayudan a modular la sensibilidad a la insulina para una mejor captación, sin embargo, en la obesidad, esta función se ve reducida, contribuyendo a la resistencia a la insulina. (Figura 16) ¹⁹

Figura 16. Regulación del transporte de glucosa por la insulina.



7.3.3 Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus

Existen diversas manifestaciones clínicas en la DM, que van desde las agudas hasta las crónicas, la hiperglucemia es una manifestación característica en ambos tipos de diabetes mellitus y resulta de la reducción en la utilización de glucosa por los tejidos y el aumento en la producción de glucosa por el hígado (a través de glucogenólisis y gluconeogénesis), estos procesos son promovidos por la disminución de la insulina y la acción de hormonas contrarreguladoras.

Los altos niveles de glucosa en la sangre pueden provocar glucosuria, que conlleva a la pérdida de agua y electrolitos, la glucosa es una molécula osmóticamente activa que puede atraer y retener agua, similar a las proteínas, esta propiedad contribuye al mecanismo fisiopatológico de la glucosuria, que a su vez causa poliuria y, finalmente, polidipsia, la glucosuria ocurre cuando las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre superan la capacidad de reabsorción en los túbulos renales, resultando en la excreción de glucosa en la orina y, con ella, una gran pérdida de agua.

Esto lleva a la poliuria (micción excesiva) debido a que los niveles altos de glucosa persistirán en la orina, arrastrando agua y electrolitos, la poliuria puede desencadenar deshidratación de los tejidos corporales, este proceso de deshidratación se relaciona con las altas pérdidas de agua y electrolitos durante el filtrado renal y con la capacidad de la glucosa, al ser osmóticamente activa y elevada en el plasma, de atraer líquido desde los tejidos intracelulares, provocando así su deshidratación.

A continuación, se presenta la polidipsia (sed excesiva) como resultado de las grandes pérdidas de agua durante la excreción de glucosa y la deshidratación de los tejidos, esta deshidratación puede afectar el centro de la sed en el hipotálamo, lo que desencadena el reflejo de la sed, en la DM1, también es común la polifagia (hambre excesiva), que probablemente se debe a la inanición celular y al agotamiento de las reservas de hidratos de carbono, grasas y proteínas, la resistencia a la insulina en los tejidos diana altera la captación de glucosa por los tejidos sensibles, llevando a un aumento en la producción hepática de glucosa, a pesar de la glucosa existente en la sangre.

La cetosis es una complicación frecuente en la DM 1, la liberación excesiva de ácidos grasos por los adipocitos (lipólisis) se utiliza en gran medida como fuente alternativa de energía frente a la hipoglucemia intracelular, sin embargo, el aumento en el uso de ácidos grasos en el hígado contribuye a la producción de cuerpos cetónicos en la sangre, lo que resulta en cetosis, es importante destacar que los cuerpos cetónicos pueden causar acidosis metabólica.

Esto contribuye a la depresión cerebral y puede llevar al coma diabético y, en los casos más graves, a la muerte, la disminución de los niveles de insulina sérica y de la hormona del crecimiento incrementa la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y la lipólisis normalmente, los ácidos grasos se convierten en triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, pero en la cetosis, los niveles elevados de glucagón (debido a la hiperinsulinemia) alteran el metabolismo hepático, favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos, los cuerpos cetónicos en niveles fisiológicos se consideran cetoacidosis y son neutralizados por el bicarbonato (HCO_3), sin embargo, la acidosis metabólica resulta de la liberación excesiva y crónica de cuerpos cetónicos.

Esta liberación persistente por el hígado agota los niveles de HCO_3^- y aumenta la producción de ácido láctico, lo que lleva a una acidosis metabólica, además, el aumento de ácidos grasos libres (AGL) incrementa la producción de VLDL en el hígado, mientras que su eliminación se reduce debido a la menor actividad de la lipasa de lipoproteínas sensible a la insulina, la severidad de la hipertrigliceridemia puede ser suficiente para causar pancreatitis.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda que puede poner en riesgo la vida de quienes la padecen, siendo más común en la DM 1, aunque también puede afectar a personas con DM 2. Se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica, y su presencia puede ser útil para el diagnóstico de la DM1, los mecanismos fisiopatológicos de la CAD están relacionados con la falta de glucosa en las células, la ausencia de insulina y los efectos de las hormonas contrarreguladoras.

Ante la hipoglucemia tisular, las células recurren a las reservas corporales para obtener energía, lo que provoca una rápida degradación de músculos y grasa, esto resulta en un mayor flujo de aminoácidos al hígado para su conversión en glucosa, y un aumento en los ácidos grasos libres (AGL), que contribuyen a la formación de cuerpos cetónicos en el hígado y a la persistencia de la acidosis metabólica, la acidosis metabólica es responsable de muchos síntomas clínicos, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión gástrica, íleon parálítico, aliento cetónico y respiración de Kussmaul.

El aliento cetónico, que tiene un olor característico a "frutas", se debe a la presencia de cetonas volátiles, la respiración de Kussmaul, caracterizada por una mayor profundidad y frecuencia respiratoria, se produce mientras el cuerpo intenta compensar la acidosis metabólica, algunas hormonas contrarreguladoras, como el glucagón, el cortisol, la hormona del crecimiento y las catecolaminas, pueden aumentar la liberación de cuerpos cetónicos, ya que, además de contrarrestar la hipoglucemia, movilizan ácidos grasos en los adipocitos

La hipotensión y la taquicardia pueden ocurrir como resultado de la reducción del volumen sanguíneo, debido a la excreción excesiva de glucosa en la orina, la glucosa, siendo una molécula osmóticamente activa, contribuye a la pérdida de grandes cantidades de agua, estos síntomas clínicos están relacionados con los mecanismos adaptativos de la cetoacidosis, donde la frecuencia cardíaca acelerada actúa como un mecanismo compensatorio para la pérdida de volumen sanguíneo, la fatiga y debilidad resultan de la disminución del volumen plasmático.

Las infecciones son comunes en la diabetes, especialmente las del tracto urinario, candidiasis vaginal y infecciones en las extremidades inferiores, la diabetes se considera una condición inmunosupresora, aumentando el riesgo de infecciones, la hiperglucemia puede alterar los mecanismos de defensa del organismo, como la función de los neutrófilos y otras células inmunitarias, disminuyendo la actividad de los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) y afectando la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y función microbicida de los granulocitos.

Las infecciones cutáneas, frecuentemente observadas en la DM 2, están relacionadas con la inmunosupresión, se caracterizan por una cicatrización lenta de heridas y formación de úlceras cutáneas, a menudo causadas por traumatismos mecánicos y parestesias, la hiperglucemia crea un entorno favorable para el crecimiento de microorganismos, como levaduras y bacterias, facilitando su colonización.

7.3.4. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM) están asociadas con daños en los vasos sanguíneos grandes y pequeños, los problemas en los pequeños vasos conducen a lo que se conoce como "complicaciones microvasculares", que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, la nefropatía diabética es una de las principales complicaciones de la diabetes y afecta a ambos tipos de diabéticos, se caracteriza por la presencia persistente de albuminuria, un aumento en la presión arterial y una reducción en la tasa de filtración glomerular.

Esta condición no es causada por otras enfermedades del sistema urinario y, si no se controla adecuadamente, puede llevar a insuficiencia renal terminal, su origen es una complicación crónica que resulta de un control inadecuado de la hiperglucemia y tiene una fisiopatogenia multifactorial, el factor principal en el desarrollo de la nefropatía diabética es la hipertensión, en la diabetes, el daño a los glomérulos está vinculado con la hipertensión arterial, ya que la hiperglucemia causa vasodilatación de las arteriolas aferentes, lo que incrementa la presión intraglomerular, como los glomérulos son estructuras elásticas, la hipertensión provoca su distensión, activando mecanismos patogénicos como los receptores de angiotensina II.

La distensión de la matriz mesangial se relaciona con la aparición de proteinuria y el deterioro de la función renal, debido a alteraciones en la barrera de filtración glomerular, compuesta por el endotelio, la membrana basal y los podocitos, la proteinuria se debe a la pérdida de selectividad para la carga eléctrica de la membrana basal, resultando en la pérdida de proteoglicanos cargados negativamente, sin embargo, estos cambios ocurren en etapas avanzadas de la nefropatía diabética.

El diafragma de las ranuras interpodocitarias en los podocitos también juega un papel crucial. Los podocitos extienden pedicelos que se entrelazan sobre la membrana basal, separados por ranuras interpodocitarias que están cubiertas por un diafragma ultrafino, este diafragma es permeable al agua y a solutos de bajo peso molecular, pero impermeable a las proteínas plasmáticas, la pérdida de integridad del diafragma debido a la distensión es un desencadenante clave de la proteinuria. La nefrina, una proteína del diafragma, tiene propiedades antiapoptóticas para los podocitos, que no pueden proliferar, en la diabetes, se observa daño en los podocitos con ensanchamiento de los pedicelos, reducción de la expresión de nefrina y pérdida de podocitos, lo que contribuye a la proteinuria persistente.

La sobrecarga de proteínas en el filtrado glomerular provoca una intensa reabsorción en los túbulos renales, esto desencadena la liberación de citocinas inflamatorias, quimiotácticas y vasoactivas, que a su vez causan lesiones en el tejido tubulointersticial y contribuyen al desarrollo de insuficiencia renal, además, la proteinuria causa atrofia tubular y fibrosis intersticial, lo que lleva a una pérdida de la función renal, el estrés mecánico derivado de la hipertensión intraglomerular también activa la proteína cinasa $C\beta$, que estimula la producción del factor de crecimiento transformante β .

Este factor está involucrado en la producción de fibronectina y la glomeruloesclerosis, en los métodos diagnósticos, se observa un aumento en la excreción urinaria de nefrina a medida que progresa la nefropatía, así como un aumento de la albuminuria, ya que la nefrina es una proteína que se excreta cuando hay daño glomerular, la retinopatía diabética (RD) es una de las principales causas de ceguera y el riesgo en personas con diabetes es 25 veces mayor en comparación con la población general.

Puede manifestarse hasta 20 años después del inicio de la enfermedad, aunque un diagnóstico temprano puede reducir el riesgo de pérdida de visión, la RD se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular en la retina, la formación de microaneurismas, neovascularización, hemorragias, formación de cicatrices y, en última instancia, desprendimiento de la retina, estas alteraciones son consecuencia de la hiperglucemia, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial.

Las lesiones en la RD incluyen cambios en la estructura y composición celular de los vasos retinianos, y daño a las células endoteliales que forman una barrera para el flujo sanguíneo en la retina, aumentando su permeabilidad, también se afectan los pericitos, que regulan la permeabilidad normal de los vasos; su daño se relaciona con la formación de microaneurismas, los mecanismos fisiopatológicos incluyen la glucosilación no enzimática de proteínas, donde los hidratos de carbono interactúan con las proteínas sin procesos enzimáticos, formando productos de Amadori que se convierten en productos de glucosilación.

Estas interacciones pueden producir señales proinflamatorias y proateroescleróticas, alterando la hemodinámica de la retina y dañando las células endoteliales, la angiogénesis, estimulada por la respuesta isquémica de la retina, se produce debido a la pérdida de capilares o la formación de microaneurismas, y es mediada por factores como el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento fibroblástico, la hiperglucemia, al aumentar la actividad de la enzima fosfolipasa C, incrementa el glicerol y la proteína cinasa, promoviendo la proliferación vascular, la pérdida de pericitos, anomalías en el flujo endotelial, microaneurismas y edema macular.

La RD progresa en tres fases: microangiopatía retiniana, retinopatía y vitreorretinopatía, la microangiopatía retiniana afecta las estructuras vasculares de la retina sin manifestaciones oftalmológicas evidentes, lo que permite la progresión de la enfermedad, la retinopatía presenta un cuadro exudativo, isquémico o proliferativo, y la aparición de vítreo indica un estadio grave con hemorragias en el vítreo, desprendimiento de la retina y maculopatía vitreorretiniana, marcando la fase de vitreorretinopatía.

La hipertensión arterial es común en la diabetes y está asociada con el desarrollo de enfermedades coronarias, cardiovasculares y vasculopatía isquémica, la resistencia a la insulina contribuye a la hipertensión al estimular el sistema nervioso simpático y promover la retención de sodio y agua en los riñones, lo que eleva la presión arterial, además, la insulina normalmente estimula a las células endoteliales para liberar óxido nítrico, pero la resistencia a la insulina puede aumentar la resistencia periférica y, por lo tanto, la hipertensión arterial, la glucosilación proteica y la aterosclerosis reducen la elasticidad arterial, elevando la presión arterial, principalmente sistólica.

Dislipidemias. Se refiere a las alteraciones en los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, principalmente observadas en la diabetes tipo 2 (DM2), la característica principal de la dislipidemia diabética es la hipertrigliceridemia, que se debe al aumento de la (VLDL), junto con una reducción del (HDL), este trastorno lipídico en la diabetes es un fenómeno complejo influenciado por varios factores, incluyendo la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la alteración en el metabolismo de los ácidos grasos.

La insulina ejerce una acción antilipolítica en el tejido adiposo; por lo tanto, cuando hay resistencia a esta hormona, se incrementa la liberación de ácidos grasos libres (AGL), los cuales se dirigen al hígado y forman las VLDL, sin embargo, estas lipoproteínas también aumentan debido a la estimulación directa de la insulina, además, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia fomentan la síntesis hepática de apolipoproteína B-100 (LDL), estas alteraciones son fundamentales en las alteraciones lipídicas asociadas con la resistencia a la insulina.

El aumento en las partículas ricas en triglicéridos resulta en un mayor intercambio de triglicéridos con ésteres de colesterol provenientes de las partículas LDL, a través de la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, esto da lugar a partículas LDL enriquecidas en triglicéridos, que son más susceptibles a la acción de la lipasa hepática, esta enzima, al estar más activa en situaciones de resistencia a la insulina, hidroliza los triglicéridos de las LDL, produciendo partículas LDL más pequeñas y densas, las cuales se retienen en la pared arterial y son más propensas a la oxidación, este patrón de LDL se encuentra notablemente elevado en la DM2, especialmente en pacientes con triglicéridos superiores a 180 mg/dl, sin evidencias de una causa distinta a la hipertrigliceridemia.

7.3.4.1.Arterioesclerosis Es una condición patológica que contribuye a una serie de eventos vasculares, como la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, se caracteriza por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las arterias, debido a daño en el endotelio, las células endoteliales actúan como una barrera metabólicamente activa entre la sangre y la pared vascular, regulando la permeabilidad de macromoléculas, modulando los tonos vasomotores, previniendo la coagulación y la trombosis, e interviniendo en la migración de leucocitos.

También sintetizan sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO), las prostaglandinas, la endotelina y la angiotensina II, que son cruciales para la función y estructura de los vasos, en la diabetes, la producción de NO disminuye debido a la hiperglucemia, que bloquea la activación de la sintetasa endotelial del NO y aumenta la producción de radicales libres oxigenados, como el anión superóxido la migración de linfocitos T y monocitos hacia la capa íntima de las arterias juega un papel central en la aterogénesis. Los monocitos se adhieren al endotelio mediante moléculas de adhesión que aumentan en la aterosclerosis.

Las células T en las placas de aterosclerosis secretan citocinas, especialmente interferón, que transforman a los monocitos en células espumosas, estos macrófagos capturan grandes cantidades de colesterol LDL oxidado mediante receptores no regulados negativamente por el colesterol intracelular, la hiperglucemia, al reducir la producción de NO, estimula la generación de radicales libres y la expresión de receptores para los productos de glucosilación, aumentando la activación de factores inflamatorios que regulan la expresión de genes relacionados con la inflamación.

La disfunción eréctil, está estrechamente relacionada con los problemas vasculares en pacientes diabéticos, la hiperglucemia en la diabetes promueve la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE), que son el resultado de reacciones enzimáticas entre glucosa, lípidos, proteínas o ácidos nucleicos, los AGE forman enlaces covalentes con el colágeno vascular, lo que contribuye al engrosamiento de las paredes vasculares, disminución de la elasticidad, disfunción endotelial y aterosclerosis, los AGE se encuentran predominantemente en los cuerpos cavernosos de los pacientes diabéticos.

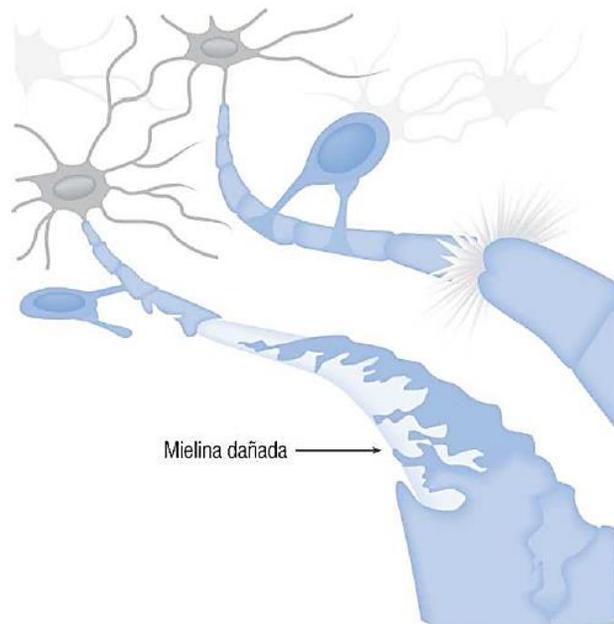
Es una complicación crónica que afecta a ambos tipos de diabetes y puede presentarse de tres maneras diferentes: polineuropatía, mononeuropatía y neuropatía autónoma (vegetativa), la hiperglucemia y la deficiencia de insulina son factores clave en el desarrollo de la neuropatía diabética (ND), esta condición suele resultar de una compleja interacción entre alteraciones metabólicas, vasculares y neurotróficas, que inician el daño crónico y conducen a la pérdida axonal de fibras nerviosas, ya sean mielinizadas o no.¹⁹

7.3.4.2. Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es una afección crónica que puede ocurrir en ambos tipos de diabetes y se presenta en tres formas principales: polineuropatía, mononeuropatía y neuropatía autonómica, la hiperglucemia y la falta de insulina son factores clave en su desarrollo, siendo la neuropatía el resultado de una compleja interacción de alteraciones metabólicas, vasculares y neurotróficas, estas alteraciones metabólicas provocan daño crónico y pérdida axonal en fibras nerviosas, ya sean mielinizadas o no, entre los tipos de neuropatía diabética. (Figura 20)

La polineuropatía es la forma más común, caracterizada por la pérdida de sensibilidad en las zonas distales del cuerpo, como los pies, con síntomas como hormigueo, adormecimiento, pinchazos o ardor, estos síntomas comienzan en los pies y pueden extenderse hacia arriba, la mononeuropatía, afecta a nervios craneales o periféricos de manera aislada es menos frecuente y se manifiesta como dolor o debilidad motora en el área inervada por un solo nervio, neuropatía Vegetativa, afecta a los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico, lo que puede llevar a problemas en otros sistemas y órganos, como el digestivo, el genitourinario y el sistema pseudomotor.¹⁹

Figura 17. Neuropatía diabética.



Fuente: Uribe et al, 2018.

7.4. CAPITULO IV: PIE DIABÉTICO

El pie diabético es una complicación crónica que surge de la combinación de factores sistémicos, como la angiopatía, la neuropatía y las infecciones, junto con factores ambientales como el estilo de vida, la higiene y el uso de calzado inadecuado, el pie diabético (PD) se considera una pandemia en aumento, dado que aproximadamente el 25% de las personas con diabetes desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo de su vida, siendo más común entre los 45 y 65 años, de los pacientes con úlceras del pie diabético (UPD), el 35% tiende a evolucionar hacia lesiones más complejas, y el 40% desarrolla gangrena¹⁹

Desde una perspectiva etiológica, actualmente predominan los pacientes neuroisquémicos, que representan entre el 45% y 65% del total, les siguen los neuropáticos (40% a 50%) y los isquémicos (5% a 15%), la neuropatía es el principal factor que desencadena la lesión, generalmente asociada a traumas o deformidades; esta tríada está presente en el 60% de los casos, el PD es la causa más común de hospitalización en personas con diabetes, representando un 3% en hospitales generales, con un costo tres veces mayor que otras complicaciones.

Las hospitalizaciones por PD suelen ser más prolongadas, con una estancia promedio de 17 a 24 días, en comparación con los 7 a 10 días por otras causas, la infección es el motivo más frecuente de ingreso hospitalario, presente en el 60% a 70% de los casos, los pacientes diabéticos hospitalizados tienen 28 veces más probabilidades de sufrir una amputación, en países desarrollados, el tratamiento del PD consume el 15% de los recursos sanitarios, mientras que en países en desarrollo, esta cifra podría llegar al 40%.

En Cuba, las estadísticas de salud indican que los pacientes diabéticos representan aproximadamente el 4,5% de la población total, con unas 12,000 úlceras de PD y alrededor de 1,800 amputaciones anuales, lo que equivale al 15%, este tipo de complicación tiene una prevalencia de hasta el 13%, y se ha informado que más de dos tercios de los afectados requieren al menos una hospitalización, la correcta clasificación de las lesiones en el pie diabético es crucial, ya que determina el tratamiento y puede proporcionar información sobre el pronóstico, especialmente en lo que respecta al riesgo de amputación, en los últimos años, la tendencia ha sido desarrollar sistemas más complejos que no solo se centren en descripciones superficiales.²¹

El PD reduce la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, implica tratamientos prolongados y costosos con resultados no siempre satisfactorios, y presenta elevada frecuencia de recurrencia y amputación, en particular, conlleva elevados gastos hospitalarios relacionados a tratamientos médicos y quirúrgicos, estadías de internación prolongadas, además de costos indirectos por lucro cesante de pacientes y familiares y pensiones por invalidez.²⁰

7.4.1. Etiología del pie diabético

Los factores que contribuyen al desarrollo del pie diabético pueden clasificarse como factores desencadenantes, agravantes o predisponentes, y todos ellos son considerados colectivamente como factores intrínsecos, además de los factores ya mencionados, existen factores extrínsecos que también juegan un papel importante, entre estos se incluyen causas mecánicas, térmicas y químicas, muchas veces originadas por el uso de calzado inadecuado, lo cual es responsable de hasta el 50% de los nuevos casos de pie diabético.

El factor térmico, por ejemplo, se debe a la pérdida de sensibilidad al calor causada por la neuropatía, lo que puede llevar a lesiones por exposición prolongada a altas temperaturas (como agua caliente) sin la respuesta refleja de "retiro" provocada por la sensación de calor y dolor, por otro lado, los factores intrínsecos comprenden deformidades preexistentes del pie, como dedos en martillo, garra, hallux valgus o neuroartropatía de Charcot.

Estas deformidades aumentan la presión plantar y provocan lesiones progresivas debido a traumas repetitivos en áreas no habituales, con la disminución de la sensibilidad, estas lesiones tienden a profundizarse en los tejidos hasta volverse graves, esto genera un círculo vicioso, ya que la atrofia muscular por denervación, o la presencia de una neuroartropatía de Charcot, lleva a la aparición de deformidades que alteran las zonas de presión en el pie y fomentan la formación de úlceras. ²²

7.4.2. Fisiopatología del pie diabético

La gravedad de esta afección radica en el alto riesgo de amputaciones, la polineuropatía periférica diabética, resultado de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, lleva a la pérdida de sensibilidad tanto superficial como profunda, lo que aumenta la probabilidad de traumatismo, además, provoca alteraciones en las presiones plantares, generando áreas de hipertensión y fricción que pueden desarrollar hiperqueratosis (callos) y úlceras.

La enfermedad vascular periférica, al obstruir las arterias, reduce la irrigación sanguínea, lo que conduce a necrosis tisular y favorece la aparición de úlceras, esto también afecta el suministro de nutrientes y elementos de defensa, lo que dificulta la lucha contra las infecciones, cuando la piel pierde su capacidad protectora debido a la presencia de úlceras, se facilita la entrada de agentes infecciosos, empeorando las lesiones y promoviendo la destrucción del tejido, la microangiopatía también juega un papel importante, ya que la arteriosclerosis en los vasos de mediano y gran calibre dificulta el paso de oxígeno y nutrientes, lo que lleva a la necrosis subcutánea y complica la cicatrización de heridas y la eficacia de los tratamientos.

La neuropatía, al afectar tanto las fibras nerviosas motoras como sensoriales, contribuye a la reducción de la sensibilidad profunda (como la percepción de la posición de los dedos) y superficial (como la sensibilidad táctil, térmica y al dolor), el paciente no percibe agresiones en los pies, como zapatos ajustados, cuerpos extraños dentro del calzado o traumatismos, lo que favorece la aparición de lesiones y ulceraciones, la deformación de los pies se debe a la pérdida de la función motora, que causa atrofia de la musculatura intrínseca del pie. Esto provoca un desequilibrio entre los músculos tensores y flexores, alterando la distribución del peso y desplazando hacia adelante la grasa ubicada bajo la cabeza de los metatarsianos.¹⁹

La hiperglucemia persistente, una complicación crónica de la diabetes mellitus, actúa como el sustrato biológico que conduce al daño en el endotelio vascular, las arterias y la función inmunológica, así como a la neuropatía, según los cuatro factores agravantes identificados por San Elián: neuropatía, isquemia, infección y edema, la neuropatía se clasifica en sensitiva, motora y autonómica, en particular, la neuropatía sensitiva y motora es responsable de la pérdida de sensibilidad y de la propiocepción.²²

La pérdida del tono muscular debido a la neuropatía motora provoca contracturas en algunas áreas y debilidad en otras, lo que afecta la musculatura intrínseca del pie, la pérdida de la propiocepción en la extremidad inferior facilita el daño articular, así como la rigidez o deformidad de las articulaciones, y la gradual pérdida de la capacidad de transferencia de cargas durante la marcha (control neuromuscular en la cadena cinética), esto conduce a diversas deformidades en el pie, alterando su morfología y los patrones normales de apoyo durante la bipedestación y el caminar.

Las áreas de apoyo anormales se desarrollan en prominencias óseas del metatarso, particularmente en el primer dedo si hay hallux valgus, los pies con atrofia muscular neuropática son más propensos a deformarse por el uso de calzado inadecuado, lo que puede causar la presión de un dedo sobre otro y la formación de úlceras "en beso", una situación que se agrava en pacientes con isquemia, la neuropatía autonómica, al interrumpir la sudoración del pie, lo deja seco, lo que puede llevar a la aparición de grietas y fisuras, creando un ambiente propicio para infecciones por hongos y otros agentes patógenos.

Cuando se combinan estos trastornos neurológicos, el pie diabético se vuelve extremadamente vulnerable a ulceraciones, donde incluso un trauma menor, ya sea químico, físico, mecánico o térmico, puede resultar en una lesión que típicamente evoluciona hacia una úlcera infectada, la neuropatía periférica, al afectar las arteriolas, genera un aumento de cortocircuitos arteriovenosos y la suplenia por angiomas vecinos, un fenómeno casi exclusivo del pie.

Otro componente del pie diabético es la angiopatía, que afecta los vasos sanguíneos en el entorno arterial, venoso y capilar, esta afección conduce a la isquemia del pie, y en combinación con la insuficiencia venosa y la afección capilar, genera edema, además, estas lesiones vasculares angiopáticas se han propuesto como un factor desencadenante de la neuroartropatía de Charcot debido a la hiperemia ósea.

Existe una correlación positiva entre los cortocircuitos arteriovenosos y la duración de la enfermedad, los puentes arteriovenosos están directamente relacionados con el grado de neuropatía autonómica, especialmente en casos avanzados de neuropatía sensitiva y motora, la neuropatía autonómica, debido a la presencia de estos puentes arteriovenosos, parece jugar un papel importante en la fisiopatología del pie diabético.

Esta condición puede llevar a la gangrena o a la cronicidad de las úlceras neuropáticas, aún sin la presencia de isquemia por obstrucción femoropoplítea, sugiriendo que el componente fisiopatológico es en realidad mixto, la isquemia favorece la persistencia o el aumento de la sepsis, al impedir la oxigenación adecuada de los tejidos y el flujo correcto de células defensivas al sitio de la lesión, la cicatrización mejora si se corrige el edema, pero si estos factores persisten, la curación y la respuesta al tratamiento serán deficientes, con consecuencias devastadoras.

El desarrollo del pie diabético involucra tres aspectos clave: la neuropatía periférica, la enfermedad arterial oclusiva y la infección agregada, en la diabetes mal controlada, una polineuropatía afecta tanto la función motora como la sensitiva, las fibras motoras se destruyen progresivamente, lo que primero se manifiesta como pérdida del reflejo aquiliano, seguido de atrofia en los músculos interóseos, provocando deformidades anatómicas como la depresión de cabezas metatarsianas, contractura de los dedos y tobillo equino.

En cuanto a la parte sensitiva, se afecta la función de las fibras tipo A y C, lo que resulta en la pérdida de sensibilidad (propiocepción, presión, vibración, dolor), aumentando el riesgo de traumas repetidos, formación de ampollas o fracturas, y la pérdida de reflejos dolorosos de protección, además, la piel seca, causada por la disfunción del sistema autónomo, lleva a la aparición de fisuras, que pueden servir como puerta de entrada para microorganismos patógenos.²²

7.4.3. Manifestaciones clínicas del pie diabético

Como se ha señalado en la literatura científica, el momento clave para prevenir complicaciones en pacientes diabéticos radica en la promoción y prevención de su salud, comenzando con un diagnóstico temprano que ayude a evitar infecciones y posibles amputaciones de extremidades, a lo largo del tiempo, se han desarrollado diversas clasificaciones, aunque algunas aún se utilizan, han quedado obsoletas, especialmente en centros hospitalarios donde las tasas de amputación y mortalidad por pie diabético son elevadas.

A menudo, la elección de estas clasificaciones se basa en preferencias subjetivas, dependiendo de la gravedad del caso de pie diabético o del enfoque particular de la especialidad médica, entre las más conocidas se encuentran las clasificaciones de Texas y Wagner, que, aunque populares, no consideran la neuropatía de Charcot en su evaluación y se centran principalmente en la infección y la isquemia, dejando de lado otras variables importantes, por esta razón, su uso ha disminuido con el tiempo, la neuroosteoartropatía diabética, o Charcot, como parte de la patología del pie diabético, está incluida en el Sistema Latinoamericano de San Elián, el cual ha ganado relevancia en publicaciones a nivel mundial y forma parte de las recomendaciones de práctica clínica de la Federación Internacional de Diabetes.

Recientemente, Vas y sus colaboradores definieron el término "Ataque del Pie Diabético" (APD) para describir el síndrome del pie diabético, el informe identifica tres tipos de APD: ataque por isquemia, infección y neuropatía severa (Charcot), según el concepto de San Elián, el APD se clasifica en cinco tipos, añadiendo los ataques por edema grave bilateral secundario a nefropatía y el ataque mixto, el APD se caracteriza por una presentación grave, con inflamación aguda, destrucción progresiva de la piel y necrosis de tejidos, a menudo acompañado de una respuesta sistémica significativa, la evolución puede ser rápida, pasando de una herida simple a una amenaza para la viabilidad de la extremidad en cuestión de horas.

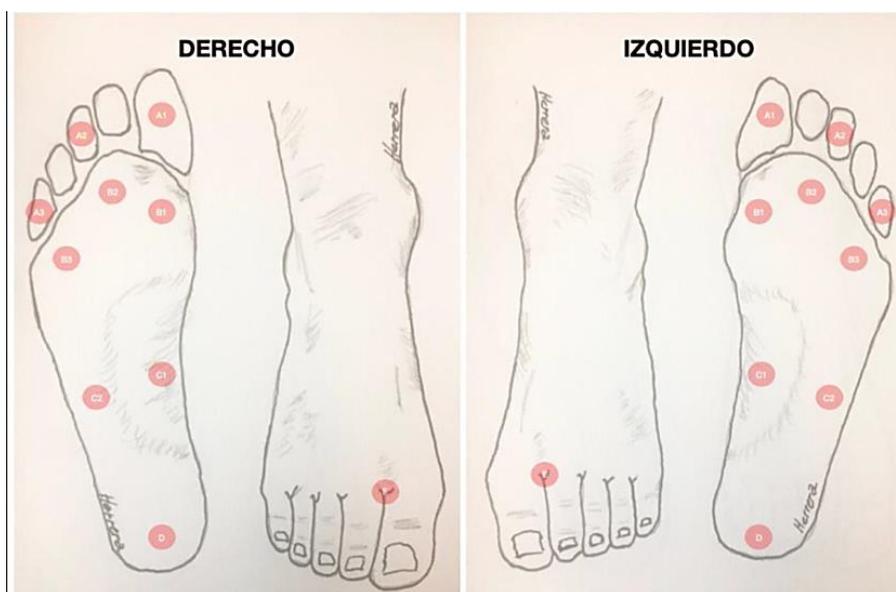
El ataque puede comenzar de forma repentina sin problemas previos o ser una agudización de un proceso crónico debido a isquemia, neuropatía o ambos, por lo tanto, un diagnóstico tardío o la falta de intervención temprana aumenta significativamente el riesgo de amputación mayor, el pie de Charcot, también conocido como osteopático, es una neuroartropatía de origen multifactorial que está asociada con el desarrollo de deformidades graves del pie.

Su desarrollo y progresión han sido objeto de numerosos estudios, que proponen diversas teorías sobre su fisiopatología, inicialmente, se presenta con eritema, calor y edema, radiográficamente, se observan luxación tarso-metatarsiana y subluxación plantar del tarso, las infecciones en el pie diabético pueden variar en severidad, desde celulitis hasta fascitis necrotizante, el mal control de la diabetes coloca al paciente en un estado de inmunosupresión, haciéndolo más vulnerable a infecciones, exacerbadas por los cambios patológicos en la piel mencionados anteriormente.

Los patógenos más comunes en estas infecciones incluyen estafilococos, estreptococos, enterococos, *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, presente en un 30% a 40% de los casos, la propagación de microorganismos desde las úlceras infectadas puede causar linfangitis, que se manifiesta como líneas eritematosas que ascienden por el dorso del pie y la pierna, la linfangitis y la celulitis son típicamente causadas por infecciones de gram positivos, y pueden progresar hasta estadios de sepsis.

La infección necrotizante de tejidos blandos ocurre cuando la infección se extiende más allá del tejido subcutáneo, afectando tendones y músculos, estas infecciones suelen ser polimicrobianas e incluyen gérmenes anaerobios, el examen neurológico del pie debe incluir la prueba de monofilamento de Semmes Weinstein, donde la presión aplicada al doblar el monofilamento es de 10 gramos, lo que se considera el valor clave para detectar neuropatía diabética, alternativamente, se puede realizar el Ipswich Touch Test (IpTT), que consiste en aplicar una ligera presión en el segundo y quinto dedos del pie, así como en el dorso del hallux, o utilizar un diapasón en lugar del monofilamento para realizar la prueba. ²² (Figura 23)

Figura 18. Sitios de examen del pie diabético con monofilamentos de Semmes Weinstein.



Fuente: Triana et al, 2021.

El autoexamen con monofilamento puede ser indicado en pacientes con buen apoyo y alto nivel educativo, que comprendan cómo usar correctamente el monofilamento, en ausencia de esta red de apoyo, el uso de dispositivos inapropiados podría provocar lesiones en la piel y un mayor riesgo de úlceras, recientemente se ha objetivado la evaluación de la propiocepción en el tobillo y pie mediante la prueba de Romberg modificada, con valores normales que van de 20 a 40 segundos.

Un resultado inferior a 11 segundos en esta prueba indica una pérdida total de la propiocepción, lo que afecta gravemente el control neuromuscular y compromete el sistema de transferencia de cargas del pie, incrementando el riesgo de caídas y lesiones por sobrecarga articular, la prueba de Romberg modificada debe realizarse de manera rutinaria cuando exista sospecha clínica de neuropatía diabética, si el tiempo de la prueba es menor a 11 segundos en pacientes diabéticos, debe considerarse la presencia de neuropatía, asimismo, en la rehabilitación propioceptiva de estos pacientes, se debe fijar como objetivo alcanzar al menos 11 segundos en la prueba, para proteger las articulaciones y prevenir el desarrollo temprano de una artropatía de Charcot.

El diagnóstico diferencial entre celulitis y artropatía de Charcot se puede realizar clínicamente observando ciertas características, en la artropatía de Charcot, no suele haber heridas, y el edema, el eritema y el dolor típicos tienden a mejorar cuando se le pide al paciente que eleve el pie durante varios minutos; mientras que en una infección, estos síntomas no mejoran con esta maniobra, si hay presencia de una úlcera, es importante realizar la prueba de exposición ósea ²².

7.4.4. Clasificación del pie diabético

Estas clasificaciones abarcan desde la evaluación de la profundidad de las úlceras hasta la consideración de factores como la infección, la isquemia y la neuropatía, ofreciendo una guía integral para la evaluación y manejo del pie diabético. A continuación, se mencionan las principales clasificaciones:

- Williams (1974): Basada en la temperatura de la piel para categorizar lesiones necróticas.
- Wagner-Meggitt (1976): Utiliza 6 grados para clasificar lesiones según su profundidad, infección y enfermedad vascular.
- McCook et al. (1979): Clasificación etiopatogénica en pie diabético isquémico y neuroinfeccioso.
- Gibsons y Eliopoulos (1984): Clasifica las infecciones de úlceras en leve, moderada y grave.
- Forrest y Ganborg-Nielsen (1984): Clasifica las lesiones en 6 tipos según el grado de contaminación y otras variables.
- Edmons (1990): Divide las lesiones en neuropáticas y neuroisquémicas.
- Pecoraro y Reiber (1990): Clasifica lesiones en 10 clases basadas en criterios clínicos morfológicos y anatómicos.
- Brodsky (1992): Clasifica las lesiones según la profundidad de la úlcera y la presencia de infección y gangrena.
- Clasificación hemodinámica para macroangiopatía diabética (1992): Se enfoca en los aspectos hemodinámicos.
- Texas (1996): Clasifica las lesiones según la profundidad, infección e isquemia en una matriz bidimensional.

- Liverpool (1998): Clasificación basada en la etiología y la presencia de complicaciones.
- S(AD) SAD (1999): Valora tamaño, sepsis, arteriopatía y desneración, con una puntuación en cuatro categorías.
- Frykberg et al. (2000): Modifica la clasificación de Wagner incluyendo la isquemia e infección.
- Simple Staging System-SSS (2000): Establece 6 fases de evolución de las lesiones, con pautas de tratamiento.
- CHS Wound Grade Scale (2000): Clasifica las lesiones en 6 grados, acumulando criterios de profundidad, infección y gangrena.
- Van Acker/Peter (2002): Evalúa el riesgo de amputación en relación a la lesión con un código cromático.
- Margolis et al. (2003): Sistema predictivo de cicatrización basado en un análisis multivariante.
- PEDIS (2003): Evalúa irrigación, extensión, profundidad, infección y sensibilidad de las úlceras.
- DEPA (2004): Clasifica lesiones según profundidad, colonización bacteriana, fase y etiología, otorgando un grado de gravedad.
- Wound Score de Strauss y Aksenov (2005): Evalúa aspectos del lecho de la úlcera, biocarga y perfusión.
- Diabetic Ulcer Severity Score-DUSS (2006): Índice de gravedad que combina cuatro parámetros.
- Clasificación anatomotopográfica (2006): Basada en la extensión de la afectación anatómica.
- SINBAD (2008): Modificación de S(AD) SAD para comparar tratamientos entre comunidades.
- MAID (2009): Similar a DUSS, incorpora área y duración de la lesión.
- Saint Elian-SEWSS (2010): Evalúa 10 parámetros para el seguimiento y pronóstico de cicatrización.
- Kobe (2011): Clasifica lesiones según neuropatía, enfermedad arterial e infección.
- Lipsky et al. (2011): Sistema de puntuación de riesgo de amputación en infecciones de pie diabético.
- IDSA/International Working Group on the Diabetic Foot (2012): Clasifica la infección en no infectada, leve, moderada y grave.
- SVS-Wifl (2014): Evalúa con precisión el componente isquémico en lesiones de pie diabético.
- Tardivo (2015): Algoritmo para predecir riesgo de amputación basado en Megitt-Wagner, signos de enfermedad arterial y localización de lesiones.
- Amit Jain (2015): Clasifica las lesiones en úlceras simples, complejas y complicadas.
- Diabetic Foot Ulcer Assessment Scale-DFUAS (2016): Escala para evaluar la evolución de las úlceras a lo largo del tiempo.

- DIAFORA (2016): Modelo para estratificar el riesgo de desarrollar úlceras y predecir amputación en pacientes con lesiones activas.

No todos los sistemas o clasificaciones han sido rigurosamente validados, la validación de un sistema depende de diversos factores, como la población en la que se aplica, la disponibilidad de ciertas terapias (por ejemplo, acceso a antibióticos o terapias avanzadas de desbridamiento), y el enfoque clínico en situaciones específicas como la isquemia o la osteomielitis. según Game, solo las clasificaciones de Meggitt-Wagner, la Universidad de Texas y SINBAD han sido validadas en diferentes regiones o países, más allá de donde fueron desarrolladas originalmente. ²³

7.4.5. Neuropatía del pie diabético

El Grupo de Estudio de la Diabetes Mellitus (DM) de la Organización Mundial de la Salud, en su tercer informe técnico, señala que la neuropatía es "la complicación más común de la enfermedad", no obstante, a pesar de su prevalencia y relevancia, sigue siendo una de las complicaciones degenerativas de la diabetes menos conocidas y peor estudiadas, es complejo determinar con precisión la incidencia y prevalencia de la neuropatía diabética (ND) debido a las diferencias en los criterios de definición y en los métodos de evaluación.

Esto explica la amplia variabilidad en las cifras de prevalencia reportadas en la literatura, que oscilan entre el 0% y el 93%, los signos y síntomas de ND se manifiestan en solo un 10% a 15% de los casos de pacientes diabéticos, por lo que las tasas de prevalencia más bajas se obtienen cuando se basan exclusivamente en la anamnesis clínica, sin embargo, la reducción en la velocidad de conducción nerviosa se puede detectar en el 70-80% de los pacientes diabéticos antes de que los síntomas sean clínicamente evidentes.

Con una evolución de veinticinco años de Más del 50% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan signos clínicos de neuropatía diabética (ND), según diversos estudios, aproximadamente cuatro de cada diez personas diagnosticadas con DM ya muestran algún tipo de alteración neurológica en el momento del diagnóstico, estas alteraciones se han relacionado tanto con el grado de control de la hiperglucemia como con la duración de la enfermedad, la investigación básica y clínica sugiere que el proceso metabólico es el primer factor involucrado en el desarrollo de la ND, seguido por un componente vascular funcional, y en etapas más avanzadas, la microangiopatía también juega un papel importante, se presentan alteraciones metabólicas en la neuropatía diabética.

- **Acumulación de sorbitol:** La neuropatía diabética (ND) se ha relacionado con la vía metabólica del sorbitol y la formación de polioles, similar a lo que ocurre en la catarata diabética, la enzima aldosa-reductasa convierte irreversiblemente la glucosa en sorbitol, y otra enzima, la sorbitol-deshidrogenasa, transforma el sorbitol en fructosa, la aldosa-reductasa se encuentra en todos los tejidos afectados por la diabetes, como el cristalino, los pericitos de los capilares retinianos, el riñón, el endotelio vascular, y las células de Schwann en los nervios periféricos.

Aunque no se comprende completamente cómo la acumulación de sorbitol causa daño, se ha sugerido que podría generar edema intraneural debido a la presión oncótica del polioliol, lo que contribuiría a la progresiva lesión y desmielinización de las células de Schwann, estudios recientes han demostrado que el mioinositol, un polialcohol cíclico presente en altas concentraciones en los nervios se reduce en los nervios de los diabéticos, y que este efecto se puede mitigar parcialmente con tratamiento de insulina.

La reducción en la velocidad de conducción nerviosa está vinculada a los niveles de mioinositol, y se ha observado que, al utilizar inhibidores de la aldosa-reductasa, se recuperan los niveles de mioinositol, sugiriendo que el aumento de sorbitol podría estar involucrado en su depleción, la disminución de fosfoinositoles afecta la bomba de Na/K ATPasa, un mecanismo crucial en la conducción nerviosa, la proteína quinasa, una enzima que regula esta bomba y es estimulada por el diacilglicerol, se encuentra reducida debido a la alteración de los fosfoinositoles, lo que contribuye a la disfunción de la célula nerviosa.

Además de la vía de los polioles, otros procesos como la glucosilación no enzimática de proteínas y de la mielina, que lleva a la desestructuración de las proteínas en las células de Schwann, también contribuyen a la microangiopatía, la vía del sorbitol es una ruta alternativa del metabolismo de la glucosa, que se activa en presencia de altos niveles de glucosa no fosforilada, como ocurre en la diabetes, esto resulta en la acumulación de sorbitol y fructosa en diversos tejidos.

Aunque el mecanismo exacto por el cual el sorbitol causa daño tisular aún se debate, se sugiere que la acumulación podría llevar a edema y disfunción celular, ya sea por un efecto tóxico directo o por un efecto osmótico, sin embargo, las concentraciones de sorbitol en los nervios de los diabéticos son demasiado bajas para ser osmóticamente significativas, aunque se reconoce un aumento en los niveles de sorbitol y fructosa en relación con la gravedad de la neuropatía, es probable que otras alteraciones metabólicas secundarias a la activación de la vía del polioliol sean las responsables de la neuropatía periférica.

- **Déficit de mioinositol:** El mioinositol es un polialcohol cíclico estructuralmente similar a la glucosa, en la diabetes mellitus, tanto sus niveles plasmáticos como su concentración en el citoplasma de las células nerviosas están reducidos, aunque estos niveles se normalizan tras la administración de insulina, el alto nivel de glucosa en sangre que se observa en la diabetes mellitus permite que esta glucosa atraviese con facilidad la membrana de las células nerviosas.

Las cuales la emplean como fuente de energía, lo que inhibe la alta concentración de glucosa en sangre presente en la diabetes mellitus facilita su entrada en las células nerviosas, donde se utiliza como fuente de energía, este proceso compite de manera adversa con el transporte de mioinositol, lo que reduce sus niveles en los tejidos, al mismo tiempo, la acumulación de sorbitol también dificulta la entrada del mioinositol en las células, el mioinositol es clave en un ciclo que regula los niveles intracelulares de la actividad de la ATP-asa de Na/K, esencial para la velocidad de conducción nerviosa.

- **Disminución de la actividad de la ATP-asa en la membrana:** La reducción en la actividad de la ATP-asa se relaciona con alteraciones funcionales y cambios estructurales tempranos en los nervios de personas con diabetes, se ha observado que el mioinositol juega un papel crucial en la regulación de la ATP-asa Na⁺/K⁺, en estudios donde se han usado inhibidores de la aldosa reductasa en personas con diabetes, se ha notado una disminución en el contenido de mioinositol y en la actividad de la ATP-asa, lo que mejora la función nerviosa y promueve la regeneración de fibras nerviosas, esto sugiere una conexión entre la vía del sorbitol, el déficit de mioinositol, y la reducción de la actividad de la ATP-asa de la membrana, factores que en conjunto deterioran la función nerviosa.

- **Glicosilación no enzimática de las proteínas:** La hiperglucemia persistente en la diabetes causa la glicosilación no enzimática de proteínas, lo que afecta a todas las proteínas del organismo, incluidas las de las células nerviosas como la mielina y la tubulina, este proceso deteriora la función nerviosa y contribuye al desarrollo de la neuropatía, además, se ha descubierto que la mielina glicosilada es reconocida por macrófagos con receptores específicos para esta forma modificada de mielina, lo que lleva a su endocitosis y posiblemente a la desmielinización segmentaria, también se ha observado que la glicosilación afecta la síntesis de proteínas, como las de la célula de Schwann y otras proteínas nerviosas básicas, lo que explica su reducción en los nervios periféricos en la diabetes.

Alteraciones vasculares el papel de la enfermedad vascular en la patogénesis de la neuropatía diabética es controversial, durante años, se ha creído que el daño nervioso en la diabetes era secundario a la microangiopatía, sin embargo, estudios recientes han cuestionado esta teoría, al no encontrar una relación causal clara entre el daño a los vasos del perineuro y el desarrollo de la polineuropatía, no obstante, algunas observaciones siguen apoyando la idea de que la microangiopatía podría ser un factor causante del daño neuronal.

Se han encontrado oclusiones vasculares e infartos en las estructuras neurales en la neuropatía diabética, así como alteraciones estructurales y funcionales en los capilares de la endoneuro, en comparación con personas no diabéticas, se ha especulado que estas alteraciones podrían deberse a un aumento en la permeabilidad capilar, que podría tener un efecto tóxico en la función y morfología celular, sin embargo, estudios en animales sugieren que la barrera perineural permanece intacta.

Además, parece poco probable que las lesiones vasculares estén implicadas en la neuropatía diabética autonómica, aunque algunos estudios han demostrado cambios microvasculares en los ganglios y nervios autónomos periféricos, mientras que otros no han podido confirmar estos hallazgos, es probable que la neuropatía autonómica, especialmente cuando se presenta junto con la neuropatía somática, sea principalmente consecuencia de alteraciones metabólicas generalizadas.

7.4.5.1. Otros factores Alteraciones metabólicas en la neuropatía diabética

- **Autoinmunes:** Aunque no existen evidencias definitivas que relacionen directamente la neuropatía diabética (ND) con una causa autoinmune, se han encontrado varios indicios que podrían sugerir su implicación, en estudios de autopsias de pacientes diabéticos con neuropatía autónoma, se han observado infiltrados inflamatorios en las proximidades de los nervios y ganglios autónomos, también se ha notado un aumento de linfocitos T activados en pacientes con neuropatía autónoma cardiovascular, así como anticuerpos específicos que fijan el complemento contra los ganglios simpáticos en suero de pacientes con diabetes tipo I.
- **Herencia:** Algunos expertos sugieren que las lesiones neurológicas en pacientes diabéticos podrían tener una base genética y manifestarse independientemente de los niveles de glucosa en sangre o la deficiencia de insulina, según esta teoría, las alteraciones neurológicas podrían aparecer antes que las alteraciones metabólicas, por lo tanto, se plantea que algunos pacientes diabéticos pueden estar genéticamente predispuestos a desarrollar complicaciones, sin importar el control metabólico o la duración de la diabetes.

Aunque se considera que los factores autoinmunes podrían contribuir a la ND en ciertos pacientes, está claramente establecido, especialmente a partir de estudios como el Diabetes Control and Complications Trial, que la hiperglucemia crónica y mantenida es el principal factor responsable de las complicaciones diabéticas, y que un control riguroso de la glucosa influye significativamente en la aparición y progresión de estas complicaciones a largo plazo.²³

7.4.6. Infecciones del pie diabético

El desarrollo de infecciones en el pie diabético (PD) es resultado de múltiples factores, a la predisposición de los pacientes diabéticos a desarrollar úlceras por neuropatía y a problemas macroangiopáticos, se suma, debido a las alteraciones metabólicas, el cambio en la flora microbiana "normal" endógena y una disminución en la eficacia de los mecanismos de resistencia a las infecciones, la neuropatía autonómica provoca pérdida de funciones vasomotoras y del reflejo de sudoración en el pie.

Esto conduce a una piel seca y agrietada, y, en combinación con la reducción del flujo sanguíneo en los capilares debido a la apertura de shunts arterio-venosos, convierte el pie diabético en un punto crítico para el inicio de infecciones, las infecciones del pie diabético suelen estar causadas por la flora cutánea habitual en otras áreas del cuerpo, como *Staphylococcus coagulasa negativo*, cocos gram-positivos y difterioides, los pacientes diabéticos mayores de 65 años tienden a estar más frecuentemente colonizados por bacilos gram-negativos, levaduras y, ocasionalmente, por algunos hongos filamentosos.

La flora de la piel es compleja y variable, con diferencias según el área anatómica y el entorno, en áreas secas, la flora es más limitada (aproximadamente 1,000 bacterias/cm²) debido a las condiciones físico-químicas de la piel, mientras que en áreas húmedas, se favorece el crecimiento tanto de hongos como de bacterias, las úlceras infectadas en el pie suelen ser polimicrobianas, con frecuencia infectadas por bacilos gram-negativos como *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, así como flora anaerobia como *Peptoestreptococcus* y *Bacteroides*, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de colonización por dermatofitos, especialmente en los espacios interdigitales, y las dermatofitosis interdigitales son un factor importante en la DM que predispone a infecciones complicadas.

- **Disminución de los mecanismos de defensa:** Los pacientes diabéticos suelen desarrollar infecciones significativas sin una respuesta adecuada de los mecanismos de defensa, por esta razón, lesiones inicialmente menores o aparentemente triviales pueden evolucionar hacia situaciones graves, a menudo con la amputación como único desenlace, la neuropatía sensorial, que afecta la sensibilidad nociceptiva y térmica, contribuye a que las lesiones no sean detectadas a tiempo.

Las lesiones mínimas pueden pasar desapercibidas en los pacientes diabéticos debido a la reducción de la sensibilidad al dolor provocada por la presión, lo que puede llevar a la formación de úlceras por presión, generalmente en un pie que ya presenta deformidades, las fibras C sensoriales, involucradas en la respuesta al dolor y la inflamación neurogénica, liberan sustancias como la sustancia P, la serotonina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), esta liberación estimula a las células cebadas para que liberen histamina, aumentando la permeabilidad de los capilares y provocando vasodilatación, la alteración de estas fibras en los pacientes diabéticos resulta en una menor manifestación de signos de infección y una respuesta inflamatoria insuficiente para controlar las infecciones.

- **Alteración de la respuesta inflamatoria:** Se han identificado múltiples defectos en la respuesta inmune en la diabetes, que afectan el desarrollo y control de las infecciones, estos defectos impactan especialmente en la respuesta de la serie blanca, afectando procesos como la diapédesis, la adherencia de leucocitos, la quimiotaxis y la capacidad destructiva de los polimorfonucleares, y estos problemas se agravan cuando el control de la glucemia es deficiente.

La respuesta inflamatoria es crucial tanto para combatir infecciones como para la cicatrización de heridas, fisiológicamente, la inflamación y cicatrización de heridas se pueden dividir en tres fases: aumento del flujo sanguíneo en la zona lesionada, acumulación de exudado rico en proteínas con leucocitos para eliminar bacterias, y formación de tejido colágeno fibroso, en la diabetes, estas fases pueden estar alteradas, la reducción del flujo sanguíneo, que podría ser suficiente para mantener la piel sana sin complicaciones, no es adecuada para cicatrizar heridas pequeñas, lo que puede llevar a necrosis e infección.

Los tejidos isquémicos favorecen el crecimiento de gérmenes anaerobios, especialmente si hay también presencia de aerobios, además de la posible gangrena gaseosa por clostridios, en la diabetes puede desarrollarse miositis por anaerobios no clostridiales, que generalmente tiene un mal pronóstico, la neuropatía autonómica puede reducir la respuesta vascular a la inflamación y otros estímulos, demostrando un aumento de la vasoconstricción en respuesta a catecolaminas y al frío, lo que obstaculiza los mecanismos autorreguladores locales.

Esto puede aumentar el riesgo de infecciones, y se ha observado que la vasoconstricción local causada por noradrenalina puede intensificar la agresividad bacteriana, el engrosamiento del endotelio capilar puede afectar la migración de leucocitos y la formación de líquido hiperproteico, alterando el proceso de transporte y fagocitosis de los microorganismos. capilar, circunstancia que probablemente tenga una repercusión clínica.

En segundo término, en la DM parecen existir alteraciones en las propiedades reológicas de los leucocitos que afectarían a la diapédesis, proceso en el que es fundamental la glucólisis, tras atravesar el endotelio capilar, la progresión celular es una función mediatizada por gradientes químicos, la quimiotaxis se ha encontrado alterada en algunos enfermos diabéticos, hecho al parecer determinado genéticamente, pues se observa en familiares diabéticos de primer grado, además, las anomalías en la quimiotaxis no se han podido demostrar a partir de células de personas no diabéticas y cuyo plasma se ha colocado en un medio hiperglucémico.

La capacidad de los polimorfonucleares de fagocitar y destruir las bacterias está reducida en la DM, alteración que puede corregirse totalmente, pero sin llegar a normalizarse con el correcto control metabólico, el mecanismo consiste probablemente en una reducción en la generación de factores bactericidas derivados del oxígeno, la producción de estas sustancias depende del metabolismo de la glucosa mediante la vía de la pentosa fosfato, que está directamente conectada con el metabolismo hidrocarbonado de la célula.

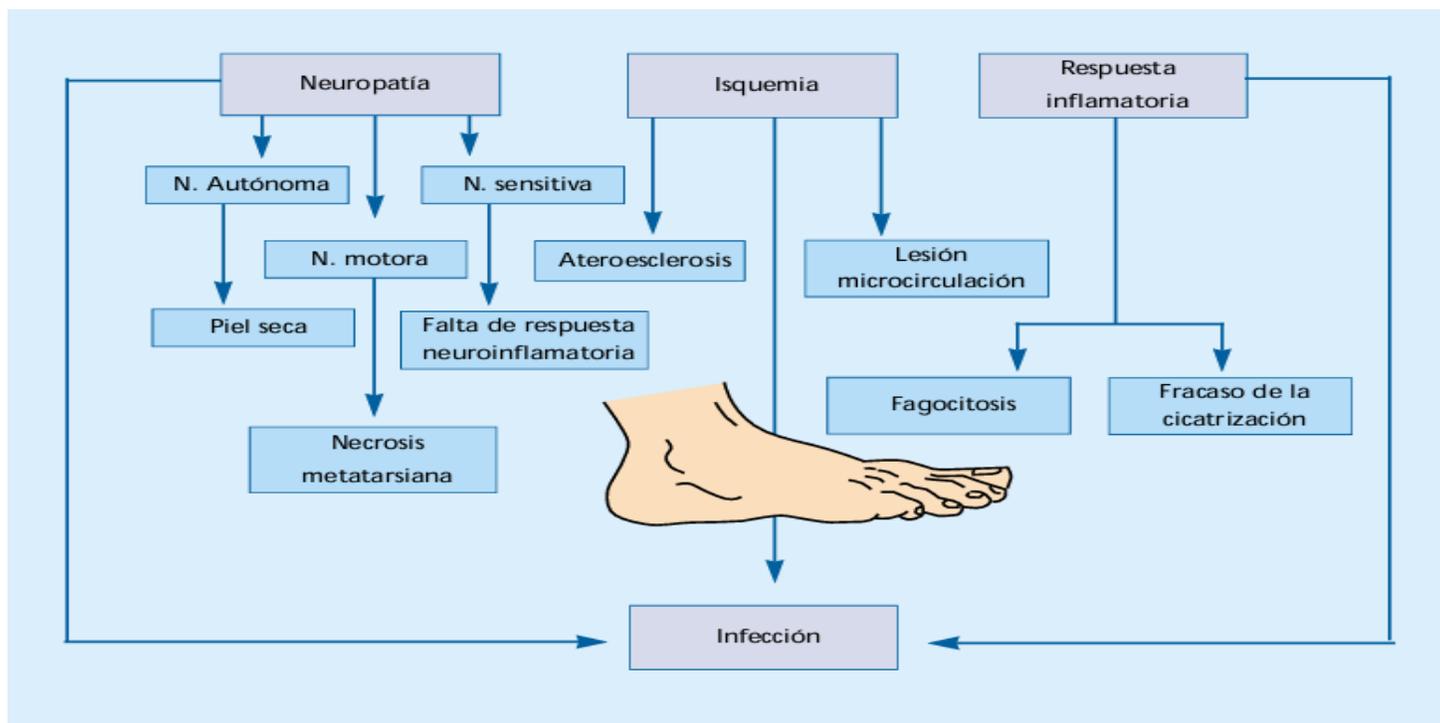
Un componente muy importante de la respuesta celular es la intervención de los monocitos con función fagocítica, se ha demostrado que la alteración de la misma modifica de forma relevante la actividad fibroblástica en animales de experimentación, y que los monocitos tienen reducida su actividad metabólica en la DM, los cambios que implica esta respuesta inflamatoria son esenciales en la fase previa de formación del tejido colágeno fibroso, existen muy pocas evidencias clínicas demostrativas de que, en ausencia de infección, la curación de las heridas sea menos efectiva en los enfermos diabéticos.

Algunos estudios demuestran diferencias significativas en la tasa de curación en las amputaciones a nivel del pie en estos enfermos con respecto a los no diabéticos, pero es una evidencia difícilmente demostrable desde el punto de vista clínico, por tratarse de un proceso muy interrelacionado con el aporte sanguíneo, no obstante, otras evidencias demuestran que la curación de heridas es diferente en los animales con deficiencia insulínica en los que previamente se ha demostrado un déficit de producción de DNA cercano a la herida, observándose alteraciones en la formación de nuevos capilares y en la producción de colágeno.

El déficit de insulina va asociado a disminución de granulocitos y de fibroblastos; a un mayor grado de edema y a una disminución de estructuras capilares, estos hechos sugieren que es la falta de insulina más que la propia hiperglicemia la responsable del déficit de crecimiento capilar, en el enfermo diabético también se han evidenciado alteraciones en la formación del tejido de granulación, si bien no son exclusivas de la DM, afectando igualmente a enfermos con niveles plasmáticos elevados de urea de forma crónica y en situaciones de malnutrición.

Se interpreta que el efecto del déficit de insulina en el proceso de curación de las heridas se debe a cambios que se producen en las primeras fases y con posterioridad al inicio de la lesión, como lo demostraría el hecho de que la administración precoz de insulina recupera la capacidad de producir tejido de granulación. Se ha postulado, finalmente, que determinadas citoquinas, como el factor de crecimiento plaquetario —PDGF— pueden influir en la mala evolución de las heridas en la DM, este hecho se ha demostrado en modelos animales en los que, con posterioridad a una diabetes experimental, se ha observado una respuesta negativa al incremento esperado de este factor.²³

Figura 19. Fisiopatología de proceso infeccioso del pie diabético.



Fuente: Triana et al, 2021.

7.5 CAPITULO V: TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

Los objetivos principales en el tratamiento de la diabetes incluyen: a) Mantener al paciente libre de síntomas, eliminando aquellos relacionados con la hiperglucemia y evitando la hipoglucemia. b) Lograr la normalización metabólica. c) Prevenir tanto las complicaciones agudas como las crónicas, según el Consenso Europeo para el tratamiento de la diabetes tipo II, es crucial normalizar los niveles de lípidos y la presión arterial, así como abandonar el hábito de fumar, ya que estos factores aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La principal causa de muerte en personas con diabetes, el objetivo para el paciente diabético y su equipo médico debe ser alcanzar niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a la normalidad, sin embargo, esto no siempre es fácil debido a los desafíos que presenta reducir la glucemia mediante dieta o medicamentos, un control excesivamente estricto puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, y en pacientes que no pueden identificar sus síntomas iniciales, los beneficios de mantener la glucosa en niveles normales pueden verse superados por los peligros de la hipoglucemia.

Aunque corregir la hiperglucemia ayuda a disminuir o prevenir la progresión de complicaciones como la nefropatía, retinopatía y neuropatía, el control metabólico por sí solo no ha sido suficiente para prevenir o limitar completamente el avance de las complicaciones vasculares en la diabetes mellitus (DM), los pacientes con úlceras isquémicas o neuroisquémicas deben ser hospitalizados para estudios hemodinámicos y angiográficos, ya que la mayoría requerirá técnicas de revascularización para mejorar o curar. El tratamiento médico o conservador se recomienda inicialmente en pacientes con úlceras recientes, superficiales y poco dolorosas.²³

El APD infectado se refiere a un pie diabético con una infección grave, usualmente originada en una úlcera, que presenta una inflamación significativa, tejido necrosado, colecciones de pus que a menudo atraviesan tejidos, y afectación de huesos, articulaciones y tendones, junto con edema en el pie o incluso en la extremidad afectada, las causas desencadenantes varían, como fricción por el calzado, infección de úlceras por mal perforante plantar, traumatismos, cuerpos extraños y cortes de uñas. En la anamnesis, la persona puede identificar el momento en que comenzó la lesión, o esta podría haber pasado desapercibida, siendo descubierta por un familiar al revisar las medias o al percibir un olor desagradable.

El ataque de pie diabético pone en riesgo tanto la extremidad afectada como la vida del paciente. Se requiere intervención urgente en los casos de ataque de pie diabético con infección grave que avanza hacia la necrosis, lo que implica hospitalización, desbridamiento rápido del tejido muerto, drenaje de abscesos y tratamiento con antibióticos; también en el ataque de pie diabético con isquemia progresiva, que necesita revascularización inmediata.²⁵

7.5.1 Medidas de carácter general.

El tratamiento está determinando por la localización y el grado de las úlceras que presenten los pacientes con pie diabético determinados por la escala de Wagner que está conformada de 6 grados cada grado determina la severidad y el tratamiento idóneo para las úlceras en el pie diabético tomando como grado 0 un buen pronóstico y grado V como un mal pronóstico, he aquí la importancia del conocimiento rápido y oportuno de los pies diabéticos para evitar la amputación del miembro (Tabla 1.)²³

Tabla 1. Clasificación de escala de Wagner – Merrit (1981).

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna. Pie de riesgo.	Hiperqueratosis, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra y deformidades óseas.
1	Úlceras superficiales.	Destrucción total del espesor de la piel.
2	Úlceras profundas.	Penetra en piel grasa y ligamentos, pero sin afectar hueso. Infectada.
3	Úlceras profundas +absceso.	Extensa y profunda, secreción y mal olor. Existencia de osteomielitis.
4	Gangrena limitada.	Necrosis de parte del pie (dedos, talón, planta)
5	Gangrena extensa.	Todo el pie afectado, efectos sistémicos.

Fuente: elaboración propia, 2024.

En el uso del tratamiento tópico tenemos que tener en cuenta que la primera medida a tomar ante cualquier herida es determinar si se debe prevenir o tratar una posible infección en las etapas iniciales, es necesario limpiar la lesión con agua fría o tibia y un jabón neutro, seguido de un segundo lavado con gasas estériles si no hay signos de infección, se puede cubrir la herida con una gasa estéril, ya sea seca o humedecida con suero fisiológico, en caso de infecciones extensas o profundas, es crucial realizar una cirugía de limpieza amplia como primer paso, protegiendo la zona afectada.

El uso de povidona yodada como antiséptico ha sido objeto de discusión entre diferentes expertos, quienes mencionan posibles efectos adversos como corrosión, sequedad excesiva de la piel y citotoxicidad fibroblástica, que podrían interferir con el proceso de epitelización, no obstante, otros estudios no avalan estos efectos negativos y resaltan su fuerte acción antibacteriana, recomendando su aplicación en forma diluida y centrada en la lesión.

En cuanto a las soluciones o pomadas astringentes, cicatrizantes o de desbridamiento enzimático, existe un consenso que desaconseja su uso, lo mismo que técnicas como la hidrodinámica, baños de inmersión o cualquier forma de calor, ya que pueden provocar maceración y favorecer la proliferación de gérmenes al finalizar la cura, es importante aplicar un vendaje no compresivo para las lesiones que presentan poca supuración, generalmente es suficiente renovar el tratamiento dos veces al día.

7.5.2. Tratamiento del componente isquémico

- **Consideraciones generales:** La implementación de las medidas mencionadas y la descarga postural permite que se logre la cicatrización completa en el 90% de los casos de úlceras neuropáticas no complicadas en pacientes diabéticos, sin embargo, en el caso de úlceras neuroisquémicas o isquémicas, es necesario añadir medidas farmacológicas o quirúrgicas que busquen mejorar la perfusión arterial del pie, las posibilidades de éxito en la revascularización quirúrgica de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos que presentan isquemia crítica son significativamente menores en comparación con aquellos de pacientes no diabéticos con arteriopatía esclerosa crónica.

Según la Conferencia Europea de Consenso sobre Isquemia Crítica, estas cifras son del 60% para los no diabéticos y del 35% para los diabéticos, en los diabéticos, la arteriopatía, tiene un impacto grave y predominante en las arterias infrapoplíteas y las del pie, y la terapia farmacológica ha mostrado ser efectiva de manera temporal en menos de la mitad de los casos, en el estadio II de Leriche y Fontaine, realizar ejercicio físico regular y bajo supervisión puede aumentar la distancia de claudicación.

Sin embargo, este tipo de ejercicio está contraindicado o no puede realizarse por aproximadamente un tercio de los pacientes con claudicación intermitente debido a factores generales o específicos de la extremidad, las diversas opciones terapéuticas farmacológicas están indicadas de forma aislada en las etapas iniciales de la enfermedad o, bien, en conjunto con la cirugía revascularizadora durante la fase de isquemia crítica.

- **Tratamiento farmacológico:** Los vasodilatadores incluyen antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas de la serotonina (como ketanserina y naftidrofuril), bloqueadores del sistema simpático, papaverina, blufomedil y nicergolina, su uso se fundamenta en la teoría de que podrían facilitar la apertura de la circulación colateral, lo que vendría a aumentar el suministro de sangre a los tejidos que padecen isquemia, sin embargo, esta misma teoría sugiere que la acción vasodilatadora podría también afectar a las áreas que no están isquémicas, lo que podría desviar flujo sanguíneo de las zonas afectadas y, en consecuencia, empeorar la isquemia, además, su efecto hipotensor puede incrementar la resistencia en la circulación colateral.

Estos dos aspectos, junto con la evidencia de que ningún medicamento puede aumentar el diámetro de una arteria con un grado significativo de esclerosis, ponen en tela de juicio su efectividad clínica, lo que lleva a concluir que no hay razones válidas para su uso en casos de isquemia en las extremidades inferiores, en pacientes hipertensos con isquemia crítica, por las razones mencionadas, se debería evitar la prescripción de medicamentos antihipertensivos que incluyan efecto β -bloqueante.

- **Los agentes hemorreológicos:** incluyen la pentoxifilina, el dextrano BPM, la prostaglandina E1, los rutósidos, los antagonistas del calcio, el clofibrato, el ácido ascórbico y la papaverina, estas sustancias pueden influir en la fluidez de la sangre al afectar su viscosidad a través de varias acciones: mejorando la deformabilidad de los eritrocitos, previniendo la formación de "pilas" de células, reduciendo la concentración de elementos en la sangre y modificando la composición del plasma.

Se ha puesto de manifiesto la relación entre una viscosidad anormalmente elevada y diferentes problemas circulatorios en situaciones como el shock, la isquemia en extremidades, la insuficiencia coronaria y en la diabetes mellitus, este último caso se asocia también, a alteraciones reológicas, hiperviscosidad y a cambios en la deformabilidad de los glóbulos rojos, lo que favorece la interacción de las plaquetas con las paredes de los vasos, ya estén intactas o dañadas, la utilización de estos fármacos para tratar la isquemia en las extremidades es un tema controvertido.

Dentro de este grupo, la pentoxifilina se destaca por tener una acción terapéutica bien demostrada en el manejo de la claudicación intermitente, tanto por sus efectos hemorreológicos como, en menor grado, por sus propiedades antiagregantes y su capacidad para potenciar la fibrinólisis, mejora la microcirculación en extremidades isquémicas, y los estudios clínicos más relevantes que se alinean con las pautas europeas y de la FDA han mostrado que, tras su administración, se produce un aumento significativo en el perímetro de marcha.²³

A pesar de esta evidencia, todavía hay incertidumbres sobre la efectividad de este medicamento y su valor terapéutico en amplios grupos de pacientes, principalmente porque no está claro si el tratamiento a largo plazo puede mejorar la distancia caminada más allá de lo que se podría lograr solo con métodos no farmacológicos para controlar los factores de riesgo, el estudio escandinavo, considerado el más riguroso en el análisis de la pentoxifilina, excluyó a los pacientes diabéticos bajo el argumento de que la neuropatía podría enmascarar el dolor de la claudicación intermitente, lo que dificultaría una evaluación objetiva de la capacidad para caminar.

En pacientes con isquemia crítica en las extremidades inferiores, la pentoxifilina ha demostrado proporcionar beneficios clínicos significativos en términos de reducción del dolor y mejora clínica general, la información disponible sugiere que la administración intravenosa de pentoxifilina podría ser beneficiosa para manejar a los pacientes con isquemia crítica en las extremidades, durante el periodo previo a su cirugía de revascularización.

- **Las prostaglandinas:** como el alprostadil, epoprostenol e iloprost, son ácidos grasos que el cuerpo humano produce en casi todos sus tejidos y células, a excepción de los glóbulos rojos, estas moléculas desempeñan un papel clave en la regulación del flujo sanguíneo hacia tejidos específicos, facilitando la perfusión de los órganos mediante un efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario está bien documentado que en enfermedades arteriales oclusivas, la producción de prostaciclina en las paredes vasculares se reduce considerablemente, debido a factores de riesgo como la diabetes mellitus (DM), que disminuyen su síntesis y, a su vez, elevan los niveles plasmáticos de tromboxano.

Este fenómeno no es simplemente un resultado secundario de la enfermedad, ya que estudios han identificado una deficiencia relativa de prostaglandinas como un aspecto fundamental de su fisiopatología, sugiriendo que su uso terapéutico podría mejorar las condiciones de isquemia, se ha encontrado evidencia de que la isquemia puede aumentar la secreción local de PGI₂, la cual podría estar disminuida o incluso ausente en pacientes con DM.

Según investigadores, las posibles causas de esto incluyen: Un aumento en la peroxidación de lípidos que inhibe la biosíntesis de prostaciclina, la falta de un factor que estimule la producción de prostaciclina en la sangre, a presencia de un factor en el suero de pacientes diabéticos que inhibe la formación de prostaciclina, en el ámbito clínico, se utilizan análogos estables de prostaglandinas, los más estudiados son los que derivan de PGE₁, como el alprostadil, y los análogos de prostaciclina, como el epoprostenol y el iloprost, la combinación de alprostadil con un oligómero cíclico de glucosa, conocido como alfa-ciclodextrina, mejora su estabilidad química y solubilidad en agua.

Esta terapia se indica principalmente para pacientes con isquemia crítica que no pueden someterse a revascularización quirúrgica, o que han experimentado el fracaso de dicha intervención, además, se están realizando investigaciones para determinar su efecto en la permeabilidad del bypass fémoro-poplíteo, considerando su capacidad para reducir la resistencia periférica, su efecto antiagregante y su potencial para disminuir la hiperplasia intimal.

Los hallazgos de estos estudios sugieren que el efecto vasoactivo es menor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus (DM). El control metabólico de la DM parece no tener un impacto significativo en la tasa de cicatrización de las úlceras, tanto en los grupos que recibieron PGE₁ como en aquellos que fueron tratados con placebo. A pesar de las desventajas iniciales evidentes que enfrentan los pacientes diabéticos, así como la gravedad especial de su enfermedad arterial, en muchos casos se pueden lograr resultados terapéuticos comparables a los de los pacientes no diabéticos con isquemia.

Las perspectivas inmediatas se centran, por un lado, en el desarrollo de prostaglandinas más estables y en la creación de formulaciones que permitan su administración oral, por otro lado, se busca una mejor comprensión de su mecanismo de acción en la microcirculación para poder identificar de manera más precisa qué tipo de pacientes y qué grado de lesión podrían beneficiarse más de su uso, en relación con los antiagregantes plaquetarios, que incluyen ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, triflusal, tienopiridinas y dextrano, las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la formación y crecimiento de la placa de ateroma.

Se ha documentado una hiperactividad plaquetaria en pacientes diabéticos, caracterizada por: una mayor adhesión a superficies extrañas y a la membrana basal de los capilares; una mayor agregación en presencia de agentes como ADP y colágeno; un defecto en la desagregación; y un acortamiento de la vida media de las plaquetas con un aumento en su recambio, esta hiperactividad resulta en un aumento en la síntesis y liberación de sustancias intraplaquetarias que participan en la hemostasia y la trombosis, algunas de las cuales son pro-agregantes y potencialmente aterogénicas, como el tromboxano A₂ y el factor plaquetario 4.

La progresión de la aterosclerosis está relacionada con episodios subclínicos de trombosis arterial mediada por plaquetas, y la mayoría de los factores de riesgo asociados, como el tabaquismo, la hiperlipidemia y la hiperviscosidad sanguínea, influyen en la activación plaquetaria, el principal objetivo de los fármacos antiagregantes plaquetarios es prevenir la formación de trombos relacionados con las placas de ateroma, estudios como la Antiplatelet Trialists' Collaboration y el US Physicians Health Study han demostrado que la terapia antiplaquetaria mejora significativamente la efectividad de los procedimientos quirúrgicos de revascularización.

El ácido acetilsalicílico (AAS) ejerce su acción antiagregante al bloquear la ciclooxigenasa plaquetaria a través de un proceso de acetilación que interfiere en la producción de tromboxano A₂, aunque sus metabolitos tienen poco efecto sobre esta enzima, la ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos, también puede ser inhibida por antiinflamatorios no esteroideos como indometacina y ibuprofeno, los efectos del AAS son duraderos a lo largo de la vida de las plaquetas, ya que la acetilación de la ciclooxigenasa es irreversible.

El dipiridamol actúa incrementando los niveles de AMP cíclico en las plaquetas, lo que lleva a una reducción en su adhesión a las áreas lesionadas de las arterias y a su posterior agregación, para aumentar el AMP cíclico, se puede estimular la adenilciclase en la membrana, lo que logra la prostaciclina, o bien bloquear la fosfodiesterasa plaquetaria, evitando así la disminución del AMP cíclico, este último mecanismo es el que se ha propuesto como la acción antiagregante del dipiridamol.

La FDA lo clasifica como un vasodilatador coronario, aunque su principal relevancia radica en sus efectos antitrombóticos, atribuibles al aumento de AMP cíclico en las plaquetas, el triflusal, por su parte, ejerce su acción antiagregante al bloquear la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo la formación de endoperóxidos y, por ende, de tromboxano A₂ a través del ácido araquidónico, su estructura química, que es el ácido 2-acetiloxi-4 (trifluorometil) benzoico, está relacionada con los salicilatos, aunque no es un derivado del AAS ni posee su actividad antiinflamatoria.

Además, el triflusal incrementa los niveles de AMP cíclico en las plaquetas mediante la inhibición de la fosfodiesterasa, sin afectar la producción de prostaciclina en el endotelio vascular; por ello, su efecto antiagregante podría ser superior al del AAS, como lo evidencian estudios que utilizan ADP y adrenalina como inductores de agregación, las plaquetas son activadas por el ADP, lo que provoca la inhibición de la secreción de gránulos alfa y de la adhesión plaquetaria, acciones que pueden ser particularmente importantes durante la activación plaquetaria provocada por fuerzas de cizallamiento.

Los diversos mecanismos de acción de las tienopiridinas y del AAS justifican su uso clínico conjunto para mejorar y ampliar el espectro de actividad antiplaquetaria. De hecho, algunos autores sugieren su uso en la prevención de la reoclusión trombótica tras angioplastias simples o con stent, el estudio C.A.P.R.I.E., un ensayo aleatorizado y doble ciego que involucró cerca de veinte mil pacientes en trescientos ochenta centros a nivel mundial y se publicó en 1997, comparó el clopidogrel con el AAS, el diseño del estudio se fundamentó en los hallazgos de la Antiplatelet Trialists Collaboration, un metaanálisis de 142 ensayos con más de 73,000 pacientes con diversas manifestaciones de aterosclerosis.

Esta investigación concluyó que los medicamentos antiplaquetarios reducen el riesgo de infartos cerebrales, cardíacos y muertes de origen vascular en aproximadamente un 25%, siendo esta reducción comparable entre pacientes con diferentes presentaciones clínicas de aterosclerosis, en este estudio, se evaluó la eficacia y seguridad del clopidogrel a una dosis de 75 mg/día en comparación con el AAS a 325 mg/día, analizando su efectividad en la disminución de episodios trombóticos cerebrales, cardíacos o periféricos, así como en la prevención de muertes vasculares.

Los pacientes fueron seguidos durante un máximo de tres años, con un seguimiento medio de 1.9 años, el clopidogrel demostró un rendimiento superior al AAS en los tres tipos de isquemia: un 23.8% en isquemia crónica de extremidades inferiores, un 7.3% en isquemia cerebral y un 3.7% en isquemia coronaria, por otro lado, el Rheo-Macrodex (10% Dextrano 40) actúa como un fármaco antiagregante plaquetario a través de múltiples mecanismos: previene la activación y adhesión excesiva de plaquetas en injertos sintéticos, stents y endotelios dañados -en parte gracias a su efecto electrostático protector-, normaliza los niveles elevados de factor VIII, fibrinógeno y otros elementos.²³

7.5.3. Tratamiento de componentes neuropáticos

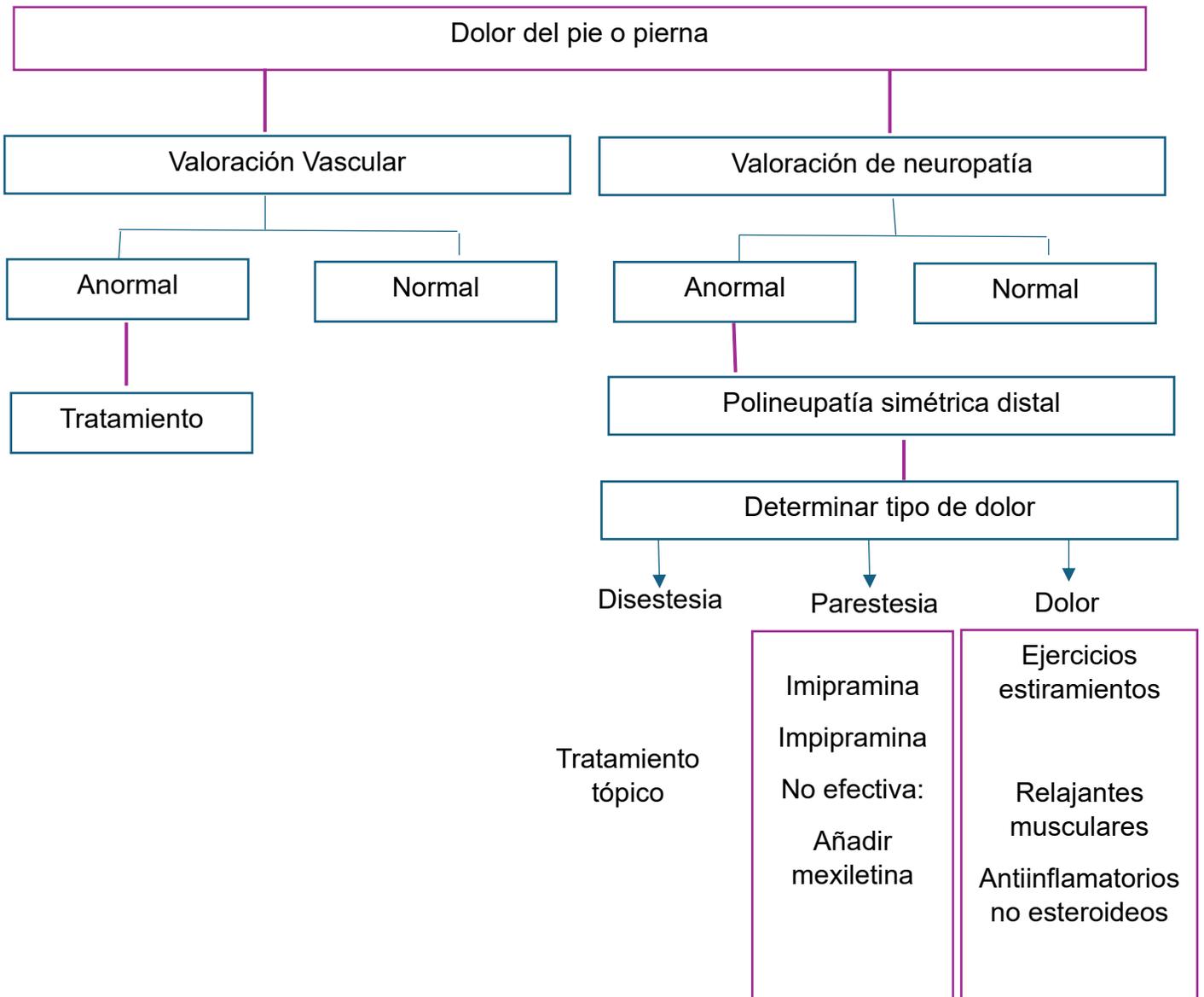
En ausencia de alteraciones estructurales del nervio, la forma conocida más efectiva para prevenir la aparición de la sintomatología neuropática es el control metabólico de la DM, en este sentido, debe conseguirse un tratamiento optimizado que mantenga la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en valores plasmáticos inferiores a 7,5%, el enfermo diabético debe estar advertido de los efectos tóxicos que el alcohol y determinados productos químicos tienen sobre el nervio periférico, la sintomatología clínica más frecuente, es el dolor, las disestesias y las parestesias, que inciden especialmente en situación de reposo nocturno. Previamente, debe establecerse el diagnóstico diferencial con otras causas de dolor la pauta terapéutica se efectúa de acuerdo con la escala de dolor descrita por Ross.²³

Para la toma de decisión de cuando usar antibióticos se sugieren ciertas pautas a considerar, las úlceras, heridas, fisuras, quemaduras, fístulas y, en general, cualquier tipo de lesión en el pie de un paciente diabético, frecuentemente presentan infección, colonización o contaminación por diversos microorganismos a menudo se encuentra una flora bacteriana saprófita compleja, en ausencia de una infección clínica evidente, esta flora está compuesta principalmente por estafilococos coagulasa negativa, corinebacterias y estreptococos, incluso en caso de presencia de otros patógenos como *Staphylococcus aureus*, bacilos gram-negativos anaerobios o hongos, no se puede afirmar con certeza que haya una infección.

Para establecer este criterio, es fundamental apoyarse en los datos clínicos localizados, es importante tener en cuenta que los pacientes diabéticos, incluso en ausencia de infección, presentan una colonización más frecuente por *Staphylococcus aureus* en comparación con los no diabéticos, siendo este microorganismo el más común en las infecciones del pie diabético, en los análisis bacteriológicos de los exudados de infecciones superficiales, se acepta generalmente que todos los pacientes experimentan un cambio en la flora saprófita, relacionado con: la gravedad y tipo de la enfermedad subyacente, el tiempo de hospitalización, la administración de antibióticos.

Los tipos de gérmenes identificados dependen en gran medida del lugar donde se recojan las muestras, del tiempo transcurrido antes del análisis y de las técnicas utilizadas, además, cualquier superficie lesionada o con continuidad interrumpida, incluso sin evidencia de infección, es rápidamente colonizada por gérmenes potencialmente virulentos, principalmente bacilos gram-negativos, estreptococos y anaerobios, las infecciones agudas como la linfangitis, la celulitis o la fascitis, especialmente si están acompañadas de un síndrome tóxico, suelen ser causadas por flora monomicrobiana, predominantemente *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

Figura 20. Evaluación del dolor en pierna y pie.



Fuente: Elaboración propia, 2024.

Por otro lado, las infecciones subagudas y crónicas tienden a ser polimicrobianas, aunque a menudo es complicado determinar los gérmenes responsables a partir de las muestras de úlceras o fístulas, en este contexto, muchos investigadores coinciden en que existe una relación mínima entre los hallazgos microbiológicos en las muestras de úlceras superficiales y los gérmenes causantes de infecciones más profundas.

De hecho, hay poca correspondencia entre los resultados bacteriológicos obtenidos mediante legrado o lavados profundos y los que se obtienen posteriormente de los fragmentos de una extremidad amputada por gangrena sin embargo, estas consideraciones no desautorizan la implementación de protocolos basados en los gérmenes que más frecuentemente causan infecciones del pie diabético, que suelen ser en general infecciones subagudas y crónicas polimicrobianas, presentando un promedio de 2,7 a 4,7 tipos diferentes de gérmenes, con predominancia de aerobios sobre anaerobios, siendo raro que estos últimos sean el principal responsable.²³

7.6. CAPITULO VI: LESIONES NEUROISQUEMICAS

Los factores de riesgo que pueden causar heridas en los pies de pacientes con diabetes incluyen la pérdida de la sensibilidad protectora debido a la neuropatía, antecedentes de úlceras o amputaciones, deformidades en el pie que generan presión excesiva, traumatismos externos, infecciones y los efectos de la isquemia crónica, generalmente asociada con la enfermedad arterial periférica, además, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de cicatrización deficiente relacionado con factores mecánicos y citogénicos, junto con una alta prevalencia de enfermedad arterial periférica.²⁷

En caso de que no haya dolor en reposo ni signos evidentes de infección con supuración, se debe programar una evaluación prioritaria en un centro de atención terciaria dentro de los próximos 7 días, mientras tanto, la lesión debe cubrirse con apósitos absorbentes y el paciente debe mantenerse en reposo hasta ser evaluado, si la lesión muestra supuración o si hay dolor en reposo, es necesario referir al paciente de manera inmediata al nivel terciario para su evaluación, donde se determinarán los exámenes necesarios y las opciones de tratamiento.²³

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras diabéticas son aquellos con antecedentes de úlceras previas, neuropatía periférica, enfermedad vascular isquémica, retinopatía, nefropatía, deformidades óseas, historial de consumo de alcohol, bajo nivel socioeconómico, o que viven solos, así como personas mayores de 70 años, en estudios previos al Eurodiale, se excluía frecuentemente a los pacientes ancianos y con múltiples enfermedades, a pesar de ser los que comúnmente se ven en la práctica clínica.

Además, muchas lesiones se trataban en clínicas podológicas, lo que introducía un sesgo significativo, ya que otro tipo de lesiones, como las isquémicas, se manejaban en otros servicios, se observó una gran variabilidad en la atención de pacientes diabéticos con úlceras, la mayoría de los pacientes eran referidos tarde a unidades especializadas, el 40% de los amputados no había recibido ningún estudio de imagen previo, y solo el 35% seguía un tratamiento podológico con descarga de la lesión.²⁸

7.6.1 Tipos de úlceras

- **La úlcera del pie Diabético:** Surge principalmente como resultado de la Enfermedad Vasculiar Periférica (EVP) y la neuropatía diabética, durante la consulta, pueden encontrarse tanto úlceras neuropáticas como isquémicas, así como combinaciones de ambas, conocidas como úlceras neuro-isquémicas, la presencia de estas complicaciones, junto con la ubicación de la úlcera, es crucial para el éxito del tratamiento y la prevención de amputaciones, en este contexto, las úlceras ubicadas en el antepié (zona metatarsal y dedos) que cuentan con un buen flujo sanguíneo son las que mejor responden al tratamiento y, por ende, requieren menos amputaciones.
- **Úlcera neuropática:** Estas úlceras constituyen entre el 50% y 60% de las lesiones en el pie diabético, se encuentran en áreas que soportan altas presiones, como las cabezas del primer y quinto metatarsiano, las cabezas metatarsales centrales, el talón, y la superficie plantar y dorsal de los dedos, generalmente debido a la fricción con el calzado, el tejido alrededor de la úlcera suele estar hiperqueratósico, es indoloro, y el lecho de la úlcera puede variar desde tejido de granulación saludable hasta esfacelos, hipergranulación (granuloma), o comprometer estructuras profundas como tendones y huesos.
- **Úlcera isquémica:** Estas úlceras representan aproximadamente entre el 10% y 15% de las lesiones en el pie diabético, dado que su causa principal es la falta de riego sanguíneo, suelen localizarse en áreas distales como el talón, las puntas de los dedos y los espacios interdigitales, donde la circulación está más comprometida, el tejido alrededor de la úlcera puede estar enrojecido y el lecho de la úlcera generalmente muestra tejido necrótico, en ausencia de neuropatía, estas úlceras son muy dolorosas.
- **Úlcera neuro-isquémica:** Este tipo de úlcera abarca entre el 20%-30% hasta el 45% de las lesiones en el pie diabético, combinan tanto el componente isquémico como el neuropático. Pueden aparecer en áreas como la superficie plantar y lateral de las cabezas metatarsales, el dorso de las articulaciones interfalángicas, y las puntas de los dedos, Actualmente, estas lesiones son las más prevalentes y presentan características comunes tanto con las úlceras neuropáticas como con las isquémicas.²³

7.6.2. Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) ocurre debido al estrechamiento y endurecimiento de las arterias, lo que reduce el flujo sanguíneo, se estima que la prevalencia de la EAP varía entre un 3% y un 20% en personas mayores de 70 años, dentro de la isquemia crónica, la isquemia crítica representa el estadio más avanzado de esta condición, con una incidencia estimada de 30 casos por cada 100,000 personas diagnosticadas con EAP.

Las úlceras de origen isquémico suelen manifestarse en las etapas avanzadas de la isquemia crónica, ubicándose principalmente en zonas distales como los dedos del pie, en casos de isquemia crónica severa (isquemia crítica), una lesión puede desarrollarse debido a traumatismos, fricción, presión en zonas de apoyo, o infecciones locales, el término "úlceras isquémicas" se refiere a aquellas lesiones donde el suministro de sangre es insuficiente.

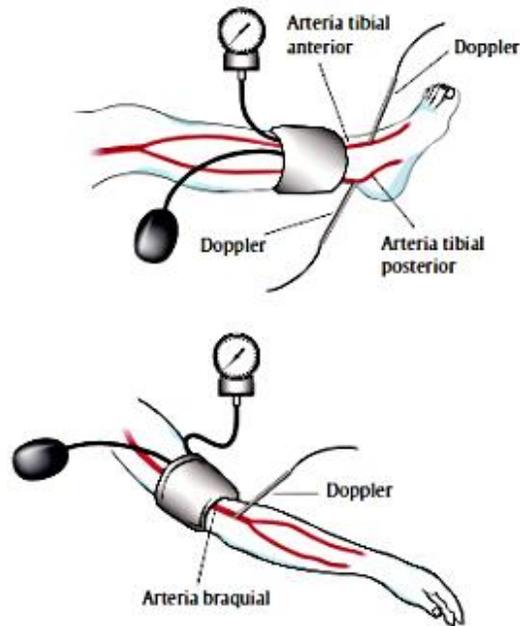
El concepto de isquemia crítica fue introducido en 1989 y revisado en 1992 por el European Consensus Document on Critical Limb Ischaemia, que describe esta condición como el estado terminal de la enfermedad arterial periférica, se caracteriza por la persistencia de dolor en reposo que requiere analgesia regular durante más de dos semanas y/o la presencia de una úlcera o lesión necrótica en la pierna o pie, con una presión sistólica en el tobillo inferior a 50 mm Hg, en personas con diabetes, se considera relevante una presión digital inferior a 30 mm Hg, los pacientes diagnosticados con isquemia crítica tienen un pronóstico similar al de algunas enfermedades malignas si no son aptos para revascularización o si esta ha fracasado.²⁹

El índice tobillo-brazo (ITB) es una herramienta no invasiva clave para diagnosticar y monitorear la Enfermedad Arterial de las Extremidades Inferiores (EA EI), además, actúa como un indicador importante de aterosclerosis generalizada y de riesgo cardiovascular (CV). Un ITB $\leq 0,90$ se relaciona con un incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de mortalidad por cualquier causa y por causas cardiovasculares, por otro lado, un ITB superior a 1,40 sugiere rigidez arterial (debido a la calcificación de la media arterial) y también está vinculado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Este fenómeno es más frecuente en personas mayores, especialmente si padecen diabetes o enfermedad renal crónica (ERC). El ITB permite ajustar al alza la estimación del riesgo en un tercio de las mujeres y un quinto de los hombres que inicialmente fueron clasificados como de "bajo riesgo" en las escalas de riesgo convencionales, es un método eficaz para evaluar el riesgo cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y aplicable a diferentes grupos étnicos.

A diferencia de la puntuación de calcio coronario y del grosor íntima-media carotídeo, el ITB es un procedimiento económico y rápido, aunque requiere una preparación adecuada para su correcta realización, además de evaluar el riesgo cardiovascular general, el ITB puede ayudar a identificar el riesgo de que un paciente experimente eventos en las extremidades inferiores, lo que podría requerir atención y orientación para prevenir lesiones en los pies. (Figura 21) ³⁰

Figura 21. Índice tobillo- brazo.



Fuente: Aboyans et al, 2018.

La enfermedad macrovascular en personas con diabetes mellitus (DM) se manifiesta como un proceso aterosclerótico extendido, afectando no solo las arterias de las extremidades inferiores, sino también las coronarias y carótidas, la distribución del daño arterial en la enfermedad arterial periférica (EAP) varía dependiendo de la presencia de DM, en los pacientes sin DM, la EAP tiende a afectar principalmente las arterias aortiliácas y fémoropoplíteas, mientras que en aquellos con DM, es más común que afecte las arterias tibiales e inframaleolares, es decir, principalmente las zonas infrageniculares y debajo del tobillo.

La DM es la principal causa de amputaciones no traumáticas en extremidades inferiores, en nuestra región, el 75% de estas amputaciones se realizan en pacientes con DM, de hecho, las amputaciones son entre 15 y 40 veces más frecuentes en personas con DM que en aquellas sin la enfermedad, aproximadamente el 85% de las amputaciones en pacientes con DM son precedidas por una úlcera en el pie, entre el 7% y el 20% de los pacientes con DM que desarrollan una úlcera en el pie acabarán requiriendo una amputación, ya sea parcial o total, de la extremidad.

Además, los pacientes con DM tienen el doble de probabilidad de necesitar una segunda amputación si ya han tenido una previa, en comparación con aquellos sin DM, las amputaciones mayores en personas con DM se asocian con un aumento significativo en la mortalidad, la mortalidad a corto plazo es de aproximadamente el 10%, pero aumenta al 30% al año, al 50% a los tres años, y al 70% a los cinco años, en cuanto a la prevalencia de EAP en pacientes con pie diabético (PD), los datos actuales indican que aproximadamente la mitad de estos pacientes tienen EAP, la presencia de EAP en un paciente con PD incrementa el riesgo de infección en las úlceras y dificulta su cicatrización.

Esto se debe, en parte, a la dificultad en el suministro de nutrientes y oxígeno al tejido, así como a la pobre penetración de los antibióticos en el tejido infectado, en cuanto a los costos asociados al cuidado de estos pacientes, es notable que la presencia de una úlcera infectada en un paciente con EAP cuadruplica los gastos en comparación con aquellos que tienen una úlcera en el pie sin EAP ni infección, este aumento de costos se debe principalmente a la hospitalización, el uso de antibióticos, las amputaciones y otros procedimientos quirúrgicos.

Finalmente, es relevante destacar que el tratamiento de la isquemia en el PD sigue siendo subóptimo, según los datos del estudio Eurodiale, este estudio, que incluyó a catorce centros hospitalarios, analizó las características de 1,229 pacientes con DM que tenían úlceras en los pies. Solo el 40% de los pacientes con isquemia grave recibieron una angiografía, y solo el 43% de los que presentaban isquemia crítica fueron sometidos a un procedimiento de revascularización.³⁰

7.6.3 Neuro-Osteoartropatía Activa de Charcot (NOAC)

En pacientes con diabetes mellitus que presentan un pie enrojecido, caliente e hinchado, es crucial considerar el diagnóstico de Neuro-Osteoartropatía Activa de Charcot (NOAC). De acuerdo con nuestras pautas para el manejo de Charcot, la NOAC es un proceso inflamatorio estéril en personas con neuropatía, que lleva a daños en huesos, articulaciones y tejidos blandos, si no se trata correctamente, puede provocar fracturas y luxaciones progresivas, resultando en deformidades en el pie.

El diagnóstico se basa en la observación de los signos clínicos mencionados, tras excluir otras causas y anomalías mediante estudios de imagen, si estas alteraciones no son visibles en una radiografía simple, se recomienda realizar una resonancia magnética (RM); en caso de no ser posible, se debe optar por una tomografía computarizada (TC) y/o un estudio con radionúclidos, si las imágenes avanzadas no están disponibles, se debe tratar al paciente como si tuviera una NOAC activa. Para favorecer la remisión de la enfermedad y prevenir deformidades progresivas, es esencial descargar e inmovilizar la extremidad afectada.

La primera opción es un yeso de contacto total hasta la rodilla que no sea removible; la segunda opción es una bota de descarga hasta la rodilla convertida en no removible, un dispositivo removible hasta la rodilla que se use de manera constante es una tercera opción, aunque probablemente menos efectiva, no se recomiendan dispositivos de descarga que cubran solo por debajo del tobillo, el uso de ayudas para la marcha, como muletas, puede ayudar a reducir la carga sobre la extremidad afectada.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto se sospeche el diagnóstico y continuarse hasta lograr la remisión clínica con la consolidación de las fracturas, mientras persistan signos clínicos de inflamación, debe mantenerse la descarga, lo cual puede prolongarse durante varios meses, este tratamiento a largo plazo implica riesgos de complicaciones (como úlceras) y efectos adversos (como atrofia muscular o sobrecarga en la extremidad contralateral), por lo que se requiere un seguimiento riguroso.

Actualmente, no existe un tratamiento médico que acorte la duración de la enfermedad o prevenga deformidades, por lo que no se recomiendan tales intervenciones, se debe suplementar con vitamina D y calcio conforme a las pautas locales para personas en riesgo de niveles insuficientes de vitamina D, la medición de la temperatura cutánea mediante termometría infrarroja en ambos pies, según un protocolo estandarizado, es una técnica sencilla y objetiva para monitorizar la enfermedad activa, en caso de enfermedad unilateral, se puede calcular la diferencia de temperatura entre ambos pies en cada visita.

Desafortunadamente, no existe un valor de corte absoluto para definir la remisión de la NOAC, por lo que se deben considerar la temperatura, el edema y los estudios de imagen para determinar si la NOAC activa ha remitido, el yeso hasta la rodilla se puede retirar cuando no haya signos clínicos de inflamación y haya consolidación radiográfica de las fracturas (si presentes) en la radiografía simple, el paciente debe contar con calzado hecho a medida y/u ortesis que se adapten adecuadamente a la forma del pie y el tobillo, para prevenir la reactivación de la NOAC y optimizar la distribución de la presión plantar, en caso de deformidad y/o inestabilidad articular, se deben considerar dispositivos personalizados por debajo de la rodilla para mayor protección. ²⁶

La neuroartropatía de Charcot tiene una causa multifactorial y se explican dos teorías principales para su desarrollo: la neurotraumática y la neurovascular, la teoría neurotraumática sugiere que la falta de percepción del dolor en pacientes diabéticos provoca que los traumatismos repetidos no sean detectados, lo que lleva a múltiples fracturas y al colapso de la estructura ósea del pie, por otro lado, la teoría neurovascular plantea que la destrucción ósea se debe a un estado de hipervascularidad provocado por una alteración del control nervioso simpático, lo que resulta en la pérdida del control vasomotor.

Esto causa una lixiviación de minerales óseos, lo que genera osteopenia u osteoporosis, haciendo que el tejido sea más susceptible a fracturas menores, el proceso inflamatorio es localizado y persistente, sin afectar de manera sistémica, y se caracteriza por un aumento del flujo sanguíneo y niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, esto desequilibra la actividad del sistema RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B), incrementando el número y la actividad de los osteoclastos, lo que a su vez aumenta la resorción ósea.

Moléculas como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que normalmente estabilizan la matriz extracelular capsuloligamentaria, se liberan en menor cantidad en el contexto del pie diabético, favoreciendo la inestabilidad biomecánica y la formación de zonas de presión, además, la cicatrización se ve afectada debido a la disminución de la actividad de los macrófagos y la angiogénesis, lo que aumenta el riesgo de infección debido a una respuesta inmune debilitada. El diagnóstico de la neuroartropatía de Charcot es principalmente clínico.

Los signos incluyen inflamación (flogosis) y edema, es crucial investigar cambios neuropáticos durante la anamnesis y objetivar diferencias de temperatura mayores de 2 °C en comparación con la extremidad contralateral, en fases avanzadas, los signos inflamatorios disminuyen, y predominan las prominencias óseas y deformidades del pie, especialmente en el retropié, con características como dedos en garra y piel seca (xerótica) debido a la pérdida de hidratación.

Las pruebas de laboratorio, como la fosfatasa alcalina específica del hueso y los niveles de telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo 1, son útiles para medir la resorción ósea en fases agudas y disminuyen con la cronicidad, los reactantes de fase aguda, como las eritrosedimentaciones menores de 70 mm/h, sugieren un proceso más neuroartropático que infeccioso, las radiografías en carga (anteroposterior y lateral) junto con vistas oblicuas permiten observar deformidades y clasificar la enfermedad según la clasificación de Eichenholtz, es importante evaluar las deformidades en el plano sagital, considerando las inclinaciones a nivel de la articulación de Chopart y la elevación ("pitch") del ángulo calcáneo y el quinto metatarsiano.²⁴

7.7. CAPITULO VII: FORMAS INFECCIOSAS EN EL PIE DIABÉTICO

Los microorganismos responsables de la infección en el Pie Diabético varían según el tipo de infección y las circunstancias específicas del paciente, como tratamientos previos con antibióticos, procedimientos médicos o internaciones anteriores, las infecciones superficiales, como la erisipela y la celulitis, son comúnmente causadas por bacterias grampositivas, especialmente estreptococos beta hemolíticos de los grupos A, B, C y G, y *Staphylococcus aureus*, las infecciones de úlceras suelen ser polimicrobianas, involucrando una mezcla de bacterias grampositivas, gramnegativas, facultativas, anaerobias y *Candida spp*.

La complejidad de la flora microbiana aumenta con factores como la hospitalización, la duración de la úlcera, la gravedad de la lesión y los antecedentes de tratamiento antimicrobiano, en ocasiones, los cultivos pueden resultar negativos debido a la recolección de muestras durante el tratamiento con antibióticos, muestras no representativas, o limitaciones en la metodología microbiológica utilizada, en infecciones recientes, los cultivos tienden a ser monomicrobianos, siendo *Staphylococcus aureus* la bacteria más común, seguida por especies de *Streptococcus*.

En infecciones prolongadas, aunque *S. aureus* y los estreptococos siguen siendo relevantes, su frecuencia disminuye, mientras que aumenta la presencia de estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos (especialmente *Pseudomonas aeruginosa*) y anaerobios, en la India, estudios recientes muestran que las enterobacterias y *P. aeruginosa* igualan o superan la frecuencia de *S. aureus*.

En infecciones de úlceras moderadas o graves, sin tratamiento antibiótico previo y utilizando tecnología microbiológica avanzada, se han detectado anaerobios en casi la mitad de las muestras, con una media de 2.7 microorganismos por cultivo, entre los aerobios y facultativos más comunes se encuentran *S. aureus* (incluyendo cepas meticilina-resistentes), estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., enterobacterias, *Corynebacterium* spp. y *P. aeruginosa*. Los anaerobios más frecuentemente aislados fueron cocos grampositivos, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., y especies del grupo *Bacteroides fragilis*.

Un estudio que utilizó técnicas moleculares en úlceras crónicas infectadas identificó a *S. aureus* como la bacteria más común, seguida por *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter* spp., y *Haemophilus* spp, entre los anaerobios, los más frecuentes fueron *Anaerococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fingoldia magna*, *Peptoniphilus* spp., *Clostridium* spp., y *Veillonella* spp, en infecciones complicadas, un estudio reciente en España mostró resultados similares.¹¹

7.7.1. Celulitis superficial

Se trata de una infección que afecta la dermis y el tejido celular subcutáneo, los microorganismos más comúnmente involucrados son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, también pueden estar implicados otros patógenos menos comunes, como *Streptococcus agalactiae* y bacilos gramnegativos en recién nacidos, así como enterobacterias en personas inmunodeprimidas, factores predisponentes incluyen traumatismos, heridas, picaduras de insectos e infecciones cutáneas preexistentes, como impétigo y ectima.

Tabla 2. Etiologías de las infecciones del pie diabético.

Infección	Microorganismos
Celulitis Erisipela	Staphylococcus aureus, Estreptococos beta hemolíticos (A, B, C y G)
Úlcera no tratada con antibióticos	Staphylococcus aureus, Estreptococos beta hemolíticos (A, B, C y G)
Úlcera tratada con antibióticos o de larga evolución (generalmente polimicrobianas)	Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, Streptococcus spp, Enterococcus spp, Enterobacterias Pseudomonas aeruginosa, Otros bacilos gramnegativos no fermentadores, Corynebacterium spp, Candida spp.
Fascitis necrosante o mionecrosis (generalmente polimicrobianas)	Cocos grampositivos aerobios, Enterobacterias Bacilos gramnegativos no fermentadores anaerobios

Fuente: Elaboración propia, 2024.

La lesión típica se manifiesta como una placa con bordes mal definidos, no sobre-elevados, edematosa, caliente, eritematosa y dolorosa, que puede acompañarse de linfangitis, adenopatías y síntomas sistémicos, es más frecuente en las extremidades inferiores, las complicaciones pueden incluir la formación de abscesos subcutáneos o la afectación de estructuras más profundas por contigüidad, como fascitis necrotizante, artritis, osteomielitis y, en casos raros, bacteriemia y endocarditis.

El diagnóstico es clínico, aunque en situaciones específicas donde haya dudas diagnósticas, como mala evolución con tratamiento empírico o en pacientes inmunocomprometidos, se podría considerar un estudio microbiológico mediante cultivo de aspirado (con un rendimiento del 10%) o biopsia de la lesión (con un rendimiento del 20%), la ecografía puede ser útil para diferenciar entre otras condiciones, como abscesos o fascitis necrotizante, en caso de incertidumbre diagnóstica.

El tratamiento consiste en la administración de antibióticos sistémicos que cubran *S. aureus* y *S. pyogenes*, los cuales pueden ser administrados por vía oral de manera ambulatoria con un control cercano, a menos que haya una afectación general del estado del paciente o en el caso de lactantes o pacientes inmunodeprimidos, en los que la administración deberá ser por vía parenteral, se sugiere el uso de una cefalosporina de primera generación.

7.7.2 Absceso subcutáneo

Un absceso subcutáneo es una acumulación de pus rodeada por una pared compuesta de leucocitos, bacterias y tejido necrótico, localizada en la dermis o en el tejido celular subcutáneo, se forma como consecuencia de la extensión de una infección cutánea, como complicación, tras un traumatismo, o debido a la diseminación hematógena, los principales causantes son *Staphylococcus aureus* (incluyendo SAMR-AC) y, en menor medida, *Streptococcus pyogenes* si la lesión está cerca de mucosas, como en áreas peribucales o perianales, se debe considerar la microbiota de esas zonas, incluyendo bacilos gramnegativos y anaerobios.

Clínicamente, se presentan como un nódulo eritematoso y doloroso, inicialmente firme, que se vuelve fluctuante con el tiempo. Generalmente, no hay síntomas sistémicos a menos que la infección se extienda a tejidos más profundos o cause bacteriemia, pacientes con síndrome de hiper-IgE o enfermedad granulomatosa crónica son más propensos a desarrollar abscesos recurrentes, el diagnóstico se basa en la evaluación clínica y el cultivo del material purulento drenado, la ecografía puede ser útil para diferenciarlo de la celulitis.

El tratamiento principal es el drenaje, que suele ser suficiente para la curación en pacientes sin enfermedades subyacentes, el uso de antibióticos sistémicos puede ser considerado en inmunodeprimidos, lactantes, pacientes con mal estado general o con lesiones múltiples, en estos casos, se recomienda el uso de cefalosporinas de primera generación, dependiendo de la localización, podría ser necesario añadir cobertura para anaerobios, utilizando amoxicilina-ácido clavulánico o clindamicina, y ajustar el tratamiento antibiótico basado en los resultados del cultivo, si hay factores predisponentes, como los mencionados anteriormente, se debe considerar la posibilidad de una infección por SAMR-AC y tratarla con clindamicina o TMP-SMX.²⁴

7.7.3. Fascitis necrotizante.

- **Tipo I:** La gangrena polimicrobiana es una infección grave que involucra múltiples tipos de bacterias, tanto aerobias como anaerobias, las bacterias aerobias presentes en esta infección incluyen bacilos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, y *Proteus spp.*, junto con patógenos como *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, y *Staphylococcus aureus*, que son conocidos por su capacidad para causar infecciones graves en tejidos humanos, por otro lado, las bacterias anaerobias, como *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, y *Clostridium spp.*, desempeñan un papel crucial en la progresión de la gangrena al producir toxinas y enzimas que destruyen el tejido.

- **Tipo II:** Es una infección monomicrobiana en la que el agente aislado es *Streptococcus pyogenes*, está vinculada con cirugías, heridas penetrantes, quemaduras o varicela, se distingue por la necrosis de rápida expansión y una toxicidad sistémica grave, siendo el tipo más común en niños, las extremidades son el sitio más comúnmente afectado por fascitis necrotizante, y en niños no es raro que también se vea afectado el tronco.

Clínicamente, se manifiesta con un dolor intenso que es desproporcionado en comparación con los hallazgos físicos iniciales, a medida que la infección avanza, aparecen eritema, edema y calor en la zona afectada, con una piel que se vuelve brillante, tensa y extremadamente dolorosa, la enfermedad progresa rápidamente (en 24 a 48 horas), y la piel cambia de color de rojo a púrpura y finalmente a un tono azul grisáceo, pudiendo formar ampollas hemorrágicas, no es inusual que se desarrolle un síndrome compartimental.

Los síntomas sistémicos incluyen fiebre alta, deterioro general, taquicardia y shock tóxico, el diagnóstico definitivo se obtiene mediante una exploración quirúrgica, que también permite recolectar muestras para cultivo, la sospecha inicial se basa en la clínica, y se deben realizar análisis de sangre, hemocultivos y estudios de imagen (ecografía, tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RMN]), siendo la TC la preferida para la evaluación inicial, ya que puede detectar la presencia de gas en los tejidos.

En las etapas iniciales, el diagnóstico diferencial incluye la celulitis, pero un dolor desproporcionado o la presencia de anestesia deben levantar sospechas de fascitis necrotizante, el tratamiento debe iniciarse de inmediato, siendo fundamental un desbridamiento quirúrgico amplio, también se debe comenzar inmediatamente con antibióticos intravenosos de amplio espectro, combinando un betalactámico con clindamicina (debido a su capacidad para inhibir la síntesis de toxinas) mientras se esperan los resultados de los cultivos obtenidos durante la cirugía, también podría considerarse el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como tratamiento complementario.²⁴

7.7.4. Infección necrotizante de tejidos blandos

Las infecciones necrosantes de los tejidos blandos se distinguen por su rápida progresión y alta mortalidad, caracterizándose por la friabilidad y necrosis tisular que afecta las fascias subcutáneas (tanto superficiales como profundas) a una velocidad de 2-3 cm por hora, estas infecciones avanzan sin la presencia de material purulento y tienen graves consecuencias sistémicas, la rápida evolución de la enfermedad se debe, en parte, al sinergismo entre infecciones polimicrobianas o fúngicas, las áreas más comúnmente afectadas son las extremidades, el periné, el escroto, la pared abdominal y la región de la cabeza y el cuello.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con infecciones necrosantes de tejidos blandos desarrollan shock séptico, insuficiencia respiratoria, o ambas condiciones, siendo esta la tercera causa más frecuente de shock séptico, después de la neumonía y las infecciones intraabdominales, la diabetes mellitus es la comorbilidad más común, presente en el 40-60% de los casos, un diagnóstico rápido de estas infecciones puede reducir el riesgo de procedimientos quirúrgicos prolongados, reintervenciones, amputaciones y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lo cual tiene un impacto significativo en la mortalidad.

El conocimiento de la fisiopatología es indispensable para comprender el curso clínico y la importancia de un diagnóstico inmediato junto a un tratamiento agresivo de la enfermedad, el sistema inmunitario innato proporciona defensa frente a la invasión patógena por medio de barreras físicas, como las mucosas, el microbioma, péptidos antimicrobianos y la piel, la inoculación microbiana está relacionada con el traumatismo de la piel, por diseminación directa de vísceras perforadas o a través de la vía genitourinaria, el crecimiento y producción de toxinas o enzimas bacterianas generan una extensión a través de los planos fasciales subcutáneos.

De manera simultánea, la microtrombosis e isquemia conducen a la formación de ampollas, ulceración y necrosis de la piel, finalmente se produce una respuesta inflamatoria sistémica que conlleva a insuficiencia multiorgánica, los factores de virulencia bacteriana permiten la propagación tisular, en el caso de *Streptococcus* del grupo A actúan como superantígenos causando la producción de citocinas que conllevan a síndrome de choque tóxico y choque séptico, con mortalidad del 38 y 45%, respectivamente; además, se asocian con 500,000 muertes en todo el mundo por año.

La infección por *S. pyogenes* ingresa a través de lesiones cutáneas superficiales, como vesículas, picaduras de insectos, inyecciones, incisiones quirúrgicas o episiotomías, sin embargo, la mitad de los pacientes con infecciones necrosantes de tejidos blandos por *S. pyogenes* no tiene una puerta de entrada evidente, la siembra bacteriana en los tejidos profundos se produce gracias a una bacteriemia transitoria de la nasofaringe (faringoamigdalitis).

Existe una clasificación general de cuatro tipos basada en los agentes etiológicos: la infección polimicrobiana o tipo I (que representa el 70-80% de los casos) es causada por diferentes *Streptococcus* no pertenecientes al grupo A, *Enterobacteriaceae*, aerobios, anaerobios y *Peptostreptococcus* spp. la infección monomicrobiana o tipo II es provocada por *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a metilina (SAMR).

También se reconocen otros dos tipos: la tipo III, asociada con la exposición al agua de mar y causada por *Vibrio vulnificus* o *Aeromonas hydrophila*, que penetran a través de heridas abiertas (aunque también se han reportado casos de infección por *Vibrio vulnificus* en personas sin contacto con agua marina); y la tipo IV o fúngica, ocasionada por agentes como *Candida* y mucorales, siendo esta última la que presenta la mayor tasa de mortalidad.

7.7.5 Osteomielitis en pie diabético

El pie diabético es una complicación común de la diabetes mellitus (DM) y se asocia a la presencia de úlceras en el pie diabético (UPD), la consecuencia más grave de estas úlceras es la amputación, que suele ser provocada por infecciones y problemas de circulación, siendo la osteomielitis (OM) la principal causa subyacente, el tratamiento óptimo para la OM en el pie diabético sigue siendo un tema de debate en el ámbito médico.

El enfoque estándar consiste en la resección del hueso infectado, que se considera crucial para detener la infección crónica, sin embargo, investigaciones recientes sugieren que, en algunos pacientes, la infección puede controlarse eficazmente con tratamiento antibiótico (ATB) sin necesidad de resección ósea o con una resección mínima, se están realizando esfuerzos para desarrollar estrategias de tratamiento que sustituyan las amputaciones proximales del pie.

Por resecciones distales que preserven una biomecánica más favorable para el paciente, esta estrategia conservadora implica realizar resecciones mínimas del hueso infectado sin amputación, con el objetivo de conservar la función del pie y evitar cambios biomecánicos que podrían llevar a úlceras recurrentes debido a la redistribución de la presión en el pie, el tratamiento de la OM está influenciado principalmente por la presencia y extensión de la infección en los tejidos blandos, necrosis, enfermedad vascular, y la localización de la úlcera, un nivel biológico viable se define como el nivel funcional más distal que permite una probabilidad razonable de curación.

En el caso de UPD distales complicadas con OM sin isquemia o infecciones necrotizantes de tejidos blandos, el tratamiento con ATB solo ofrece resultados similares al tratamiento quirúrgico en cuanto a tasas y tiempos de curación o complicaciones a corto plazo, sin embargo, estudios muestran que combinar ATB con desbridamiento y resección ósea limitada mejora los resultados en comparación con el tratamiento con ATB solo, reduciendo la probabilidad de amputación infracondílea y acortando la estancia hospitalaria.

La cirugía conservadora en pacientes con OM crónica del antepié es una opción segura y eficaz que aumenta las posibilidades de curación y disminuye el riesgo de pérdida de extremidad en comparación con amputaciones radicales, las amputaciones no solo afectan la calidad de vida y el bienestar psicológico, sino que también influyen en el pronóstico de vida, se estima que la tasa de mortalidad tras una amputación mayor es del 20% al 50% en los siguientes 3 años y del 70% a los 5 años.

El tiempo de tratamiento con ATB necesario para lograr la remisión de la infección es debatido, se sugiere que una reducción en la duración del tratamiento puede ser beneficiosa para limitar la resistencia bacteriana, reducir costos y evitar efectos secundarios gastrointestinales o renales, en 2012, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomendó un tratamiento de 2 a 5 días con ATB cuando no queda tejido óseo infectado residual, y un tratamiento prolongado de al menos 4 semanas si persiste hueso infectado o necrótico, las nuevas directrices de la International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) apoyan el uso de ATB por pocos días en casos de resección de hueso infectado y hasta 6 semanas para otros casos.

Es esencial la epitelización completa y sostenida de la UPD para prevenir nuevas infecciones en el pie, ya que esto puede indicar la ausencia de una OM activa, la remisión de la osteomielitis (OM) se considera alcanzada cuando no se presentan signos locales o sistémicos de infección, la úlcera que causó la OM está completamente epitelizada y no ha habido recurrencia de la infección ni necesidad de cirugía en el área afectada o en zonas circundantes durante un seguimiento de 1 año, demás, se debe observar una estabilidad o mejora en las alteraciones radiológicas al cabo de un año de tratamiento.

El fracaso del tratamiento se define como cualquier resultado que no cumpla con estos criterios, los estudios, que varían en sus métodos, informan tasas de remisión de entre el 63,5% y el 82,3% al año, se ha documentado una serie de pacientes diabéticos atendidos en la unidad de pie con úlceras en el pie diabético (UPD) y OM, quienes recibieron terapia con antibióticos y resecciones distales del pie con el fin de evitar amputaciones transmetatarsianas o proximales.

Terapia con antibióticos (ATB) Es crucial seleccionar una terapia antibiótica adecuada que ofrezca buena biodisponibilidad y duración, ajustada a las características del paciente y la infección, aunque el tratamiento inicial suele ser empírico, orientado a los patógenos más probables, los estudios que ajustan el tratamiento según los cultivos óseos y utilizan la disminución de biomarcadores inflamatorios como indicativo de buena respuesta, muestran las mayores tasas de remisión permanente, la biopsia ósea, ya sea quirúrgica o percutánea, se recomienda como el método óptimo para obtener hueso no contaminado para cultivo, las dificultades en la obtención o procesamiento de estas muestras pueden limitar la capacidad de un tratamiento dirigido.

En nuestra experiencia, las muestras se obtuvieron de la resección del tejido de la úlcera o hueso en cuatro pacientes, y mediante hisopado profundo de la úlcera en dos de ellos, el tratamiento antibiótico incluyó el uso de β -lactámicos de amplio espectro, TM/Sx, ciprofloxacina, oxazolidinonas y lincosamidas, la infección extendida a tejidos blandos con descontrol glucémico llevó al ingreso hospitalario, tratamiento intravenoso inicial y cirugía conservadora, continuando con tratamiento oral por hasta un máximo de 8 semanas, logrando una remisión a largo plazo,

No se han observado diferencias significativas en la efectividad entre la administración oral o parenteral de antibióticos cuando se puede determinar la sensibilidad del patógeno, frecuentemente, los fármacos que alcanzan buenas concentraciones en el hueso, como las fluoroquinolonas, TM/Sx y oxazolidinonas, también tienen buena biodisponibilidad oral (superior al 90%), las combinaciones de fluoroquinolonas y β -lactámicos son efectivas contra los patógenos habituales (estafilococos y Gram negativos), sin embargo, el aumento global de bacterias multirresistentes puede complicar la selección del tratamiento empírico.

La duración del tratamiento antibiótico en nuestros pacientes tuvo una mediana de 7 ± 2 semanas, el tratamiento antibiótico prolongado es común en la osteomielitis, aunque investigaciones recientes sugieren que regímenes más cortos también pueden ser efectivos, en estudio de Tone y colaboradores comparó 6 semanas de tratamiento con 12 semanas, sin encontrar diferencias en la remisión, pero con menos efectos secundarios en el régimen corto, la evidencia proviene de estudios con gran variabilidad metodológica, por lo que no hay recomendaciones universalmente aceptadas.

Desde 2012, la IDSA sugiere tratamientos breves cuando se reseca el hueso infectado, o prolongados si persiste el hueso infectado, mientras que la IWGDF recomienda no extender el tratamiento más allá de seis semanas, en el caso del paciente presentado, se observó infección persistente en el segundo y tercer metatarsiano tras la amputación de las falanges del cuarto dedo, Molines-Barroso y colaboradores encontraron que más del 40% de los pacientes presentan infección en el margen de resección, incluso después de resecar el hueso, las lesiones en el primer metatarso tienen un alto riesgo de complicaciones, en nuestro caso, la respuesta al tratamiento antibiótico intravenoso inicial permitió continuar con β -lactámicos y linezolid durante cinco semanas, sin necesidad de cirugía adicional.²⁴

7.8. CAPITULO VIII: MOSCA LUCILIA SERICATA

Es una mosca que forma parte de la familia Calliphoridae, y es un díptero, en la actualidad es muy conocida como mosca verde, esta mosca se encuentra en todo el globo terráqueo, es una especie copronecrofaga que su mayor realce es en el grupo de los califoridos esto a que juega un papel importante en el descomposición de cuerpos cadavéricos vertebrados y se encuentra en excrementos mamíferos, a en el entorno médico y veterinario está relacionada con la trasmision mecánica de los patógenos como protozoos, bacterias y virus por ser reconocido como ectoparasitario en países de Europa, Australia y Norteamérica se menciona en la literatura como causante principal de la miasis cutánea tanto en ovejas, cabras, y ocasionalmente en humanos.³

L. Sericata es considerada una mosca ubicua que corresponde al grupo de insectos necrófagos quienes son dependientes de la carne que está en proceso de putrefacción para realizar su ciclo de vida, y juega un papel importante en las patologías que presentan las ovejas y otros tipos de miasis, la terapia larval y en las investigaciones de muerte, las úlceras crónicas son actualmente un problema de alta incidencia que afecta a personas de todos los niveles asistenciales y clases sociales.

Por ello, es crucial que los profesionales de la salud incrementen su compromiso y promuevan los avances y conocimientos en esta área, en este contexto, existen factores que influyen en el pronóstico de curación, como las infecciones y la presencia de tejido necrótico, el gel de larvas de *Lucilia Sericata* se presenta como una opción para el tratamiento de heridas con baja carga necrótica, ofreciendo una alta probabilidad de cicatrización.

Se ha demostrado que las larvas de *Lucilia Sericata* son eficaces en el tratamiento de heridas crónicas de difícil cicatrización, desempeñando tres funciones principales: desbridamiento, actividad antimicrobiana y estimulación del tejido de granulación, disponer de huevos y larvas de *Lucilia Sericata* en óptimas condiciones de supervivencia y calidad es crucial para mejorar su rendimiento y eficacia en el proceso de cicatrización, por ello, se busca determinar una dieta equilibrada que favorezca la calidad en la reproducción de estas larvas.

Lucilia Sericata (perteneciente a la clase Insecta, orden Diptera, y familia Calliphoridae) es un insecto de tamaño medio con un abdomen de color verde metálico, su tórax presenta tres suturas notorias en la superficie dorsal, un metasterno generalmente cubierto de vellos, un espiráculo protorácico de color marrón, y en las hembras, los ojos están separados (dicópticos), mientras que en los machos están juntos (holópticos), este insecto es conocido por su comportamiento necrófago y es una de las especies más comunes en la fauna asociada a cadáveres, es de distribución cosmopolita y tiene un alto grado de sinantropía, lo que significa que vive en estrecha relación con los asentamientos humanos.

Las larvas de *L. Sericata* tienen una forma característica, siendo más estrechas en la parte anterior (cabeza) y aplanadas en la parte posterior, su cuerpo está compuesto por 12 segmentos sin una clara distinción entre la cabeza y los segmentos del cuerpo, y poseen un complejo esqueleto cefalofaríngeo (aparato bucal) con ganchos externos que les permiten moverse sobre superficies, cada segmento del cuerpo presenta anillos de espinas que evitan que las larvas retrocedan, las larvas respiran a través de espiráculos situados en las extremidades anterior y posterior de su cuerpo, y los espiráculos posteriores son visibles a simple vista en las larvas maduras.

La cabeza contiene órganos sensoriales primitivos que solo les permiten distinguir entre luz y oscuridad, siendo fotofóbicas y ocultándose siempre de la luz, para alimentarse, las larvas se adhieren y se introducen en el sustrato alimenticio mientras respiran por los espiráculos anteriores, producen continuamente enzimas digestivas a través de dos glándulas labiales (glándulas salivares), que son secretadas sobre el alimento para su digestión externa, posteriormente, una potente bomba faríngea succiona el alimento, esta estrategia alimentaria permite que las larvas ingieran en cinco minutos una cantidad de alimento equivalente a la mitad de su peso corporal, y la energía acumulada es crucial para completar el proceso de metamorfosis.³¹

7.8.1. Ciclo de vida y biológica de L. Sericata

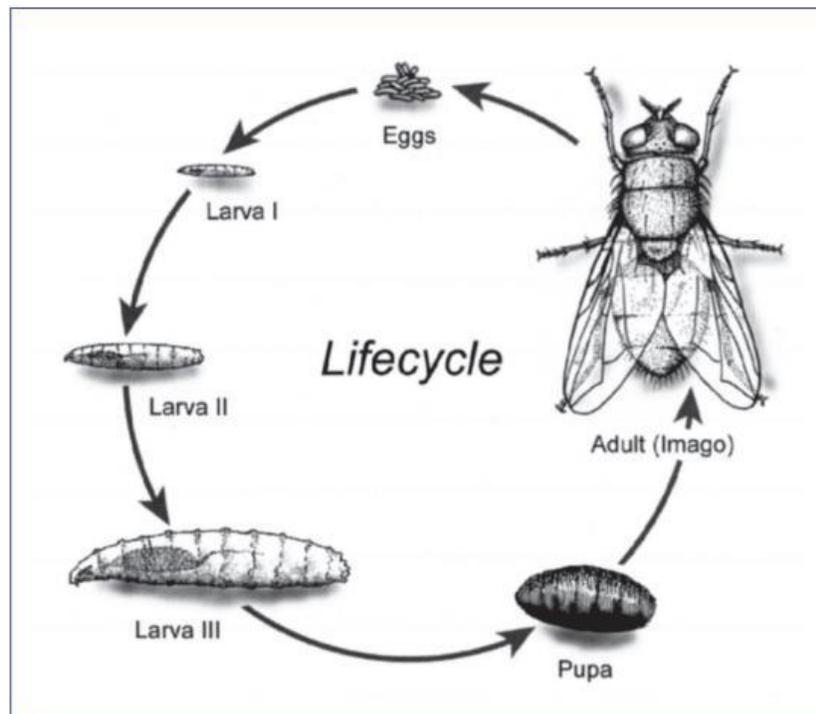
La mosca *Lucilia Sericata* es un insecto holometábolo, en condiciones de laboratorio la vida de esta mosca es de 28.7 para las hembras y 33.5 para los machos correspondientemente, se estima que la hembra da un promedio de 200 huevos por cada criadera y puede producir hasta ocho a diez criaderas en toda su vida, los ya adultos consumen plantas que contengan flor, pero se ha observado que la hembra requiere un aporte rico en proteínas para que se dé un óptimo desarrollo ovárico, esta mosca forma parte de la especie heliofilia, con cierta predilección a climas cálidos y con desprecio a las temperaturas bajas, es eusinantrópica y exófila, el mismo se encuentra con mayor preferencia al hábitat urbano, con preferencia en meses de fríos se encuentra con mayor auge en habitas rurales ³

Para la utilización de larvas en pie diabéticos, previamente se preparan las especies larvales en un laboratorio utilizando una técnica estéril y con la ayuda de una campana de flujo laminar, todos los huevos la mosca *L. Sericata* pasan por un proceso de desinfección mediante una técnica denominada; técnica de Figueroa, en esta consiste en el uso de hipoclorito de sodio al cinco por ciento, suero salino y formalina al diez por ciento, los huevos se enjuagan por 8 minutos después se colocan en un recipiente denominado caja de Petri, estas cajas se esterilizan previamente con agar sangre, frecuentemente se tiene que realizar cultivos para garantizar que no se esté produciendo un crecimiento de bacterias en cada lote se realiza este procedimiento, las cajas permanecieron en una temperatura de 30 grados.

Colocados en una incubadora a dicha temperatura, esto se realiza hasta la eclosión de los huevos que previamente se colocaron y se dejaron en maduración de 14 horas, antes de que se clasifique la larva en su estadio 1, 2, y 3 de acuerdo al entorno de la maduración de la especie, esta es la forma de todo el proceso que conlleva de forma sistemática el criar y poder reproducir las larvas de la mosca que se encuentran en un estado estéril.

Con relación al ciclo biológico de *L. Sericata* se realizó cuatro etapas, estas etapas dio un total de doscientos ochenta y ocho horas, comienza la primera etapa desde los huevos, deben transcurrir veinte cuatro horas para llegar a la larva I con medidas de 1 a 2 milímetros después deben transcurrir sesenta horas para que se de la llegada de la larva II con medidas de 6 a 6.5 milímetros, al pasar otras sesenta horas finaliza la última etapa de la larva la cual sería larva III con medidas de 8 a 10 milímetros, dando un total de 144 horas para ya ser utilizadas las larvas en heridas, después de haber pasado la cuarta etapa, esta se convierte en pupa hasta convertirse a imago para que se de este suceso deben transcurrir otras 144 horas.²

Figura 22. Ciclo de la mosca *L. Sericata*.



Fuente: Hernandez et al, 2023.

En su entorno natural, la hembra adulta pone entre dos mil y tres mil huevos, cada uno de unos 2 mm de longitud, a lo largo de varias semanas, aunque solo una pequeña parte de los embriones llega a la etapa adulta, la hembra alcanza su máxima fertilidad entre las 2 y 4 semanas de vida, y antes de poner huevos, se habrá apareado con varios machos, no obstante, la puesta de huevos se retrasa hasta que otras hembras están en la misma fase del ciclo reproductivo, ya que una mayor cantidad de larvas aumenta las probabilidades de supervivencia de supervivencia.

El desarrollo de los embriones requiere de un ambiente húmedo para prevenir la desecación, por lo que a menudo se les encuentra anidados en cadáveres animales en descomposición o en heridas necróticas y húmedas, los huevos eclosionan entre 18 y 24 horas liberando las larvas en el primer estadio, las cuales miden entre 1 y 2 mm y comienzan a alimentarse inmediatamente mediante la secreción extracorpórea de gran cantidad de enzimas proteolíticas.

Continúan alimentándose durante 4 o 5 días en los que realizan dos mudas (segundo y tercer estadio) hasta alcanzar un tamaño de 8 a 10 mm, a partir de ese momento, dejan de alimentarse y abandonan la herida o el cadáver para buscar un lugar seco en el suelo, donde se transforman en pupas; las larvas maduras y el inicio de la pupación se presenta una semana después, la pupa se transforma en moscas adultas en 3 a 4 semanas (Figura 23).

Al finalizar la metamorfosis, la mosca adulta emerge de la pupa, con los machos apareciendo primero y las hembras después, sin embargo, en cualquier población de pupas, siempre se mantiene una proporción de machos y hembras índice de uno y uno lo cual comienza entonces un periodo de intensa actividad reproductiva, al final del cual, tras unas seis semanas se da lo que sería el proceso de metamorfosis de la larva de la mosca *Lucilia Sericata* ³¹

Figura 23. Ovoposición de la hembra y las posturas en el sustrato.



Fuente: Moreno et al, 2018.

Figura 24. Estadíos de *L. Sericata*, larva I, II, III y pupa respectivamente.



Fuente: Moreno et al, 2018.

Figura 25. Estadío de pupa, horas antes de emerger el adulto.



Fuente: Moreno et al, 2018.

7.8.2. Determinación de la especie de *L. Sericata*

Para identificar a *Lucilia Sericata*, es esencial familiarizarse con sus características dicotómicas distintivas, ya que estas permiten su diferenciación de otras especies similares, esta mosca se distingue por su aspecto robusto y su tonalidad verde brillante, que adquiere un notable resplandor metálico bajo la luz, lo que facilita su reconocimiento a simple vista. En la figura 26, se puede apreciar cómo su cuerpo, de tamaño mediano, refleja este brillo metálico característico. Una de las características clave de *Lucilia sericata* es la disposición de sus setas, las cuales son pelos o cerdas sensoriales que cubren diferentes partes de su cuerpo.

En particular, esta especie presenta tres setas postsuturales y tres presuturales, localizadas en el tórax, lo cual es un rasgo distintivo en su identificación, estas setas son fundamentales para los entomólogos a la hora de clasificar la especie y diferenciarla de otras moscas de la misma familia, además, las alas de *Lucilia Sericata* poseen una forma curva distintiva con una angulación notable en la vena media, un rasgo que ayuda a identificar a la especie, las alas, en su conjunto, tienen un tono ahumado que las diferencia de las alas transparentes de otras moscas, a nivel de la mesopleura, una región del tórax, se encuentran estructuras adicionales como las caliptras, que son pequeñas membranas situadas en la base posterior de las alas, y la álula, una extensión del ala que juega un papel en la estabilidad durante el vuelo.

Estos rasgos morfológicos, combinados con el conocimiento de su comportamiento y hábitat, son cruciales para la identificación precisa de *Lucilia sericata* en estudios entomológicos, así como en aplicaciones prácticas como la larvaterapia y el control de plagas, la correcta identificación de esta especie es esencial para asegurar la efectividad en su uso terapéutico y para evitar confusiones con otras especies menos deseables.²

Figura 26. Mosca *L. Sericata*.



Fuente: Zapata et al, 2024.

7.8.3. Identificar macho y hembra de *L. Sericata*

En las moscas, el dimorfismo sexual es evidente en la estructura de los ojos, lo que permite diferenciar a los machos de las hembras, las moscas de sexo masculino son holópticas, lo que significa que sus ojos compuestos son extremadamente grandes y se encuentran en contacto en un punto específico en la parte superior de la cabeza, este rasgo es particularmente útil para los machos, ya que los ojos más grandes les proporcionan un campo de visión más amplio, lo cual es beneficioso durante la competencia por las hembras y en la búsqueda de alimentos.

Por otro lado, las hembras son subholópticas, una característica que se refiere a su frente más estrecha, con ojos que están separados por una pequeña distancia en la parte superior de la cabeza, esta estructura facial no solo distingue visualmente a las hembras de los machos, sino que también podría estar relacionada con diferencias en comportamiento o funciones biológicas, como la oviposición (puesta de huevos). Además de estas diferencias en los ojos, las hembras también presentan una mayor vellosoidad en ciertas áreas del cuerpo, que podría estar asociada con la percepción sensorial o protección durante la reproducción.

Este dimorfismo sexual en las moscas no solo es un rasgo anatómico distintivo, sino que también influye en sus comportamientos reproductivos y en la dinámica de interacción con su entorno, los machos, con sus ojos holópticos, están mejor equipados para detectar movimientos rápidos y cambios en el entorno, lo que les da una ventaja en la competencia por aparearse, mientras que las hembras, con su configuración subholóptica, pueden estar mejor adaptadas para actividades relacionadas con la puesta de huevos y el cuidado de la próxima generación. (Figura 27 y 28) ²

Figura 27. Mosca *L. Sericata* hembra.

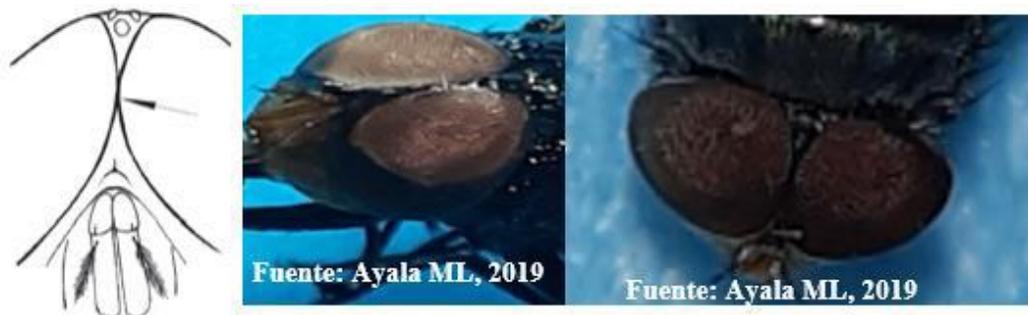
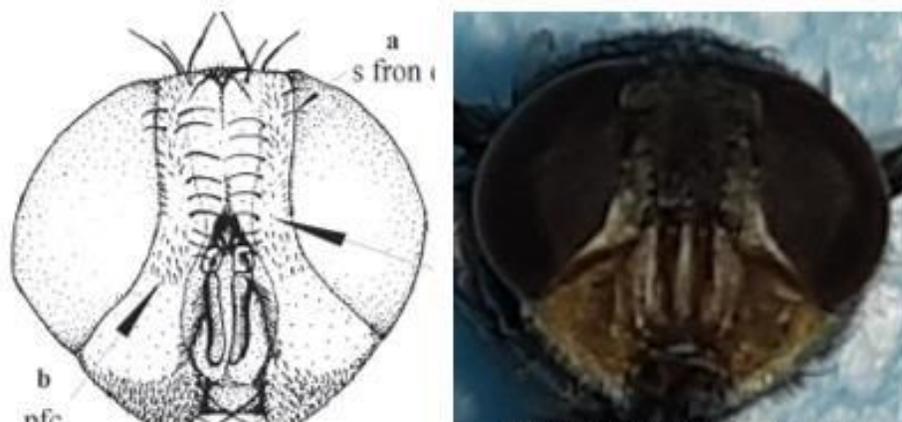


Figura 28. Mosca *L. Sericata* macho.



Fuente: Amet et al, 2024.

- **Método de captura de la mosca L. Sericata:** Para la recolección de las moscas se utilizan trampas, se usa un recipiente de 15 cm de diámetro y 20 cm de altura, de color negro, en la periferia de la base se realizan 12 orificios de 13 mm de diámetro ubicados en círculos (por el cual ingresan las moscas), en el fondo del recipiente se deposita un frasco de plástico para el cebo. Sobre este va un cono, que tiene un diámetro de base de 15 cm y una abertura superior de 3,5 cm de diámetro. Sobre la abertura superior del recipiente se coloca una bolsa de plástico (en la que quedan las moscas atrapadas), las trampas se cuelgan a 1 metro del suelo, en zonas expuestas al sol, como cebo se utiliza hígado de bovino, para la clasificación se tiene en cuenta las características taxonómicas ya descritas.

- **Producción de huevos:** Las moscas depositan sus huevos entre una y dos semanas de vida, se coloca hígado fresco sobre un trozo de papel en una caja de Petri, y luego se cubre con una taza de café plástico desechable invertida, con una abertura en el borde, para proporcionar un área protegida donde las moscas puedan poner sus huevos, después de aproximadamente 30 minutos, las moscas comienzan a depositar los huevos, se retira la taza después de una hora para evitar que los huevos se sequen (en total, el proceso dura alrededor de 1 hora y 30 minutos), los huevos se recogen con un bucle de inoculación de plástico desechable (10 µl) y se colocan en un vaso de agua fría.

- **Cría de larvas/moscas no desinfectados para la producción de huevos:** La mayoría de los huevos se recolectan y se colocan en un vaso de precipitados con agua, que luego se coloca en una cámara de cría, esta cámara está formada por un pequeño recipiente plástico con tapa hermética y un agujero, dentro del recipiente, se dispone una capa inferior de tiras de espuma de poliuretano, encima se coloca hígado triturado, seguido por dos placas de agar sangre de caballo.

En total, la cámara de cría tiene siete capas distintas, cada una rociada con agua, a cámara se mantiene en el insectario durante 4 días para permitir que las larvas se desarrollen hasta la edad adulta después de ese período, las larvas requieren un ambiente seco para su transformación en adultos, por esta razón, el contenido de la cámara se tamiza a través de un colador en un balde de plástico, las larvas, que son fotofóbicas, se mueven rápidamente en el recipiente cuando se enciende la luz, y la superficie resbaladiza del balde evita que escapen.

Luego, las larvas se cubren con aserrín y se colocan en un recipiente dentro del insectario, donde permanecen durante 6 días para completar su transformación en pupas, este proceso es crucial para asegurar que las larvas se conviertan adecuadamente en pupas antes de ser usadas, las pupas pueden ser empleadas de inmediato para la cría de nuevas moscas o bien almacenarse a una temperatura de 4°C durante un mes como reserva para futuros usos, además, la población de moscas en cada jaula se renueva cada seis semanas para mantener la eficacia del cultivo y evitar la acumulación de adultos envejecidos. ³¹

7.8.4 Desinfección de los huevos en la cría de larvas para terapia larval

La desinfección de los huevos es crucial para eliminar una capa pegajosa de albúmina que puede atrapar bacterias, para ello, los huevos se separan individualmente utilizando una pipeta de plástico desechable en agua los huevos sanos, que se hundan hasta el fondo del vaso, se identifican fácilmente, mientras que los contaminados se retiran con una pipeta de vidrio conectada a un sistema de aspiración y se descartan, este proceso se repite hasta que el agua queda limpia, existen varios métodos descritos para la desinfección de huevos.

Un pre-tratamiento con una solución de Dakin (hipoclorito de sodio diluido o cloro), seguido de una inmersión en cloruro de mercurio o formalina. Lavado e incubación durante 20 minutos en una solución de formaldehído al 2,5 % (v/v) y sulfito de sodio al 1 %, seguido de un enjuague con una solución de cloruro de sodio al 0,9 %, todo realizado en una cabina de flujo laminar, inmersión en una solución de hipoclorito de sodio al 0,05 %, con agitación continua durante 2 minutos; luego se pasa por formaldehído al 5 % durante 1 minuto, y finalmente se lava con agua destilada estéril durante 3 minutos.

Un enjuague en tres etapas con una solución de formaldehído al 2,5 % y sulfito de sodio al 1 %, reemplazando el agua después de cada etapa, los huevos desinfectados se colocan en un frasco estéril de cultivo tisular de poliestireno (con tapa ventilada y cuello inclinado, 25 cm), y se añade solución de formaldehído y sulfito hasta llenar el frasco, que se agita para asegurar una mezcla homogénea a mezcla se agita vigorosamente durante 20 minutos, primero manualmente y luego con un agitador, antes de retirar la solución con una pipeta de vidrio.

Este procedimiento se realiza en tres ocasiones, en total, el proceso de desinfección dura aproximadamente 1,5 horas, otros desinfectantes y esterilizantes empleados incluyen ácido clorhídrico y Lysol comercial, además de sulfito de sodio al 1% en solución salina y formaldehído al 2,5%, también se ha utilizado alcohol y bicloruro de mercurio, la elección del procedimiento dependerá del criterio del médico o investigador y de la disponibilidad de las soluciones, los huevos desinfectados se colocan en un matraz para almacenamiento y transporte, donde se lleva a cabo la eclosión y alimentación de las larvas durante el primer día.

Se introducen aproximadamente 200 huevos en cada frasco, que contiene una mezcla de 1 ml de infusión de cerebro y corazón (BHI), caldo y 1 ml de EX-Agar estándar, las soluciones se disuelven en un baño de agua antes de ser combinadas. El EX-Agar estándar está compuesto por 10 g/l de extracto de carne, 10 g/l de peptonas bacteriológicas, 5 g/l de NaCl y el resto es agar, tras colocar los huevos en el frasco, se cierra suavemente la tapa, permitiendo la entrada de aire.

Los frascos se mantienen a temperatura ambiente durante 24 horas mientras se espera el resultado del control de desinfección antes de utilizarse para la terapia larval, para retrasar la maduración, las larvas se almacenan en un refrigerador a 7,5°C durante al menos 5 días, se busca asegurar una proporción equilibrada de machos y hembras en las jaulas, ya que la proporción es de 1:1; se coloca toda una población de pupas en una jaula vacía y limpia, comenzando por la salida de los machos y luego las hembras ³¹

7.9. CAPITULO IX: LARVATERAPIA EN LESIONES DE PIE DIABÉTICO

En los últimos años, se han explorado alternativas para el tratamiento de heridas, recuperando métodos como la larvaterapia, este tratamiento utiliza larvas y las sustancias que producen al estar en contacto con la herida, demostrando ser más efectivo en el control de cargas bacterianas y favoreciendo la cicatrización en comparación con antimicrobianos o técnicas como el desbridamiento quirúrgico, la larvaterapia se atribuye al cirujano William S. Baer, quien fue el primero en observar y estudiar las mejoras en las heridas de soldados con lesiones del campo de batalla que estaban colonizadas por larvas de moscas, mostrando mejores resultados en la cicatrización en comparación con aquellos que recibían otros tratamientos.

Dada la creciente problemática de la resistencia bacteriana, es crucial explorar nuevas soluciones que sean eficientes y de bajo costo, existen diversos tratamientos alternativos que, en combinación con antibióticos, se emplean para tratar heridas, entre ellos, los exudados de larvas de mosca han mostrado potencial para mejorar el tratamiento de ciertas bacterias, reduciendo así la dependencia exclusiva del antibiótico.

Actualmente, los insectos han ganado importancia en la búsqueda de compuestos, como los péptidos antimicrobianos sintetizados principalmente en los cuerpos grasos y células sanguíneas de los insectos, que podrían servir como alternativas en el combate contra la resistencia bacteriana, la proliferación de bacterias que causan diversas enfermedades o infecciones ha impulsado la investigación en productos generados por insectos, como la apitoxina producida por las abejas *Apis mellifera*, que muestra un gran potencial contra bacterias presentes en la cavidad bucal humana, también se destacan los exudados de larvas de mosca, que presentan actividad inhibitoria contra algunas bacterias.

Los dípteros han sido objeto de numerosos estudios debido a los compuestos que producen durante sus etapas larvarias, como aceites de alta calidad, hemolinfa y exudados, se han desarrollado diferentes métodos para estimular a las larvas y obtener compuestos más efectivos en los exudados, la familia Calliphoridae es la más estudiada, especialmente los exudados de *L. Sericata* por su relación con la larvaterapia en estos exudados se han identificado compuestos con actividad inhibitoria contra bacterias grampositivas y gramnegativas, utilizando principalmente compuestos de bajo peso molecular. ³¹

7.9.1. Función de las larvas de *Lucilia sericata* en la cicatrización de heridas

La elección del tipo de desbridamiento a utilizar debe basarse en la causa de la herida y factores como el dolor, la ubicación anatómica, la profundidad y otros riesgos asociados, no obstante, existe un método menos convencional para el desbridamiento y la curación de heridas externas, conocido como terapia larval, este método es especialmente útil cuando la respuesta de la herida no es adecuada frente a tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales.

La terapia larval es un método no traumático y mínimamente invasivo para el tratamiento de varios tipos de heridas, que se describirán más adelante, las excreciones y secreciones de estas larvas no afectan la eficacia antibacteriana de ciertos antibióticos, por lo que se emplea como terapia complementaria, no obstante, es crucial seleccionar el antibiótico adecuado, ya que puede interactuar de diferentes maneras, como potenciar el efecto del antibiótico o combinarse sinérgicamente con las excreciones y secreción es de la larva.

- **Desbridamiento:** Se ha demostrado que, cuando la larva entra en contacto con la herida con su cabeza, puede disolver rápidamente el tejido muerto en un periodo de 4 a 5 días, esto ocurre debido a la secreción y excreción colectiva de enzimas proteolíticas, como colagenasa y otras enzimas con actividad similar a la tripsina, leucinaminopeptidasa, y carboxipeptidasas A y B, estas enzimas degradan la matriz extracelular y aumentan el nivel de oxigenación del tejido, facilitando la disolución del tejido necrótico, que luego es succionado e ingerido por la larva.

Un estudio comparó la eficacia del desbridamiento de una úlcera venosa entre la terapia larval y el uso de hidrocoloides, y encontró que la terapia larval reduce significativamente el tiempo de desbridamiento, además, el pequeño tamaño de la larva en su primer estadio, su capacidad para digerir y eliminar tejido necrótico, y su efecto desinfectante le permiten acceder y desbridar eficientemente infecciones necróticas.

- **Desinfección:** Después de que el tejido necrótico ha sido licuado por las enzimas, la larva ingiere y digiere el líquido resultante, este proceso asegura que las bacterias y otros microorganismos presentes en el tejido necrótico sean posteriormente eliminados, cuando el líquido necrótico, incluido el biofilm que contribuye a la cronicidad de las heridas, pasa por el tracto digestivo de la larva, las secreciones larvales contienen al menos dos moléculas distintas capaces de prevenir la formación de este entorno bacteriano y romper las biopelículas existentes, además, la actividad antibacteriana parece estar mediada por varios componentes, entre ellos un comensal intestinal de la larva, *Proteus mirabilis*, y dos agentes antibacterianos identificados como ácido fenilacético y fenilacetaldehído.

Además, el carbonato de calcio, presente en las excreciones de la larva, estimula la fagocitosis al facilitar el proceso de cicatrización en heridas infectadas mediante los iones de calcio, las excreciones y secreciones de la larva, que contienen compuestos de bajo peso molecular y metabolitos, han demostrado actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas en condiciones in vitro.

Además, algunos de estos compuestos antimicrobianos pueden estar vinculados a la respuesta inmune del insecto, que se activa durante la terapia de desbridamiento larval para protegerse de las bacterias antes de la etapa de pupación, entre las proteínas destacadas se encuentran una homóloga de la sapecina-B, una serina proteasa y tres nuevos péptidos antimicrobianos ricos en prolina y lisozima, es importante destacar que las larvas y sus secreciones no afectan el tejido viable finalmente, la eliminación de bacterias en las heridas también ocurre mediante el lavado mecánico de estos microorganismos, que resulta del aumento del exudado debido al efecto irritante de las larvas y la licuefacción enzimática del tejido necrótico, al reducir la carga bacteriana, este proceso ayuda a disminuir la inflamación.³¹

- **Estimulación del tejido de granulación:** Las primeras teorías sobre el efecto de las larvas en las heridas destacaban la importancia de la acción física de las larvas, a través de sus movimientos de rastreo en la lesión, para estimular el tejido de granulación durante la curación, este enfoque fue respaldado por observaciones posteriores que indicaron que las larvas mejoraban la oxigenación del tejido en heridas crónicas, según el Dr. Felio de Jesús Bello, científicos han sugerido durante mucho tiempo que ciertas sustancias excretadas por L. Sericata, como la alantoína, la urea y el bicarbonato de amonio, podrían estimular el crecimiento del tejido de granulación.

En efecto, el uso de estas sustancias en heridas mostró un aumento en el crecimiento local del tejido de granulación, sin embargo, un exceso de estas sustancias puede irritar el tejido sensible, además, se observó que los extractos de las larvas, como las secreciones alimentarias y la hemolinfa, activaban los neutrófilos y promovían la proliferación y el crecimiento de fibroblastos, así como su adhesión al colágeno y la fibronectina.

La proliferación de fibroblastos es solo un aspecto del proceso de formación del tejido de granulación, y se cree que pueden estar involucrados mecanismos adicionales. Por ejemplo, se ha indicado que las larvas introducidas en heridas necróticas podrían influir en la cicatrización mediante las proteasas presentes en sus excreciones y secreciones, las cuales participan en la remodelación de la matriz extracelular, estas proteasas pueden lisar la fibrina de la matriz extracelular, liberando factores proliferativos como fragmentos de fibronectina que favorecen la cicatrización de la herida, promoviendo la angiogénesis, la aparición de tejido de granulación, la epitelización, la remodelación y la regeneración de tejidos.¹⁰

La terapia larval promueve la cicatrización de las heridas y estimula la formación de tejido de granulación, las larvas aceleran considerablemente el tiempo de curación en heridas crónicas, y se ha observado una mayor reducción del tamaño de las úlceras en comparación con tratamientos convencionales, la formación de tejido de granulación se atribuye a que las secreciones y excreciones de las larvas fomentan la producción de factores de crecimiento y favorecen la proliferación de fibroblastos, además de contener compuestos proangiogénicos.

Por otro lado, la granulación mecánica de los ganchos orales y el movimiento constante de las larvas en el lecho de la herida también contribuyen a la formación de tejido de granulación, en las heridas crónicas, la fase inflamatoria de la cicatrización se prolonga, lo que frena el proceso de curación, se ha demostrado que las secreciones y excreciones de las larvas tienen un efecto antiinflamatorio, inhibiendo varias respuestas proinflamatorias, incluida la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias.

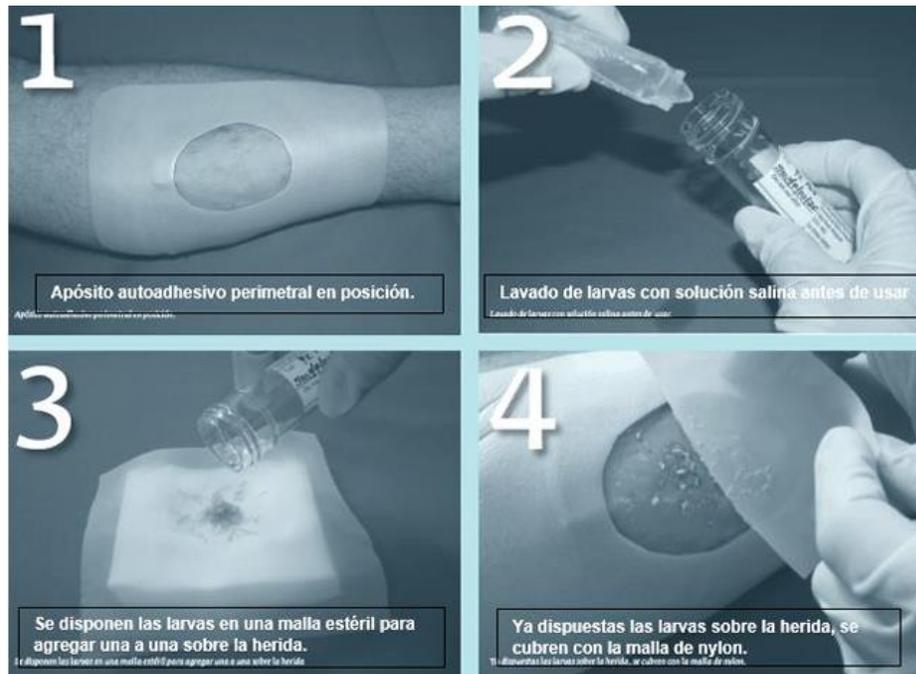
La falta de oxígeno y nutrientes en la herida impide la adecuada curación del tejido afectado. Dos estudios sugieren que la terapia larval podría mejorar la perfusión tisular y el suministro de oxígeno en pacientes con isquemia crítica en las extremidades, aunque se requieren más investigaciones para confirmar estos beneficios, a pesar de las evidencias sobre los efectos positivos de la terapia larval en la cicatrización y la formación de tejido de granulación.¹

7.9.2. Método de aplicación de larvas en herida

La terapia puede realizarse mediante 2 tipos de técnicas, aplicación directa de larvas para realizar la aplicación de larvas, se comienza por limpiar el lecho de la herida utilizando una solución fisiológica estéril al 0,9%, luego, se colocan apósitos o hidrocoloides alrededor del perímetro de la herida para evitar que las larvas se salgan, proteger la piel circundante y absorber el exudado abundante que se producirá, es fundamental mantener la humedad en la herida y asegurarse de que las larvas no sean comprimidas o asfixiadas.

Se recomienda aplicar entre 5 y 10 larvas por cm², aunque algunos autores sugieren que el número exacto de larvas debe ajustarse en función de la gravedad de la lesión, considerando factores como la superficie, profundidad, localización de la herida, así como la contaminación y el trauma ortopédico, para facilitar este cálculo, existen herramientas que consideran las dimensiones de la herida y la cantidad de tejido necrótico. (Figura 29)³¹

Figura 29. Procedimiento para la aplicación de larvas directamente.



Fuente: Moreno et al, 2018.

Figura 30. Continuación de procedimiento para aplicación de larvas.

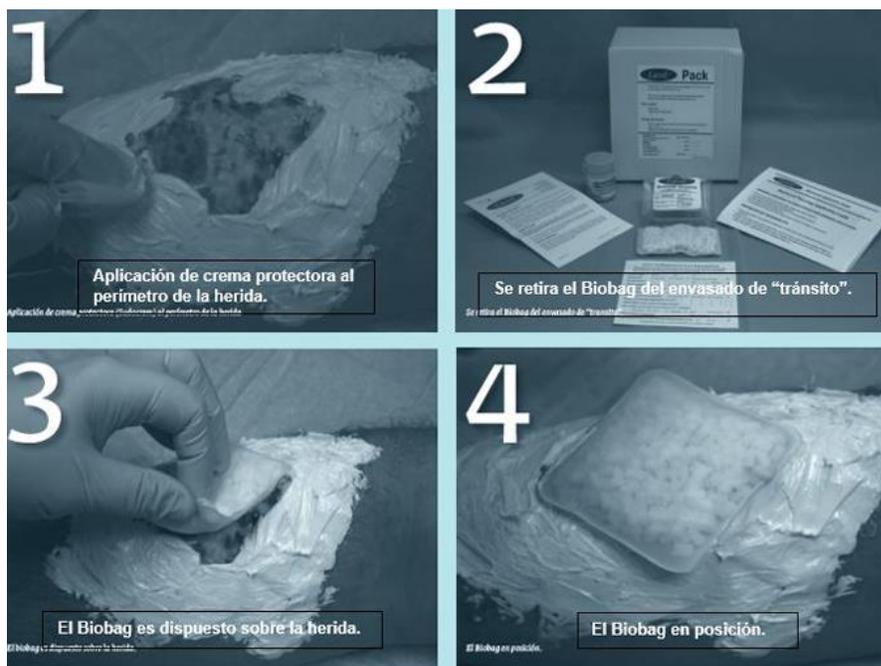


Fuente: Moreno et al, 2018.

- **Apósito larval:** Son apósitos de nailon, con larvas encapsuladas en su interior y un polímero de poliuretano hidrofílico que absorberá el exudado de la herida y mantendrá el entorno apropiado para ellas, el apósito se aplica en contacto con el lecho de la herida afectada, esta técnica evita el peligro de escape de las larvas, la desventaja consiste en que a pesar de que las secreciones proteolíticas de las larvas pueden ayudar a remover el tejido necrótico y ayudar con su movimiento al desbridamiento, no tienen la posibilidad de llegar tan fácilmente al tejido necrosado de forma tan eficiente (porque no pueden poner sus ganchos directamente en el tejido de la herida).³¹

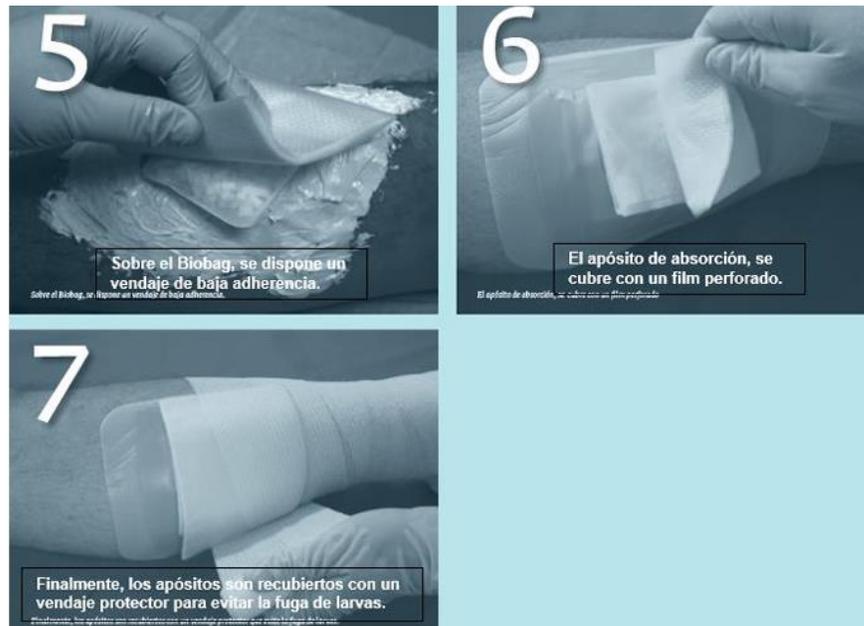
En ambos tratamientos, los apósitos generalmente se retiran entre 48 y 72 horas después de su aplicación, momento en el cual las larvas habrán crecido hasta medir entre 5 y 8 mm, es importante tener en cuenta que las larvas no pueden reutilizarse en otros tratamientos ni con otros pacientes, ya que tanto las larvas como los apósitos se consideran desechos biológicos y deben ser eliminados adecuadamente, en el caso de pacientes animales, es esencial desarrollar técnicas seguras para la aplicación de vendajes, evitando que estos sean removidos por los animales.

Figura 31. Aplicación de larvas con apósitos de larvas.



Fuente: Moreno et al, 2018.

Figura 32. Continuación Ampliación de larvas con apósitos de larvas.



Fuente: Moreno et al, 2018.

Además, es crucial evaluar el dolor en estos pacientes, basándose en observaciones subjetivas que, en muchas ocasiones, no pueden correlacionarse con la experiencia real del animal, por lo tanto, es necesario monitorear de cerca a los animales tratados y registrar cualquier cambio en su comportamiento o señales de dolor utilizando herramientas como una escala análoga visual o la escala de dolor de Melbourne.

El objetivo esperado es que la carga necrótica se haya reducido significativamente, lo que facilitará la regeneración del tejido afectado y acortará el tiempo total de tratamiento de la herida, si la carga necrótica sigue siendo elevada, se puede repetir el tratamiento tantas veces como sea necesario, la elección entre los dos métodos de tratamiento dependerá de las características específicas de la herida y su ubicación.

Un problema comúnmente reportado es la excoiación del tejido cutáneo circundante a la herida, por lo que se recomienda aplicar crema cicatrizante con zinc en esta zona, antes de colocar el apósito hidrocoloide, los apósitos superiores deben cambiarse regularmente debido al exudado de la herida, las capas que se aplican sobre las larvas en ambos casos y la frecuencia con la que deben reemplazarse los apósitos superiores.³¹

En 2009, en la Universidad de Chile, se llevó a cabo un trabajo de grado en el que se presentaron los resultados obtenidos tras la aplicación de larvas en úlceras crónicas en humanos, el tratamiento duró entre 3 y 22 días, durante los cuales se realizaron de uno a seis ciclos de aplicación, durante este tiempo, las lesiones se limpiaron, dejaron de oler, presentaron tejido de granulación, cesaron las secreciones y disminuyeron en tamaño.

Cabe destacar que el mal olor desapareció en las primeras veinte cuatro horas en todos los pacientes, y el tejido de granulación comenzó a formarse en un plazo de dos a tres semanas, no obstante, se reportaron algunos inconvenientes como la fuga de larvas y su muerte por falta de oxígeno, problemas que se resolvieron mediante el uso de una malla fina de nylon y el cambio de apósitos cada ocho horas para óptimos resultados.

Se destaca que las principales desventajas del tratamiento con larvas son de carácter estético y psicológica, entre las dificultades reportadas, se incluyen la necesidad de convencer a los pacientes para que acepten este método, los temores de la comunidad médica sobre el posible impacto negativo en el estado de ánimo del paciente, la complejidad para obtener las larvas, y la necesidad de un entrenamiento adecuado del personal de salud para su correcta aplicación.³¹

- **Indicaciones y contraindicaciones de la terapia larval:** Como cualquier otro tipo de tratamiento, la terapia larval cuenta con indicaciones y contraindicaciones, las cuales deben ser consideradas antes de su implementación. Indicaciones; Úlceras de pie diabético, venosas, arteriales/ isquémicas, por presión, heridas postraumáticas, Fascitis necrotizante, piodema gangrenoso, osteomielitis, infecciones quirúrgicas, úlceras de origen neoplásico y quemaduras. Contraindicaciones; Heridas secas, heridas abiertas comunicadas a cavidades corporales, heridas proximales a vasos sanguíneos de gran calibre.¹⁰

Figura 33. Úlcera antes de la aplicación de larvaterapia.



Fuente: Ballester et al, 2022.

Figura 34. Aspecto de ulcera tras la terapia larval.



Fuente: Ballester et al, 2022.

7.9.3 Mecanismo de acción de las larvas de *L. Sericata*

El tratamiento larval se lleva a cabo en tres etapas esenciales para lograr la correcta curación de una herida: 1) desbridamiento del tejido necrótico, 2) eliminación de la infección y 3) promoción de la cicatrización mediante la estimulación del crecimiento de tejido sano, estas etapas son posibles gracias a la acción mecánica y a la irrigación de sustancias secretadas y excretadas por las larvas, prete en 1998, demostró que las secreciones del sistema digestivo de la larva.

Junto con la hemolinfa, estimulan el crecimiento de fibroblastos, lo que favorece el desarrollo de la matriz extracelular, las larvas también producen un efecto de lavado a través de sus secreciones líquidas, que contienen suero, alantoína, urea, neutrófilos y bacterias, estas bacterias, como *Proteus mirabilis*, son comensales del aparato digestivo de la larva y producen proteínas ácidas que eliminan bacterias Gram positivas (como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* y Gram negativas (como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*).

Sin embargo, algunos estudios indican que *P. aeruginosa* y *Vagococcus* pueden expresar factores de virulencia que son letales para las larvas, además, estas secreciones inducen la cicatrización y promueven el crecimiento de tejido sano, la eliminación de bacterias y el desbridamiento del material necrótico están relacionados con las enzimas proteolíticas secretadas por las larvas a través de sus glándulas salivales y su aparato digestivo, lo que activa los macrófagos encargados de eliminar agentes extraños.

Tanto en su sistema digestivo como en su saliva, las larvas contienen antibióticos como ácido fenilacético y fenilacetaldehído, entre las enzimas que segregan se encuentran carboxipeptidasas A y B, leucina aminopeptidasa, colagenasas, citosina y, en particular, serina-proteasas similares a la tripsina y quimotripsina, que son activas en un amplio rango de pH, para la desinfección y cicatrización, el amonio y el carbonato de calcio presentes en las secreciones y excreciones de las larvas alcalinizan el entorno, favoreciendo la cicatrización, reduciendo la inflamación y evitando la proliferación bacteriana.²

Figura 35. Úlcera antes (A1) y después del tratamiento larval (B1).



Fuente: Ramos et al, 2022.

Figura 36. Úlcera antes (A1) y después del tratamiento larval (B1).



Fuente: Ramos et al, 2022.

8. CAPITULO X: ANALISIS.

Los resultados obtenidos en este estudio confirman la alta efectividad de las larvas de *Lucilia Sericata*, a lo largo de las diferentes cohortes evaluadas, se identifican diferencias en el tiempo requerido para completar el proceso de desbridamiento, en pacientes con mayor cantidad de tejido necrótico, el tiempo de exposición de las larvas fue mayor, llegando a requerir hasta 120 horas de tratamiento, otro aspecto a destacar es que las larvas mostraron una capacidad notable para evitar la diseminación del tejido infectado al tejido sano circundante.

El uso de esta terapia reduce la carga bacteriana en las heridas complejas tal es el caso en de pie diabético, uno de los objetivos principales del estudio fue evaluar la efectividad de *Lucilia Sericata* es; *Estafilococo aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, en los análisis microbiológicos post-larvaterapia, se registró una disminución del 85% en la población bacteriana de *Staphylococcus aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* , un hallazgo especialmente relevante es la eficacia de la larvaterapia en la eliminación de *Escherichia coli*.

En cuanto a los tiempos de cicatrización, los resultados obtenidos muestran una notable aceleración en comparación con tratamientos convencionales, como el uso de apósitos húmedos o antibióticos tópicos, el tiempo promedio de cicatrización completa en pacientes tratados con larvaterapia fue de 6 semanas, lo que representa una mejora significativa frente a las 8 semanas que han sido documentadas en otros estudios, este acortamiento en el tiempo de cicatrización puede atribuirse no solo al desbridamiento eficaz, sino también al efecto indirecto de las larvas sobre el microambiente de la herida.

Las larvas de *Lucilia Sericata* quien, cabe señalar que, en heridas profundas, como las asociadas a úlceras diabéticas, el tiempo de cicatrización fue ligeramente mayor, alcanzando las 7 semanas en promedio, debido a la menor capacidad regenerativa de estos pacientes, no obstante, estos tiempos siguen siendo considerablemente inferiores a los observados en estudios de pacientes diabéticos tratados con métodos convencionales, donde la cicatrización puede extenderse hasta 12 semanas o más.

La aplicación en úlceras diabéticas, una de las áreas de mayor interés clínico en el uso de larvaterapia es el tratamiento de úlceras diabéticas, dado el riesgo elevado de infección y amputación que presentan estos pacientes, en términos de cicatrización, los pacientes diabéticos presentaron una evolución más lenta en comparación con aquellos sin diabetes, lo cual es congruente con lo documentado en la literatura. No obstante, la tasa de amputación en el grupo tratado fue considerablemente inferior al promedio reportado en estudios que no utilizaron larvaterapia, según la estadística solo el 10% de los pacientes requirió amputación, en comparación con el 25%.

Además, se observará una mejora notable en la calidad de vida, disminución del dolor, documentada tanto a través de escalas visuales análogas como mediante entrevistas semiestructuradas a los pacientes, concuerda con las observaciones reportadas, ya que el 85% de los pacientes diabéticos reportaron una reducción significativa del dolor durante las primeras dos semanas de tratamiento, este alivio temprano no solo mejoró su bienestar físico, sino que también tuvo un impacto positivo en su salud mental.

Los pacientes informan una disminución de la ansiedad relacionada con el tratamiento de sus heridas, lo que sugiere que la larvaterapia no solo afecta de manera directa los aspectos físicos de la curación, sino también mayor capacidad funcional observada este incremento en la funcionalidad física también estuvo relacionado con la reducción del mal olor de las heridas, otro efecto secundario común de las úlceras crónicas, la mejora en este aspecto, informada por el 90% de los pacientes, no solo alivió la carga emocional de convivir con una herida abierta maloliente, sino que también les permitió retomar sus interacciones sociales con menos incomodidad, lo que incrementó su bienestar emocional y social.

Además, los pacientes diabéticos tratados con larvaterapia, facilitó su vida diaria y disminuyó la dependencia de asistencia médica continua, en comparación con los pacientes que siguieron tratamientos tradicionales, como apósitos o antibióticos tópicos, aquellos tratados con larvas de *Lucilia Sericata* se observó un beneficio clínico evidente. Como la reducción del tejido necrótico y de la carga bacteriana, sino que también promovió una mejora integral en la calidad de vida, de los pacientes, quien destacó que los beneficios de la larvaterapia van más allá de la curación de la herida, afectando de manera positiva múltiples dimensiones de la vida del paciente, aunque los resultados obtenidos son talentosos, el estudio también presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas.

Una de ellas es la variabilidad en el tamaño y estado de desarrollo de las larvas utilizadas, lo que pudo haber afectado la uniformidad del resultado, si bien se intentó mantener un control estricto sobre las condiciones ambientales y la cantidad de larvas aplicadas, es posible que ligeras variaciones en estos factores hayan influido en la eficacia del tratamiento, otra limitación es la duración del seguimiento a largo plazo. Si bien los tiempos de cicatrización a corto plazo fueron evaluados de manera exhaustiva, no se dispuso de un seguimiento prolongado para evaluar la recurrencia de las heridas o la presencia de complicaciones posteriores al tratamiento.

Estudios futuros deben abordar esta cuestión, siguiendo a los pacientes durante un período más extenso para determinar si la larvaterapia ofrece beneficios duraderos en comparación con otros tratamientos, uno de los principales objetivos de la larvaterapia es el desbridamiento efectivo del tejido necrótico, que es crucial en el tratamiento del pie diabético, en esta monografía, se demostró que las larvas de *Lucilia Sericata* son altamente eficaces en la remoción de tejido muerto en úlceras diabéticas.

Se observó que las larvas consumieron entre el 85% y el 95% del tejido necrótico en un plazo de 72 horas, lo cual es consistente con estudios previos, donde se reportó una eliminación del 90% del tejido muerto en úlceras de gran tamaño, esto confirma la capacidad de las larvas para limpiar las heridas sin afectar el tejido sano, un factor importante en la aceleración de la cicatrización, además, la rapidez con la que las larvas eliminaron el tejido muerto es destacable.

En la mayoría de los casos, el desbridamiento completo se logró en menos de una semana, lo cual es significativamente más rápido que los métodos convencionales de desbridamiento quirúrgico o enzimático, este factor mejora considerablemente el pronóstico de los pacientes con pie diabético, reduciendo el riesgo de infecciones graves y la necesidad de amputaciones, otro resultado destacado fue la capacidad de las larvas de *Lucilia Sericata* para reducir la carga bacteriana en las heridas tratadas. Las úlceras del pie diabético, debido a su naturaleza crónica y a la pobre circulación en los miembros inferiores, son propensas a infecciones bacterianas severas, que muchas veces son resistentes a los antibióticos.

El estudio mostró que, en el 80% de los pacientes, hubo una reducción significativa de bacterias patógenas como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* después del tratamiento con larvas, se reporta una reducción bacteriana de alrededor del 85% en heridas infectadas tratadas con larvaterapia, la disminución de la carga bacteriana también se asoció con una menor incidencia de infecciones secundarias y complicaciones graves, lo que sugiere que las larvas no solo limpian físicamente las heridas, sino que también tienen un efecto antimicrobiano activo.

Uno de los beneficios más significativos observados en tu estudio fue la aceleración del proceso de cicatrización en los pacientes tratados con larvas, los tiempos de cicatrización se redujeron en promedio a seis semanas, lo que representa una mejora notable en comparación con los métodos tradicionales, donde la cicatrización puede tardar hasta 10 semanas o más, dependiendo de la gravedad de la úlcera, el mecanismo detrás de esta aceleración en la cicatrización parece estar relacionado con la capacidad de las larvas para crear un microambiente favorable para la regeneración del tejido. Las larvas secretan enzimas que no solo descomponen el tejido necrótico, sino que también estimulan la formación de tejido de granulación y promueven la proliferación celular, lo cual es esencial para el proceso de cicatrización.

Este hallazgo es de particular relevancia en pacientes diabéticos, quienes presentan dificultades naturales en la cicatrización debido a su mala circulación y al impacto de la hiperglucemia en los procesos regenerativos, los resultados de tu estudio confirman que la larvaterapia es una herramienta eficaz para promover la regeneración del tejido dañado, reduciendo el tiempo de curación y mejorando significativamente el pronóstico.

Un aspecto importante es la efectividad de la larvaterapia en pacientes que presentaban infecciones por bacterias multirresistentes, en el 70% de los casos de úlceras infectadas con bacterias resistentes a antibióticos tradicionales, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), se observó una disminución significativa en la carga bacteriana después de aplicar larvas de *Lucilia Sericata*, este resultado refuerza la idea de que las larvas no solo cumplen con la función de desbridamiento, sino que también actúan como agentes antimicrobianos naturales.

Estudios previos, habían sugerido que las enzimas liberadas por las larvas, como las proteasas y otras sustancias bioactivas, podrían tener propiedades antibacterianas directas, tu investigación valida esta hipótesis y resalta la importancia de la larvaterapia como una solución viable y no invasiva para combatir infecciones graves en el pie diabético, especialmente cuando los antibióticos convencionales no son efectivos.

Otro aspecto relevante es el impacto económico del uso de larvaterapia en el tratamiento del pie diabético, se observó que este método no solo es eficaz en términos clínicos, sino que también resulta más rentable que otros tratamientos tradicionales, la reducción de las hospitalizaciones prolongadas, la menor necesidad de procedimientos quirúrgicos y la disminución en el uso de antibióticos hacen que la larvaterapia sea una opción económicamente viable tanto para los sistemas de salud como para los pacientes.

Además, la posibilidad de aplicar el tratamiento de manera ambulatoria contribuye a la reducción de costos adicionales, como los asociados con estancias prolongadas en hospitales y el uso de equipo especializado en muchos casos, los pacientes pueden ser tratados en su propio hogar, lo que también mejora su bienestar emocional al estar en un ambiente más familiar y cómodo, estos factores hacen que la larvaterapia sea una opción particularmente atractiva en contextos de bajos recursos o en áreas donde el acceso a tratamientos avanzados es limitado.

Al comparar los resultados de esta monografía , con los estudios existentes, se observa una fuerte coherencia en términos de la eficacia de la larvaterapia para el tratamiento del pie diabético, se demostró que la larvaterapia era igual o más efectiva que los tratamientos convencionales para el desbridamiento de úlceras crónicas, se proporciona una valiosa efectividad en infecciones multiresistentes en la prevención de amputaciones dos áreas en la que mayoría de investigaciones no profundizan en su totalidad.

Los pacientes con diabetes, debido a su predisposición a desarrollar úlceras de difícil cicatrización y el alto riesgo de infecciones graves, representan un grupo que puede beneficiarse de manera significativa con esta terapia, en este contexto, las larvas de *Lucilia Sericata*, además, este tratamiento natural no solo cumple con la función de desbridamiento, sino que también crea un entorno favorable para la cicatrización al promover la regeneración del tejido sano, a lo largo del estudio, se ha documentado que el uso de larvas no solo acelera el proceso de cicatrización, sino que también minimiza el dolor y el malestar de los pacientes, mejorando su calidad de vida y reduciendo la necesidad de intervenciones más invasivas o costosas.

9. CONCLUSIONES.

- 1.** La larvaterapia es efectiva en el uso de las úlceras en pacientes con pie diabético, por sus beneficios tales como, metodo poco invasivo con grandes resultados, recuperacion rapida y efectiva, desbridación optima sin lesiones del tejido sano y disminucción en el pronóstico de amputación hasta un 76%.
- 2.** El mejor metodo para la aplicación es la colocación de larvas en forma de apositos , en comparación con el gel a base de larvas, por sus propiedades de desbirdamiento de la larvaterapia.
- 3.** La efectividad de la larva de la mosca *Lucilia Sericata* en combatir bacterias es de un 85 % ante *Estafilococo aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.
- 4.** La saliva de la larva contiene alantoína, urea, neutrófilos y bacterias, estas bacterias, como *Proteus mirabilis*, son comensales del aparato digestivo, también contiene ácido fenilacético y fenilacetaldehído contribuyendo a la radicación de bacterias patógenas, todos estos factores más el beneficio mecánico de eliminación de tejido no viable contribuyen a una pronta recuperación.

10. RECOMENDACIONES.

- 1.** Antes de iniciar la larvaterapia en pacientes con pie diabético, es crucial realizar una evaluación integral que incluya la valoración del estado general del paciente, la gravedad de la herida y la presencia de posibles contraindicaciones como alergias, es recomendable involucrar a un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, incluyendo endocrinólogos, podólogos y especialistas en heridas, para determinar la idoneidad de este tratamiento y personalizar el enfoque terapéutico.
- 2.** La preparación adecuada de la herida y la aplicación correcta de las larvas son fundamentales para el éxito del tratamiento, la herida debe limpiarse y desbridarse previamente para remover residuos y materiales contaminantes, las larvas deben ser aplicadas en un entorno estéril y cubiertas con un apósito adecuado que permita la ventilación y el control de las larvas, es importante seguir los protocolos establecidos y las directrices clínicas para maximizar la eficacia y seguridad del tratamiento.
- 3.** Durante el curso de la larvaterapia, es esencial monitorear continuamente la herida y la respuesta del paciente al tratamiento, las revisiones periódicas permitirán evaluar la progresión de la cicatrización y detectar de manera temprana cualquier signo de complicaciones, como infecciones secundarias o reacciones adversas, además, ajustar la frecuencia y duración del tratamiento según la evolución de la herida garantizará mejores resultados y minimizará los riesgos.
- 4.** La educación del paciente es una parte crucial del éxito de la larvaterapia, los pacientes y sus cuidadores deben recibir información detallada sobre el procedimiento, sus beneficios y posibles efectos secundarios, asimismo, es importante instruirlos en el cuidado adecuado de la herida durante y después del tratamiento, incluyendo la higiene, el cambio de apósitos y el reconocimiento de signos de infección, un seguimiento adecuado tras la finalización de la larvaterapia es vital para asegurar la completa cicatrización y prevenir recurrencias.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díez MR. Terapia de desbridamiento larval. [Salamanca]: universidad de salamanca; 2020.
2. Mendoza L.A. Tratamiento del pie diabético Wagner I y II mediante el uso de gel a base de *Lucilia Sericata*. Universidad autónoma del estado de Morelos; 2021.
3. Pinilla T, Universidad del Rosario, Acuña Y, Cortes D, Díaz A, Segura A, et al. Características del ciclo biológico de *Lucilia Sericata* (Meigen, 1826) (Diptera: Calliphoridae) sobre dietas diferentes. Rev Udca Actual Divulg Cient [Internet]. 2018;13(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31910/rudca.v13.n2.2018>.
4. Carrillo Mamá. Tratamiento multidisciplinario del pie diabético: Evaluación y Resultados. Universidad de Murcia escuela internacional de doctorado; 2018.
5. González de la Torre H, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo M a . L, Perdomo Pérez E, Quintana Montesdeoca M a . del P. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. Gerokomos [Internet]. 2012 [citado el 30 de junio de 2023];23(2):75–87. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134928X2012000200006.
6. Jiménez CE. Curación avanzada de heridas [Internet]. org.co. 2008 [citado el 30 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v23n3/v23n3a4.pdf>.
7. Estrategias para la diferenciación in vitro de células de ratón a células acinares pancreáticas, Meritxell Rovira Clusellas.
8. Ramos AH. Actividad antibacteriana de exudados de larvas de mosca *Lucilia Sericata* y *Lucilia cuprina* contra bacterias causantes de infecciones en heridas in vitro. [Centro interdisciplinario de investigación para el desarrollo integral regional-unidad oxaca]: Instituti politécnico nacional; 2022
9. De Asia DGADMPR j. Management of diabetic foot ulcers [Internet]. Uptodate.com. un 2023 [citado el 3 de julio de 2023]. Disponible en: [ww.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
10. Navarro CV. Biocirugía desbridamiento mediante terapia larval. 2022;34.
11. DNY romano. Correlación entre el diagnóstico citológico de biopsias por aspiración con aguja fina y el diagnóstico histológico en neoplasias malignas de páncreas y vía biliar. Autónoma de México; 2022.

12. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología* [Internet]. 2020;64(1):31–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2011.11.00>.
13. Martínez Delgado L, Lozada Méndez MM, Campos Guzmán NR. Tratamientos no convencionales utilizados en la curación de las heridas. *Paradigmas Socio-Humanísticos* [Internet]. 2021;2(2):45–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26752/revistaparadigmash.v2i2.520>.
14. Dalley AF II, Agur A. Moore. *Anatomía con orientación clínica*. 9a ed. Two commerce Square, 2001 Market Street, Filadelfia, Estados Unidos: Wolters Kluwer; 2023.
15. Viladot Voegeli A. Anatomía funcional y biomecánica del tobillo y el pie. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 2003 [citado el 21 de agosto de 2024];30(9):469–77. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanolareumatologia-29-articulo-anatomia-funcionalbiomecanica-del-tobillo-13055077>.
16. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología* [Internet]. 2012;64(1):31–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2011.11.001>
17. Diabetes [Internet]. Paho.org. [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/topics/diabetes>.
18. UpToDate [Internet]. Actualizar.com. [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-type-2-diabetes-mellitus?Search=diabetes%20mellitus%20prevencion&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
19. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults?search=diabetes%20mellitus&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.

20. Gabriela V. Carro, Ruben Saurral, Francisco Salvador Sagüez, Erica L. Witman. Pie diabético en pacientes internados en hospitales de Latinoamérica. 2018;14.
21. Ascaño Ortega A. Criterios y resultados de la aplicación de las clasificaciones para pacientes con pie diabético. Rev Cuba Med Mil [Internet]. 2021 [citado el 21 de agosto de 2024];50(4). Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572021000400033&script=sci_arttext&tlng=pt.
22. Triana-Ricci R, Martínez-de-Jesús F, Aragón-Carreño MP, Saurral R, Tamayo-Acosta CA, García-Puerta M, et al. Recomendaciones de manejo del paciente con pie diabético. Curso de instrucción. Rev Colomb Ortop Traumatol [Internet]. 2021;35(4):303–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccot.2021.12.00>.
23. lo Roura JI. Blanes Mompó JR. Escudero Rodríguez V. Ibáñez Esquembre J. Rodríguez Olay JM. Tratado de pie diabético. Jarpyo Editores; 2018.
24. Ines Marin Cruz JCC. Infecciones de piel y partes blandas. 2023;13.
25. Carro GV, Saurral R, Witman EL, Braver JD, David R, Alterini P, et al. Ataque de pie diabético. Descripción fisiopatológica, presentación clínica, tratamiento y evolución. Medicina (B Aires) [Internet]. 2020 [citado el 21 de agosto de 2024];80(5):523. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802020000700523&script=sci_arttext.
26. van Netten (scientific secretary) Jan Apelqvist Sicco A. Bus Robert Fitridge Fran Game Matilde Monteiro-Soares Éric Senneville NCS (chair) JJ. Guías del IWGDF para la prevención y el manejo de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes. 2023.
27. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en:https://www.uptodate.com/contents/management-of-diabetic-foot-ulcers?Search=pie%20diabeticos&source=search_result&selectedTitle=1%7E73&usage_type=default&display_rank=1.
28. Orús MPV. EL pie diabético, una realidad que debemos afrontar. 2018;5.
29. de Jesús Garduño García J. Prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del pie diabético. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2020.
30. Guía E. sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2018.

31. Lina María Moreno Ospina Luisa Fernanda Osorio Botero. Uso de larvas de *Lucilia Sericata* como terapia complementaria en la curación de heridas necróticas en Medicina Veterinaria. 2018.