

CAPÍTULO III

ETIOPATOGENIA DE PIE DIABÉTICO

Blanes JI., Lluch I., Morillas C., Nogueira JM., Hernández A.

- 1.- *Introducción*
- 2.- *Factores predisponentes*
- 3.- *Factores precipitantes*
- 4.- *Factores agravantes*
- 5.- *Mecanismo de producción*

1.- INTRODUCCIÓN

Como se ha mencionado en el Capítulo I, la prevalencia del pie diabético (PD) se sitúa en torno al 8% - 13%, afectando con mayor frecuencia a la población diabética entre 45 y 65 años.

Existen distintas situaciones patogénicas en los enfermos diabéticos, desarrolladas en el Capítulo II —neuropatía, macroangiopatía, microangiopatía e infección— que inicialmente predisponen y finalmente determinan la aparición y evolución de las diferentes alteraciones en sus pies y que conforman la entidad que denominamos PD.

La entidad clínica PD hace, pues, referencia al síndrome resultante de la interacción de factores sistémicos o predisponentes —angiopatía, neuropatía e infección— sobre los que actúan factores externos ambientales o desencadenantes —modo de vida, higiene local, calzado inadecuado.

Ambos, predisponentes y desencadenantes, no tan sólo propician la aparición de callosidades y úlceras, sino que contribuyen a su desarrollo y perpetuación.

La principal causa de lesión en el PD es la utilización de un calzado inadecuado, que se sitúa como causa desencadenante en aproximadamente el 40% de los casos.

Otras causas menos frecuentes son la realización de una pedicura incorrecta, las lesiones térmicas

y los traumatismos punzantes producidos por un cuerpo extraño.

Cerca de la mitad de los enfermos diabéticos con úlceras en los pies presentan deformaciones en los mismos, y en el 12% de ellos, la deformidad es la causa directa de la lesión.

Finalmente, existe un tercer grupo de factores *agravantes o perpetuantes* en el que pueden identificarse desde alteraciones isquémicas subclínicas, hasta necrosis tisular progresiva.

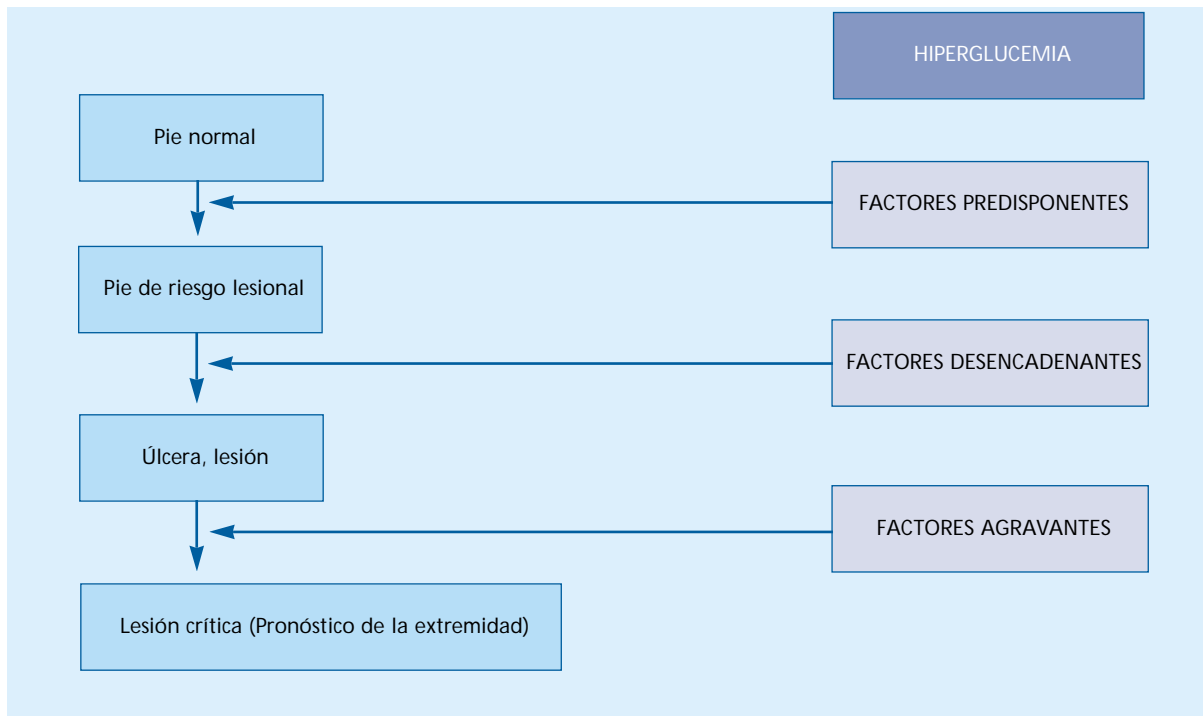
En síntesis, pues, y en el contexto de la fisiopatología evolutiva de una lesión en el PD, deben considerarse tres tipos de factores: los *predisponentes*, que sitúan a un enfermo diabético en situación de riesgo de presentar una lesión; los *desencadenantes o precipitantes*, que inician la lesión; y los *agravantes o perpetuantes*, que retrasan la cicatrización y facilitan las complicaciones.

Los factores predisponentes son aquellos que dan lugar a un pie vulnerable, de alto riesgo de desarrollar complicaciones. Pueden ser de tipo primario —neuropatía y macroangiopatía— o secundario —microangiopatía.

La neuropatía produce en el pie un grado variable de alteración en la sensibilidad y que varía desde la disestesia a la anestesia. Supone la atrofia progresiva de su musculatura intrínseca y la sequedad de la piel, a la que va asociada en mayor o menor grado la isquemia, secundaria a la macroangiopatía.

En esta situación de pie vulnerable o de alto riesgo actuarán los *factores precipitantes o desencadenantes*, de los que el más importante es el traumatismo mecánico, que da lugar a una úlcera o a la necrosis.

Tabla I
Esquema de la fisiopatología del Pie Diabético



Una vez aparecida ésta, pasan a ejercer su acción los *factores agravantes*, entre los que se encuentran la infección y la propia isquemia.

La primera puede provocar un daño tisular extenso, favorecida por la segunda que, además, actúa retrasando la cicatrización. Finalmente, la neuropatía evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante (*Tabla I*).

2.- FACTORES PREDISPONENTES

a) Neuropatía

Habitualmente, los enfermos diabéticos que desarrollan lesiones en el pie tienen como primer factor fisiopatológico una disminución de la sensibilidad.

La hiperglucemia está invariablemente asociada a alteraciones en la conducción nerviosa como se ha comentado en el Capítulo II, y los pies son altamente susceptibles de iniciar fases de hipoestesia.

Son alteraciones que afectan tanto a las fibras sensitivas y motoras como al sistema autónomo. La neuropatía sensitiva altera inicialmente la sensibilidad profunda —sentido de posición de los dedos del pie, reflejos intrínsecos de los mismos— y posteriormente a la sensibilidad superficial —táctil, térmica y dolorosa.

La afectación motora atrofia la musculatura intrínseca del pie.

Todo ello provoca acortamientos tendinosos y alteraciones en la distribución de las fuerzas que soporta el pie, iniciando y consolidando diferentes tipos de deformidades. Las más prevalentes son los dedos en martillo y en garra, la prominencia de las cabezas de los metatarsianos y el desplazamiento anterior de la almohadilla grasa plantar ya atrofiada. Suponen un riesgo potencial de lesión, en función del aumento de la presión plantar máxima en zonas concretas del pie, propicias a desarrollar úlceras.

A nivel cutáneo y subcutáneo, y debido a la glucosilación no enzimática de las proteínas del colágeno, las fibras se engrosan y aumentan su entre-

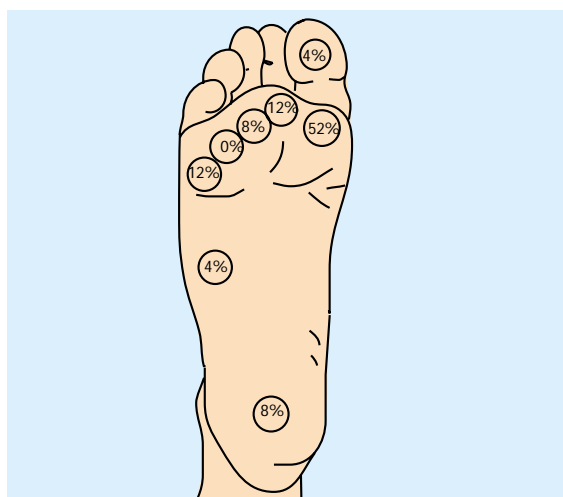


Figura 1. Zonas más prevalentes para el desarrollo de úlcera plantar en el pie neuropático

cruzamiento, dando lugar a una piel gruesa y firme, y a una restricción en la movilidad articular.

La afectación del sistema nervioso autónomo también contribuye a la aparición del síndrome, al disminuir la sudoración local, constituyéndose una piel seca, donde con facilidad se producen fisuras que pueden ser el inicio de úlceras e infecciones.

Las úlceras neuropáticas son consecuencia de estímulos lesivos, no percibidos por el paciente, debido a la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Estos estímulos suelen ser mecánicos, aunque también pueden ser térmicos y químicos.

La ubicación más prevalente de las úlceras son las zonas de callosidades, secundarias a la presión plantar en la zona (**Figura 1**).

En realidad, lo que diferencia una úlcera diabética de una no diabética es la presencia de la neuropatía, que está implicada en la fisiopatología de la úlcera del PD en el 85%-90% de los casos, asociándose a isquemia aproximadamente en la mitad de ellos. Por tanto, el pie insensible, con independencia de que se halle bien perfundido o isquémico, debe considerarse como un pie de alto riesgo.

b) Macroangiopatía

La isquemia es consecuencia de una macroangiopatía que afecta a las arterias de mediano y gran calibre.

La enfermedad macrovascular —arteriosclerosis— no es cuantitativamente distinta en el enfermo diabético respecto al no diabético, en lo que respecta al depósito de calcio, colesterol, lípidos, papel de las plaquetas y emigración de las células musculares lisas, como ya se ha mencionado en el Capítulo II.

No obstante, sí es una característica propia de la arterioesclerosis en el enfermo diabético la calcificación de la capa media arterial, que se interpreta secundariamente a la denervación simpática de los vasa vasorum, causada por la neuropatía autonómica. Cuando aparece esta calcificación, se altera la forma de la onda del pulso y eleva falsamente la presión en las arterias tibiales a nivel del tobillo.

La arteriopatía en la DM muestra predilección por las arterias infrageniculares de la pierna, y tiende a ser bilateral y multisegmentaria. La prevalencia de la isquemia en los miembros inferiores por macroangiopatía es cuatro veces superior en el hombre y ocho veces superior en la mujer diabéticos respecto a la población general.

c) Microangiopatía

La microangiopatía diabética afecta a los capilares, arteriolas y vénulas de todo el organismo.

Esencialmente la lesión consiste en hipertrofia y proliferación de su capa endotelial sin estrechamiento de la luz vascular. La membrana basal está engrosada y contiene sustancia PAS positiva.

Existe evidencia de que la aparición de la microangiopatía guarda relación con la duración y el control metabólico de la DM, ya que la hiperglucemia mantenida durante años sería la responsable de la biosíntesis de proteínas específicas que integran la membrana basal engrosada.

Existe controversia en cuanto a su trascendencia en la etiopatogenia de la úlcera del PD, que parece ser menor a la que en un principio se le había atribuido.

La idea errónea sobre su papel preponderante en la aparición y desarrollo de la úlcera del PD ha supuesto, e incluso actualmente comporta con excesiva frecuencia, la indicación de medidas terapéuticas inadecuadas a erradicar, porque se basan en

la consideración de que la causa de las lesiones tróficas es fundamentalmente la isquemia, aun en enfermos que presentan pulsos positivos a nivel del pie.

La gangrena digital en presencia de pulsos distales se interpretaba como secundaria a la microangiopatía. Pero es debida a trombosis de arterias digitales producida por toxinas necrotizantes liberadas por distintos gérmenes, sobre todo *Staphilococcus aureus*.

El valor de la revascularización en tales situaciones se cuestionaba porque se consideraba que sería poco beneficiosa por la presencia de la microangiopatía. Sin embargo, la revascularización de enfermos con microangiopatía claramente establecida consigue los mismos resultados que en aquellos enfermos que no la presentan.

La microangiopatía diabética se implicaba en la patogenia de la úlcera neuropática. Pero las lesiones neuropáticas en el PD no difieren de aquellas que aparecen en neuropatías hereditarias en personas no diabéticas o en aquellas que padecen neuropatías postraumáticas en ausencia de microangiopatía.

Este concepto erróneo de enfermedad obstructiva microvascular tuvo probablemente su origen en un trabajo de *Goldenberg et al*, publicado en 1959 y en el que, mediante un estudio retrospectivo de segmentos arteriales aislados de las extremidades amputadas, postulaba la existencia de una arterioesclerosis obstructiva específica en la DM.

Con posterioridad, y mediante estudios prospectivos, *Standness* en 1962 y *Conrad* en 1967, rebatieron este concepto, en base a hallar tanta afectación obstructiva microvascular en los enfermos diabéticos como en los no diabéticos.

Aunque a nivel de la microcirculación no se objetiva una disminución de la luz, sí se observa engrosamiento de la membrana basal capilar y alteraciones funcionales.

El engrosamiento de la membrana basal provoca el paso de albúmina al intersticio celular y la alteración en el intercambio de moléculas nutrientes, aspecto que puede interferir en el proceso de cicatrización, y tiene una causa plurifactorial. Por un lado, la hiperglucemia, por medio de glucosilación

no enzimática del colágeno y de proteinglicanos. Por otro, la susceptibilidad genética y las alteraciones endoteliales producidas por los cambios de flujo y presión a nivel de la microcirculación debido a la neuropatía autonómica.

Las alteraciones hemodinámicas consisten en la hiperemia microvascular reducida, es decir, en la vasodilatación reactiva reducida, que conduce a una disminución de la respuesta inflamatoria ante un traumatismo o una infección y en la disminución de la vasoconstricción inducida posturalmente, que comporta la distribución deficiente del flujo sanguíneo.

Por tanto, la microangiopatía en el enfermo diabético, si bien tiene una importancia fisiopatológica demostrada en la lesión de la retina y del glomérulo renal, y asociada a hiperglucemia mantenida, en la instauración y proceso evolutivo de la neuropatía, tiene un papel secundario, todavía incierto, en la producción de las úlceras en el pie.

Aunque la enfermedad microvascular por sí misma es poco probable que cause úlcera en el PD, es responsable de la necrosis tisular por el fracaso de la función de la microcirculación, que en los enfermos diabéticos es debido a una interacción de los efectos que sobre ella tienen la neuropatía, la macroangiopatía y la propia microangiopatía.

A modo de resumen, y como *factores predisponentes* del PD:

La *neuropatía* provoca:

- a) El aumento del flujo en reposo a través de los *shunts* arterio-venosos, efecto que actúa a modo de "robo" o *by-pass* de los capilares nutritivos.
- b) La disminución de la respuesta vasodilatadora reactiva a estímulos dolorosos, térmicos o a situaciones de isquemia.
- c) La disminución de la vasoconstricción postural, lo que condiciona el aumento de la presión capilar y del flujo en bipedestación dando lugar al edema neuropático.

La *macroangiopatía* provoca:

- a) La disminución en la respuesta vasoconstrictora postural y en la hiperemia reactiva

en situaciones de isquemia evolucionada, siendo alteraciones que desaparecen después de la revascularización.

La *microangiopatía* provoca:

- a) La disminución de la respuesta vasodilatadora a estímulos.

3.- FACTORES PRECIPITANTES O DESENCADENANTES

Sobre el pie de riesgo desarrollado por los factores *predisponentes*, para que se inicie una lesión, deben actuar los de tipo *precipitante o desencadenante*, siendo el más frecuente el traumatismo mecánico cuando actúa de forma mantenida, provocando la rotura de la piel y la úlcera o la necrosis secundaria.

Ambas se producen, pues, por la interacción anormal y mantenida en un determinado período evolutivo, entre un estrés ambiental, que puede ser de mínima magnitud, y la respuesta de unos tejidos condicionados en su adaptación al mismo.

En síntesis, no es más que la traducción de una alteración del equilibrio oferta-demanda de oxígeno,

bien por una disminución de la oferta, como ocurre en las úlceras isquémicas, bien por un aumento de la demanda, como ocurre en las neuropáticas (*Tabla II*).

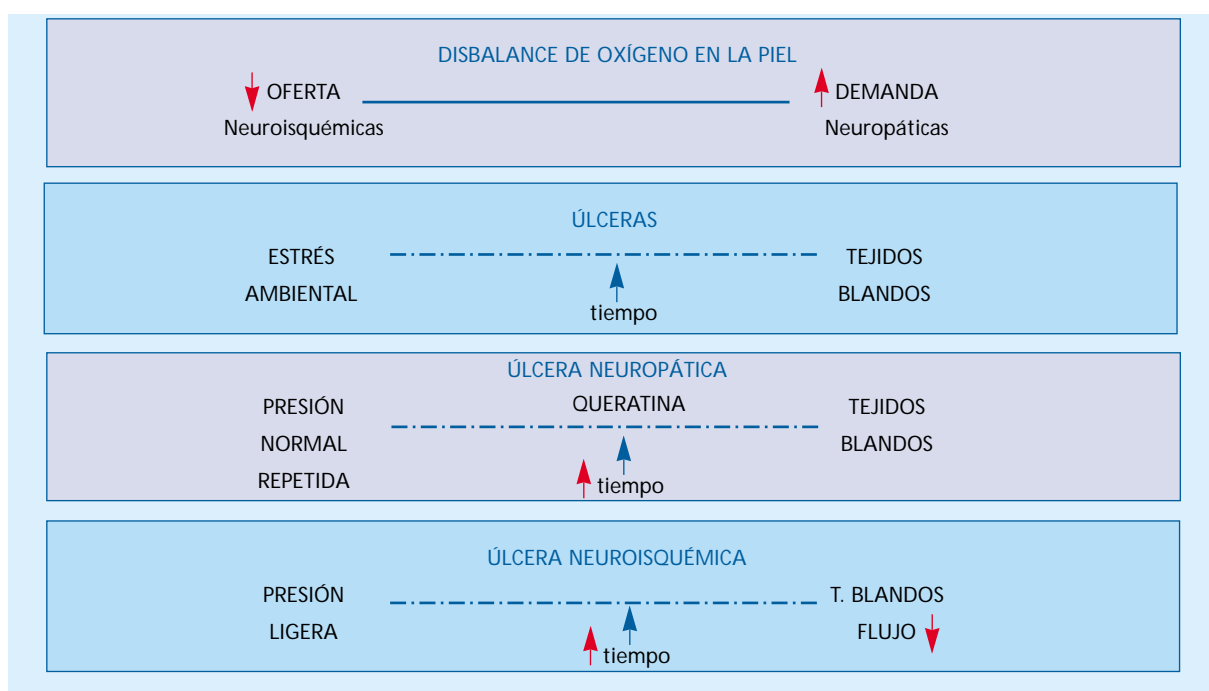
En el caso del PD, los factores clave que influyen en su patogenia son:

- El nivel de respuesta sensitiva protectora o umbral de protección.
- El tipo, magnitud y duración del estrés aplicado, y
- La capacidad de los tejidos para resistirlo.

Si en un pie neuropático con sensibilidad alterada se aplica un estrés de tipo normal y moderado, pero reiterativo en un intervalo evolutivo prolongado y concentrado sobre una zona de aumento de la presión plantar condicionada por una deformidad como puede ser el hallux valgus o una callosidad, el proceso va a determinar la autólisis inflamatoria seguida de necrosis, al no existir una respuesta dolorosa defensiva.

En un pie isquémico, la capacidad de los tejidos para resistir el fracaso es menor, y un estrés ligero

Tabla II
Factores diferenciales que intervienen en la producción de la úlcera neuropática y neuroisquémica en el pie diabético



y mantenido, como puede ser el de un zapato mal ajustado, es suficiente para iniciar la lesión.

Los factores desencadenantes pueden ser de tipo extrínseco o intrínseco.

a) Factores extrínsecos

Son de tipo traumático, y pueden ser mecánicos, térmicos o químicos.

El traumatismo mecánico se produce habitualmente a causa de calzados mal ajustados, y constituye el factor precipitante más frecuente para la aparición de úlceras, sean neuroisquémicas o neuropáticas, correspondiendo el 50% de las mismas a zonas afectadas por callosidades en los dedos.

El *traumatismo térmico* es directo y lesiona la piel. Habitualmente se produce al introducir el pie en agua a temperatura excesivamente elevada; utilizar bolsas de agua caliente; descansar muy cerca de una estufa o radiador; andar descalzo por arena caliente o no proteger adecuadamente el pie de temperaturas muy bajas.

El traumatismo químico suele producirse por aplicación inadecuada de agentes queratolíticos. Por ejemplo, con ácido salicílico.

b) Factores intrínsecos

Cualquier deformidad del pie, como los dedos en martillo y en garra; el hallux valgus; la artropatía de Charcot, o la limitación de la movilidad articular, condicionan un aumento de la presión plantar máxima en la zona, provocando la formación de callosidades, que constituyen lesiones preulcerosas, hecho confirmado por la práctica clínica, porque en estas zonas es donde la mayoría de los enfermos desarrollan las lesiones ulcerosas.

4.- FACTORES AGRAVANTES

Aunque de una forma secundaria, la infección es determinante en el desarrollo de la úlcera, y adquiere un papel relevante en el mantenimiento de la misma.

No es responsable del inicio de la úlcera, excepto en aquellas situaciones en que la ruptura de la piel es causada de forma directa por infecciones fúngicas, pero sí interviene en la evolución de las mismas una vez iniciadas.

Cuando se asocia a la isquemia, la infección es el factor que va a establecer el pronóstico evolutivo de la lesión. En este sentido, se puede afirmar que no existen úlceras infecciosas en el PD, sino infectadas.

La mayor sensibilidad a la infección en los enfermos diabéticos se debe a diferentes causas, entre las que cabe mencionar como más prevalentes, la ausencia de dolor, que favorece el desarrollo insidioso de una celulitis extensa o de un absceso; la hiperglucemia, que altera los mecanismos inmunitarios, fundamentalmente la inmunidad celular —véase el Capítulo II— y la isquemia, que compromete la perfusión arterial y el aporte de oxígeno.

La alteración sensitiva interviene demorando la percepción de la lesión y, por tanto, es un factor coadyuvante de la instauración de la infección.

Las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas suelen estar sobreinfectadas por microorganismos diversos, que en su mayoría son saprófitos —estafilococos, estreptococos—, aunque también pueden detectarse aerobios y anaerobios facultativos —*E. coli*— o anaerobios estrictos —*Bacterioides* y *Clostridium perfringens*— si las úlceras son profundas.

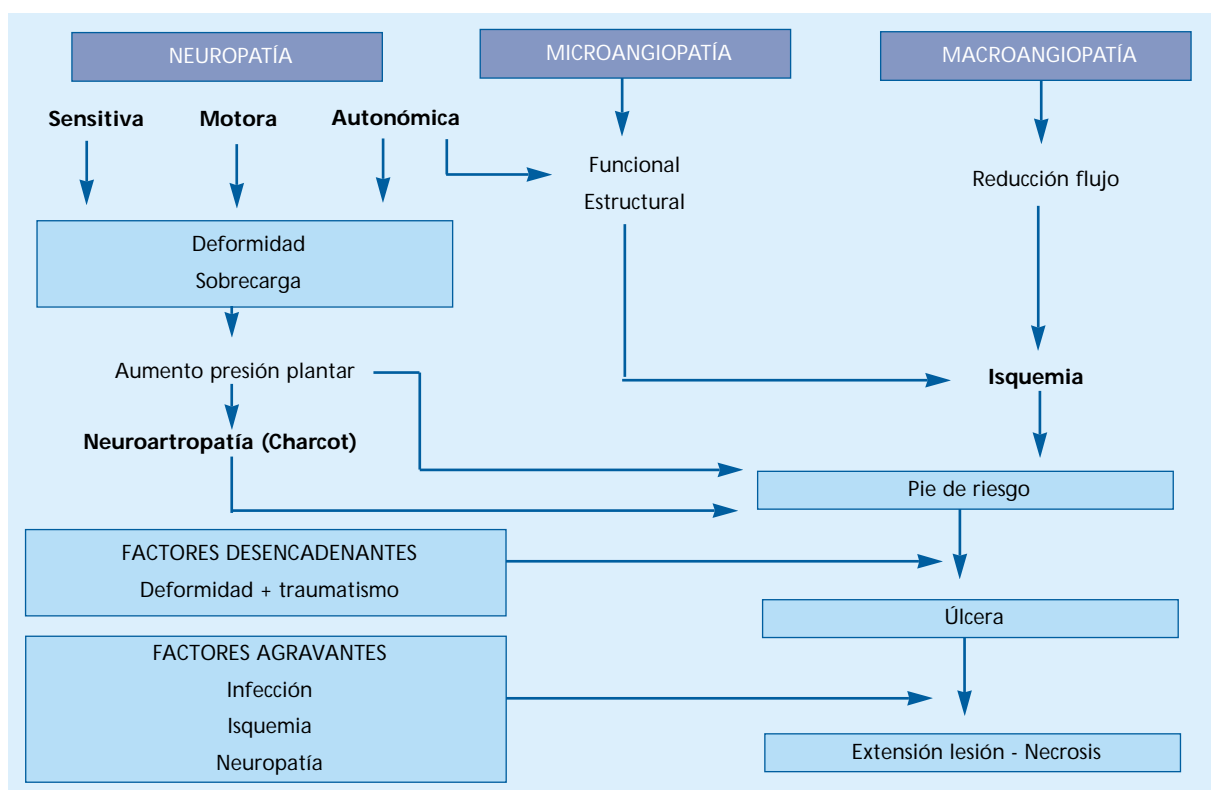
Tales microorganismos, favorecidos por la alteración de las condiciones homeorreológicas, pueden llegar a invadir los tejidos profundos progresando hasta las estructuras óseas.

De todas las infecciones observadas en el PD, las bacterianas —básicamente las causadas por estafilococos y estreptococos— y las micóticas —candidiasis, dermatofitosis, cromoblastomicosis— son las más frecuentes.

5.- MECANISMO DE PRODUCCIÓN

Aunque la neuropatía y la enfermedad vascular son factores mayores en la etiopatogenia del PD, un pie neuropático o neuroisquémico no se ulcera espontáneamente y, como ha quedado establecido en apartados

Tabla III
Mecanismo de producción de la úlcera en el pie diabético



anteriores, la lesión es el estadio final en el que se implica un factor ambiental, generalmente mecánico, y la situación previa de pie de riesgo.

Existen tres situaciones en las que las fuerzas mecánicas pueden lesionar el pie de riesgo:

- Un impacto intenso con un objeto pequeño provocará una fuerza muy localizada que lesionará la piel. Esto ocurre, por ejemplo, cuando un pie insensible pisa una chincheta o un clavo.
- Una presión ligera pero sostenida por un período evolutivo largo provocará la necrosis isquémica. Esta situación se produce cuando se viste un zapato ajustado durante todo un día. Es la causa más frecuente de úlcera en el pie neuroisquémico.
- Un estrés normal y moderado, pero reiterado, durante un período prolongado de tiempo, provoca una autólisis inflamatoria y necrosis. Es quizá la causa más frecuente de úlcera en el pie neuro-

pático en el que se pierde la sensación de alarma que supone el dolor (*Tabla III*).

Una vez iniciada la úlcera, la persistencia del apoyo en un pie insensible es el factor que facilita no únicamente la aparición de la infección, sino el que ésta difunda a tejidos más profundos y proximales.

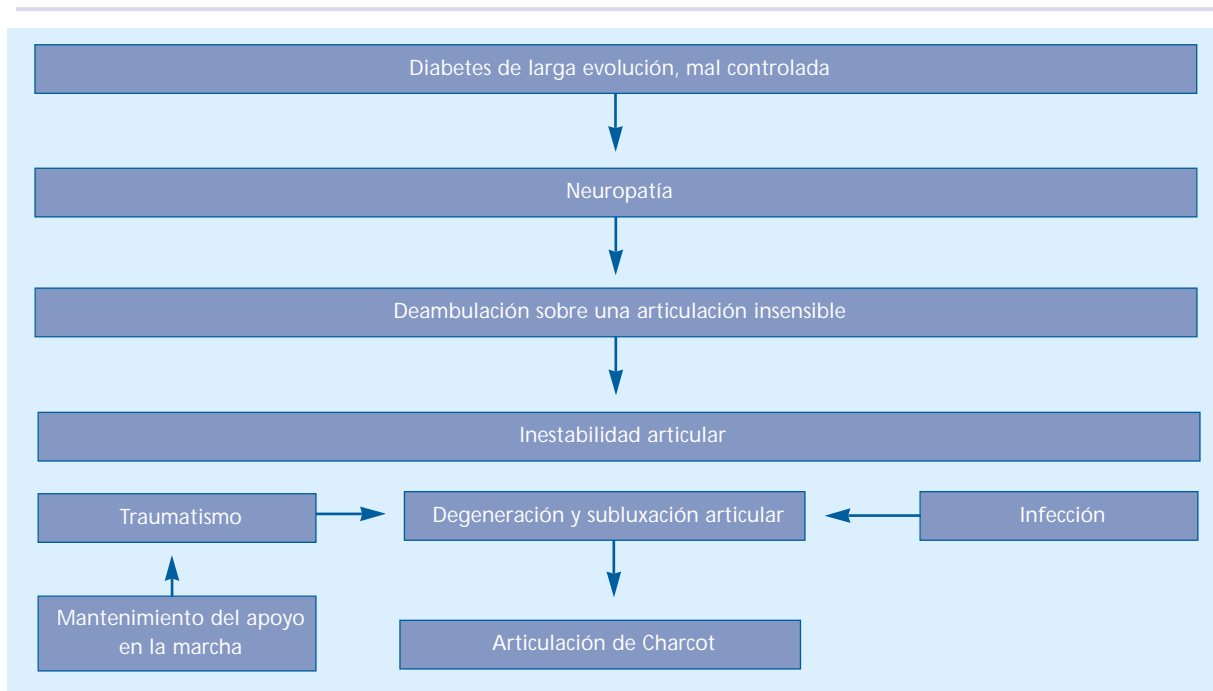
Las úlceras más frecuentes son las neuropáticas: de entre un 45% y un 60%. Las neuroisquémicas suponen entre un 25%, y un 45% y las puramente isquémicas, entre un 10% y un 15%.

Por tanto, la neuropatía está implicada en un 85%-90% de las úlceras del PD.

La polineuropatía simétrica distal, que es la forma más frecuente de ND, afecta a las fibras nerviosas sensitivas, motoras y autónomas.

En definitiva, pues, el trastorno sensitivo se caracteriza por disminución de la sensación de dolor y temperatura, y posteriormente de la sensibilidad

Tabla IV
Patogenia de la neuropatía de Charcot



vibratoria y de la sensorial superficial. Debido a ello, los enfermos diabéticos con neuropatía establecida pierden, de forma total o parcial, la capacidad de percibir los mínimos traumatismos mecánicos, la presión inadecuada ejercida por zapatos mal ajustados o cualquier otro tipo de traumatismo, lo que da lugar a la formación de callosidades y deformidades.

Los defectos de los nervios motores pueden provocar atrofia de los músculos intrínsecos del pie dando lugar a deformidades del pie como dedos en martillo o en garra.

Las consecuencias de la neuropatía autonómica incluyen pérdida de sudoración, fisuras secas en la piel e inestabilidad vasomotora, con incremento de la derivación del flujo arterial por los *shunts* arterio-venosos, implicando situaciones de isquemia capilar.

La conjugación de todos estos factores y en los estadios más avanzados determina la neuroartropatía de Charcot (*Tabla IV*).

Tanto las callosidades como las deformidades y la neuroartropatía de Charcot provocan un aumento de la presión plantar, que es el

factor etiológico más importante en las úlceras neuropáticas.

También existe un aumento de la presión plantar en zonas de úlceras plantares previas y en zonas de limitación de la movilidad articular, aspecto que condiciona que se mantenga un estrés repetido en la zona, provocando la autólisis inflamatoria y el hematoma subqueratósico, que conducen a la necrosis tisular.

Si existe macroangiopatía asociada, se produce una disminución del flujo sanguíneo y de la presión de perfusión en la circulación distal. En este contexto, y cuando las lesiones arteriales estenosantes u obliterantes alcanzan el punto crítico de afectar a la presión parcial de oxígeno tisular y el aporte de sustancias nutrientes requeridas por la microcirculación para mantener el metabolismo basal tisular, se establece la situación clínica denominada *isquemia crítica*.

Esta secuencia de situaciones fisiopatológicas, asociadas a las alteraciones hemorreológicas de la DM, implica que la acción de uno o varios de los factores desencadenantes descritos pueda provocar una necrosis tisular, que suele complicarse además por la disminución de la sensibilidad por la neuro-

patía generalmente asociada. La isquemia, asimismo, provoca una disminución de la capacidad de cicatrización.

Sea cual sea la causa de la lesión, la pérdida de la protección cutánea favorece la infección,

que puede agravarse por la propia isquemia, en función de la disminución del aporte de oxígeno, que actúa condicionando, por un lado, la difusión de la infección y el crecimiento de gérmenes anaerobios y, por otro, la neuropatía, con pérdida de sensibilidad.