

## ORIGINAL

# Características clínicas y mortalidad de los pacientes atendidos en una Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético



José Antonio Rubio<sup>a,b,c,\*</sup>, Sara Jiménez<sup>a,b</sup> y Julia Álvarez<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Pie Diabético, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España

<sup>b</sup> Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España

Recibido el 8 de enero de 2017; aceptado el 27 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 26 de abril de 2017

### PALABRAS CLAVE

Pie diabético;  
Úlceras;  
Diabetes mellitus;  
Morbilidad;  
Mortalidad;  
Unidad de pie diabético

### Resumen

**Antecedentes y objetivo:** Este estudio revisa las características clínicas de los pacientes con pie diabético ulcerado atendidos en una Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético (UMPD) y analiza la mortalidad y los factores asociados a su supervivencia.

**Material y métodos:** Análisis de los datos obtenidos de todos los pacientes que consultaron por primera vez por una lesión por pie diabético a la UMPD durante el periodo 2008-2014. Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento o hasta el 30/6/16, con un máximo de 8,1 años.

**Resultados:** Se incluyeron 345 pacientes, mediana (P25-P75) de 71 años (61,5-80), 321 (93%) con diabetes de tipo 2. Se caracterizaron por mal control glucémico; el 48% tenían HbA1c  $\geq$  8% y alta prevalencia de complicaciones crónicas: el 60,2% retinopatía, el 43,8% disfunción renal y el 47,2% cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Fallecieron 126 (36,5%), 69 de ellos (54,8%) por enfermedad cardiovascular. La supervivencia medida por Kaplan-Meier se redujo a un 69, 60 y 45% a los 3, 5 y 7 años, respectivamente. El análisis de regresión de Cox multivariante demostró las siguientes variables asociadas a la mortalidad con HR (IC 95%): edad 1,08 (1,05-1,11); amputación previa 2,24 (1,34-3,73); tabaquismo activo 2,10 (1,12-3,97); enfermedad cerebrovascular 1,75 (1,05-2,92); disfunción renal 1,65 (1,04-2,61) y cardiopatía isquémica 1,60 (1,01-2,51).

**Conclusiones:** Los pacientes con pie diabético ulcerado se caracterizan por tener alta morbimortalidad; la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de las muertes. Se precisa prestar más atención a este grupo de riesgo, individualizando objetivos y tratamientos a su situación y pronóstico vital.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [joseantonio.rubio@salud.madrid.org](mailto:joseantonio.rubio@salud.madrid.org) (J.A. Rubio).

**KEYWORDS**

Diabetic foot;  
 Ulcers;  
 Diabetes mellitus;  
 Morbidity;  
 Mortality;  
 Diabetic foot unit

## Clinical characteristics and mortality in patients treated in a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit

**Abstract**

*Background and objective:* This study reviews the clinical characteristics of patients with diabetic foot ulcer treated in a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit (MDFU) and analyzes the mortality and factors associated with its survival.

*Material and methods:* Data from all patients who attended the MDFU for the first time for a diabetic foot ulcer during the 2008-2014 period were analyzed. The patients were followed until their death or until June 30, 2016, for up to 8 years.

*Results:* A total of 345 patients were included, with a median age (P25-P75) of 71 (61.5-80) years, and 321 (93%) had type 2 diabetes. They were characterized as patients with inadequate glycemic control, 48% had HbA1c  $\geq$  8% and high prevalence of chronic complications: 60.2% retinopathy, 43.8% nephropathy and 47.2% ischemic heart disease and/or cerebrovascular disease. A total of 126 (36.5%) patients died and 69 (54.8%) were due to cardiovascular disease. Survival measured by Kaplan-Meier declined over time to 69, 60 and 45% at 3, 5 and 7 years respectively. Cox's multivariate regression analysis showed the following variables associated with mortality, HR (95% CI): age 1.08 (1.05-1.11); previous amputation 2.24 (1.34-3.73); active smoking 2.10 (1.12-3.97); cerebrovascular disease 1.75 (1.05-2.92); renal dysfunction 1.65 (1.04-2.61) and ischemic heart disease 1.60 (1.01-2.51).

*Conclusions:* Patients with diabetic foot ulcer are characterized by high morbidity and mortality, with cardiovascular disease being the most frequent cause of death. It is necessary to pay more attention to this risk group, tailoring objectives and treatments to their situation and life expectancy.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN.

**Introducción**

Las causas más importantes que condicionan tener un pie diabético (PD) es la presencia de neuropatía diabética (sensitiva, motora o autonómica) y la enfermedad arterial periférica. Ambas complicaciones predisponen a que en los pacientes aparezcan lesiones y haya destrucción o infección de tejidos, que son la antecámara de las amputaciones en más de un 85% de los casos<sup>1</sup>. Esta secuencia de sucesos —pie de riesgo, lesión y posterior amputación— es lo que ha condicionado la mayor parte de nuestros conocimientos en esta complicación, las estrategias preventivas y las intervenciones terapéuticas<sup>2</sup>. Aspectos menos conocidos son las características clínicas distintivas de los pacientes con PD, como son la mayor frecuencia de complicaciones macro- y microvasculares<sup>3</sup> y la mayor mortalidad de los pacientes, estimada en casi el doble que la de una persona con diabetes mellitus (DM) pero sin PD<sup>4</sup>, lo que condiciona una reducción de la supervivencia a los 5 años en un 50-60%<sup>5</sup>.

Diversos posicionamientos científicos —ADA, NICE e IDF— dejan bien establecido cómo ha de realizarse el cuidado de los pacientes con lesiones por PD y aquellos que tienen alto riesgo para ulcerarse<sup>6-8</sup>. Esta atención se debe realizar por equipos multidisciplinares en los que se incluyan distintas especialidades: podología, cirugía, medicina interna y endocrinología, entre otras. Sin embargo, esta aproximación, así como la organización de estos equipos, está dirigida fundamentalmente a prevenir lesiones y a optimizar el tratamiento del PD complicado<sup>9</sup>.

Conocer la comorbilidad de los pacientes, desde una perspectiva más global, no solo es útil para tratarlos de una manera óptima, sino que también permitiría tomar decisiones más juiciosas en función de su pronóstico vital<sup>10</sup>. Por otro lado, conocer por qué se mueren más estos pacientes y qué factores condicionan su supervivencia nos permitiría ser más realistas en nuestras expectativas y objetivos de control. Esto se hace aún más necesario si consideramos el bajo interés que despierta el PD entre los endocrinólogos en nuestro entorno<sup>11</sup>.

Durante el año 2008 en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) se puso en funcionamiento una consulta de PD atendida por un endocrinólogo y un podólogo para dar cobertura a pacientes con PD. De manera progresiva se coordinaron distintas disciplinas, formándose así una Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético (UMPD) integrada por las siguientes especialidades: cirugía vascular, cirugía general, radiología vascular e intervencionista, traumatología, infectología y medicina física y rehabilitación<sup>12</sup>.

Este estudio revisa las características clínicas de los pacientes con PD ulcerado atendidos en la unidad, analiza la mortalidad de los pacientes seguidos desde su primera consulta e investiga qué factores se asocian a su supervivencia.

**Material y métodos**

Estudio observacional y retrospectivo que analiza los datos obtenidos de todos los pacientes con DM que consultaron por primera vez por una lesión por PD a la UMPD. Se incluyó a pacientes desde el 1/2/2008 hasta el 31/12/2014. Todos los

pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento o hasta la última fecha en la que se pudieron obtener datos de la historia electrónica; la última fecha de registro fue el 30/6/16.

### Descripción del funcionamiento de la Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético

Los pacientes con lesión por PD eran derivados preferentemente a la consulta de PD desde cualquier centro de salud de atención primaria, consulta de atención especializada o servicio de urgencias. En esta consulta se establecía un abordaje diagnóstico y terapéutico, siguiendo las guías del *Consenso Internacional del Pie Diabético*<sup>8</sup> y se coordinaba la actuación con otras especialidades según necesidad, derivándose preferentemente a los servicios de cirugía general y vascular, bien de manera ambulatoria, bien para ingreso hospitalario. Todos los pacientes, con independencia de que precisaran ingreso hospitalario o valoraciones por otras especialidades, eran seguidos en la consulta de PD hasta la finalización del episodio, optimizando y coordinando el control glucémico y de las comorbilidades. Una vez cicatrizada la lesión, se valoraba si el paciente precisaba revisiones periódicas en la UMPD en función del riesgo de reulceración.

### Área de influencia de salud de la Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético

Estaba formada inicialmente por un gran municipio urbano, Alcalá de Henares, y por 12 municipios próximos. Durante el periodo de estudio la población censada se redujo de 362.785 hasta 248.673 habitantes, entre los años 2008-2014. Esta reducción de la población de referencia se debió a la apertura de un nuevo centro hospitalario, con lo que se repartió la población censada entre ambos centros.

### Obtención y procesamiento de los datos

Los variables correspondientes a las características clínicas de los pacientes fueron obtenidas de una base de datos diseñada específicamente para el seguimiento de los pacientes en la UMPD. En los pacientes de los que perdimos el seguimiento periódico en la consulta, se obtuvieron los datos a través de la plataforma HORUS, a fin de poder evaluar su situación actual. Desde esta plataforma se puede acceder a la historia electrónica de atención primaria, así como a los informes de los hospitales del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) y es única para toda la Comunidad de Madrid.

Se consideró la siguiente terminología: *disfunción renal*, con presencia de albuminuria >30 mg/g, creatinina en primera orina de mañana (al menos 2 determinaciones) o si el filtrado glomerular (FG) estimado mediante MDRD-4 era <60 mL/min; *neuropatía sensitiva*, si había ausencia de sensibilidad con el monofilamento (10 g) o diapason (64-128 Hz). Para la descripción de la lesión, en caso de ser múltiples, se describió solo la más severa. Se consideró como *lesión isquémica* a la ausencia de pulsos distales o pruebas diagnósticas confirmatorias: índice tobillo-brazo <0,9 o índice dedo-brazo <0,6 o presión transcutánea de oxígeno <30 mm de Hg. La *severidad de la ulceración* se consideró según el estadio de

Wagner (1-5)<sup>13</sup> y la clasificación de Texas<sup>13</sup> agrupada (1 = 1A, 2A, 1B, 2B; 2 = 3A, 3B; 3 = 1C, 1D, 2C, 2D, 3C, 3D) y la *graduación de infección*, según criterios IWGDF/IDSA (0-3)<sup>14</sup>.

Los datos referentes a la causa mayor responsable de la muerte de los pacientes fueron obtenidos de los informes clínicos durante la hospitalización o, en su defecto, de los datos registrados en la historia electrónica de los equipos de atención primaria. Si la muerte sobrevino de manera inesperada fuera del centro hospitalario, se consideró que su causa era de probable origen cardiovascular, y se agrupó junto con la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad cerebrovascular.

### Expresión de los datos y análisis estadístico

Los datos fueron expresados como mediana y rango (P25-P75) para los datos cuantitativos o en valor absoluto y porcentaje (%) para los datos cualitativos.

Para analizar qué variables se asociaban con la mortalidad, se realizó análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, univariante y multivariante, ajustada a variables independientes y con selección de variables hacia atrás. La medida del riesgo se presenta a través del HR (IC 95%). Los resultados obtenidos en el análisis univariante estadísticamente significativo se representaron mediante la función de Kaplan-Meier. Se estimó la supervivencia a los 3, 5 y 7 años tras la primera valoración en consulta. Se empleó el paquete estadístico SPSS, versión 15.0. Se consideró significativo si  $p < 0,05$ .

### Consideraciones éticas

El proyecto del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del HUPA, código OE 26/2015. No se solicitó consentimiento informado a los sujetos incluidos en el estudio al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo. En algunos casos los pacientes ya no eran seguidos en la UMPD o habían fallecido con anterioridad al inicio del estudio. Se realizó anonimización de los datos de los pacientes para mantener la confidencialidad.

## Resultados

### Características basales

Se incluyeron 345 pacientes, mediana (P25-P75) de 71 años (61,5-80), 321 (93%) con DM de tipo 2 (DM2); 227 (65,8%) eran varones. La inclusión de pacientes nuevos durante el periodo de estudio fue decreciendo (59, 56, 44, 57, 42, 48 y 39 sujetos entre los años 2008-2014, respectivamente).

Los datos más relevantes se muestran en la [tabla 1](#). Si bien los años desde el diagnóstico de la DM representan una mediana de 14 años, 32 (9,2%) sujetos fueron diagnosticados en los 3 años previos a la consulta por ulceración. La mayoría de los sujetos (59,1%) precisaban tratamiento con insulina y la mitad de ellos presentaban complicaciones crónicas: el 60,2% retinopatía diabética; el 43,8% disfunción renal; el 39,4% cardiopatía isquémica y el 16,8% enfermedad cerebrovascular. El análisis del grado de control

**Tabla 1** Características basales

	Mediana (P25-P75)	Rango
<i>Edad (años)</i>	71 (61,5-80)	32-95
<i>Años desde el diagnóstico</i>	14 (8-23)	0-56
<i>HbA1c (%)<sup>a</sup></i>	7,9 (6,7-9,1)	4,1-13,7
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	27,7 (24,8-31,2)	18-50
	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Tipo de DM</i>		
DM1	18	5,3
DM2	321	93
DM secundarias	6	1,7
<i>Sexo</i>		
Varones	227	65,8
Mujeres	118	34,2
<i>Consumo de tabaco</i>		
Nunca	170	49,3
Exfumador	112	32,5
Consumo actual	63	18,3
<i>Consumo de alcohol (♀ &gt;25 g/día, ♂ &gt;40 g/día)</i>		
Nunca	250	72,5
Consumo previo de alcohol	53	15,4
Consumo actual	42	12,2
<i>Tratamiento de la hiperglucemia</i>		
Sin fármacos para control de la hiperglucemia	18	5,2
Antidiabéticos orales o inyectables sin insulina	123	35,7
Insulina + antidiabéticos orales o inyectables sin insulina	89	25,8
Insulina	115	33,3
<i>Ulceración previa</i>	142	41,2
<i>Antecedentes de enfermedad arterial periférica</i>	110	31,9
<i>Amputación previa</i>	55	15,9
Mayor	15	4,3
Menor	40	11,6
<i>Retinopatía</i>	201	60,2
Retinopatía severa o edema de mácula que precise tratamiento	96	29,1
<i>Disfunción renal (albuminuria &gt;30 mg/g o FG &lt; 60 mL/min)</i>	151	43,8
<i>Filtrado glomerular</i>		
FG > 60 ml/min	258	74,8
FG 60-30 ml/min	58	16,8
FG < 30 ml/min	12	3,5
Diálisis	15	4,3
Postrasplante	2	0,6
<i>Hipertensión arterial</i>	277	80,3
<i>Cardiopatía isquémica</i>	136	39,4
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	58	16,8
<i>Cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular</i>	163	47,2
<i>Neuropatía sensitiva</i>	259	75,1

DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular.

<sup>a</sup> Valores normales 4,2-6%; estandarizados según DCCT/NGSP.

glucémico mostró que 165 (47,8%) presentaban valores de HbA1c  $\geq$  8%. El 41,2% de los pacientes habían presentado una ulceración previa cuando consultaron por primera vez en la UMPD y el 15,9% habían sufrido una amputación de miembro inferior.

### Análisis del tipo de lesión que motivó la consulta

La mayoría de las lesiones eran superficiales: el 67% tenían estadio 1 de Wagner, 169 (49%) se clasificaron como isquémicas y un 56,6% presentaban algún grado de infección

**Tabla 2** Causa mayor responsable de la muerte

	n	%
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	69	54,8
Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca	29	23
Enfermedad cerebrovascular	4	3,2
Probable cardiovascular, muerte inesperada sobrevenida fuera del hospital	36	28,6
<i>Enfermedad respiratoria con o sin infección Asociada a la lesión del pie (fracaso multiorgánico o sepsis)</i>	24	19,1
Asociada a la lesión del pie (fracaso multiorgánico o sepsis)	9	7,1
<i>Enfermedad renal crónica terminal</i>	8	6,3
<i>Cáncer</i>	7	5,5
<i>Otras</i>	5	4
<i>Sepsis no respiratoria</i>	4	3,2

(material adicional, [tabla e-1](#)). De los 345 pacientes, 262 (76%) consiguieron cicatrización de la lesión, 40 (11,6%) finalizaron en amputación menor, 25 (7,2%) en amputación mayor y 18 (5,2%) fallecieron con la lesión sin cicatrizar.

### Seguimiento de los pacientes y análisis de la mortalidad

Los pacientes fueron seguidos hasta un máximo de 8,1 años, con una mediana (P25-P75) de 2,8 años (1,3-5,1). Fallecieron 126 (36,5%) personas con DM. En la [tabla 2](#) se muestran las causas mayores que se identificaron como responsables de la muerte: destaca la enfermedad cardiovascular, que fue responsable del 54,8% de los fallecimientos. En el 28,6% de la muestra, el suceso se presentó de manera inesperada y tuvo un desenlace rápido, sin precisar hospitalización. En 9 (7,1%) de los pacientes se identificó la lesión como el factor desencadenante de la muerte.

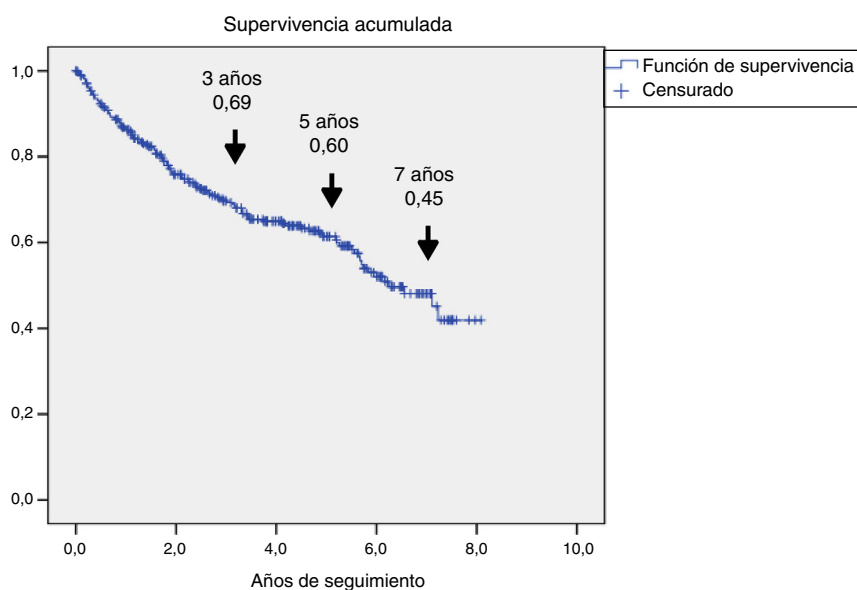
En la [figura 1](#) se representa la supervivencia de los 345 pacientes, mediante curva de Kaplan-Meier: se observa que hubo una reducción progresiva de la supervivencia al 69, 60 y 45% a los 3, 5 y 7 años, respectivamente.

En la [tabla 3](#) se muestran las variables predictoras de supervivencia, analizadas mediante regresión de Cox univariante. Se observa que la edad, DM2 vs. DM1, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, disfunción renal, reducción del FG, antecedentes de enfermedad arterial periférica, lesión isquémica y severidad de la lesión (Texas) se asociaron con una mayor mortalidad. En las [figuras e-1 y e-2 \(material adicional\)](#) se muestra la curva de supervivencia de las variables significativas y más representativas, así como la estimación de la supervivencia a los 5 años en cada una de las curvas de supervivencia. Tras excluir a aquellos sujetos que fallecieron con la lesión y cuando analizamos cómo influía el resultado sobre la lesión en la mortalidad, observamos que cualquier amputación aumentaba el riesgo de muerte (HR 1,66; IC 95%: 1,09-2,53;  $p=0,018$ ) y si la amputación era mayor vs. menor o la lesión cicatrizaba, el HR aumentaba a 2,25 (IC 95%: 1,28-3,95;  $p=0,005$ ).

El análisis multivariante ([tabla 4](#)) permitió ajustar las variables basales predictoras de supervivencia y resultó que las variables asociadas de manera independiente a una mayor mortalidad fueron: edad, amputación previa, tabaquismo activo, enfermedad cerebrovascular, disfunción renal y cardiopatía isquémica.

### Discusión

La presencia de úlceras por PD es un problema relevante en la población con DM y su prevalencia se estima de manera global en un 6,3%<sup>15</sup>. En este estudio hemos observado que estos pacientes tenían un perfil clínico distintivo y presentaban una reducción importante de su supervivencia. Esta menor supervivencia estaba causada, en su mayor parte, por enfermedad cardiovascular: estimamos que esta se redujo al 60% a los 5 años del seguimiento.



**Figura 1** Análisis de supervivencia de los 345 pacientes con PD ulcerados valorados en la UMPD. La representación se hizo mediante la curva de Kaplan-Meier, donde se muestra la estimación de la supervivencia a los 3, 5 y 7 años.



**Tabla 3** Variables predictoras de supervivencia. Análisis univariante

	HR (IC 95%)	p
Edad	1,06 (1,04-1,08)	<0,001
Edad agrupada en años (1 = 32-61; 2 = 62-70; 3 = 71-79; 4 = ≥80)	1,84 (1,54-2,19)	<0,001
Varón vs. mujer	1,17 (0,80-1,70)	0,412
DM2 vs. DM1	3,67 (1,16-11,55)	0,026
Años desde el diagnóstico	1,01 (1,00-1,03)	0,051
Año de primera consulta (2008-2014)	1 (0,90-1,11)	0,995
HbA1c inicial	0,91 (0,83-1,01)	0,092
IMC	0,96 (0,92-1,00)	0,087
Tabaquismo activo	0,74 (0,45-1,20)	0,228
Enfermedad cardiovascular	2,67 (1,83-3,88)	<0,001
Cardiopatía isquémica	2,15 (1,51-3,05)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	1,90 (1,26-2,87)	0,002
Hipertensión arterial	1,53 (0,92-2,52)	0,095
Disfunción renal	1,57 (1,10-2,23)	0,012
FG agrupado (1 = >60 ml/min, 2 = 30-60 ml/min y 3 = <30 ml/min o en diálisis)	1,59 (1,25-2,02)	<0,001
Retinopatía	0,72 (0,50-1,05)	0,087
Retinopatía estadiación (3 = severa o EM, 2 = moderada, 1 = leve, 0 = sin retinopatía)	0,88 (0,75-1,02)	0,085
Amputación previa	1,48 (0,97-2,25)	0,066
Enfermedad arterial periférica previa	1,57 (1,10-2,24)	0,011
Neuropatía sensitiva	0,73 (0,50-1,07)	0,115
Estadio de Wagner 1-4 <sup>13</sup>	1,07 (0,88-1,31)	0,470
Grados de infección 0-3 <sup>14</sup>	1,12 (0,91-1,35)	0,298
Lesión isquémica (ausencia de pulsos distales o pruebas diagnósticas confirmatorias <sup>a</sup> )	2,35 (1,62-3,42)	<0,001
Clasificación de Texas <sup>13</sup> agrupada 1-3 <sup>b</sup>	1,58 (1,29-1,93)	0,001

FG: filtrado glomerular.

<sup>a</sup> Índice tobillo-brazo < 0,9 o índice dedo-brazo < 0,6 o presión transcutánea de oxígeno < 30 mm de Hg.

<sup>b</sup> 1 = 1A, 2A, 1B, 2B; 2 = 3A, 3B; 3 = 1C, 1D, 2C, 2D, 3C, 3D.

En la bibliografía se ha comunicado que los pacientes con PD ulcerado tienen más edad y presentan más años de evolución, por término medio unos 10 años superior, que los pacientes sin esta complicación<sup>15</sup>. El presente estudio, con 71 años de mediana y 14 años desde el diagnóstico de la DM, coincide con lo publicado en las 2 series más amplias de pacientes que consultan por PD complicado<sup>16,17</sup>. Un aspecto que destacar es que casi un 10% de los pacientes, cuando consultaron, llevaban menos de 3 años desde el diagnóstico

de la DM, por lo que está en consonancia con el curso larvado de su principal factor responsable, la neuropatía, que se desarrolla incluso en situaciones de prediabetes<sup>18</sup>. Aspectos como el perfil psicosocial negativo que envuelve a estos pacientes<sup>19</sup> podrían favorecer que no se beneficien de un diagnóstico precoz y que consultaran en situaciones más avanzadas de la enfermedad. Este aspecto también podría contribuir al peor control glucémico y a la mayor frecuencia de complicaciones en todos los niveles, según se ha detectado en nuestro estudio y en series históricas<sup>20</sup>.

También eran pacientes que tenían menor IMC que la mayoría de los que nos consultan por DM2<sup>21</sup>, aspecto comunicado en un reciente metaanálisis<sup>15</sup>. Este hallazgo explicaría que precisen con mayor frecuencia tratamiento con insulina, al ser pacientes más insulino-pénicos, resultados que coinciden con lo publicado en series más amplias<sup>3,17</sup>. Más relevante es la presencia de una alta comorbilidad. Así, 163 (47,2%) pacientes presentaban cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Pero más frecuente, incluso, fue la presencia de retinopatía (60,2%), detectada en forma severa en el 29,1% de la muestra. Estos datos deberían condicionar tanto la elección del tratamiento empleado para corregir la hiperglucemia como los objetivos de control glucémico: estos deben ser individualizados y se debe perseguir reducir el riesgo de hipoglucemia<sup>22</sup>.

La principal causa de muerte en esta población fue la enfermedad cardiovascular en cualquiera de sus formas, datos que coinciden con lo publicado en la literatura<sup>4,23,24</sup>,

**Tabla 4** Variables predictoras de supervivencia. Análisis multivariante ajustado a distintas variables<sup>a</sup> con selección de variables hacia atrás

	HR (IC 95%)	p
Edad	1,08 (1,05-1,11)	<0,001
Amputación previa	2,24 (1,34-3,73)	0,002
Tabaquismo activo	2,10 (1,12-3,97)	0,020
Enfermedad cerebrovascular	1,75 (1,05-2,92)	0,030
Disfunción renal	1,65 (1,04-2,61)	0,030
Cardiopatía isquémica	1,60 (1,01-2,51)	0,043

<sup>a</sup> Edad, sexo, años de evolución, año de inclusión en el estudio, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial, disfunción renal, retinopatía, neuropatía sensitiva, severidad de la lesión (clasificación de Texas agrupada), tabaquismo activo, HbA1c, IMC y antecedentes de amputación de miembro inferior.

seguida en frecuencia por la enfermedad respiratoria. Este último punto es razonable si consideramos la alta de exposición previa al tabaco en nuestra serie (32%) y que seguían siendo fumadores el 18,3%: la mayor prevalencia de tabaquismo es un distintivo más de la población con PD ulcerado<sup>15</sup>. En el análisis de las causas de la muerte, detectamos que 18 pacientes fallecieron con la lesión y, en 9 de estos (7,1% de las muertes), se identificó la lesión como precipitante de la muerte en los informes clínicos hospitalarios. Cabe reseñar que pocos son los estudios que de manera explícita describen cómo contribuye la lesión a la mortalidad de los pacientes: así, en el estudio de Ghanassia et al., el 19% de las muertes se asociaron a la lesión<sup>23</sup>.

El análisis de la supervivencia (fig. 1) demostró reducciones a un 60% a los 5 años de seguimiento, datos superponibles a lo comunicado previamente<sup>23-25</sup>. La mortalidad, estimada en el 8-10% al año<sup>5,20</sup>, poco se ha modificado en las 2 últimas décadas<sup>3</sup> y, aunque es distinta entre regiones, no parece existir una correlación espacial<sup>26</sup> que pudiera explicar estas diferencias por desequilibrios en la asistencia sanitaria de estos pacientes. Esta mortalidad fue mayor que en estudios realizados en pacientes con DM2, con importante prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>27</sup> y también fue superior a la detectada en los recientes análisis de seguridad cardiovascular, realizados en pacientes en prevención secundaria, cuya mortalidad global no fue superior al 3% anual<sup>28,29</sup>.

El análisis univariante permitió evaluar cómo contribuía de manera aislada cada una de las variables basales en el riesgo de muerte: la mayoría de ellas son bien conocidas<sup>5,20,25</sup> y extrapolables a lo que se puede observar en cualquier paciente con DM, como es la edad, presencia de enfermedad macrovascular, enfermedad renal y deterioro del FG. Otras variables como la presencia de isquemia en la lesión, con un HR de 2,35 y la severidad de la lesión (HR 1,58) son exclusivas del PD ulcerado. Ya es clásico el estudio de Moulík et al., en el que observan, con 6 años de seguimiento, que la mortalidad fue más alta en los pacientes con úlceras isquémicas en comparación con los que tenían úlceras neuropáticas<sup>30</sup>. Más reciente es la relación entre severidad de lesiones y mortalidad<sup>31</sup>, en la que se demuestra que es el factor predictivo independiente de mortalidad, con mayor relevancia, incluso, que la propia enfermedad cardiovascular.

Al incluir todas las variables en la misma ecuación (tabla 4), observamos que las que mejor predecían la muerte de los pacientes fueron la edad, presencia de amputación previa, tabaquismo, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica y presencia de disfunción renal, y que se quedaban fuera la isquemia y la severidad de la lesión. Quizá esos últimos factores nos estén informando de manera indirecta del estado vascular del paciente, de la severidad del daño multiorgánico y de su fragilidad.

Un aspecto no siempre bien entendido es atribuir la alta mortalidad de estos pacientes casi únicamente a su mayor edad. En la figura e-1, se estratifica la supervivencia según la edad y podemos observar que esta se reducía de manera progresiva a los 5 años, desde un 82% entre los menores de 61 años, a un 31% entre los mayores de 80 años, por lo que la menor supervivencia de los pacientes con DM con PD ulcerado afecta a todas las edades.

Existen distintas hipótesis que podrían explicar la alta mortalidad de estos pacientes<sup>31</sup>. Quizá la de mayor

relevancia sea la que relaciona en el mismo paciente neuropatía periférica y neuropatía autonómica cardiovascular, lo que condiciona mayor grado de isquemia miocárdica, bien sea en forma de isquemia silente o con una peor respuesta adaptativa ante insultos isquémicos<sup>32,33</sup>. En consonancia con este planteamiento está el hallazgo en esta población de una mayor mortalidad entre los sujetos con prolongación de QTc (indicador de neuropatía autonómica cardíaca) con HbA1c < 7,5% en comparación con sujetos con HbA1c más elevada<sup>34</sup>. Precisamente la presencia de neuropatía periférica es el denominador común en mayor o menor grado de la mayoría de los pacientes con PD ulcerado.

Otra hipótesis propuesta es que la sepsis no controlada asociada a un úlcera infectada podría condicionar una mayor mortalidad en estos pacientes<sup>24</sup>; sin embargo, este mecanismo solo es plausible en el contexto de que la muerte ocurra únicamente mientras persista la lesión y no tras su cicatrización: en nuestra serie ocurrió en 18 (14,2%) de los pacientes.

Este estudio, que intenta sacar a la luz lo que esconde un paciente con PD ulcerado, tiene implicaciones prácticas, en cuanto que caracteriza a un paciente con alto riesgo cardiovascular y mortalidad global. Si bien son pocos los estudios dirigidos de forma específica a este grupo de pacientes<sup>35,36</sup>, estrategias multifactoriales dirigidas a individualizar el grado de control glucémico, evitando hipoglucemias e intensificando el control sobre factores de riesgo cardiovascular —como es el perfil lipídico, la presión arterial y el tabaquismo, que se han demostrado útiles en poblaciones con DM de alto riesgo cardiovascular— podrían mejorar la supervivencia de estos pacientes. Es quizá desde esta perspectiva, de un paciente más vulnerable, lo que nos debe alertar para estrechar su seguimiento.

Las limitaciones del presente estudio son:

- Las causas responsables de la muerte fueron obtenidas de los informes clínicos y la historia electrónica. Sin embargo, es bien conocido que no siempre existe concordancia entre los estudios *post mortem* y los datos clínicos.

Las fortalezas del estudio son:

- Se incluyeron todos los pacientes con PD ulcerado atendidos en la UMPD con independencia de su severidad.
- Los datos fueron obtenidos por los mismos profesionales y de una base de datos confeccionada para el análisis de este estudio.
- El periodo de seguimiento hasta 8,1 años fue prolongado, lo que nos permitió obtener resultados de la atención de estos pacientes a medio-largo plazo.

En conclusión, los pacientes con PD ulcerado tienen un patrón clínico distintivo, caracterizado por tener muchos años de evolución, un mal control glucémico y un elevado grado de complicaciones micro- y macrovasculares. Estos pacientes, además, tienen una alta mortalidad que no se explica suficientemente bien considerando la edad y la coexistencia de otras comorbilidades. Las variables que se asociaron de manera independiente a la supervivencia fueron: edad, amputación previa, tabaquismo, enfermedad cerebrovascular, disfunción renal y cardiopatía isquémica. Se precisa prestar más atención a este grupo de riesgo,

adecuar los objetivos y tratamientos a esta situación y contemplar su pronóstico vital en la toma de decisiones.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.012).

## Bibliografía

1. Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: Our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5:1591–5.
2. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: An overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:169–78.
3. Faglia E, Clerici G, Scatena A, Caminiti M, Curci V, Prisco M. Severity of demographic and clinical characteristics, revascularization feasibility, major amputation, and mortality rate in diabetic patients admitted to a tertiary diabetic foot center for critical limb ischemia: Comparison of 2 cohorts recruited at a 10-year distance. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:1729–36.
4. Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, Davis WA, Thompson MM, Ray KK, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55:2906–12.
5. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*. 2016;13:892–903.
6. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl. 1:S72–80.
7. National Institute for Clinical Excellence. Diabetic foot problems: Prevention and management. NG 19. [consultado 6 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>
8. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: A summary guidance for daily practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:7–15.
9. Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL Jr, Armstrong DG. Toe and flow: Essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg*. 2010;52, 23S–7S.
10. Apelqvist J. The foot in perspective. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1. S110–5. 22.
11. Rubio JA, Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Almaraz MC, Mauricio D, Antolín Santos JB, et al. Diabetic foot units in Spain: Knowing the facts using a questionnaire. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:79–86.
12. Implementación de una Unidad de Pie Diabético coordinada desde un Servicio de Endocrinología. [consultado 6 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP.DIABETES.2014.htm>
13. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl. 1:186–94.
14. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:45–74.
15. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2016;3:1–11. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932> [Epub ahead of print].
16. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50:18–25.
17. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:398–407.
18. Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva V, Tourneir I, Chakarova N, Grozeva G, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31:537–43.
19. Vileikyte L. Psychosocial and behavioral aspects of diabetic foot lesions. *Curr Diab Rep*. 2008;8:119–25.
20. Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med*. 1996;13:967–72.
21. Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:505–11.
22. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl. 1:S48–56.
23. Ghanassia E, Villon L, Thuan Dit Dieudonné JF, Boegner C, Avignon A, Sultan A. Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: A 6.5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31:1288–92.
24. Brennan MB, Hess TM, Bartle B, Cooper JM, Kang J, Huang ES, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31:556–61.
25. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012;35:2021–7.
26. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;33:1493–8.
27. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187–92.
28. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
30. Mouluk PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003;26:491–4.
31. Chammas NK, Hill RL, Edmonds ME. Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: The significance of ulcer type. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2879809 [consultado 6 Dic 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2879809>
32. Baltzis D, Roustit M, Grammatikopoulou MG, Katsaboukas D, Athanasiou V, Iakovou I, et al. Diabetic peripheral neuropathy as a predictor of asymptomatic myocardial ischemia in



- type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Adv Ther.* 2016;33:1840–50.
33. Yun JS, Cha SA, Lim TS, Lee EY, Song KH, Ahn YB, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts diabetic foot ulcers in patients with type 2 diabetes without diabetic polyneuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3128.
  34. Fagher K, Löndahl M. The impact of metabolic control and QTc prolongation on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and foot ulcers. *Diabetologia.* 2013;56:1140–7.
  35. Sohn MW, Meadows JL, Oh EH, Budiman-Mak E, Lee TA, Stone NJ, et al. Statin use and lower extremity amputation risk in nonelderly diabetic patients. *J Vasc Surg.* 2013;58:1578–85.
  36. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: Possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care.* 2008;31:2143–7.