



**TESIS DOCTORAL**

***ESTUDIO DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA  
APARICIÓN DE ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN EXTREMADURA:  
ASOCIACIÓN CON EL GEN VEGF***

**FRANCISCO MANUEL GARCÍA BLÁZQUEZ**

**DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA**

Conformidad de los Codirectores:

Fdo: Sonia Hidalgo Ruíz

Fdo: M<sup>a</sup> del Carmen Ledesma Alcázar

Fdo: Jose M<sup>a</sup> Morán García

A blue ink signature in cursive script, appearing to read "Sonia Hidalgo Ruíz".

A blue ink signature in cursive script, appearing to read "Mª del Carmen Ledesma Alcázar".

A blue ink signature in cursive script, appearing to read "Jose Mª Morán García".

**AÑO 2015**





Modelo1

**Asunto:** Rtdo. Impreso de  
Conformidad Defensa Tesis para su  
Conocimiento y Difusión

**Destinatario:** Sr. Director de  
Departamento

Como Directora de la Tesis doctoral titulada:

“Estudio de los factores implicados en la aparición de enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF”

realizada por D.: “Francisco Manuel García Blázquez”

de la cual se adjuntan dos ejemplares encuadernados, un ejemplar en formato digital (junto con el resumen en castellano, si procede) y el documento de actividades, para el cumplimiento de lo establecido en el artículo 141.1 de los Estatutos de la Universidad de Extremadura.

### **INFORMO**

al **Consejo de Departamento** que la elaboración de la Tesis ha concluido y que la misma cumple con los criterios de calidad necesarios para que el doctorando pueda optar al Título de Doctor/a, por lo que:

### **SOLICITO**

del Consejo de Departamento que otorgue su conformidad para la presentación de la Tesis a la Comisión de Doctorado.

Cáceres, a 3 Noviembre de 2015

Fdo: Sonia Hidalgo Ruíz





Modelo1

**Asunto:** Rtdo. Impreso de  
Conformidad Defensa Tesis para su  
Conocimiento y Difusión

**Destinatario:** Sr. Director de  
Departamento

Como Codirectora de la Tesis doctoral titulada:

“Estudio de los factores implicados en la aparición de enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF”

realizada por D.: “Francisco Manuel García Blázquez”

de la cual se adjuntan dos ejemplares encuadernados, un ejemplar en formato digital (junto con el resumen en castellano, si procede) y el documento de actividades, para el cumplimiento de lo establecido en el artículo 141.1 de los Estatutos de la Universidad de Extremadura.

#### **INFORMO**

al **Consejo de Departamento** que la elaboración de la Tesis ha concluido y que la misma cumple con los criterios de calidad necesarios para que el doctorando pueda optar al Título de Doctor/a, por lo que:

#### **SOLICITO**

del Consejo de Departamento que otorgue su conformidad para la presentación de la Tesis a la Comisión de Doctorado.

Cáceres, a 3 Noviembre de 2015

Fdo: M<sup>a</sup> del Carmen Ledesma Alcázar





Modelo1

**Asunto:** Rtdo. Impreso de  
Conformidad Defensa Tesis para su  
Conocimiento y Difusión

**Destinatario:** Sr. Director de  
Departamento

Como Codirector de la Tesis doctoral titulada:

“Estudio de los factores implicados en la aparición de enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF”

realizada por D.: “Francisco Manuel García Blázquez”

de la cual se adjuntan dos ejemplares encuadernados, un ejemplar en formato digital (junto con el resumen en castellano, si procede) y el documento de actividades, para el cumplimiento de lo establecido en el artículo 141.1 de los Estatutos de la Universidad de Extremadura.

#### **INFORMO**

al **Consejo de Departamento** que la elaboración de la Tesis ha concluido y que la misma cumple con los criterios de calidad necesarios para que el doctorando pueda optar al Título de Doctor/a, por lo que:

#### **SOLICITO**

del Consejo de Departamento que otorgue su conformidad para la presentación de la Tesis a la Comisión de Doctorado.

Cáceres, a 3 Noviembre de 2015

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and lines, is positioned below the date.

Fdo: José M<sup>a</sup> Morán García



**Universidad de Extremadura**

**Departamento de Enfermería**

***ESTUDIO DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA  
APARICIÓN DE ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN EXTREMADURA:  
ASOCIACIÓN CON EL GEN VEGF***

***Memoria presentada en el Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura, como aspirante de Grado de Doctora por la Universidad de Extremadura, por D Francisco Manuel García Blázquez***



*A mi mujer  
y a mis padres.*



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mis tutoras y amigas la Profesora Dra. Sonia Hidalgo Ruiz y la Profesora Dra. M<sup>a</sup> del Carmen Ledesma Alcázar, así como al Profesor Dr. José M<sup>a</sup> Morán García que ha tutorizado también este trabajo. Sin su guía y esfuerzo no hubiera sido posible, gracias de corazón a los tres.

Al actual Director del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura, Profesor Dr. Julián F. Calderón García y a su predecesor el Profesor Dr. Juan Diego Pedrera Zamorano, Catedrático de Universidad, por la confianza depositada en mí y su apoyo siempre.

A Roberto Martínez del Río, ayer alumno y hoy un compañero de prestigio, por su ayuda impagable y su capacidad de trabajo.

Al Director de la Clínica Universitaria de Podología José Carlos Cuevas por cedernos un espacio adecuado para realizar nuestra investigación, y a la administrativa de la Clínica, nuestra María, por su ayuda y tesón con el teléfono.

A las directoras y ordenanzas de los Centros de Mayores de Navalmoral de la Mata, Avenida de la Vera y Puerta Berrozana de Plasencia, que nos proporcionaron personas para participar en nuestro estudio. A Minerva, Diana y Marife que nos ayudaron en idéntico cometido.

A todas las personas que voluntaria y desinteresadamente se sometieron a las pruebas de nuestra investigación, sin ellos y sobre todo ellas, como es lógico, no hubiéramos podido hacerlo.

A Pilar Cardenal y Gemma Fuentes por sus aportaciones a esta investigación.

A los compañeros que me ayudaron a ser mejor profesional, y a amar más si cabe esta profesión, en especial al Presidente del Consejo General de Podólogos de España D. José García Mostazo y al Profesor Dr. Alfonso Martínez Nova.

A la Profesora Belinda Basilio Fernández, por estar siempre dando ánimos.

A todos mis compañeros y compañeras del Grado en Podología.

A José Manuel Blanco Núñez, de Laboratorios Menarini, por su ayuda.

A todos mis amigos de verdad, esos que se cuentan con los dedos de una mano.

A mis padres, por darlo todo por mí.

A mi mujer, Sonia, y a mi hija, Celia, que hacen que todo tenga sentido.



# Índice general





---

|   |    |
|---|----|
| <b>Índice General</b> .....                                       | 15 |
| Índice de Tablas .....  | 20 |
| Índice de Figuras .....   | 21 |
| Índice de Anexos .....  | 23 |
| Abreviaturas .....  | 24 |
| <br>  |    |
| <b>Introducción general</b> .....                                 | 27 |
| <br>  |    |
| <b>Marco Teórico</b> .....  | 33 |
| <br>  |    |
| <b>1. DIABETES MELLITUS</b>                                       |    |
| 1.1. Historia de la diabetes .....                                | 37 |
| 1.2. Definición .....   | 41 |
| 1.3. Clasificación .....  | 42 |
| 1.4. Epidemiología y coste sanitario .....                        | 47 |
| 1.5. Fisiopatología de la DM .....                                | 49 |
| 1.6. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus .....                    | 51 |
| 1.7. Complicaciones de la DM .....                                | 53 |
| 1.7.1. Complicaciones agudas .....                                | 53 |
| 1.7.2. Complicaciones crónicas .....                              | 56 |
| 1.7.2.1. Complicaciones macrovasculares .....                     | 56 |
| 1.7.2.2. Complicaciones microvasculares o microangiopáticas ..... | 58 |
| 1.7.2.3. Complicaciones mixtas .....                              | 63 |
| <br>  |    |
| <b>2. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA</b>                          |    |
| 2.1. Definición .....   | 67 |
| 2.2. Epidemiología .....  | 68 |
| 2.3. Factores de riesgo modificables .....                        | 70 |
| 2.3.1. Diabetes Mellitus .....                                    | 70 |
| 2.3.2. Tabaquismo .....   | 71 |
| 2.3.3. Hipertensión arterial (HTA) .....                          | 72 |
| 2.3.4. Dislipemia .....   | 72 |
| 2.4. Clínica de la EAP .....                                      | 74 |
| 2.4.1. Síntomas .....   | 74 |
| 2.4.2. Signos .....   | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.5. Diagnóstico de la EAP .....                                   | 76  |
| 2.5.1. Cuestiones previas .....                                    | 76  |
| 2.5.2. Exploración clínica .....                                   | 76  |
| 2.5.2.1. Historial Clínico Patológico .....                        | 76  |
| 2.5.2.2. Inspección y palpación .....                              | 77  |
| 2.5.2.3. Pruebas complementarias .....                             | 78  |
| 2.6. Tratamiento de la EAP .....                                   | 85  |
| 2.6.1 Tratamiento médico .....                                     | 85  |
| 2.6.2 Tratamiento quirúrgico .....                                 | 86  |
| <b>3. FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR</b>                |     |
| 3.1. Función y estructura de VEGF .....                            | 93  |
| 3.2. Receptores VEGF .....   | 99  |
| 3.3. Papel de VEGF en condiciones fisiológicas y patológicas ..... | 102 |
| 3.4. Variaciones polimórficas en el gen VEGF .....                 | 105 |
| <b>Objetivos</b> .....   | 107 |
| <b>Material y método</b> .....                                     | 111 |
| <b>1. Población</b> .....  | 113 |
| 1.1. Características de la muestra .....                           | 115 |
| 1.2. Criterios de inclusión y exclusión .....                      | 117 |
| <b>2. Diseño del estudio</b> .....                                 | 119 |
| <b>3. Metodología de recogida de datos</b> .....                   | 123 |
| 3.1. Historial clínico patológico .....                            | 125 |
| 3.1.1. Historial de diabetes .....                                 | 125 |
| 3.1.2. Patologías crónicas .....                                   | 125 |
| 3.1.3. Tratamientos farmacológicos .....                           | 125 |
| 3.1.4. Hábito tabáquico .....                                      | 125 |
| 3.1.5. Consumo de alcohol .....                                    | 126 |
| 3.1.6. Actividad física .....                                      | 126 |
| 3.2. Exploración .....   | 127 |
| 3.2.1. Medición de altura .....                                    | 127 |
| 3.2.2. Impedanciometría .....                                      | 127 |

---

|   |            |
|---|------------|
| 3.2.3. Medición de perímetros .....   | 129        |
| 3.2.4. Índice tobillo-brazo .....   | 130        |
| 3.2.5. Temperatura de la piel .....   | 132        |
| 3.2.6. Glucemia capilar .....   | 132        |
| 3.2.7. Estudios genéticos .....   | 133        |
| 3.2.7.1. Material .....   | 133        |
| 3.2.7.2. Métodos de biología molecular .....  | 135        |
| <b>4. Análisis estadístico .....</b>  | <b>141</b> |
| <b>5. Bibliografía .....</b>  | <b>145</b> |
| <b>Resultados .....</b>   | <b>149</b> |
| <b>1. Descripción de la muestra .....</b>   | <b>151</b> |
| <b>2. Prevalencia de la eap en la población. relación con la DMT2 .....</b>           | <b>156</b> |
| <b>3. Relación de la composición corporal con la EAP .....</b>                        | <b>158</b> |
| <b>4. Relación de la termometría con la EAP .....</b>                                 | <b>161</b> |
| <b>5. Relación del polimorfismo 2578C/A del VEGF y la EAP .....</b>                   | <b>163</b> |
| <b>Discusión .....</b>  | <b>165</b> |
| <b>1. Relación de la DM y la EAP .....</b>  | <b>167</b> |
| <b>2. Influencia de los parámetros antropométricos en la EAP .....</b>                | <b>172</b> |
| <b>3. Utilidad diagnóstica de la termometría del pie en la EAP .....</b>              | <b>175</b> |
| <b>4. Relación de la presencia del polimorfismo 2578C/A del VEGF con la EAP .....</b> | <b>177</b> |
| <b>5. Limitaciones del estudio .....</b>  | <b>180</b> |
| <b>Conclusiones .....</b>   | <b>183</b> |
| <b>Bibliografía .....</b>   | <b>187</b> |
| <b>Anexos .....</b>   | <b>207</b> |

## Índice de Tablas

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabla 1.</b> Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus .....  | 44  |
| <b>Tabla 2.</b> Criterios diagnósticos de la DM .....   | 52  |
| <b>Tabla 3.</b> Clasificación de Fontaine y Leriche .....   | 74  |
| <b>Tabla 4.</b> Interpretación de los resultados del ITB .....  | 79  |
| <b>Tabla 5.</b> Resultados IMC .....  | 128 |
| <b>Tabla 6.</b> Clasificación de riesgo cardiovascular en función del ICC y el perímetro de la cintura ....                           | 130 |
| <b>Tabla 7.</b> Muestra de las condiciones de PCR .....   | 137 |
| <b>Tabla 8.</b> Condiciones de digestión de los productos de PCR con la endonucleasa de restricción Bgl II .....                      | 138 |
| <b>Tabla 9.</b> Análisis estadístico de la muestra .....  | 143 |
| <b>Tabla 10.</b> Parámetros biológicos, antropométricos y de composición corporal en la población total .....                         | 151 |
| <b>Tabla 11.</b> Parámetros biológicos, antropométricos y de composición corporal en la población Sin DM .....                        | 152 |
| <b>Tabla 12.</b> Parámetros biológicos, antropométricos y de composición corporal en la población Con Diabetes .....                  | 153 |
| <b>Tabla 13.</b> Patologías concomitantes en población total, sin DM y con DM .....   | 154 |
| <b>Tabla 14.</b> Frecuencia de los diferentes diagnósticos de IMC, ICC y PC en población total y subpoblaciones sin DM y con DM ..... | 155 |
| <b>Tabla 15.</b> Distribución de los resultados del ITB en población total, personas sin DM y con DM ...                              | 156 |
| <b>Tabla 16.</b> Comparativa de las frecuencias de EAP en subpoblaciones sin DM y con DM .....  | 157 |
| <b>Tabla 17.</b> Relación entre los casos de EAP y los años de evolución de la DM .....   | 157 |
| <b>Tabla 18.</b> Comparativa de los parámetros antropométricos en los pacientes con y sin EAP .....                                   | 158 |
| <b>Tabla 19.</b> Correlación de diferentes parámetros y el ITB en la población con EAP .....  | 159 |
| <b>Tabla 20.</b> Comparativa de las patologías concomitantes en los pacientes sin y con EAP .....                                     | 159 |
| <b>Tabla 21.</b> Hábitos tabáquico, alcohólico y ejercicio físico en los sujetos con EAP .....  | 160 |
| <b>Tabla 22.</b> Temperaturas medias de primer dedo y pierna en la población total, sin DM y con DM .....                             | 161 |
| <b>Tabla 23.</b> Temperaturas medias de primer dedo y pierna en los sujetos con EAP y sin EAP .....                                   | 161 |
| <b>Tabla 24.</b> Correlación del ITB con las temperaturas .....   | 162 |
| <b>Tabla 25.</b> Genotipo de población total, sin DM y con DM .....   | 163 |
| <b>Tabla 26.</b> Clasificación de genotipos en las poblaciones sin EAP y con EAP .....  | 163 |
| <b>Tabla 27.</b> Clasificación de genotipos en la población de EAP, sin DM y con DM .....   | 164 |

## Índice de Figuras

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 1.</b> Fragmento papiro de Ebers .....  | 37  |
| <b>Figura 2.</b> Estructura de la molécula de insulina .....  | 39  |
| <b>Figura 3.</b> Mapa de la DM .....  | 47  |
| <b>Figura 4.</b> Angio-TAC de aneurisma aorto-abdominal infrarrenal .....                               | 58  |
| <b>Figura 5.</b> Retinopatía no proliferativa .....   | 59  |
| <b>Figura 6.</b> Retinopatía proliferativa .....  | 59  |
| <b>Figura 7.</b> Pie cavo neuropático .....   | 62  |
| <b>Figura 8.</b> Úlcera de pie diabético en proceso de curación .....                                   | 64  |
| <b>Figura 9.</b> Úlcera de pie diabético con amputación previa .....                                    | 64  |
| <b>Figura 10.</b> Arteriografía de MMII. con oclusión de las arterias poplíteas a nivel bilateral ..... | 70  |
| <b>Figura 11.</b> Amputación a nivel del muslo en paciente con DM .....                                 | 71  |
| <b>Figura 12.</b> Magnitud de los factores de riesgo en el desarrollo de la EAP.....                    | 73  |
| <b>Figura 13.</b> Piel seca y escamosa en DM .....  | 75  |
| <b>Figura 14.</b> Palpación del pulso de la arteria pedía .....   | 77  |
| <b>Figura 15.</b> Fórmula para calcular el ITB .....  | 79  |
| <b>Figura 16.</b> Arteriografía de la extremidad inferior .....   | 80  |
| <b>Figura 17.</b> Arteriógrafo .....  | 81  |
| <b>Figura 18.</b> ATC de las extremidades inferiores .....  | 83  |
| <b>Figura 19.</b> El estudio con ATC permite visualizar mejor los vasos infrapoplíteos que la ADS ..... | 83  |
| <b>Figura 20.</b> Imagen de fusión de los US intravascular y 3-D .....                                  | 84  |
| <b>Figura 21.</b> Stent de nitinol SUPERA® .....  | 88  |
| <b>Figura 22.</b> Sistema de aterectomía Jetstream® .....   | 89  |
| <b>Figura 23.</b> Proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes ..... | 93  |
| <b>Figura 24.</b> Factores de Crecimiento con nudos de cisteína .....                                   | 95  |
| <b>Figura 25.</b> Representación esquemática de los exones de VEGF y su producto de expresión .....     | 95  |
| <b>Figura 26.</b> Representaciones esquemáticas de VEGF .....   | 97  |
| <b>Figura 27.</b> Representación esquemática de la interacción de VEGF-VEGR-2 .....                     | 99  |
| <b>Figura 28.</b> Representación esquemática de la señal intracelular inducida por VEGFR-2 .....        | 101 |
| <b>Figura 29.</b> Distribución por sexo de la población total, personas con DM y población sin DM ..... | 115 |
| <b>Figura 30.</b> Medición de altura .....  | 127 |
| <b>Figura 31.</b> Impedancímetro marca Tanita® .....  | 128 |
| <b>Figura 32.</b> Medición del perímetro de la cintura .....  | 129 |
| <b>Figura 33.</b> Watch BP Office ABI® .....  | 131 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 34.</b> Medición del ITB .....                                 | 131 |
| <b>Figura 35.</b> Toma de temperatura en el primer dedo .....            | 132 |
| <b>Figura 36.</b> Tiras reactivas y glucómetro .....                     | 133 |
| <b>Figura 37.</b> Lanceta y dispositivo de punción .....                 | 133 |
| <b>Figura 38.</b> Recogida de muestras de sangre en papel Whatman® ..... | 136 |
| <b>Figura 39.</b> Microcentrifuga Spectrofuge 24D (Labnet®) .....        | 137 |
| <b>Figura 40.</b> Mezcla del producto de PCR con el gel de carga .....   | 139 |
| <b>Figura 41.</b> Equipo de captura de imágenes con luz UV .....         | 139 |

## Índice de Anexos

|  |       |
|--|-------|
| <b>Anexo I.</b> Consentimiento informado .....   | 209   |
| <b>Anexo II.</b> Informe positivo bioética ..... | 211   |
| <b>Anexo III.</b> Historia clínica .....         | 212   |
| <b>AnexoIV.</b> Informe pacientes .....          | 21421 |

## Abreviaturas

- ACV:** Accidente cerebrovascular.
- ADA:** American Diabetes Association.
- ADOs:** Antidiabéticos orales.
- ADS:** Angiografía digital por sustracción.
- ARM:** Angiografía por Resonancia Magnética.
- ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero.
- ATC:** Angiografía por Tomografía Computerizada.
- CAD:** Cetoacidosis diabética.
- cADN:** Ácido desoxirribonucleico codificante.
- CE:** Célula endotelial.
- cHDL:** Colesterol ligado a proteínas de alta densidad.
- cLDL:** Colesterol ligado a proteínas de baja densidad.
- CLI:** Isquemia crítica del miembro inferior.
- Cys:** Cisteína.
- DDCT:** Diabetes Control and Complications Trial.
- DG:** Diabetes gestacional.
- DM:** Diabetes mellitus.
- DMT1:** Diabetes mellitus tipo 1.
- DMT2:** Diabetes mellitus tipo 2.
- DUH:** Dominio de unión a heparina.
- EAP:** Enfermedad arterial periférica.
- EASD:** European Association for the Study of Diabetes.
- ECV:** Enfermedad cardiovascular.
- EEII:** Extremidades inferiores.
- FID:** Federación Internacional de Diabetes.
- GB:** Glucemia basal.
- GBA:** Glucemia basal alterada.
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.
- HGF:** Factor de crecimiento de hepatocitos.
- HIF-1:** Factor inducible de hipoxia.
- HRE:** Elemento respuesta a hipoxia.
- HTA:** Hipertensión arterial.

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

**ICC:** Índice cintura-cadera.

**Ig:** Inmunoglobulinas.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**ITB:** Índice tobillo-brazo.

**ITG:** Intolerancia a la glucosa.

**MEC:** Matriz extracelular.

**MMII:** Miembros inferiores.

**NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Program.

**NICE:** National Institute for Health and Care Excellence.

**NIH:** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

**Nrp-1:** Neuropilina 1

**Nrp-2:** Neuropilina 2

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PCR:** Reacción en cadena de polimerasa.

**PIGF:** Factor de crecimiento de placenta.

**RD:** Retinopatía diabética.

**SNPs:** Variaciones de un solo nucleótido (polimorfismos).

**SOG:** Sobrecarga oral a la glucosa.

**TC:** Tomografía computerizada.

**US:** Ultrasonidos.

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular.

**VEGFR-1 (Flk-1):** Receptor VEGF 1 (fms-like Tyrosines Kinase)

**VEGFR-2 (Flt-2):** Receptor VEGF 2 (Fetal



# Introducción General



La elevada prevalencia y la tendencia a presentar complicaciones de la diabetes mellitus (DM), propician que este grave problema de salud pública sea considerado en los países desarrollados como la epidemia tanto del siglo XX como del siglo XXI (Granado, 2014).

En 2013 la Federación Internacional de Diabetes (FID), estimó que la prevalencia en el mundo era del 8,3% en el grupo población comprendida entre los 20-79 años de edad (Federación Internacional de Diabetes, 2013). España según la FID, es el cuarto país europeo con más personas que padecen DM de entre 20 y 70 años, con 3,7 millones. Estudios como el Di@betes.es, sitúan la prevalencia a nivel nacional en el 13,79% en las personas mayores de 18 años, e indica que habría que sumar un 6% de DM no diagnosticada (Soriguer et al, 2012). Por su parte el estudio Hermex, realizado en Extremadura, la sitúa en el 9,6% al que habría que añadir un 3,1% de DM no diagnosticada (Félix et al., 2011).

De los tipos de DM que existen, es la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) la que tendrá una mayor trascendencia tanto a nivel regional, nacional, como mundial, puesto que representa aproximadamente un 90-95% de los casos totales de DM en los países desarrollados (American Diabetes Association, 2014).

No podemos olvidar los índices de mortalidad, ya que la DM se encuentra entre la cuarta y octava causa de defunción en los países industrializados, suponiendo un 8,2% de la mortalidad entre los 20 y 79 años. En España es la tercera causa de muerte en mujeres y la séptima en varones. Está elevada mortalidad se produce en la mayoría de los casos a expensas del elevado número de complicaciones tanto agudas como crónicas, que producen efectos a diversos niveles, con manifestaciones como la nefropatía, el pie diabético, la cardiopatía isquémica o la enfermedad arterial periférica (EAP) entre otros (Federación Internacional de Diabetes, 2013).

Se ha centrado el objeto de nuestro estudio en la EAP por sus repercusiones a nivel de los miembros inferiores (MMII), su relación con la DM y su carácter asintomático hasta en el 50% de los casos (Chen et al., 2015). La EAP es una manifestación de la enfermedad aterosclerótica sistémica que afecta a los MMII, limitando el flujo de sangre a las mismas.

Se estima que entre 8 y 12 millones de personas en Estados Unidos padecen EAP (Duval et al., 2012; Patel et al., 2015; Mahmood et al., 2013), y un gran porcentaje no se diagnostica antes del primer episodio cardiovascular grave, lo que limita la utilización precoz de terapias preventivas para reducir los riesgos de la misma (Duval et al., 2012). La edad es el factor de riesgo no modificable más importante de padecer EAP, fundamentalmente a partir de los 50-60 años (Muir, 2009). En Extremadura la prevalencia se sitúa en el 9,1% en el decenio de los 60 años y en el 13,1% en el de los 70 años (Félix et al., 2012).

El síntoma más común de la EAP es la claudicación intermitente, pero pruebas no invasivas como el índice tobillo-brazo (ITB) muestran que existe un alto porcentaje de casos asintomáticos. La EAP es un antecedente fiable de padecer enfermedad cardiovascular (ECV), e incluso se ha considerado un equivalente de la enfermedad coronaria (Félix et al., 2012). Por ello se hace imprescindible la detección de la EAP en la población en general y en las personas con DM en particular, pues el diagnóstico de los casos asintomáticos ayudará no solo a prevenir las repercusiones de la propia EAP (claudicación, úlceras, gangrena, amputaciones) sino que también pondrá en la pista de posibles eventos cardiovasculares que podría sufrir el paciente en el futuro.

Los factores de riesgo de la EAP y la ECV son prácticamente los mismos (Criqui & Aboyans, 2015). Como factores de riesgo modificables más importantes de padecer EAP se señala la DM, el tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (Chen et al., 2015; Berger et al., 2013; Mahmood et al., 2013; Ghosh et al., 2011; Belch, 2002; Cimminiello, 2002). Sin embargo llama poderosamente la atención que la obesidad, factor de riesgo importante de ECV, no se haya asociado a la EAP (Murabito et al., 2012; Sales et al., 2015; Manzano et al., 2006; Vicente et al., 2006) e incluso se afirma que la obesidad se asocia con un menor riesgo de morir en pacientes con EAP establecida, y que el bajo peso es altamente predictivo de mortalidad temprana en pacientes con EAP (Golledge et al., 2013). Por ello nos ha parecido de interés establecer la influencia de la composición corporal (IMC, índice cintura-cadera (ICC), perímetro de cintura) con la presencia de EAP en nuestra población de estudio.

La determinación del ITB se considera el patrón oro para el diagnóstico de EAP (Montero et al., 2014). Esta prueba consiste en comparar la tensión arterial sistólica de la arteria pedia o tibial posterior (la mayor de las dos, que irá en el numerador) con la tensión arterial sistólica de la arteria braquial (la del brazo que sea mayor, que irá en el denominador). Un  $ITB < 0,9$  se considera como el criterio diagnóstico de EAP, sin necesidad de otras manifestaciones clínicas asociadas, pues como ya se ha indicado hasta un 50% de los casos de EAP son asintomáticos. Por tanto se aconseja su determinación en las personas con DMT2 mayores de 50 años, aquellas que presenten clínica o tengan otros factores de riesgo de ECV (Montero et al., 2014), como pueden ser personas con riesgo de enfermedad aterotrombótica (Manzano et al., 2006).

Sin embargo, se han intentado desarrollar otras posibilidades diagnósticas no invasivas y que, al igual que el ITB, pudieran detectar la EAP asintomáticas. El desarrollo de los termómetros sin contacto por infrarrojos ha posibilitado disponer de un sistema que, a través de la temperatura superficial del pie, permita conocer si el mismo está más frío de lo normal, y si este hecho puede relacionarse con una perfusión menor de la extremidad, es decir, con la EAP (Rayo, 2008). Nos ha parecido por tanto de interés buscar la relación que pudiera existir entre la termometría del pie y la EAP en nuestra muestra de estudio, para poder determinar sus posibilidades diagnósticas.

En el mismo sentido hemos creído de interés para nuestro estudio buscar la relación de la EAP con variaciones de un solo nucleótido (SNPs) o polimorfismos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este gen está implicado en la angiogénesis, es decir, en el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes (Ferrara et al., 1996). Por lo tanto su mayor o menor expresión, que se produce en función de sus diferentes variaciones genotípicas o SNPs, podría tener una importante implicación en el desarrollo de circulación colateral en las EEII, es decir, podrían estar relacionados con la EAP.



**Marco Teórico**



# **Diabetes Mellitus**



## 1.1. Historia de la diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una entidad patológica reconocida desde la antigüedad. Edwin Smith descubre en 1862 en Luxor, entre los restos de una momia, el papiro de Ebers que debe su nombre al egiptólogo alemán George Ebers, que lo compró y tradujo posteriormente. Este papiro que data de 1550 a.c. es uno de los más antiguos tratados de medicina en los que se describe un estado poliúrico que parece recordar a los síntomas de la diabetes (Sánchez, 2007).

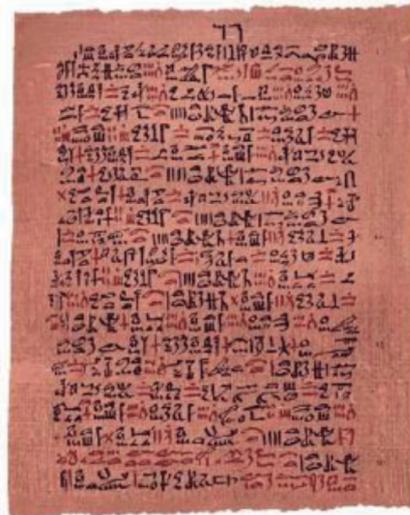


Figura 1. Fragmento papiro de Ebers.

<http://www.laalcazaba.org/medicina-en-el-viejo-egipto-por-claudio-becerro-de-bengoa/papiro-ebers/>

La palabra “*diabetes*” proviene del griego y está formada por el prefijo “*dia*” que significa a través y “*bainein*” que significa ir, es decir “*ir a través*”. El primero en utilizarla fue Areteo de Capadocia en el siglo II d.C que emplea diabetes en el sentido etimológico de ‘tránsito, paso’, aludiendo a la excesiva expulsión de orina, que era el primer síntoma conocido de la enfermedad. Sin embargo es el escritor romano Celso el primero que la describe, en el siglo I a.C., designándola con el nombre de *urinae nimia profusio* (flujo de orina) y observando que la orina se evacua sin dolor y va acompañada de fuerte demacración. Galeno en el siglo II d.C. considera erróneamente que la enfermedad se debe a una alteración en los riñones (Díaz, 2004).

El adjetivo “*mellitus*”, del latín “*mellis*” que significa “*miel*” hace referencia al dulzor que produce el aumento de glucosa en la orina. Este hecho fue reseñado durante los siglos V y VI d.C. por médicos hindúes y redescubierto en el siglo XVII por el médico Inglés Thomas Willis. En 1776, Matthew Dobson, médico de Liverpool, realizó los primeros estudios con grupos de pacientes demostrando que el sabor dulce de la orina y la sangre era debido a la presencia de azúcar y describiendo los síntomas de la diabetes.

En el siglo XIX el francés Claude Bernard realizó importantes descubrimientos, entre ellos la observación de que el azúcar que aparece en la orina de las personas con diabetes había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno.

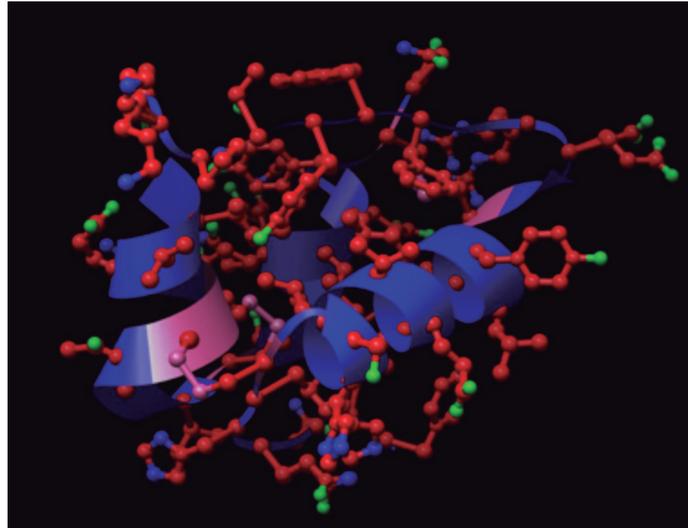
En 1869 Paul Langerhans describe en su tesis doctoral, unos agrupamientos celulares en el tejido pancreático a los que actualmente llamamos “islotos de Langerghans”. Sin embargo no es hasta 1893 cuando Edouard Lagusse sugirió que estos islotos eran el tejido endocrino del páncreas (Pedregal, 2005).

Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX gracias a las investigaciones de Oskar Minkowski y Josef von Mering. Después de la pancreatectomización de un perro observaron que éste mostraba todos los síntomas de una diabetes severa, con poliuria, hiperglucemia, glucosuria, sed insaciable y polifagia. De esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como posible tratamiento de la enfermedad (Alberti, 2001; Houssay, 2015).

Entre finales del siglo XIX y principios del XX se realizaron diversas investigaciones para aislar la insulina. El alemán Georg Zuelger obtuvo el “Acomatol” un extracto pancreático que era capaz de reducir los síntomas de diabetes no sin evitar unos efectos tóxicos que le hicieron desistir en sus investigaciones. Nicolás Paulescu, médico rumano, también preparó un extracto a partir de páncreas de perro y buey que conseguía inducir la hipoglucemia, pero sus efectos tóxicos también le hicieron desistir de su administración terapéutica.

Aunque el problema de la diabetes estaba próximo a resolverse, lo cierto es que hasta entrados los años 20, los diabéticos tenían pocas posibilidades de sobrevivir. No es hasta 1921 cuando la insulina es descubierta en la Universidad de Toronto gracias al trabajo de Frederick G. Banting y su alumno Charles Best en una serie de experimentos realizados en la cátedra del profesor de fisiología John J. R. MacLeod (Nelson & Cox, 2013). Como consecuencia de este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Nobel de Medicina.

En 1923 los laboratorios Eli Lilly and Co, de EEUU, desarrollan un procedimiento de extracción de la insulina que hace que esta esté disponible comercialmente en EEUU y Europa. En 1954 Frederick Sanger y sus colaboradores dilucidaron la estructura de la insulina y el orden de alineación de las distintas subunidades de aminoácidos lo que es crucial para la funcionalidad de la molécula. Por ello recibió en 1958 el Nobel de medicina (Das & Shah, 2011).



**Figura 2.** Estructura de la molécula de insulina.

<http://www.quimitube.com/doodle-honor-dorothy-hodgkin-premio-nobel-quimica-1964>

A pesar que el descubrimiento de la insulina ha sido el avance más importante en el siglo XX y en toda la historia de la diabetología, en los últimos años han sido muchos los logros gracias a los avances tecnológicos, los descubrimientos biomédicos y la farmacología entre ellos (Pedregal, 2005):

- Los antidiabéticos orales (ADOs) que actúan mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, facilitando la producción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y retardando la absorción de glucosa en el intestino.
- La introducción de la insulina recombinante humana y de la insulina sintética.
- Uso de fármacos combinados como la insulina más los antidiabéticos orales o diferentes tipos de insulina.
- Tratamientos intensivos con múltiples dosis de insulina.
- El desarrollo de sistemas terapéuticos de infusión de insulina en asa cerrada y abierta (bombas de insulina).
- El control de la glucemia con la metformina ya que disminuye el riesgo de complicaciones, controla la obesidad y los episodios hipoglucémicos.
- Los sistemas de determinación de la glucemia capilar para el autocontrol de la enfermedad.
- La utilización de los valores hemoglobina glicosilada (HbA1c) para el control de la enfermedad.
- La laserterapia y la fotocoagulación para el tratamiento de la retinopatía diabética.

- La hemodiálisis, diálisis peritoneal crónica y el trasplante renal.
- El trasplante de páncreas y de islotes pancreáticos.
- Incorporación de la educación sanitaria a la práctica asistencial.
- Para el futuro en este siglo XXI quedan pendientes:
  - Encontrar indicadores de predicción fiables, generalizables y de bajo coste para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).
  - Perfeccionamiento de las bombas de insulina de sistema cerrado que permitan autorregularse.
  - Fármacos más eficaces que sean de manejo fácil y que permitan imitar con precisión la secreción de la insulina a lo largo de todo el día y que a poder ser no tengan que ser inyectados.
  - El desarrollo del cerdo transgénico con páncreas biocompatible o cultivos autólogos que permitan los trasplantes sin rechazo.
  - Lograr atajar la DMT1, regenerando la células productoras de insulina mediante células madre o evitando que el sistema inmune las destruya (vacuna terapéutica) para fomentar la repoblación del páncreas.

## 1.2. Definición

En el concepto Diabetes Mellitus (DM) se encuentra englobado un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por una concentración elevada de glucosa en sangre o hiperglucemia, producida por defectos en la secreción y/o acción de la insulina (American Diabetes Association, 2015). Presenta múltiples etiologías implicando, además, de a los hidratos de carbono, al metabolismo de las grasas y proteínas (World Health Organization, 1999).

La hiperglucemia crónica que se produce en la DM se asocia con alteraciones a largo plazo, disfunciones y fallos de diferentes órganos en especial; los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos (American Diabetes Association, 2015).

### 1.3. Clasificación

Tradicionalmente se han venido describiendo 2 tipos de DM. El primero en acuñar los términos DM tipo I y II, fue Lister en 1951. Sin embargo otros autores ya habían hecho referencia a las diferentes formas de DM, es el caso del británico Harley o del francés, Lancereaux que, además, las describe como "diabetes flaca" y "diabetes grasa". En 1936, Harold P. Himsworth demostró las diferencias bioquímicas de los dos tipos de DM, calificándolas como dos entidades diferentes (Álvarez, 2014). La definición de Lister, caracteriza los dos tipos de DM, relacionando a una con personas jóvenes, delgadas, sin arterioesclerosis ni hipertensión arterial (HTA) y con comienzo agudo y la otra de comienzo insidioso, en adultos obesos, arteroesclerótico y con HTA. Estos dos grupos de diabetes pasarían a llamarse DMT1 y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), en 1979, por recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), para evitar la confusión del 2 en números romanos que podría confundirse con un 11.

En la actualidad, existen clasificaciones que incluyen otros tipos de DM, además de la DM Tipo 1 y 2. La más completa fue elaborada en 1997 por un grupo de expertos reunidos por la American Diabetes Association (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Es este organismo el que se encarga de actualizarla y revisarla anualmente publicándose en la revista Diabetes Care, cada primero de enero, y es un referente para todos los sanitarios implicados en el manejo de la enfermedad (Barquilla et al., 2010).

Según la ADA y basándose en la etiología la DM puede ser clasificada en 4 categorías clínicas (American Diabetes Association, 2015):

- **DMT1:** ocurre en un 5-10% de los casos totales de DM, como resultado de una destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas. Ha sido conocida con anterioridad como diabetes juvenil o insulino dependiente, por su mayor incidencia en niños y jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad, y por el déficit de insulina que hace que el paciente sea dependiente de la insulina exógena respectivamente.

La mayoría de los casos de DMT1 se producen por la mediación celular en procesos de autoinmunidad, dando lugar a la denominada DMT1 autoinmune. Sin embargo, existe una DMT1 idiopática, fuertemente hereditaria, y sin evidencia de autoinmunidad, que suele presentarse en personas con ancestros Africanos o Asiáticos (American Diabetes Association, 2015).

- **DMT2:** se produce aproximadamente en un 90-95% de todos los casos de DM diagnosticados. Conocida previamente como DM no insulino dependiente debido a que la hiperglucemia se produce por una resistencia a la insulina combinada con una insuficiencia relativa de insulina que hace que, al menos en fases iniciales, no precisen de esta para su tratamiento.

Pese a que cada vez es más frecuente en niños y adolescentes (Amaya et al., 2005; Vidal et al., 2014), suele producirse en personas mayores de 40 años, obesas, con antecedentes familiares de DM o diabetes gestacional, alteración de la tolerancia a la glucosa e inactividad física.

- **Diabetes gestacional (DG):** se trata de una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono que se presenta o es reconocida por primera vez durante el embarazo, y que puede no revertir después del parto.

La gestación es un estado diabetógeno en el que se movilizan las reservas nutricionales para que el feto pueda crecer y desarrollarse (Ruiz et al., 2015), la DG se produce por una mala adaptación a la insulinoresistencia y se relaciona con mujeres con un riesgo elevado de presentar DMT2 y enfermedades cardiovasculares (ECV) en el futuro (Herranz, 2005). Es una de las complicaciones más frecuente en el embarazo con una incidencia entre un 3 y un 10% (Aguilar et al., 2015) y aumentando el riesgo sufrimiento fetal, macrosomía, muerte intrauterina, malformaciones congénitas y problemas neonatales.

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>I. Diabetes tipo 1</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoinmune.</li> <li>• Idiopática.</li> </ul>   |
| <b>II. Diabetes tipo 2</b>           | <p>A. Defectos genéticos de la función de las células <math>\beta</math> del páncreas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MODY 3 (cromosoma 12, HNF-1a).</li> <li>2. MODY 1 (cromosoma 20, HNF-4a).</li> <li>3. MODY 2 (cromosoma 7, glucoquinasa).</li> <li>4. Otras formas raras de MODY (ej. MODY 4: cromosoma 13; MODY 6: cromosoma 2; MODY 7: cromosoma 9).</li> <li>5. Diabetes neonatal transitoria.</li> <li>6. Diabetes neonatal permanente.</li> <li>7. DNA mitocondrial.</li> <li>8. Otras.</li> </ol> <p>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinorresistencia tipo A.</li> <li>2. Leprechaunismo.</li> <li>3. Síndrome de Rabson-Mendenhall.</li> <li>4. Diabetes Lipoatrófica.</li> <li>5. Otros.</li> </ol> <p>C. Defectos del páncreas exocrino:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pancreatitis.</li> <li>2. Trauma/pancreatectomía.</li> <li>3. Neoplasia.</li> <li>4. Fibrosis quística.</li> <li>5. Hemocromatosis.</li> <li>6. Fibrocálculos pancreáticos.</li> <li>7. Otros.</li> </ol> <p>D. Endocrinopatías:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acromegalia.</li> <li>2. Síndrome de Cushing.</li> <li>3. Glucagonoma.</li> <li>4. Feocromocitoma.</li> <li>5. Hipertiroidismo.</li> <li>6. Somatostatinooma.</li> <li>7. Aldosteronoma.</li> <li>8. otros.</li> </ol> <p>E. Inducida por químicamente o por drogas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vacor.</li> <li>2. Pentamidina.</li> <li>3. Ácido Nicotínico.</li> <li>4. Glucocorticoides.</li> <li>5. Hormona Tiroidea.</li> <li>6. Diazóxido.</li> <li>7. Agonistas <math>\beta</math>-Adrenérgicos.</li> <li>8. Tiacidas.</li> <li>9. Dilantin.</li> <li>10. <math>\gamma</math>-Interferón.</li> <li>11. Otros.</li> </ol> <p>F. Infecciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rubeola congénita.</li> <li>2. Citomegalovirus.</li> <li>3. Otros.</li> </ol> <p>G. Formas pocas comunes de diabetes inmune:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome de Stiff-man.</li> <li>2. Anticuerpos anti-insulina.</li> <li>3. Otros.</li> </ol> <p>H. otros síndromes genéticos asociados a menudo con la diabetes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome de Down.</li> <li>2. Síndrome de Klinefelter.</li> <li>3. Síndrome de Turner.</li> <li>4. Síndrome de Wolfram.</li> <li>5. Ataxia de Friedreich.</li> <li>6. Corea de Huntington.</li> <li>7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl.</li> <li>8. Distrofia miotónica.</li> <li>9. Porfiria.</li> <li>10. Síndrome de Prader-Willi.</li> <li>11. Others</li> </ol> |
| <b>III. Otros tipos específicos:</b> |  |
| <b>IV. Diabetes Gestational</b>      |  |

Tomado de: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997.  
 Actualizado por: American Diabetes Association, 2014.

- **Otros tipos específicos de DM:** en esta categoría, como se puede observar en la Tabla 1, se incluyen: defectos genéticos en la función de las células  $\beta$  del páncreas, defectos genéticos en la acción de la insulina, defectos del páncreas exocrino, endocrinopatías, DM inducida químicamente o por drogas, infecciones, formas poco comunes de DM inmune y otros síndromes genéticos asociados a menudo con DM (American Diabetes Association, 2014).

Desde 1997 la ADA identifica dos estadios clínicos, al que se le añade un tercero en 2009 que, aunque, no cumplen los criterios diagnósticos de DM, colocan al paciente en una situación de riesgo y por ello no se les puede considerar dentro de la normalidad (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997; American Diabetes Association, 2009). Son los denominados estados prediabéticos, disglucemias o hiperglucemia intermedia y pese a no ser considerados entidades clínicas en sí mismas se deben tener muy en cuenta por su alto riesgo tanto para desarrollar DM2 como complicaciones cardiovasculares (Iglesias et al., 2014). Los estados prediabéticos son:

- **Glucemia basal alterada (GBA):** también denominada alteración de la glucemia en ayunas. Se relaciona con una insulinoresistencia o con defectos de la secreción de la insulina. Ambas situaciones llevan a una hiperglucemia definida, según la ADA entre los  $\geq 100$  y  $\leq 125$  mg/dl (American Diabetes Association, 2015) y de  $\geq 110$  y  $\leq 125$  mg/dl según la Organización Mundial de la Salud (OMS) que no considera justificado bajar este nivel hasta los 100 tal como propone la ADA (World Health Organization, 2006). Ambos (100 y 110) son valores de glucemia por encima de la normalidad sin llegar a cumplir con los criterios diagnósticos (DM  $\geq 126$  mg/dl).
- **Intolerancia a la glucosa (ITG):** este concepto fue incorporado por el National Diabetes Data Group en 1979 con la finalidad de poder actuar en un periodo de la enfermedad en el que riesgo de DM2 es alto, pero puede revertir a la normalidad con las medidas preventivas pertinentes (National Diabetes Data Group, 1979; Valdés y Delgado, 2009).

Este estado prediabético se caracteriza por unos resultados elevados del test de tolerancia oral a la glucosa que no llegan a los valores diagnósticos de DM. Así, a las 2 horas de realizar la sobrecarga oral con 75g de glucosa, la glucemia se encontraría comprendida entre  $\geq 140$  y  $\leq 199$  mg/dl.

Tanto la ITG como la GBA, pueden combinarse entre sí y suelen asociarse con obesidad abdominal y visceral, dislipemia con hipertriglicidemia y/o cHDL bajo e HTA (American Diabetes Association, 2015)

- **Alteración de la HbA1C:** en la actualidad no existe un consenso para establecer la prediabetes en función de la HbA1c. Así, la ADA considera alterados los intervalos entre 5,7% y 6,4% (ADA, 2015), mientras que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) propone un intervalo entre 6 y 6,4% (NICE, 2012).

El riesgo de padecer DMT2 de una persona con un glucemia en valores de normalidad aumenta un 0,7% por año, mientras que en las personas con GBA o ITG este riesgo aumenta hasta un 5-10%, y si tuvieran las dos entidades a la vez presentarían hasta el doble de probabilidades comparado con quien sólo presenta una (NICE, 2012; Mata et al., 2015)

Se deben realizar intervenciones preventivas en todos los individuos con prediabetes. Pero, el hecho de conocer la correlación existente entre la glucosa basal y la Hb1Ac y el aumento exponencial de la glucemia a medida que aumenta la Hb1Ac, suponiendo un riesgo desproporcionado de sufrir DMT2, hace que se deba tener un cuidado especial en aquellos individuos con una HbA1c >6% por ser considerados de muy alto riesgo (Barquilla et al., 2010; Iglesias et al., 2014).

## 1.4. Epidemiología y coste sanitario

La DM se considera una de las epidemias más importantes tanto en el siglo XX como en el XXI (Granado et al., 2014).

La Federación Internacional de Diabetes cifra la prevalencia de DM mundial, en un 8,3% de la población. Esto situaría el número de afectados en unos 387 millones de personas que padecen DM en el mundo, la mayoría con una edad de entre los 40 y 59 años. Sin embargo un 46,3% de las personas que la padecen no están diagnosticados, es decir que casi 1 de cada 2 personas con DM no lo saben. Este organismo predice que en 2035 habrá unos 592 millones de personas con DM en todo el mundo (Federación Internacional de Diabetes, 2014).

La prevalencia mundial fluctúa desde las cifras más elevadas encontradas en América Central y el Caribe con un 11,4%, pasando por el 9,7% de Oriente Medio y el Norte de África, y los 8,5%, 8,3% y 8,1% del Pacífico Occidental, Sudeste Asiático y América Central y del Sur. Las cifras más bajas las encontramos en Europa con un 7,9% y África con un 5,1%. Sin embargo, cabe decir que es en África donde se encuentra una mayor cifra de DM no diagnosticada llegando a ser ese porcentaje del 62,5%.

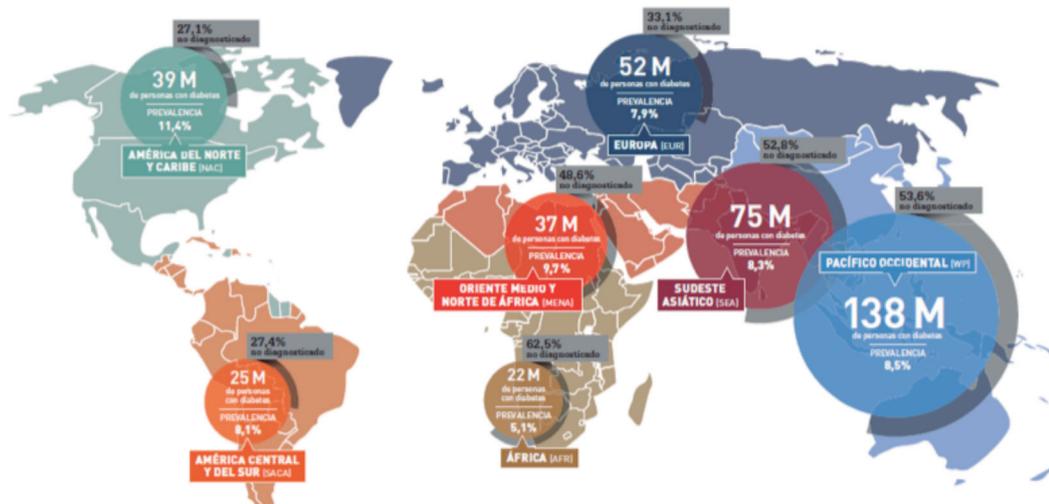


Figura 3. Mapa de la DM (Federación Internacional de Diabetes, 2014)

En 2013, la DM provocó 5,1 millones de muertes en el mundo, representando un 11% del gasto sanitario en el año 2013, es decir unos 479 millones de euros (Federación Internacional de Diabetes, 2013).

Como se ha comentado las cifras en Europa se sitúan en torno al 7,9% de prevalencia, afectando así a unos 52 millones de personas con 17,2 millones de personas sin diagnosticar, lo que situaría el infradiagnóstico en un 33,1%. Se calcula que la muerte relacionada con DM significaría unas 537 mil muertes anuales. El gasto sanitario en miles de millones de euros supuso en 2014 unos 125, y

se prevé un gasto sanitario para 2035 que rondará los 138,6 miles de millones de euros. Según la FID, España, con 3,70 millones, es el cuarto país europeo con mayor número de personas, de entre 20 y 70 años, con DM. En primer lugar se situaría Alemania con 7,28 millones, seguida de Turquía y Federación Rusa con 7,23 y 6,76 millones de personas con DM respectivamente (Federación Internacional de Diabetes, 2014).

De los tipos de DM es la DMT2 la más prevalente, constituyendo aproximadamente el 90% de todos los casos de DM en los países desarrollados y representando un porcentaje aún mayor en los países en vías de desarrollo.

Uno de los trabajos más exhaustivos realizados en España en los últimos años es el estudio Di@betes. En el mismo casi 30 investigadores analizan los datos de 5419 personas mayores de 18 años. La cifras arrojadas sitúan la prevalencia de la DM en un 13,79% con una DM no conocida de un 6,01% (Soriguer et al., 2012).

A nivel de Extremadura cabe destacar el estudio Hermex, realizado con 2600 sujetos con el objetivo de conocer los determinantes de la salud cardiovascular de la población extremeña. Dicho estudio establece una prevalencia de DM de la población extremeña de entre 25 a 79 años de un 12,7% correspondiéndose un 3,1% a DM no conocida y un 9,6 a la diagnosticada (Félix et al., 2011).

## 1.5. Fisiopatología de la DM

A nivel fisiopatológico la DMT1 y DMT2 son sustancialmente diferentes. Mientras la primera cursa, en la mayoría de ocasiones, con una destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas con factores de riesgo asociados a varios genes del sistema antígeno-leucocitario, ambientales o inmunológicos (American Diabetes Association, 2015), la DMT2 posee un mecanismo distinto no asociado a la inmunidad, el cuál expondremos a continuación por ser este tipo de DM el objeto de nuestro estudio.

Los factores que intervienen en la patogenia de la DMT2 son:

- **Factores genéticos:** en la actualidad se han podido identificar 28 genes asociados con DMT2. A pesar de ello, estos sólo logran explicar un 10% de la susceptibilidad genética a padecerla.

Existen, además, otros aspectos que afianzan las bases genéticas de enfermedad fundamentados principalmente en estudios de población, de familiares y de hermanos gemelos, como son: la variabilidad en la prevalencia entre etnias que comparten un espacio, la existencia de un 39% de pacientes con uno de los padres con DM y del 70% si lo son ambos, la coincidencia de hasta 90% entre gemelos homocigóticos, la presencia entre familiares de primer grado de resistencia a la insulina previo al desarrollo de DM y el riesgo elevado entre 5-10 veces mayor en individuos con familiares directos afectados (Wiebe et al., 2011).

- **Insulinorresistencia:** en condiciones de normalidad la insulina se encarga de regular el metabolismo de los hidratos de carbono. Es indispensable para que se produzca el aprovechamiento y almacenamiento de la glucosa en el hígado, músculo y tejido adiposo.

La sensibilidad a la insulina se define como la efectividad de la insulina para promover la captación de glucosa, siendo esta muy variable de uno a otro individuo. En el caso de que se produzca una resistencia a la insulina o insulinorresistencia, el organismo con la intención de compensar puede llegar provocar un hiperinsulinismo. A nivel clínico esto se va a traducir en una situación que puede ir pasando de una normoglucemia a estados prediabéticos, llegando a producirse una DMT2 cuando no se pueda producir una cantidad efectiva de insulina (Hidalgo, 2010).

- **Fallo de la célula  $\beta$ :** en los pacientes con DMT2 existe una disfunción en las células  $\beta$  que se traduce como un procesamiento defectuoso de la proinsulina a insulina. Esta alteración no es solo una respuesta al aumento en la demanda secretora que se produce en el estado de insulinorresistencia sino que es un defecto en sí mismo de la célula  $\beta$  (Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria, 2005). En ese sentido, las últimas investigaciones, realizadas en animales, plantean la hipótesis de que los cambios en los niveles de factores inductores de hipoxia pueden influir en la disfunción de las células  $\beta$  para el desarrollo de DMT2. El aumento de dimensiones de los islotes pancreáticos que se producen en compensación a la

insulinorresistencia pueden ocasionar vascularización deficiente y en consecuencia una hipoxia a la que las células  $\beta$  son muy sensibles (Cano, 2013).

- **Factores modificables:** entre estos se encontrarían una serie de factores ambientales entre los que destacan la obesidad, la dieta, el tabaco y la actividad física.

El sobrepeso, la obesidad, y por tanto la dieta, han sido relacionados directamente con la DMT2. Ambos estados van a propiciar una mayor insulinorresistencia, disminuyendo la sensibilidad de las células  $\beta$  y pueden disminuir la sensibilidad de las células  $\beta$ . Cada aumento unitario en el índice de masa corporal (IMC) supone un incremento del riesgo de DMT2 de un 12% y por cada kilogramo de aumento se eleva en un 4,5% el riesgo de desarrollar la enfermedad en los 10 años siguientes (Calderón, 2007). Es la obesidad centrípeta o androide (tóraco-abdominal-visceral) la que presenta un mayor riesgo con independencia incluso del IMC (Eckel & Grundy, 2006).

La práctica de ejercicio físico se relaciona con un descenso de riesgo de padecer DMT2, independientemente a la pérdida de peso. El ejercicio produce una disminución de la glucemia, mejora la sensibilidad insulínica, disminuye los niveles de HbA1c, disminuye la concentración sanguínea de insulina, mejorando todo ello el control metabólico a largo plazo (Mavros et al., 2013).

El cese del hábito tabáquico se relaciona con la reducción de sufrir DMT2. Los fumadores presentan un riesgo entre 1,2 y 2,6 veces mayor de padecer la enfermedad (Calderón, 2007).

## 1.6. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

En la actualidad, según la ADA, existen cuatro métodos para el diagnóstico de la DM, todos ellos realizados en plasma venoso. Estos son (American Diabetes Association, 2015):

- » **Glucemia basal (GB):** es el método más utilizado por su sencillez y bajo coste. La determinación se realiza con el paciente en ayunas un mínimo de 8 horas antes de la prueba. El valor obtenido tiene que ser igual o superior a 126 mg/dl (7,0 mmol/L).
- » **Sobrecarga oral a la glucosa (SOG):** la determinación se realiza según los criterios de la OMS. Tras dos horas de haber ingerido una sobrecarga oral de 75 gramos glucosa disuelta en agua. El valor obtenido debe ser igual o estar por encima de 200 mg/dl (11,1 mmol/L).
- » **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** esta prueba se incorporó en los standards de cuidados médicos de 2010 (American Diabetes Association, 2010), tras las recomendaciones realizadas por el comité de expertos en el diagnóstico de la DM de la ADA, la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) (International Expert Committee, 2009). Para poder utilizarse, la determinación debe realizarse en un laboratorio siguiendo un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado al Diabetes Control and Complications Trial (DDCT). El valor diagnóstico debe ser igual o mayor al 6,5%.
- » **Glucemia aleatoria o al azar:** es la glucemia obtenida en cualquier momento del día sin tener en cuenta en tiempo transcurrido desde la última ingesta (Barquilla et al., 2010). Se realiza en pacientes con severidad de los síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y adelgazamiento sin motivo aparente) o con crisis hiperglucémica. Los valores deben ser iguales o superiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

Para evitar errores de laboratorio, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca o los síntomas clásicos, sería necesario confirmar el diagnóstico repitiendo preferiblemente la misma prueba o realizando otra, en unos días. Esto es así, salvo en la glucemia aleatoria o al azar, puesto que el diagnóstico quedaría confirmado con la presencia de la clínica (Ávila & Gómez, 2010; American Diabetes Association, 2015). Si los resultados de los dos tests realizados son discordantes se debería repetir aquel que esté alterado, si en la segunda determinación estuviera en límites de normalidad se recomienda repetir la prueba a los 3-6 meses (Iglesias et al., 2014).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de la DM.

|                          | NORMALIDAD | ESTADOS PREDIABÉTICOS |         |                       | DIABETES         |
|--------------------------|------------|-----------------------|---------|-----------------------|------------------|
|                          |            | GBA                   | ITG     | ALT. Hb1Ac            |                  |
| Glucemia Basal (mg/dl)   | < 100/110  | 100-125*<br>110-125** |         |                       | ≥ 126            |
| Glucemia TTOG (mg/dl)    | <140       |                       | 140-199 |                       | ≥ 200            |
| Glucemia al azar (mg/dl) | <200       |                       |         |                       | ≥ 200 + síntomas |
| Hb1Ac (%)                | <5,7       |                       |         | 5,7-6,4**<br>6-6,4*** | ≥ 6,5            |

HbA1c: hemoglobina glicosilada; TTOG: test de tolerancia oral de glucosa; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

\* Criterio OMS. \*\*Criterios ADA. \*\*\*Criterio NICE.

De las pruebas descritas la más utilizada, en la actualidad, es la determinación de glucemia basal por su sencillez y bajo coste. La sobrecarga oral es más cara y no está recomendada como test de rutina por la ADA, y según la OMS sólo debe ser utilizada cuando los niveles de glucemia no son lo suficientemente determinantes. Respecto a la hemoglobina glicosilada, además, de su mayor coste, el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH) indica que no es una prueba aconsejada para el diagnóstico de la DMT1 ni la DG. Sin embargo, puede utilizarse para diagnosticar la DMT2 y prediabetes (NIH, 2014).

## 1.7. Complicaciones de la DM

En la historia natural de la DM se suceden complicaciones a corto y largo plazo, dando lugar a alteraciones agudas y crónicas. Estas están provocadas tanto por las propias alteraciones metabólicas como por su mantenimiento en el tiempo.

### 1.7.1. Complicaciones agudas

Son complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente si no se pone solución con rapidez. Entre ellas nos encontramos:

- **Hipoglucemia:** se define como la concentración de glucosa en plasma sanguíneo lo suficientemente baja en la que el individuo se expone a un daño, existiendo o no síntomas (Mezquita et al., 2013). No es posible indicar una concentración plasmática que limite con exactitud la hipoglucemia, puesto que la aparición de síntomas es inespecífica y diferente para cada paciente. La mayoría de guías sitúan la hipoglucemia entre los 40mg/dl y los 60mg/dl. Sin embargo para pacientes con DM, la ADA en sus estándares de cuidados, habla de hipoglucemia cifrando los niveles de glucosa en sangre en menos de 70mg/dl (American Diabetes Association, 2015).

El diagnóstico de hipoglucemia debe ser confirmado por los 3 criterios de la denominada triada de Whipple (García, 2004):

1. Existencia de síntomas adrenérgicos o neurológicos:
  - » Síntomas adrenérgicos: son los primeros en aparecer y se caracterizan por presentar hipersudoración, ansiedad, temblores, hambre, taquicardia, palpitaciones, debilidad, inquietud, irritabilidad y palidez.
  - » Síntomas neurológicos: fatiga, síncope, cefalea, cambios de comportamiento, dipoplia, visión borrosa, hemiplejía, lentitud, dificultad en el habla, somnolencia, delirio, negativismo, psicosis, confusión mental, convulsiones que pueden llegar a la muerte si no se manejan correctamente (Kronenberg et al., 2009).
2. Nivel de glucemia baja en pacientes sintomáticos.
3. Desaparición de la sintomatología tras la normalización de la glucemia.

La hipoglucemia es la complicación aguda más común en la DM. Está asociada directamente con el tratamiento de la enfermedad, el descenso en la ingesta de hidratos de carbono o el incremento de la actividad física (Stargardt et al., 2009), siendo el

factor limitante principal en el manejo de la DMT1 y DMT2 (Iglesias et al., 2014). Puede padecerla cualquier persona en tratamiento con ADOs o insulina. Pero es más frecuente en pacientes con tratamiento intensivo insulínico, con una larga evolución en la DM y/o con neuropatía autónoma.

Se definen 5 tipos diferentes de hipoglucemia en la DM (American Diabetes Association, 2013; Mezquita et al., 2013):

1. Hipoglucemia severa: es aquella en la que el paciente no puede tratarse a sí mismo y requiere asistencia de otra persona para realizar acciones correctivas. Puede que no se disponga de los niveles de glucemia, pero la recuperación neurológica después de la normalización glucémica se considera suficiente evidencia.
2. Hipoglucemia sintomática documentada: se produce cuando existen síntomas típicos y las medidas de glucemia son menores de 70mg/dL.
3. Hipoglucemia asintomática: existe una glucemia menor de 70mg/dL pero no está acompañado de los síntomas típicos.
4. Hipoglucemia sintomática probable: es un evento durante el cual hay síntomas típicos, pero no hay determinación glucémica que lo confirme.
5. Pseudohipoglucemia: el paciente refleja alguno de los síntomas típicos de hipoglucemia. Sin embargo, sus medidas de glucosa son mayores, aunque próximas, a 70mg/dL.

Para el manejo de la hipoglucemia es imprescindible una detección rápida ante sospecha clínica y un tratamiento adecuado basado principalmente en restablecer los niveles de glucosa.

- **Hiperglucemia aguda no complicada:** descompensación de la glucemia  $\geq 300$ mg/dl. La suelen desencadenar el ayuno, exceso de actividad física, infecciones, estrés, determinados fármacos, fallos en la medicación incorrecta o un aumento en las hormonas de la contrarregulación. Cursa sin acidosis y sin hiperosmolaridad. Puede ser asintomática, pero cuando cursa con síntomas estos suelen ser menos intensos que en la cetoacidosis diabética o en el estado hiperosmolar hiperglucémico, no incluyendo deshidratación severa, pérdida de consciencia o taquipnea (Corona et al., 2014).
- **Cetosis diabética simple:** se define como la presencia de cuerpos cetónicos sin la existencia de acidosis. Es debida a un aporte insuficiente de carbohidratos, sea consecuencia de un ayuno excesivo, o bien por un aumento de las hormonas contrarreguladoras en

situación de hipoglucemia o con déficit de insulina. La sintomatología incluye: poliuria, polidipsia, anorexia, dolor abdominal, náuseas, astenia y olor a manzana en aliento y piel. Es importante una detección precoz para impedir su progresión hacia la cetoacidosis diabética (Hidalgo, 2010).

- **Cetoacidosis diabética (CAD):** se produce por una deficiencia absoluta o relativa en la insulina efectiva circulante que se presenta cuando la persona con DM omite una o varias dosis de insulina, o cuando está bajo situaciones de estrés (infección, trauma), que inducen el incremento de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento).

Se produce un aumento en la producción de glucosa hepática y renal, con una disminución de su utilización periférica que va a provocar hiperglucemia e hiperosmolaridad. A su vez el incremento de la lipólisis causa cetosis y acidosis metabólica, que junto a la hiperglucemia existente provoca una diuresis osmótica que puede llegar a la deshidratación. Pueden producirse otros síntomas como son: somnolencia, respiraciones de Kussmaul (profundas y rápidas), taquicardia, taquipnea, hipotensión, piel caliente y seca, aliento con olor ácido, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución del nivel de conciencia o coma (Belda et al., 2014).

Los criterios bioquímicos que confirman la cetoacidosis son: glucemia >200 mg/dl, ph venoso <7,3 y/o bicarbonato < 15 mmol/l, cetonuria y cetonemia (Wolfsdorf et al., 2014)

- **Estado hiperosmolar hiperglucémico:** se define por la presencia de una hiperglucemia severa >600 mg/dl, osmolaridad elevada y deshidratación grave, sin que exista cetosis ni acidosis (Pasquel & Umpierrez, 2014).

La mayoría de los casos cuando se producen estos episodios se observan en pacientes de edad avanzada con DMT2. Sin embargo también se pueden producir en niños y adultos jóvenes. La fisiopatología del estado hiperosmolar es similar a la CAD, pero existe una pequeña cantidad de insulina que aunque no es capaz de regular la hiperglucemia sí que impide la aparición de cuerpos cetónicos (Venkatraman & Singhi, 2006).

La clínica tarda días o incluso semanas en presentarse y comprende: astenia, anorexia, náuseas, vómitos, confusión, deshidratación, hipotensión, taquicardia, alteración de la conciencia y convulsiones. El paciente puede llegar al coma y a la muerte en un 20% de los casos, lo que representa 10 veces más que en la CAD (Faldini et al., 2011).

La infección es el principal desencadenante del estado hiperosmolar, sobre todo las neumonías y la infección del tracto urinario. También pueden producirlo enfermedades

agudas como el infarto de miocardio o el ictus, algunos fármacos, descontrol insulínico o insuficiencia renal (Pasquel & Umpierrez, 2014).

## 1.7.2. Complicaciones crónicas

La hiperglucemia crónica que se produce en la DM, se asocia a daños a largo plazo que van a provocar disfunción y fallos de distintos órganos como son ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (Molino, 2008).

Podemos dividir las complicaciones crónicas de la DM en tres grandes grupos: complicaciones macrovasculares, complicaciones microvasculares y complicaciones con ambos componentes o complicaciones mixtas.

### 1.7.2.1. Complicaciones macrovasculares

También denominadas macroangiopáticas, incluyen afectación arterioesclerótica en arterias de mediano y gran calibre. No son específicas de la población con DM, pero en las personas con DM son más precoces, con una evolución más rápida y un pronóstico peor. El 80% de todas las muertes relacionadas con la DM son atribuibles a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad (Aguillo et al., 2007).

En su patogenia destacan el deficiente control metabólico, el sobrepeso/obesidad, la insulinoresistencia, la hiperinsulinemia, coagulopatías, dislipemias, el hábito tabáquico, factores genéticos de etnia y otros factores ambientales (Figuerola, 2011). Las complicaciones macrovasculares de la DM se engloban en la denominada enfermedad cardiovascular (ECV), entre las que se incluyen la cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica (Aguillo et al., 2007):

- **Cardiopatía coronaria:** existe un aumento tanto en la prevalencia como en la incidencia en personas con DM tanto en la tipo 1 como en la 2. Este hecho se explicaría por su mayor relación con la hipertensión, sobrepeso/obesidad, dislipemias, trastornos en la coagulación y de la reactividad vascular, disfunción endotelial, inflamación crónica y albuminuria. Todo ello supondría un riesgo aumentado de 2 a 4 veces de patología coronaria y de mortalidad en comparación con pacientes sin DM (Aguillo et al., 2007).

En la persona con DM la cardiopatía frecuentemente tiene presentación atípica y asintomática, con una mayor incidencia de enfermedad de múltiples vasos, estenosis más graves y de mayor extensión en cada vaso.

Entre las complicaciones de la cardiopatía coronaria se incluyen: la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca congestiva y la muerte súbita.

- **Enfermedad cerebrovascular:** se estima una prevalencia en la DM de entre un 4 -12%, siendo la incidencia el triple que en la población general, y mayor en hombres que en mujeres. La prevalencia se ve incrementada con la edad siendo el riesgo relativo de los mayores de 60 años 5 veces el de los menores de 50 años (Madroño, 2014).

Se asocia a otros factores como la HTA y la hipercolesterolemia. Incluye el ictus isquémico, los infartos lagunares y la amaurosis fugaz, entre otras (Hidalgo, 2010).

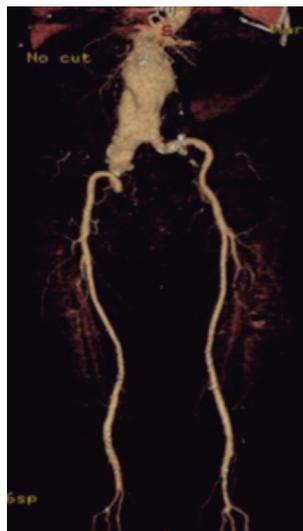
- **Enfermedad arterial periférica (EAP):** denominada también enfermedad oclusiva vascular o arteriosclerosis obliterante. Se produce por el estrechamiento de la luz arterial que disminuye la cantidad de sangre que llega a los tejidos de las extremidades inferiores produciéndose una isquemia. En los pacientes con DM se caracteriza por una predilección por las arterias tibiales y peroneales, sobre todo en el tramo que discurre entre la rodilla y el tobillo (Aguillo et al., 2007).

Desarrollaremos ampliamente la EAP en el siguiente apartado por ser objeto de nuestro estudio.

Además de estas patologías, nos podemos encontrar otras patologías cardiovasculares como son:

- **Aneurismas:** el factor etiopatogénico más importante es la degeneración arteriosclerótica de la arteria con posterior debilidad de su pared que provocará una dilatación paulatina de la misma.

Pueden presentarse en diferentes localizaciones, pero el más frecuente es el de la aorta abdominal-infrarrenal (Fig. 4) con un 95% de los casos, el resto se produce en la aorta torácica (5%). La característica clínica fundamental de todos ellos es que tienen un crecimiento asintomático, que puede llegar hasta un 50% de su tamaño (Riambau et al., 2007). El diagnóstico suele realizarse de modo casual por pruebas radiológicas (Ecografía, TAC,...) realizadas para otras patologías.



---

**Figura 4.** Angio-TAC de aneurisma aorto-abdominal infrarrenal  
Imagen cedida por Antonio Salgado

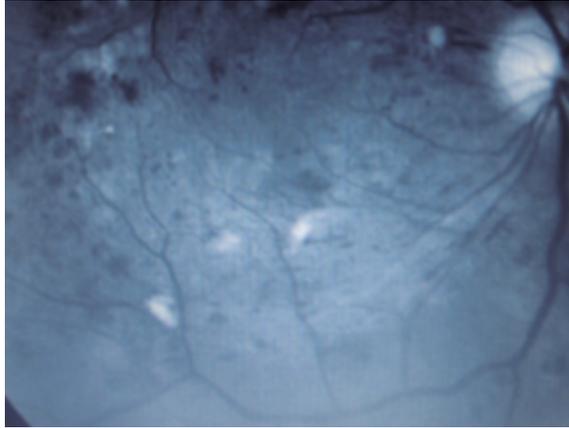
- **Estenosis de la arteria renal:** se origina fundamentalmente por la arteriosclerosis y la displasia fibromuscular. Clínicamente puede cursar sola (estenosis anatómica aislada) o bien asociada a la HTA (90% de los casos), así como a la insuficiencia renal crónica o a ambas.

#### 1.7.2.2. Complicaciones microvasculares o microangiopáticas

Se caracterizan por el engrosamiento de la membrana basal capilar y la acumulación de material PAS positivo. Se manifiesta clínicamente como retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética:

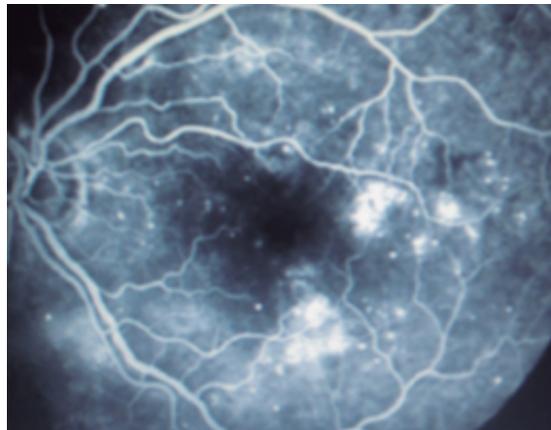
- **Retinopatía diabética:** es la causa más común de ceguera adquirida en adultos (Almaguer et al., 2012) y la complicación más grave dentro de las afecciones oculares en la DM. En los pacientes con DMT1 la afectación ocular suele comenzar a partir del quinto año post-diagnóstico, mientras que en la DMT2 la retinopatía suele estar presente incluso antes de ser diagnosticada la DM.

La retinopatía diabética es progresiva, tiende a empeorar con la duración de la enfermedad, se relaciona con el mal control glucémico y de la tensión arterial. Su clínica varía desde un estado no proliferativo precoz o avanzado caracterizado por aumento de la permeabilidad vascular, conservándose la visión, hasta un trastorno proliferativo, más complicado, con hipoxia isquémica que estimula presencia de nuevos vasos en retina (Chukweke et al., 2010). Estos nuevos vasos, son frágiles y favorecerán el desprendimiento de retina con el alto riesgo de ceguera que esto conlleva.



---

**Figura 5.** Retinopatía no proliferativa



---

**Figura 6.** Retinopatía proliferativa  
Imágenes cedidas por Antonio Salgado

- **Nefropatía diabética:** es la lesión crónica que provoca la hiperglucemia en las nefronas. Afecta aproximadamente al 30% de pacientes con diabetes (González, 2013), en mayor porcentaje en la DMT1 30-35%, frente al 15-20% de los pacientes con DMT2. Se estima que el 12% pacientes con DM presentan algún grado de nefropatía en el momento del diagnóstico. Actualmente constituye la primera causa de insuficiencia renal crónica, con la consecuente diálisis y necesidad de trasplante (Rosa, 2014).

El glomérulo como unidad funcional del riñón, está formado por múltiples arteriolas que aportan la sangre para su filtrado. Las alteraciones microvasculares ocurren en estas arteriolas provocando pérdida función renal. Se han descrito 5 estadios de la nefropatía diabética:

- » Estadio I y II: son silentes y reversibles, aparecen tras 5 años de evolución de DM sin pérdida de albúmina y con la función renal normal.

- » Estadio III: aparece la primera evidencia de nefropatía con presencia de niveles altos de albumina (> 30 mg en 24 h ó 20 mg/l de orina). La creatinina sérica es normal.
  - » Estadio IV: es irreversible, aparece después de 15 años del diagnóstico de DM. Existe proteinuria persistente y la función renal está alterada. Los niveles de creatinina en sangre están en límites altos de la normalidad o elevados. Se asocia a retinopatía, coronariopatías y enfermedad cerebrovascular.
  - » Estadio V: aparece tras 20 años de evolución de la DM con creatinina >2,2 mg/dl. El paso siguiente es la insuficiencia renal crónica terminal en la que es preciso diálisis (peritoneal o hemodiálisis) porque el riñón ha perdido completamente su funcionalidad de filtración.
- **Neuropatía diabética:** según el grupo internacional de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la neuropatía diabética se define como: “la presencia de síntomas y/o signos de alteración periférica del nervio en personas con diabetes tras la exclusión de otra causa” (Viadé & Royo, 2011).

En su fisiopatología intervienen principalmente tres causas; la isquemia del nervio, factores inmunitarios y alteraciones metabólicas (Hidalgo et al., 2012).

La neuropatía es una de las complicaciones más frecuentes de la DM afectando a un 50% de los pacientes (del Castillo et al., 2014). Se agrava con la edad y con un mayor tiempo de evolución. Puede ser subclínica, detectable sólo mediante pruebas, o presentar manifestaciones clínicas entre las que destacan: las mononeuropatías craneales o periféricas, la afectación de raíces torácicas o lumbares también denominadas polirradiculopatías, la neuropatía autónoma y la polineuropatía distal (Boulton et al., 2005).

- » Mononeuropatías craneales o periféricas: la neuropatía diabética de los pares craneales afecta sobre todo al III y es menos frecuente en el IV, VI y VII, es más frecuente en pacientes con una edad avanzada. Las manifestaciones clínicas son: dolor, visión doble y caída del párpado. Suele iniciarse de forma brusca y remitir en su mayor medida a las pocas semanas, lo que sugiere la teoría de una causa vascular como generadora de microinfartos en los vasos encargados de la irrigación del nervio.

La mononeuropatía periférica se produce principalmente por atrapamiento de nervios. Los más frecuentes son el nervio mediano que produce el síndrome del túnel carpiano, el nervio cubital y el nervio tibial posterior que produce el síndrome del túnel tarsiano (Vinik et al., 2008).

- » Polirradiculopatías: se caracterizan por la afectación de los nervios raquídeos, con empeoramiento nocturno y remisión antes de los 2 años. La más común es la plexoradiculopatía lumbosacra diabética, un cuadro clínico generalmente asimétrico que afecta fundamentalmente a las raíces nerviosas L2, L3 y L4. Cursan con amiotrofia diabética, que produce dolor en el muslo y cadera. Posteriormente aparece debilidad muscular en el cuádriceps, iliopsoas y aductores del muslo. La paresia puede llegar a ser muy invalidante, llegando a producir limitaciones para caminar. La recuperación generalmente es lenta, puede tardar varios meses. En primer lugar mejora el dolor y luego la debilidad, dejando a veces paresias residuales leves o moderadas. Su fisiopatología está relacionada con factores inmunológicos planteándose en algunos casos específicos la inmunoterapia como tratamiento.

La afectación torácica es menos frecuente y semeja la neuralgia posherpética, el dolor suele ser intenso y localizado en la zona abdominal (Grupo MBE Galicia, 2006).

- » Polineuropatía periférica: se considera la complicación de la DM más prevalente. Se calcula que alrededor de un 66% de los pacientes con DM presentan criterios de polineuropatía diabética al diagnóstico (del Castillo et al., 2014).

Es una polineuropatía sensitivo-motora simétrica, de progresión disto-proximal (en calcetín) y de larga evolución. En un gran porcentaje es asintomática y con dependencia de la longitud del nervio y la duración de la DM (Tébar & Escobar, 2014).

En caso de existir clínica comienza con la pérdida de sensibilidad a nivel periférico, viéndose afectadas tanto las fibras largas y de mayor diámetro (sensibilidad vibratoria y propiceptiva) como las fibras cortas y pequeñas (sensibilidad térmica, táctil y dolorosa) (Rivera & Lázaro, 2004). La clínica suele incluir también la presencia de parestesias como quemazón, adormecimiento u hormigueos, pero en ausencia de dolor. Sin embargo, cuando este aparece, suele ser muy intenso empeorando por la noche y mejorando al caminar (Grupo Fistera, 2010).

La afectación motora normalmente es posterior, siendo también periférica y simétrica. Se produce un debilitamiento progresivo de la musculatura intrínseca del pie para pasar posteriormente a un desequilibrio entre la musculatura flexora y extensora, originándose deformidades características como dedos en garra, martillo y hallux valgus. Si el predominio de los extensores es muy acusado se produce una gran espasticidad que da lugar al llamado pie cavo neurológico (Fig. 7) en el que existe un aumento del arco plantar y una prominencia del dorso del pie con acortamiento del pie en sentido

anteroposterior. Además, se produce una hiporreflexia o arreflexia primero del reflejo aquileo y que posteriormente afecta al rotuliano (Hidalgo et al., 2012).



---

**Figura 7.** Pie cavo neuropático

- » Neuropatía autónoma: es una complicación importante y común de la DM que en muchas ocasiones pasa desapercibida y está mal diagnosticada, ya que puede ser asintomática en sus primeras etapas (Verrotti et al., 2014).

Aparece sobre todo en diabéticos de larga evolución y en los que coexisten la retinopatía, nefropatía y/o la polineuropatía diabética.

La neuropatía autónoma produce alteraciones sistémicas teniendo manifestaciones a diversos niveles, entre ellos destacan (Boulton et al., 2005):

- a. Cardíacos: se caracteriza por la presencia de arritmias sinusales, fatiga temprana, debilidad, taquicardia en reposo e IAM indoloro. Es además característica la hipotensión ortoestática, que se define como la disminución de la presión arterial sistólica en 30 mmHg, o más cuando se adquiere la posición de bipedestación tras el decúbito, dando lugar a mareos, debilidad, vértigos e incluso llegando al síncope. La presencia de neuropatía autonómica cardíaca se asocia a un mayor riesgo de mortalidad (Russell et al., 2014).
- b. Gastrointestinales: se producen síntomas en estómago, intestino delgado, intestino grueso y zona recto-anal. Incluyen gastroparesis, atonía, glucemia descontrolada, dolor abdominal, saciedad temprana, náuseas, vómitos, eructos, hinchazón, diarrea e incontinencia fecal.
- c. Sexuales: disfunción eréctil, eyaculación retrógrada y sequedad vaginal.

- d. Vejigo-urinarios: se caracteriza por la vejiga neurógena con incontinencia, nicturia, retención urinaria, pérdida de sensación vesical, atonía y dificultad de micción.
- e. Sudomotores: anhidrosis en extremidades inferiores e hiperhidrosis en el tronco, brazos y cara. Además se produce intolerancia al calor y piel seca.
- f. Pupilomotores: visión borrosa, inadaptación a la luz y disminución del diámetro pupilar.

### 1.7.2.3. Complicaciones mixtas

Comprenden principalmente dos alteraciones en las que se combinan tanto las alteraciones microvasculares como macrovasculares. Estas patologías son la disfunción eréctil y el pie diabético.

- **Disfunción eréctil:** es la incapacidad persistente de conseguir o mantener una erección suficiente para realizar el acto sexual de una manera satisfactoria.

La probabilidad de presentar esta patología en pacientes con DM es tres veces superior al resto de la población (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008). Entre el 25%-75% de los varones diabéticos la van a presentar (Asociación Española de Andrología et al., 2003).

Tradicionalmente se ha venido considerando como una alteración propia de la neuropatía autónoma. Pero en realidad está más asociada a la disfunción de los músculos bulboesponjosos del pene que impiden el llenado de la sangre. Intervienen además factores psicológicos y disfunción gonadal (Robertson, 2006).

La aparición y severidad de la disfunción eréctil está relacionada, además de con la DM, con la HTA, la dislipemia y el número de factores de riesgo cardiovascular que presenta el paciente (García et al., 2012).

- **Pie diabético:** según el Grupo de Trabajo Internacional sobre Pie Diabético, la definición de pie diabético es: “la infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores” (Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético, 2001).

En los últimos años el pie diabético ha sido considerado como un síndrome en el que confluyen diversas circunstancias etiopatogénicas como la neuropatía, la

enfermedad vascular periférica, la infección, los hábitos y cuidados inadecuados, el mal control metabólico, las deformidades y las alteraciones biomecánicas entre otras (Hidalgo et al, 2012).



---

**Figura 8.** Úlcera de pie diabético en proceso de curación.

Su principal característica es la presencia de una úlcera (Fig. 8 y 9) que se presenta en aproximadamente un 15-25% de los pacientes con DM y precede en un 85% de los casos a una amputación de miembros inferiores (Aragón-Sánchez, 2014).



---

**Figura 9.** Úlcera de pie diabético con amputación previa.

# **Enfermedad arterial periférica**



## 2.1. Definición

La enfermedad arterial periférica (EAP), también denominada arterioesclerosis obliterante, es una manifestación de la enfermedad aterosclerótica sistémica que afecta a los miembros inferiores, limitando el flujo de sangre a las mismas. Aunque puede ser asintomática, se asocia con una reducción de la capacidad funcional y la calidad de vida cuando se manifiesta, y en su forma más grave es una de las causas más importantes de amputación de la extremidad. Los pacientes con EAP tienen un aumento de riesgo de padecer infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte (Patel et al., 2015).

La circulación colateral permite que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la obstrucción del vaso alcanza el 50% aproximadamente (Chen et al., 2015). En este momento aparece dolor muscular durante la marcha que obliga a detenerse al paciente, lo que se conoce como claudicación intermitente (Gujarro et al., 2013)

La isquemia crítica del miembro inferior es una de las manifestaciones clínicas más severas de la EAP, y representa la causa más importante de amputación isquémica en los Estados Unidos (Nehler et al., 2014).

## 2.2. Epidemiología

Se estima que entre 8 y 12 millones de personas en Estados Unidos padecen EAP (Duval et al., 2012; Patel et al., 2015; Mahmood et al., 2013), y un gran porcentaje no se diagnostica antes del primer episodio cardiovascular grave, lo que limita la utilización precoz de terapias preventivas para reducir los riesgos de la misma (Duval et al., 2012).

El síntoma más común de la EAP es la claudicación intermitente, pero pruebas no invasivas como el índice tobillo-brazo (ITB) muestran que la EAP asintomática es muy superior. La prevalencia e incidencia de la EAP están fuertemente relacionadas con la edad, con un aumento de más del 10% entre los pacientes de entre 60 y 70 años. Debido al envejecimiento de la población mundial parece probable que la EAP será cada vez más común en el futuro. La prevalencia es mayor en los hombres, y los principales factores de riesgo de padecerla son similares a los de la enfermedad coronaria y cerebrovascular (Criqui & Aboyans, 2015).

Numerosos estudios epidemiológicos no han encontrado ninguna asociación entre el IMC y la EAP. Existe una gran discrepancia en este aspecto, y la mayoría de los trabajos que no han encontrado relación fueron estudios de tipo transversal (Golledge et al., 2013; Sales et al., 2015; Manzano et al., 2006; Vicente et al., 2006). Sin embargo en estudios de tipo longitudinal, personas con buen estado de salud que nunca fueron fumadores, un mayor IMC en la madurez y la vejez se asociaron con mayor incidencia y prevalencia de EAP (Ix et al., 2011).

Estudios recientes en Extremadura sitúan la prevalencia de la EAP en un 13,1% en el decenio de los 70 años. Es superior en la población masculina, dada la mayor asociación de factores de riesgo en los varones, y se manifiesta de forma más temprana que en las mujeres. Además de la prevención de posibles amputaciones, la principal utilidad de identificar a personas con EAP, aunque sea asintomática, es que se trata de un antecedente fiable de padecer ECV, e incluso se ha considerado un equivalente de enfermedad coronaria (Félix et al., 2012).

Cuando el síntoma de claudicación aparece el mismo se agrava aproximadamente en el 10 a 20% de los pacientes en 5 años, y a isquemia crítica de los miembros inferiores en el 1-2% de los pacientes (Rhee & Kim, 2015).

La EAP es una patología que se da en todo el mundo, y los factores de riesgo conocidos en los países del llamado primer mundo o de altos ingresos también son conocidos en los de medios y bajos ingresos. Además el número de personas con EAP se ha incrementado en casi un 25% entre los años 2000 y 2010. En vista de la asociación de la EAP con la pérdida de movilidad, el declive funcional por la edad y los eventos cardiovasculares este aumento de la enfermedad representa un importante problema de salud pública. Se necesita intervenir con urgencia para revertir estas

tendencias tanto en los países de altos ingresos como en los de medios y bajos. El número de pacientes con EAP pueden crecer sustancialmente en el futuro, sobre todo en los países de medios y bajos ingresos, donde se requiere mucha investigación socioeconómica, así como estrategias para prevención y tratamiento óptimo (Fowkes et al., 2013).

Los antecedentes familiares de EAP están fuertemente asociados con la prevalencia de la misma y su gravedad. Esto indica la influencia de los factores genéticos y/u otros factores ambientales compartidos, que contribuyen a la EAP (Wassel et al., 2011).

## 2.3. Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo susceptibles de ser modificados y que están más relacionados con la aparición y desarrollo de EAP tanto en su forma sintomática como asintomática son la DM, el tabaquismo, la HTA y la dislipemia.

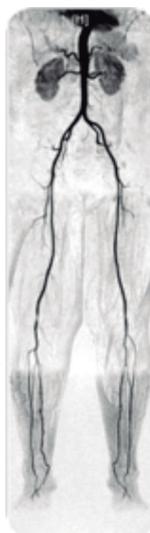
### 2.3.1. Diabetes Mellitus

Esta patología ha sido presentada en el apartado anterior en profundidad, por lo que ahora nos centraremos en su vertiente como factor de riesgo de EAP.

La EAP de las extremidades inferiores tiene a la DM como uno de sus principales factores de riesgo y su diagnóstico indica la presencia de una arterioesclerosis sistémica que comporta un riesgo cardiovascular adicional en estos pacientes. Conlleva por tanto una mayor morbimortalidad en personas que padecen DMT2 (Montero et al., 2015; Mahmood et al., 2013; Kota et al., 2013).

Los trastornos sensoriales de las extremidades inferiores debido a la neuropatía periférica en pacientes con DM y EAP pueden alterar la percepción de dolor isquémico, y por tanto enmascarar los síntomas de la claudicación en estadios iniciales. Por tanto la espectroscopia por infrarrojo cercano es una prueba no invasiva que permite estudiar los cambios de oxigenación muscular durante la actividad motora, y por ello puede ser útil en la detección precoz de la EAP (Manfredini et al., 2014).

La EAP puede afectar cualquier arteria de los MMII, pero en el caso de las personas con DM se ven más afectadas fundamentalmente las arterias infrapoplíteas (Chen et al., 2015).



---

**Figura 10.** Arteriografía de MMII. con oclusión de las arterias poplíteas a nivel bilateral.  
Imagen cedida por Antonio Salgado

La DM está presente en el 41% de las personas que padecen EAP (Belch JJ, 2002). En los pacientes diabéticos el riesgo de sufrir EAP es cuatro veces superior a las personas sin DM, y además esta última es la principal causa de amputación no traumática del miembro inferior. Por tanto la determinación de la magnitud del impacto de la DM en las tasas de amputación del miembro inferior es crucial en el desarrollo de estrategias para reducir los riesgos, y para explicar las variaciones de los patrones de amputación de las extremidades. En el Reino Unido casi uno de cada tres amputados tiene DM, con un riesgo 12,3 veces superior de amputación, mientras que casi la mitad de todos los amputados australianos padecen diabetes (Moxey et al., 2011).

El pie diabético se caracteriza por la presencia de arteriopatía y neuropatía. Las lesiones vasculares incluyen microangiopatía no oclusiva y macroangiopatía. Las úlceras del pie diabético son responsables del 5-10% de las amputaciones mayores o menores. De hecho el riesgo de amputación de los miembros inferiores (MMII) es un 15-20% mayor en las personas con DM que en la población en general (Kota et al., 2013).



---

**Figura 11.** Amputación a nivel del tercio medio del muslo en paciente con DM.

El impacto de la DM como condición de comorbilidad en pacientes con EAP es significativo, tanto clínica como económicamente. Se pudo verificar que los costes económicos del tratamiento y el tiempo de permanencia hospitalaria de los pacientes con EAP sometidos a cirugía vascular aumentaron en las personas que padecían también DM (Malone et al., 2014).

### 2.3.2. Tabaquismo

Fumar es un importante factor de riesgo de padecer EAP sintomática, y existe una importante relación dosis-respuesta. Estudios longitudinales han encontrado que el 80% de las personas

que presentan claudicación intermitente está asociado al tabaquismo. Además fumar no incrementa solamente el riesgo de EAP, sino que también acelera el comienzo de los síntomas, como la citada claudicación intermitente, en casi 10 años en comparación con el inicio encontrado en los individuos no fumadores. Tienen peores tasas de supervivencia, y presentan dos veces más riesgo de desarrollar isquemia crítica del miembro inferior que los no fumadores (Muir, 2009). En una muestra representativa de la población de Estados Unidos, el hábito de fumar cigarrillos mentolados o no mentolados era asociado con una mayor prevalencia de EAP, sin diferencia en el riesgo entre los tipos de cigarrillos (Jones et al., 2013).

Se ha observado una asociación significativa entre el consumo de cigarrillos y la EAP, tanto en fumadores actuales como en ex-fumadores. Sin embargo no se encontró relación significativa en el caso de los fumadores pasivos. Los individuos con una concentración en suero de más de 155ng/ml de nicotina se encontraban en riesgo significativamente mayor de padecer EAP en relación con una concentración por debajo de este umbral o inexistente (Agarwal, 2009).

El cese del hábito tabáquico debe ser una prioridad entre los pacientes con EAP. En Estados Unidos se ha observado que los individuos sin seguro médico tenían más dificultades para dejar de fumar, por lo que se deben centrar los esfuerzos en ayudar a estos pacientes, y proporcionar acceso a la salud a todos los pacientes (Huen et al., 2015)

### **2.3.3. Hipertensión arterial (HTA)**

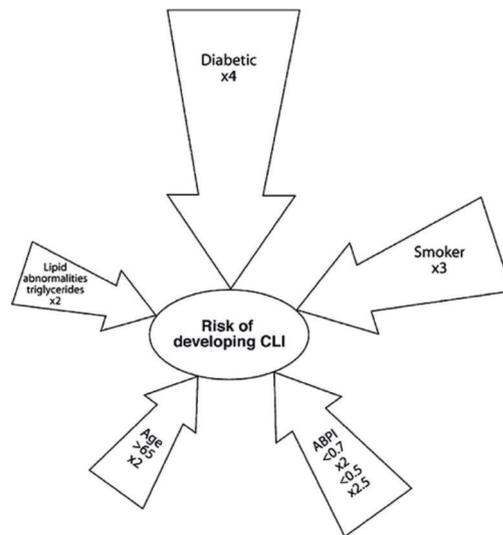
La HTA está fuertemente asociada con la EAP. Diferentes estudios han estimado la presencia de HTA en el 74%, e incluso en el 92%, de personas con EAP. Asimismo se estima un aumento del riesgo de claudicación intermitente de entre 2,5 a 4 veces en personas con HTA. En los pacientes que presentan HTA y EAP se incrementa de forma importante el riesgo de sufrir accidente cerebrovascular e IAM, con independencia de otros factores de riesgo (Muir, 2009).

La HTA en el embarazo es un factor de riesgo de padecer EAP décadas después del embarazo, independientemente de la raza, edad, altura, frecuencia cardíaca, hábito de fumar, HTA, DM, dislipimia e historia familiar de enfermedad coronaria, IMC y educación (Weissgerber et al., 2013).

### **2.3.4. Dislipemia**

La principal etiología de la EAP es la arterioesclerosis, por lo que la dislipemia, la alteración del metabolismo de los lípidos, es uno de los factores de riesgo modificables más importantes en la EAP. Este riesgo se ha asociado a un aumento de los niveles de colesterol total, al colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y a los triglicéridos (Criqui & Aboyans, 2015).

Las anomalías del perfil lipídico, tales como los niveles elevados de triglicéridos, y el reducido de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), están presentes en la mayoría de estudios en pacientes con isquemia crónica de las extremidades inferiores, y existe una relación inversa entre los niveles de cHDL y la gravedad de la citada isquemia crónica. El colesterol total y cLDL elevado han mostrado correlación con la gravedad de la isquemia crítica de las extremidades inferiores. El estudio escandinavo de supervivencia ha demostrado que los sujetos tratados con simvastatina tuvieron una reducción del 38% en la aparición o empeoramiento de la claudicación frente a los sujetos asignados al grupo placebo (Davies, 2012).



**Figura 12.** Magnitud de los efectos de los factores de riesgo en el desarrollo de la isquemia crítica del miembro inferior en pacientes con EAP. (Anton & LaPenta, 2014)

## 2.4. Clínica de la EAP

### 2.4.1. Síntomas

Los síntomas de la EAP dependen de la localización y tipo de arteria afectada, así como de la presencia o ausencia de circulación colateral. La EAP es asintomática en los estadios tempranos de la enfermedad, y su síntoma fundamental, la claudicación intermitente, se manifiesta cuando la obstrucción arterial supera el 50% de la luz del vaso. De hecho, la EAP asintomática puede estar presente en más del 50% de los afectados (Chen et al., 2015). Así, un gran número de pacientes no son diagnosticados ni tratados, y la enfermedad puede progresar a una isquemia crítica de la extremidad inferior (Muir, 2009).

Existen varias clasificaciones de enfermedad arterial isquémica crónica según los síntomas y alteraciones encontradas en el examen físico. Una de las clasificaciones más importantes es la de Fontaine y Leriche, con un gran interés pronóstico y terapéutico. En ella se establecen cuatro estadios de la enfermedad según la clínica (Friedell et al., 2014). Con la progresión de la enfermedad los síntomas generalmente se intensifican, comenzando con la claudicación intermitente, y en la progresión de la EAP el dolor en reposo, ulceración y gangrena (Chen et al., 2015).

**Tabla 3.** Clasificación de Fontaine y Leriche (Friedell et al., 2014).

| ESTADIO    | CLÍNICA                        |
|------------|--------------------------------|
| <b>I</b>   | Asintomática                   |
| <b>Ila</b> | Claudicación leve              |
| <b>Ilb</b> | Claudicación moderada o severa |
| <b>III</b> | Dolor isquémico en reposo      |
| <b>IV</b>  | Úlcera o gangrena              |

Un nivel socioeconómico bajo se asocia con la EAP no diagnosticada. Cuando a estos pacientes se les pregunta directamente pueden referir síntomas de claudicación y deterioro de la capacidad para caminar (Chang et al., 2014)

### 2.4.2. Signos

La obstrucción progresiva de las arterias hace que disminuya el flujo sanguíneo. Por este motivo el miembro puede tener una disminución de la temperatura y palidez.

Pueden presentar lesiones tróficas como piel seca y escamosa (Fig. 13), y una disminución del crecimiento de las uñas y el vello, que en ocasiones está ausente (Criqui & Aboyans, 2015).



---

**Figura 13.** Piel seca y escamosa en DM.

## **2.5. Diagnóstico de la EAP**

### **2.5.1. Cuestiones previas**

La importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la EAP ha sido subrayada en múltiples ocasiones. Esta enfermedad afecta aproximadamente al 30% de los pacientes con riesgo cardiovascular, y se asocia con aumentos significativos de la morbimortalidad cardiovascular (Mourad JJ et al., 2009).

Las complicaciones cardiovasculares de la arterioesclerosis constituyen la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. La historia natural de la aterosclerosis está presidida por una primera fase asintomática, de largo tiempo de duración, seguida por una fase clínica, frecuentemente súbita y mortal, como consecuencia de la estenosis vascular o de la trombosis aguda sobre la placa de ateroma. Por consiguiente la base de su tratamiento debe sustentarse fundamentalmente en su prevención, o al menos el control de su progresión, antes de que aparezcan las graves complicaciones cardiovasculares (Manzano et al., 2006).

La EAP está poco diagnosticada en toda Europa y Estados Unidos, en gran medida por el hecho de que hasta la mitad de los pacientes pueden ser asintomáticos, y el síntoma principal, la claudicación intermitente, solo está presente en una fracción de pacientes (Mourad JJ et al., 2009).

### **2.5.2. Exploración clínica**

Es imprescindible para el diagnóstico de la EAP una anamnesis completa con especial atención al historial clínico patológico, seguida de una exploración física exhaustiva y pruebas complementarias pertinentes.

#### **2.5.2.1. Historial Clínico Patológico**

Se recaban los datos personales de los pacientes al comenzar la anamnesis. Lo más importante del interrogatorio es conocer la presencia de factores de riesgo de padecer EAP y en su caso sus características. Se confirmará la presencia o no de DM, y en caso afirmativo el tipo, año de debut, tratamiento y si así fuera año de comienzo de utilización de insulina. Recogeremos la presencia en su caso de alteraciones crónicas o episodios patológicos relacionados, tales como cardiopatía isquémica, ACV, vaculopatía periférica, nefropatía, retinopatía y pie diabético.

Como ya se ha indicado el tabaquismo es un factor de riesgo fundamental de sufrir EAP (Jones et al., 2013; Agarwall, 2009). Interrogaremos al paciente sobre si fuma o no,

en caso afirmativo el número de cigarrillos/día que consume. Si es ex fumador desde cuándo y cuántos cigarrillos día consumía.

Se debe interrogar asimismo si padece HTA, dislipemia y si es posible los niveles de cLDL, cHDL, colesterol total y triglicéridos por tratarse de factores de riesgo fundamentales de EAP.

Es importante conocer los antecedentes familiares de DM, EAP, pie diabético y amputaciones de los padres y/o hermanos, pues aumenta exponencialmente el riesgo de padecer EAP del paciente (Wassel et al., 2011).

Debido a su importancia en el manejo de la EAP (Lewis, 2001) preguntaremos la actividad física que realiza, la periodicidad y el tipo de ejercicio que practica.

Se debe realizar el Cuestionario de Edimburgo para conocer si presenta dolor o molestias al caminar y en caso afirmativo cuándo se inicia y dónde se localiza el dolor (Patel et al., 2015; Criqui & Aboyans, 2015), así como atender a la Clasificación de Leriche-Fontaine (Tabla 3) para clasificar la EAP si se confirma su presencia (Friedell et al., 2014).

#### 2.5.2.2. Inspección y palpación

Se debe observar el aspecto de los pies, en cuanto a si existe ausencia de vello, piel fina y frágil, onicogrifosis o edema. No obviar la coloración de las extremidades, el tiempo de llenado capilar, la temperatura del primer dedo y el dorso de la pierna a nivel del tobillo. Es importante palpar el pulso pedio (Fig.14) y el tibial posterior, que pueden encontrarse débiles o ausentes en los pacientes con EAP (Muir, 2009).



---

**Figura 14.** Palpación del pulso de la arteria pedia

### 2.5.2.3. Pruebas complementarias

Con las pruebas complementarias se pretende llegar a la confirmación del diagnóstico clínico o, en el caso del ITB, descubrir en campañas de screening EAP asintomáticas. Además determinadas pruebas complementarias permiten establecer la localización y extensión de las lesiones (Chen et al., 2015).

- **Índice tobillo-brazo (ITB)**

El ITB es la prueba de elección estándar para el diagnóstico de la EAP en los tratamientos clínicos o estudios epidemiológicos y representa un recurso útil para salvaguardar la extremidad inferior, la cicatrización de las heridas y el pronóstico de la supervivencia de los pacientes (Rhee & Kim, 2015). Es una técnica sencilla y accesible para detectar la presencia de la enfermedad arterial obstructiva de miembros inferiores. Diversos estudios han demostrado que un valor reducido, generalmente inferior a 0,9, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones vasculares y de muerte. Su realización sistemática permitiría identificar a aquellos sujetos de muy alto riesgo que se beneficiarían de un control más estricto de sus factores de riesgo y de una búsqueda exhaustiva de enfermedad vascular asintomática en otros territorios arteriales (Vicente et al., 2006).

Los pacientes con DM atendidos en el hospital muestran una elevada prevalencia de EAP no conocida. El bajo rendimiento del Cuestionario de Edimburgo y de la exploración del pulso pedio justifican realizar rutinariamente el ITB en estos pacientes (Ena et al., 2013)

La detección de la EAP asintomática por medio del ITB ofrece una excelente oportunidad para proporcionar una intervención adecuada y mejorar el pronóstico. El ITB compara la presión arterial del tobillo y los brazos, y muestra cómo está fluyendo la sangre a las extremidades (Muir, 2009). Consiste en la determinación del cociente de la PA sistólica tobillo/PA sistólica del brazo. Comparado con la angiografía un ITB menor de 0,9 tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad superior al 95% para detectar una estenosis de al menos el 50% de la luz arterial. Además, es un procedimiento barato, preciso y reproducible que no requiere personal especializado. Esta gran precisión diagnóstica, junto con su fácil disponibilidad, lo convierte en el método diagnóstico de elección de EAP, que en la mayoría de los casos no tiene expresión sintomática, y justifica su uso sistemático en la evaluación de pacientes con riesgo de enfermedad aterotrombótica (Manzano et al., 2006).

De forma clásica el ITB se determina a través de 6 mediciones de la presión arterial sistólica, en las arterias pedia y tibial posterior de los dos pies y en la braquial de los dos brazos, de tal manera que el numerador de la fórmula lo ocupa el mayor de los resultados del pie en cuestión, ya sea la PA en la arteria pedia o tibial posterior de ese pie, mientras que el denominador es común para calcular el ITB de las dos extremidades, y lo ocupa la PA sistólica de mayor magnitud de los dos brazos (Criqui & Aboyans, 2015).

$$\text{ITB} = \frac{\text{Presión arterial sistólica máxima en el tobillo o el pie}}{\text{Presión arterial sistólica máxima de los brazos}}$$

Figura 15. Fórmula para calcular el ITB

Tabla 4. Interpretación de los resultados del ITB (Bonilla et al., 2011).

| INTERVALO | ESTADO DE LAS ARTERIAS DEL MIEMBRO INFERIOR                      |
|-----------|--|
| >1,3      | Calcificación arterial.  |
| 1-1,3     | Normalidad.  |
| 0,8-1     | Ligera alteración arterial.                                      |
| 0,5-0,8   | Enfermedad arterial oclusiva significativa. Isquemia no crítica. |
| <0,5      | Enfermedad arterial oclusiva severa. Isquemia crítica.           |

- **Presión segmentaria de los MMII**

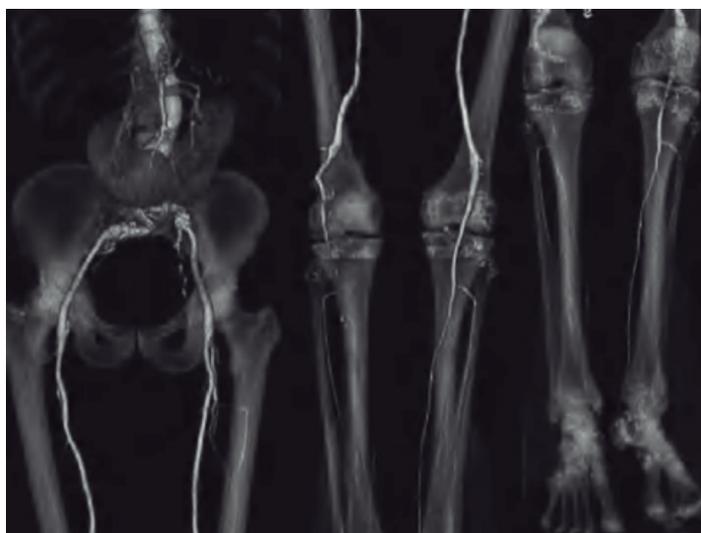
La ubicación y extensión de la EAP pueden definirse adicionalmente a través de mediciones de la presión arterial segmentarias de las extremidades. Dichas mediciones se realizan a nivel de la arteria braquial, la parte superior del muslo, la zona inferior del muslo, parte superior de la pierna justo por debajo de la rodilla, y el tobillo. Se considera que un resultado 20 mm Hg menor entre niveles adyacentes indica estenosis arterial subyacente. Por ejemplo una presión segmentaria de 120 mm Hg en la zona inferior del muslo y de 100 mm Hg en la parte superior de la pierna sugeriría enfermedad en la arteria femoral superficial distal o en la poplítea (Chen et al., 2015).

- **Angiografía**

La planificación del tratamiento de la EAP de las extremidades inferiores requiere una representación anatómica de la vascularización exacta. La angiografía ha sido

durante mucho tiempo la técnica de imagen utilizada, pero es una técnica invasiva, requiere punción arterial, administración intravascular de contraste y exposición a la radiación. Además se asocia con complicaciones locales y sistémicas y con la necesidad de cuidados adicionales resultantes. En un número cada vez mayor de instituciones europeas, la angiografía ha sido reemplazada por técnicas menos invasivas, como la ecografía dúplex, angiografía por tomografía computerizada, o angiografía por resonancia magnética (Vos et al., 2014).

La angiografía digital por sustracción (ADS) es el método de referencia para el diagnóstico de la EAP. Suele estar indicada para el mapeo de la extensión y localización de la patología arterial con anterioridad a un procedimiento de revascularización. La evaluación de la estenosis mediante ADS proporciona una mejor visualización global del árbol arterial y permite la ejecución simultánea de las medidas terapéuticas que puedan ser necesarias. La principal ventaja de la ADS es su capacidad para evaluar de forma selectiva vasos individuales, para obtener información como gradientes de presión en los mismos, y para servir como una plataforma para la intervención percutánea. Los inconvenientes son aquellos asociados con la punción arterial, la radiación ionizante, la potencial nefrotoxicidad de los contrastes yodados y su coste. Además la morfología de las placas de ateroma y los sonidos arteriales no pueden ser evaluados (Chen et al., 2015).



---

**Figura 16.** Arteriografía de la extremidad inferior (Ferrer et al., 2006).



**Figura 17.** Arteriógrafo.  
Imagen cedida por Antonio Salgado

- **Ecografía Dúplex**

La ecografía dúplex es un método preciso para determinar la localización de la enfermedad y el grado de estenosis de las arterias que irrigan la extremidad inferior (Thukkani & Kinlay, 2015; Chen et al., 2015; Eiber et al, 2010). Se utiliza cada vez más para evaluar la anatomía arterial y los efectos hemodinámicos de estenosis localizadas, con una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo algunos estudios presentan que no es tan efectiva al analizar los vasos infrapoplíteos, pero es una técnica válida para la planificación preoperatoria en los pacientes con EAP, presentando mayor grado de concordancia en el segmento femoropoplíteo (Moy et al., 2014). Es una técnica relativamente fácil de realizar, no tiene efectos secundarios y no es muy costosa. Sin embargo como se ha señalado existe dificultad para obtener imágenes de las arterias infrapoplíteas y la precisión depende en gran medida de la persona que realiza la prueba, por lo que en general la realiza personal altamente especializado (Chen et al., 2015).

Es la única prueba que no requiere contraste o exposición a la radiación, y cuando se empezaron a utilizar en la década de 1980 se demostró que eran tan útiles para la detección de las lesiones y planificación del tratamiento como la angiografía. En años posteriores otros estudios demostraron que los US eran una alternativa segura a la angiografía (Eiberg et al, 2010; Vos et al., 2014). No obstante su uso en los Estados Unidos es bajo, y su uso rutinario como única modalidad de imagen antes de la intervención no se ha aceptado ampliamente (Vos et al., 2014).

- **Aniografía por Tomografía Computerizada (ATC) Y Aniografía por Resonancia Magnética (ARM)**

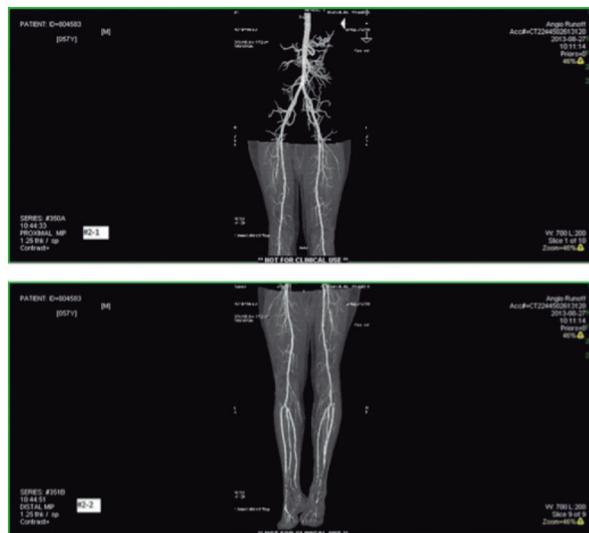
ATC y ARM son técnicas para obtener imágenes de la vascularización del miembro inferior, con una precisión comparable a la angiografía invasiva. Sus ventajas incluyen la visualización tridimensional, evaluación extraluminal, eficaz coste-beneficio como técnica ambulatoria, y todo ello sin los riesgos inherentes asociados a la punción arterial (Roditi & Kusumawidjaja, 2009). La ATC generalmente no es la prueba de elección en el diagnóstico diferencial de los pacientes con EAP. Puede ser útil en la planificación de estrategias de revascularización, ofreciendo una capacidad de adquisición de imágenes más rápida que la angiografía. Se obtienen imágenes de las estructuras vasculares en cortes transversales que pueden ser reformateadas en imágenes angiográficas en tres dimensiones. Con esta técnica se visualizan bien las arterias calcificadas, lo cual es ventajoso cuando se consideran estrategias de revascularización (Chen et al., 2015).

Sin embargo otros estudios muestran que la evaluación de vasos poco tortuosos y de bastante longitud se realiza mejor con la ATC que con la ADS, que es más útil en la visualización de vasos tortuosos. En lo que respecta a los miembros inferiores la ATC permite por tanto un estudio mejor de las arterias infrapoplíteas. El uso de cortes axiales junto a las reconstrucciones para valorar los vasos le confiere a la ATC una serie de ventajas. Las luces excéntricas en un vaso estenosado se pueden delimitar más fácilmente con la ATC por la visualización en el plano transversal, mientras que en la ADS se necesitan nuevas adquisiciones de imágenes con proyecciones oblicuas que al final pueden incluir o no el diámetro menor del vaso. Además la ATC permite el estudio de la pared del vaso a diferencia de la ADS, proporcionando datos acerca de las características de las placas, blandas o calcificadas, y su morfología. Esta información de la pared del vaso ocluido, tanto en su extremo proximal como distal, obtenida a partir de los planos transversales, es útil para planificar el tratamiento de revascularización ya sea percutáneo o quirúrgico con by pass, que obliga a saber en qué estado se encuentra el extremo distal y si hay vaso sano para establecer la anastomosis (Ferrer et al., 2006).

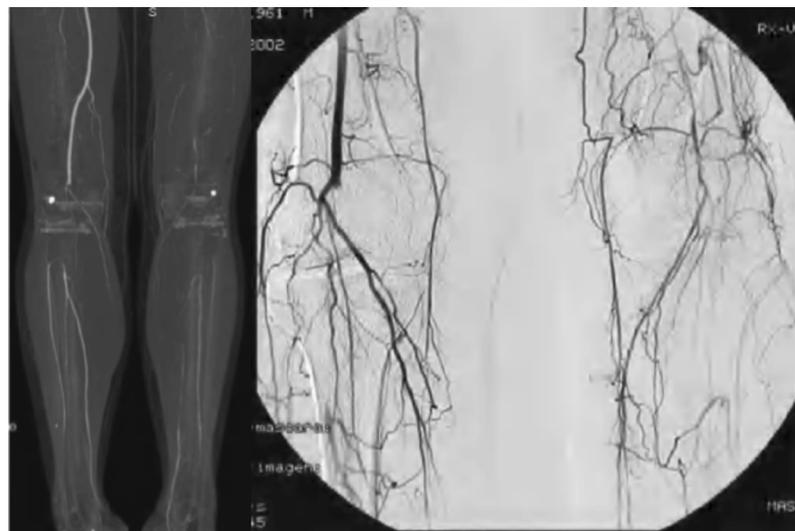
Se puede utilizar con cualquier contraste intrarterial, especialmente para el examen postoperatorio de segmentos anastomóticos, pero no es eficaz para visualizar grandes regiones del sistema arterial. Debido a la necesidad de utilizar grandes volúmenes de medios de contraste yodado no se puede utilizar en pacientes con enfermedad renal. Además es necesaria la exposición a la radiación (Chen et al., 2015; Ferrer et al., 2006).

La ARM se puede considerar una variante de la anterior, pues el proceso es exacto hasta la obtención de imágenes, que se realiza mediante resonancia magnética en vez de tomografía computerizada. La ARM cuantifica la magnitud y dirección del flujo sanguíneo. No es muy útil clínicamente debido a los largos periodos de tiempo para obtener las imágenes (Roditi & Kusumawidjaja, 2009).

En resumen, el uso de planos transversales en la ATC permite en una sola adquisición y administración de contraste una delimitación más sencilla de la estenosis, distinguir las características de la pared del vaso y de las placas que producen la estenosis u obstrucción, estudiar el lecho vascular distal a la oclusión e identificar las lesiones extravasculares que pueden ser causantes de la clínica (Ferrer et al., 2006).



**Figura 18.** ATC de las extremidades inferiores en la que se puede observar la severidad de la afectación arterial tibioperonea (Friedell et al., 2014).



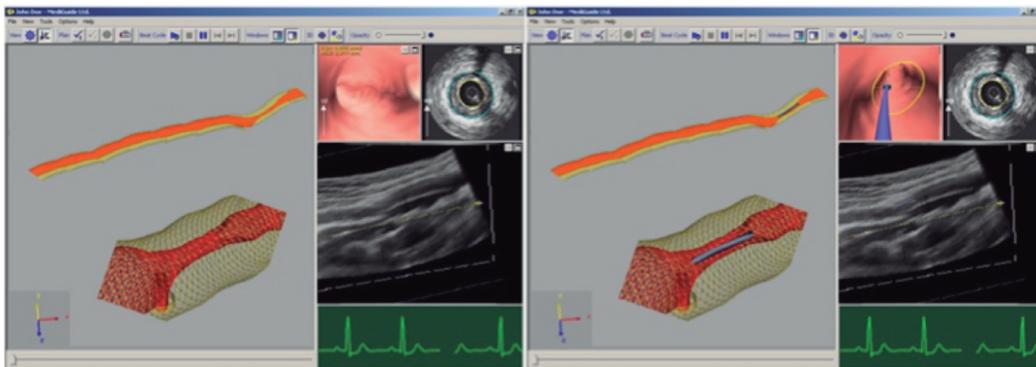
**Figura 19.** El estudio con ATC permite visualizar mejor los vasos infrapoplíteos que la ADS (Ferrer et al., 2006).

- **Biomarcadores potenciales para la EAP**

El tratamiento fundamental de la isquemia crítica del miembro inferior es la revascularización quirúrgica. Muchos pacientes sometidos a reiterados intentos de cirugía de revascularización requieren en última instancia la amputación del miembro inferior. Existe por tanto un gran interés de desarrollo de nuevos métodos para identificar a los pacientes que es poco probable que se beneficien de la revascularización y mejorar así la gestión de los pacientes no aptos para la cirugía. La investigación de biomarcadores de circulación arterial pueden en el futuro abrir una nueva perspectiva en este aspecto, pues en la actualidad ninguno tiene un valor predictivo contrastado científicamente (Krishna et al., 2015)

- **Campos electromagnéticos combinados con ultrasonidos (US) intravasculares y espectroscopia por infrarrojo cercano**

Nuevos enfoques de revascularización de los MMII proponen una fluoroscopia libre por completo de radiación y contraste yodado, pues este último afecta de forma importante a los enfermos renales y además puede provocar alergias. La utilización de sensores basados en dispositivos de campo electromagnético de baja potencia permite obtener la imagen del vaso sanguíneo. A continuación con el uso de US intravasculares y la espectroscopia de infrarrojo cercano se visualizarían las dimensiones y composición de la lesión. Una vez realizado el diagnóstico de las lesiones los sensores de campo electromagnético se utilizarían también para la colocación del balón de angioplastia y/o stent (Ephrem et al., 2015).



**Figura 20.** Ejemplo conceptual de la pantalla de fusión que combina la representación de US, US intravascular y 3-D, sin alambre de guía a la izquierda y con alambre de guía a la derecha (Ephrem et al., 2015)

## 2.6. Tratamiento de la EAP

### 2.6.1 Tratamiento médico

Las metas principales del tratamiento no invasivo de la EAP son controlar la progresión de la enfermedad, mejorar la actividad física, disminuir el dolor y prevenir y tratar los síntomas. Estos objetivos se pueden lograr por la reducción de los factores de riesgo, el ejercicio y la terapia con medicamentos. Si estas medidas fracasan, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico (Muir, 2009).

El ejercicio es un elemento importante en el manejo de la EAP. Aunque el dolor de la claudicación intermitente implica que muchos pacientes reduzcan la actividad, caminar aumenta la circulación colateral. Esta actividad aumentó el tiempo que los pacientes podían caminar sin dolor (Lewis, 2001).

El abandono del hábito tabáquico es una de las medidas más importantes en el tratamiento de la EAP (Friedell et al., 2014; Chen et al., 2015). En un estudio con 224 pacientes con claudicación intermitente sin DM solo el 8% de los pacientes que dejaron de fumar progresaron hasta el dolor en reposo. Sin embargo el 79% de los que continuaron fumando progresaron hasta la isquemia crítica del miembro inferior (Friedell et al., 2014).

El control farmacológico de los factores de riesgo de EAP susceptibles del mismo, como la DM, HTA y dislipemia, resultan imprescindibles en el conjunto del tratamiento de la EAP

A pesar del conocimiento de la fisiopatología de la EAP sintomática, las terapias farmacológicas son limitadas. La pentoxifilina actúa alterando las propiedades hemorreológicas de la sangre, por lo que reduce la viscosidad de la sangre y la hipercoagulabilidad. Además es posible que mejore la capacidad de oxigenación de las mitocondrias que puede dar lugar a cambios en la fisiología muscular durante la actividad física. El cilostazol aumenta la concentración intracelular de adenosin monofosfato cíclico, con el fin de suprimir la agregación de plaquetas y aumentar la dilatación arterial. Aunque el propósito de estos fármacos es eliminar los síntomas y aumentar la distancia que pueden recorrer los pacientes con EAP sintomática, no se han documentado cambios en la biomecánica de la marcha como resultado del tratamiento farmacológico de la EAP (Huisinga et al., 2010).

Debido a sus efectos trombolíticos se añade a menudo el ácido acetil salicílico al tratamiento farmacológico de las personas con EAP. Los beta bloqueantes siguen siendo controvertidos en el tratamiento de la EAP, pues los médicos han percibido que empeoran los síntomas de la enfermedad, a pesar del apoyo de la literatura. Los inhibidores de la ECA reducen la rigidez

de la arteria y pueden ser útiles, los inhibidores la ECA IIa en pacientes con EAP sintomática y los de la clase IIb en pacientes con EAP asintomática (Muir, 2009).

## 2.6.2 Tratamiento quirúrgico

La angioplastia con balón, los stents endoluminales y los dispositivos de aterectomía permiten a los cirujanos tratar lesiones estenóticas y ofrecen a los pacientes formas mínimamente invasivas de tratamiento (Lewis, 2001). Estos procedimientos se realizan en el interior de la arteria. Los cirujanos utilizan un abordaje femoral para colocar el catéter dentro de la arteria. La angioplastia consiste en colocar un pequeño globo en el estrechamiento de los vasos. Se inserta líquido para expandir el globo y abrir la obstrucción. Los stents se insertan en el endotelio del vaso y mantienen la vía bloqueada abierta y permiten así el flujo de sangre a través del vaso. La aterectomía es un procedimiento general anterior a la angioplastia en el que se extraen placas de ateroma a través de un catéter colocado en el interior del vaso. Este procedimiento se utiliza en individuos con placa muy calcificada (Muir, 2009).

Una vez que la isquemia crítica se confirma de forma clínica (frialdad de los pies, palidez, disminución de los pulsos, necrosis) y mediante pruebas complementarias como una tensión arterial inferior a 50 mm Hg, todos los esfuerzos deben encaminarse a la revascularización de la extremidad, con el objetivo de asegurar la viabilidad de la misma mediante la curación del trastorno trófico (Kota et al., 2013).

Las intervenciones endovasculares son las más aceptadas para el tratamiento quirúrgico de la EAP. Mientras la derivación vascular abierta ha sido durante mucho tiempo la técnica de elección, los avances en la tecnología y la técnica permiten que las técnicas endovasculares se apliquen a un número creciente de pacientes. Sistemas de administración de menor calibre, técnicas de recanalización, agentes de contraste con menos nefrotoxicidad, y la generalización de los conocimientos quirúrgicos han facilitado la expansión de la tecnología endovascular. Con la misma se evitan heridas quirúrgicas y sus complicaciones asociadas, reduciendo costes y permitiendo estancias hospitalarias más cortas (Rowe et al., 2009).

La cirugía endovascular en general ha disminuido la mortalidad quirúrgica, excepto en la endarterectomía carotídea. El aumento de la seguridad de las intervenciones vasculares se debe considerar al decidir qué pacientes son susceptibles de su aplicación, pero con la advertencia de que las intervenciones endovasculares no son siempre más seguras que la reparación abierta (Novygrad et al., 2006).

El incremento en la utilización de las técnicas endovasculares se une a una disminución de las tasas de amputación mayor. Estas tendencias se observaron tanto para los pacientes

ingresados con EAP aguda como en la población en general. Sugiere una asociación entre el aumento del uso de la tecnología endovascular y la reducción en la tasa de amputación en pacientes con EAP (Rowe et al., 2009). Durante la última década el número de procedimientos endovasculares para la isquemia crítica de las extremidades inferiores ha aumentado en casi 4 veces, lo que ha coincidido con una disminución significativa de las tasas de amputación (Panico et al., 2015).

El tratamiento endovascular es una alternativa de menor riesgo que la cirugía abierta en muchos pacientes con múltiples comorbilidades. La temporización y necesidad de revascularización están ampliamente relacionadas con las tres presentaciones clínicas: claudicación, isquemia crítica e isquemia aguda. Muchos pacientes con claudicación pueden ser tratados mediante ejercicio y terapia médica. Los procedimientos endovasculares son considerados cuando estos fallan para mejorar la función y la calidad de vida. En contraste, la isquemia crítica del miembro y la isquemia aguda amenazan la extremidad y requieren revascularización más urgente. En general, los tratamientos endovasculares tienen mayor durabilidad a largo plazo para la enfermedad aortoiliaca que la afectación poplítea femoral. La revascularización infrapoplítea se reserva generalmente a la isquemia crítica y aguda de las extremidades (Thukkani & Kinlay, 2015).

La EAP de la extremidad inferior presenta grandes retos terapéuticos. La gestión de la enfermedad puede ser extremadamente difícil debido a la carga aterosclerótica difusa, la oclusión total crónica o la presencia de isquemia crítica de la extremidad, así como la falta de calidad del extremo distal para la anastomosis. Estas características limitan el éxito de las intervenciones tradicionales basadas en terapias endovasculares y contribuyen a los decepcionantes resultados observados con la angioplastia con balón para el tratamiento de estas lesiones complejas. Estos desafíos clínicos y técnicos han llevado al desarrollo de un abanico de nuevas técnicas destinadas a aumentar la seguridad y mejorar la eficacia de estrategias de revascularización percutánea en el manejo de la EAP (Panico et al., 2015).

La **angioplastia con balón y colocación de stent** son los pilares de la terapia endovascular. Nuevos tratamientos testados incluyen stents liberadores de fármacos y globos recubiertos de fármacos. También dispositivos complementarios para liberar oclusiones totales crónicas o citorreducción de la placa están siendo estudiados (Thukkani & Kinlay, 2015).

Se presentan en la actualidad dispositivos que suponen un gran avance en la eliminación de la placa y citorreducción, la atrectomía mediante **Láser Excimer®**. Los primeros intentos de dispositivos endovasculares basados en láser de onda continua con punta de calor fueron rápidamente abandonados a finales de 1980, debido a altas tasas de daño térmico en los alrededores de los tejidos vasculares, que conducen a altas tasas de reestenosis. La

llegada del láser asistido Excimer® ha permitido el uso de catéteres de fibra óptica flexible, capaz de dirigir la luz ultravioleta para que penetre en la capa fibrosa o placa. Tiene una escasa penetración que permite la eliminación de la placa exclusivamente, sin aumento de temperatura en el tejido circundante (Panico et al., 2015).

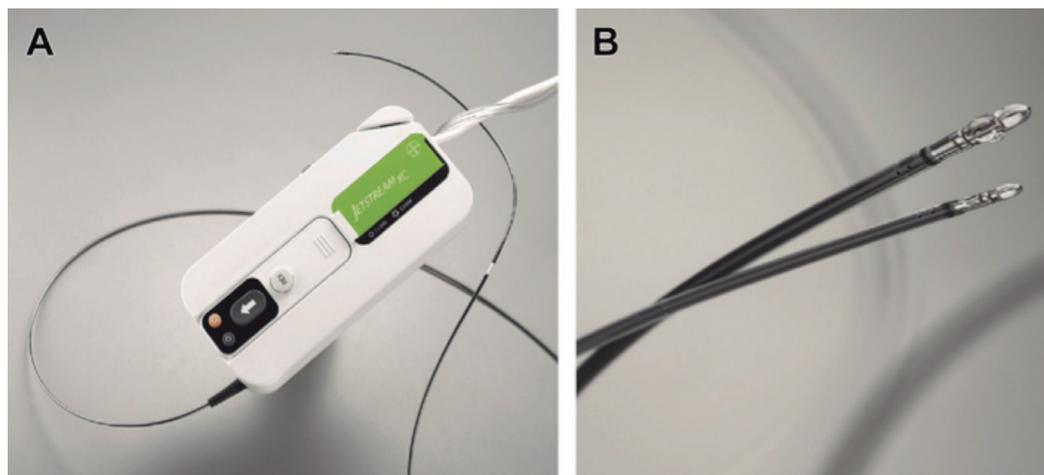
Los **stents autoexpandibles**, en la actualidad en su mayoría hechos de litinol, poseen memoria térmica y son resistentes a los esfuerzos mecánicos. Han revolucionado el tratamiento de la EAP infrainguinal, pero lesiones de más de 200 mm están todavía asociadas a tasas relativamente altas de reestenosis. El ensayo aleatorio de Viena demostró que los pacientes que recibieron stents autoexpandibles para la enfermedad de la arteria femoral tenían menores tasas de reestenosis y mejor capacidad de marcha que aquellos tratados solo con angioplastia con balón (Thukkani & Kinlay, 2015). Sin embargo la reestenosis y las roturas del stent son habituales, en particular en posiciones anatómicamente vulnerables como la arteria femoral superficial o poplítea. Un nuevo avance es el **stent de nitinol SUPERA®**, que es un entretejido construido a partir de seis pares de alambres de nitinol que forman bucles cerrados en ambos extremos. La biomecánica de este stent helicoidal imparte mayor resistencia a la compresión radial y la flexibilidad, lo que permite que este stent sea ideal para la revascularización de la arteria femoral superficial o poplítea (Panico et al., 2015).



---

**Figura 21.** Stent de nitinol SUPERA® (Panico et al., 2015).

Los **sistemas Jetstream®** presentan uno o dos juegos de cuchillas. El sistema expandible logra una aterectomía graduada utilizando dos juegos de cuchillas de acero inoxidable. El catéter de una cuchilla tiene un eje de trabajo más largo, lo que permite que sea utilizado para la revascularización de lesiones más distales. Ambos sistemas funcionan a través de corte diferencial, lo que permite remover la placa calcificada y el tejido fibroso (Panico et al., 2015).



**Figura 22.** Sistema de aterectomía Jetstream®. (A) El diseño ergonómico permite opciones de uno o dos operadores. (B) Catéteres de corte monofásico y ampliable (Panico et al., 2015).

El **procedimiento transluminal con o sin stent** está indicado en casos de estenosis o pequeña trombosis arterial. La principal ventaja de este procedimiento es la posibilidad de realizarlo bajo anestesia local, que permite el inicio de la actividad al día siguiente de la intervención. Los pacientes con DM tienen menos permeabilidad primaria después de la angioplastia que los no diabéticos. Sin embargo en estos procedimientos no se presenta ninguna diferencia significativa en la permeabilidad secundaria ni en la cantidad de miembros no amputados en un año después de la intervención, sean los pacientes diabéticos o no (Kota et al., 2013).

La mejora de la calidad de vida es un objetivo principal del tratamiento de los pacientes con EAP. Algunos estudios han intentado cuantificar la mejora en el estado de salud de los pacientes con EAP después de la revascularización mediante el cuestionario arterial periférico y el ITB. Los pacientes con un aumento en el ITB  $>0,15$  mostraron una mayor mejoría en los síntomas que aquellos cuyo aumento en el ITB  $<0,15$  que aunque tuvieron una respuesta hemodinámica pobre a la revascularización informaron también de importantes mejoras en su estado de salud. Por tanto la revascularización puede ofrecer alivio sintomático independientemente de aumentos significativos del ITB (Jo et al., 2015).



**Factor de crecimiento  
endotelial vascular**

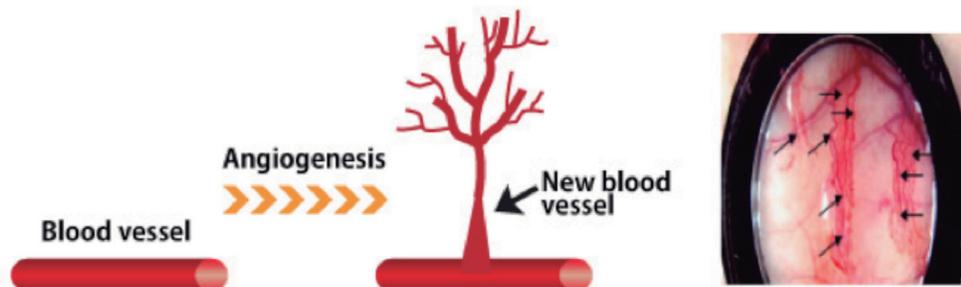


### 3.1. Función y estructura de VEGF

Como siempre ocurre en la Ciencia el descubrimiento de los pequeños y grandes procesos que se llevan a cabo en el interior de los organismos han surgido poco a poco con pequeñas aportaciones de diferentes grupos de investigación, que sumadas se convierten en pequeños avances en los conocimientos del funcionamiento del cuerpo humano. En concreto el descubrimiento de la molécula de VEGF tuvo lugar simultáneamente por dos grupos de investigación, los cuales detectaron la misma molécula con diferente función. Por un lado estudiando los procesos tumorales encontraron una molécula soluble capaz de producir proliferación celular (actividad mitogénica) en células endoteliales, y a su vez responsable de la formación de nuevos capilares (Folkman et al., 1971). El otro grupo de investigadores purificaron una proteína capaz de producir permeabilidad vascular y la denominaron Factor de Permeabilidad Vascular (Senger et al., 1983). Más adelante otros dos grupos de investigadores (Ferrara & Henzel, 1989; Gospodarowicz et al., 1989) consiguieron aislar mediante cromatografía en células foliculares de la pituitaria ovina un factor de crecimiento con gran poder mitogénico en células endoteliales de la corteza adrenal y lo denominaron Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, cuya terminología en inglés es Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). La clonación de estas dos moléculas concluyó que el Factor de Permeabilidad Vascular y VEGF eran la misma molécula.

VEGF es un factor que promueve el crecimiento de células endoteliales (CE) induciendo angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. La angiogénesis se lleva a cabo de una manera muy precisa y controlada en el organismo, tanto a nivel fisiológico en los procesos de desarrollo embrionario, primeros estadios postnatales, ciclo reproductivo femenino, crecimiento óseo del organismo, embarazo y cicatrización de heridas (Fig. 23) (Folkman, 1985).

Pero también en condiciones patológicas como en la retinopatía diabética, curación de úlceras, isquemias y en mayor medida durante la angiogénesis tumoral, donde el crecimiento descontrolado de los tejidos necesita activar los mecanismos de angiogénesis con el fin de obtener oxígeno y nutrientes y continuar el proceso de tumoración y metástasis (Ferrara & Davis-Smyth, 1997).

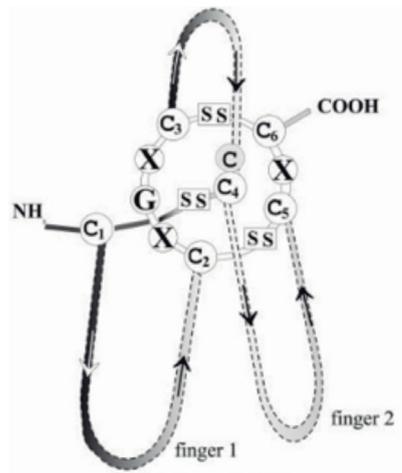


**Figura 23.** Proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes  
<http://www.heimat-ltd.com/en/research/anti-angiogenesis/about-angiogenesis.html>

Aunque VEGF ejerce su efecto fundamentalmente sobre CE, se ha demostrado también su efecto induciendo actividad mitógena en monocitos (Praloran et al., 1991), células epiteliales de la retina (Guerrin et al., 1995) y células de Schwann (Ferrara et al., 2003). También en células madre hemotopoyéticas produciendo inducción quimiotáctica de monocitos, y promoviendo la permeabilidad vascular, facilitando la fuga de sustancias en procesos inflamatorios y patológicos, e incluso promueve la formación de hendiduras tipo Gaps y fenestraciones entre células endoteliales vasculares (Bates et al., 2002). Además posee actividad vasculogénica, es decir, formación de vasos sanguíneos *de novo* (Ferrara et al., 1996) y es un potente factor de supervivencia para las CE en los procesos fisiológicos y tumorales y un poderoso agente antiapoptótico CE (Benjamin & Keshet, 1997; Beierle et al., 2002).

En humanos VEGF pertenece a una familia de glicoproteínas con cinco miembros descritos: VEGF-A, VEGF-B, el VEGF-C, el VEG-D, y el Factor de Crecimiento de Placenta (PlGF). Al primer miembro de la familia descubierto se le denomina VEGF-A (Ferrara et al., 2003), al cual denominaremos a partir de ahora como VEGF.

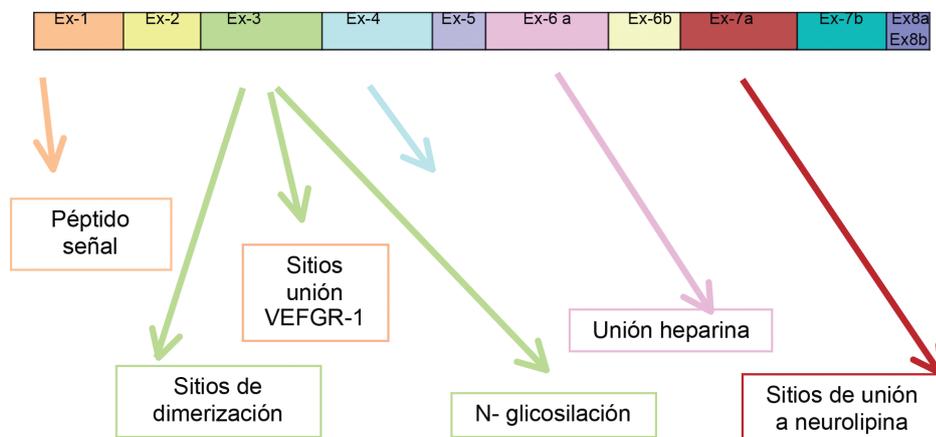
Mediante los métodos de caracterización por cromatografía se pudo determinar que VEGF tiene un peso molecular de 46 kDa, y está compuesta por dos subunidades de 23 kDa cada una, que se separan en condiciones de reducción (Gospodarowicz et al., 1989). Posteriores estudios en cristalografía de rayos X demostraron que VEGF pertenece a la superfamilia de Factores de Crecimiento Diméricos (Dimeric Cysteine-knot Growth Factor Superfamily), que presentan un nudo de cisteínas en posición central, es decir, una estructura terciaria muy estable en forma de bucle o anillo como consecuencia de la formación de puentes bisulfuro entre residuos de Cisteína (Cys), dando aspecto a la proteína de una mano con dos dedos y un talón forzando a la proteína a exponer los residuos hidrofóbicos al medio extracelular, y la necesidad de formar estructuras diméricas, unidas también por puentes de sulfuro establecidos entre residuos de Cys (Fig. 24). Todos los miembros de esta superfamilia de proteínas son proteínas extracelulares que interactúan con receptores y/o otras proteínas extracelulares (Sun & Davies, 1995; Scheufler et al., 1999). VEGF ejerce su efecto interactuando con receptores específicos denominados VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flt-2) y los co-receptores de neuropilinas 1 y 2, expresados en las membranas de las CE y otros tipos celulares.



**Figura 24.** Representación esquemática de la estructura de los Factores de Crecimiento con nudos de cisteína (Vitt et al., 2001).

El gen VEGF humano está localizado en el cromosoma 6p21.3 (Vincenti et al., 1996) y ha sido caracterizado a nivel molecular mediante métodos de clonación y amplificación del Ácido Desoxirribonucleico codificante (cDNA) por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), observándose que está formado por 8 exones (secuencias codificantes del ADN) separado por 7 intrones (secuencias no codificantes de ADN).

Cada uno de los exones del gen codifica para regiones específicas de la proteína VEGF. El exón 1 y cuatro residuos de exón 2 codifican un péptido señal que contiene una secuencia en  $\alpha$ -hélice fundamental para la dimerización de la proteína. El exón 3 expresa el aminoácido Asn74 que es el punto de glicosilación de la proteína VEGF, y además el exón 3 y el exón 4 codifican a los lugares de unión a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 respectivamente. El exón 6 y parte del exón 7 codifican al dominio de unión a heparina (DUH) y determinan la unión de VEGF a la matriz extracelular y a las superficies celulares que posean proteoglicanos, y el exón 7 contiene los lugares de unión al co-receptor neuropilina (Fig. 25) (Robinson & Stringer, 2001).

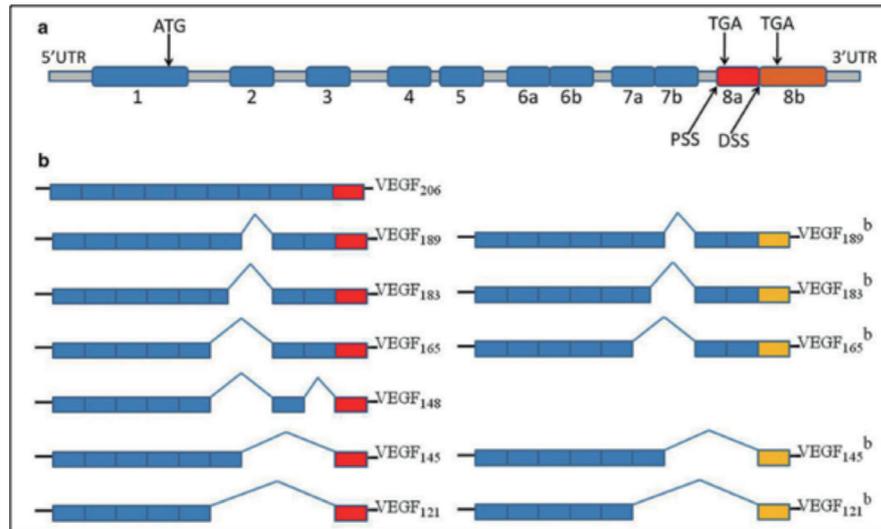


**Figura 25.** Representación esquemática de los exones de VEGF y su producto de expresión. (Robinson & Stringer, 2001)

Estas secuencias exónica e intrónicas sufren cortes y empalmes alternativos en el proceso de transcripción génica a nivel del ácido ribonucleico pre-mensajero (ARNm), que tienen como resultado la pérdida de secuencias exónicas, que al traducirse a proteínas dan como resultado diferentes isoformas de la misma proteína. En humanos, en un principio se identificaron siete isoformas diferentes que poseen propiedades pro-angiogénicas, con una longitud total de 121-206 residuos de aminoácidos: VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>148</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub> y VEGF<sub>206</sub> (Tischer et al., 1991; Houck et al., 1991; Lei et al., 1998; Leung et al., 1989; Poltorak et al., 1997). La mayoría de las células expresan: VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> y por tanto están representadas en todos los tejidos, por el contrario VEGF<sub>145</sub> y VEGF<sub>206</sub> no se expresan en todos los tipos de células (Robinson & Stringer, 2001).

Estas isoformas se diferencian en la presencia o ausencia de la expresión de los exones 6 y 7, que van a ser responsable de la biodisponibilidad y diferentes propiedades bioquímicas de cada una de las isoformas de la proteína VEGF, como son la solubilidad y la unión a los receptores. Los exones 6 y 7 codifican a 24 y 44 aminoácidos respectivamente, estos se caracterizan por tener un carácter básico que le confieren a la proteína la capacidad de unirse las cargas negativas, como moléculas de Heparina y heparán sulfatos, es decir codifican a los Dominios de Unión a Heparina (DUH) a través de los cuales VEGF puede quedar retenidas en la matriz extracelular (MEC) o en las membranas celulares, circunstancias que modulan su localización (Poltorak et al., 1997).

En consecuencia las características estructurales de cada una de las isoformas de VEGF de acuerdo a la preisoforma VEGF<sub>121</sub> carece de los exones 6 y 7 y no tiene afinidad por heparina ni heparán sulfatos. Es por tanto una proteína con carácter más ácido, soluble y difunde libremente después de su secreción, puesto que ha perdido los DUH. VEGF<sub>145</sub> conserva parte de exón 6a, conservando el DUH pero ha perdido el exón 7. La isoforma VEGF<sub>148</sub> ha perdido el exón 6 y conserva una región de 44 aminoácidos del exón 7, por tanto puede ser secretada pero tiene cierta capacidad de unirse a la MEC. La isoforma VEGF<sub>165</sub> es la más abundante y la que posee las propiedades más semejantes a la proteína nativa, e intermedias entre VEGF<sub>121</sub> y VEGF<sub>189</sub>, porque conserva una secuencia dentro del exón 7 similar a una región del exón 6 que le confiere afinidad a heparina. VEGF<sub>183</sub> ha perdido parte del exón 6 y conserva el exón 7, y tiene capacidad de unirse a heparina y matriz extracelular. VEGF<sub>189</sub> ha perdido una menor parte del exón 6 y conserva el exón 7, tiene la propiedad de unirse a heparina y matriz extracelular y VEGF<sub>206</sub> posee intacto todos los exones y se une heparina y matriz extracelular con gran afinidad (Fig. 25). Así pues las isoformas VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub> y VEGF<sub>165</sub> son secretadas al medio lo que las hace más activas y biodisponibles que las isoformas VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub> y VEGF<sub>206</sub> que quedan retenidas en la matriz extracelular (Tammela et al., 2005; Ferrara et al., 2003).



**Figura 26.** A. Representación esquemática de las secuencias exónicas e intrónicas de VEGF. B. Representación esquemática de las isoformas VEGF<sub>xxx</sub> pro-angiogénicas. (Bates et al., 2006).

Los exones 6 y 7 al codificar los DUH son responsables de la localización y biodisponibilidad de las diferentes isoformas puesto que se unen a las membranas celulares y/o a los proteoglicanos sulfatados de heparina de la MEC. VEGF<sub>121</sub> carece de DUH, y por tanto difunde libremente después de su secreción. Las isoformas más largas presentan dos DUH y por tanto quedan secuestradas en la matriz extracelular y en la superficie celular. Las isoformas con solo un DUH, VEGF<sub>165</sub>, presenta una moderada unión a heparina y puede actuar como forma soluble o unida a la matriz extracelular. Esta dualidad de VEGF<sub>165</sub> facilita que se cree un gradiente de concentración en la matriz extracelular hacia zonas isquémicas estimulando la angiogénesis, así las isoformas más cortas son menos efectivas que las isoformas con DUH en la neovascularización, especialmente en la tumorigénesis (Park et al., 1993).

Recientemente se ha descrito una nueva isoforma alternativa, VEGF<sub>165b</sub>, generada por transcripción alternativa del extremo 3'- carboxílico del exón 8, que da lugar a un exón 8b más corto y a una proteína VEGF con propiedades diferentes a las descritas anteriormente, con efectos inhibidores sobre los receptores de VEGF, activando otra vía de fosforilación de proteínas y compitiendo con otras isoformas de VEGF, debilitando su capacidad angiogénica (Fig. 26). Esta isoforma puede aparecer en conjunción con la inclusión o exclusión de los exones 6 y 7, generándose dos familias de proteínas que difieren en el extremo carboxilo terminal y que se les ha denominado VEGF<sub>xxx</sub> (proangiogénicos) y VEGF<sub>xxx</sub>b (antiangiogénicos) (Bates et al., 2006).

Las proteínas alternativas que se forman son: VEGF<sub>121b</sub>, VEGF<sub>145b</sub>, VEGF<sub>165b</sub>, VEGF<sub>183b</sub> y VEGF<sub>189b</sub> (Fig. 26) con propiedades inhibitorias en los procesos mediados por VEGF<sub>xxx</sub>: angiogénicos, mitóticos y de permeabilidad, tanto en los procesos tumorales como fisiológicos, como así se ha visto en estudios realizados in vitro en ratones (Varey et al., 2008; Woolard et al., 2004). Estas

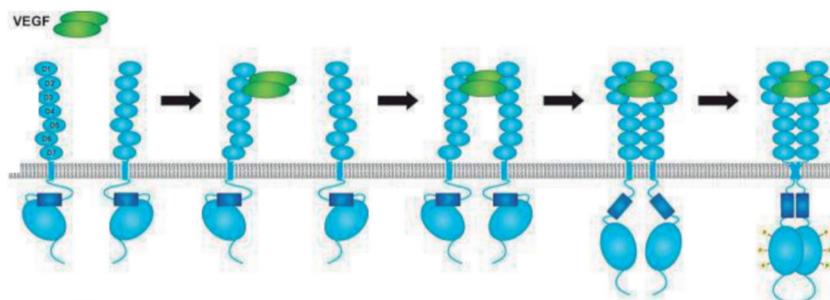
isoformas ejercen su efecto compitiendo con VEGF<sub>xxx</sub> por los sitios de unión al receptor VEGFR2 (Woolard et al., 2004). La existencia en el extremo C-terminal del exón 8b en VEGF<sub>165b</sub> implica cambios de aminoácidos que son importantes desde un punto de vista estructural y funcional, puesto que la unión de VEGF<sub>165</sub> a VEGFR2 provoca la dimerización del receptor y consecuentemente cambios conformacionales en los dominios tirosina quinasa y autofosforilación de dichos dominios, que transducen la señal angiogénica al interior activando genes pro-angiogénicos que conducen al inicio de la angiogénesis. Por el contrario la unión de VEGF<sub>165b</sub> a VEGFR2 no produce cambio conformacional del dominio tirosina quinasa y la autofosforilación se produce en aminoácidos diferentes, lo que se traduce en baja actividad tirosina quinasa y la no activación de genes pro-angiogénicos (Harper & Bates, 2009). En consecuencia VEGF<sub>165</sub> y VEGF<sub>165b</sub> tienen comportamientos celulares diferentes, VEGF<sub>xxx</sub> es un agente pro-angiogénico y VEGF<sub>xxx</sub> es un agente anti-angiogénico. Estos comportamientos pueden ser de utilidad en los procesos tumorales, en los cuales hay una sobreexpresión de VEGF<sub>xxx</sub> que se correlacionan con aumento de angiogénesis y de la densidad vascular (Ferrara & Davis-Smyth, 1997). Estudios in vivo han demostrado que el aumento de la expresión de VEGF<sub>165b</sub> inhibe el crecimiento de varios tumores (Rennel et al., 2008) y puede ser utilizado como terapia angiogénica antitumoral.

Las regiones que gobiernan la expresión de VEGF están localizadas corriente arriba en la región 5'-terminal e incluyen dominios de unión de diferentes factores o agentes como: hipoxia, citoquinas y factores del crecimiento. Condiciones de hipoxia o disminución de los niveles de oxígeno, producen un aumento de la expresión del gen VEGF a nivel de ARNm, tanto in vitro como in vivo, y en diferentes tipos de células, especialmente en crecimiento tumoral como consecuencia del aumento celular y la necesidad de expresar VEGF para favorecer la angiogénesis (Ferrara, 2004). El factor Inducible de Hipoxia (HIF-1) es el mediador de la respuesta transcripcional, uniéndose a una región promotora HRE (Hypoxia Response Element) que potencia la transcripción de VEGF. La hipoxia aumenta la vida media del ARNm de VEGF a través de la unión de un Factor Estabilizador de la hipoxia. Algunas citoquinas como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 inducen expresión de VEGF, lo cual sugiere la implicación de VEGF en los procesos inflamatorios (Asano-Kato et al., 2005). La mayoría de los factores del crecimiento como: Factor de crecimiento Epidérmico (EGF), Factores de Crecimiento Tumoral (TGF- $\alpha$ , y TGF- $\beta$ ), Factor del Crecimiento de Keratinocitos (KGF), Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), también inducen la expresión de ARNm de VEGF cooperando sinérgicamente con la hipoxia y favoreciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos.

### 3.2. Receptores VEGF

La proteína VEGF ejerce su acción uniéndose a receptores específicos: VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (flk-2), y los correceptores: neuropilina-1 (Nrp-1) y neuropilina-2 (Nrp-2), siendo los dos últimos receptores de semofoquinas, es decir, moléculas que están involucradas en la guía axonal durante el desarrollo neuronal (Kolodkin et al., 1997; Chen et al., 1997). Los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 tienen actividad Tirosina kinasa y se localizan en las membranas de las células endoteliales, células hemotopoyéticas, osteoblastos, monocitos y trofoblastos (Ferrara et al., 2003; Zachary & Gliki, 2001).

VEGFR-1 Y VEGFR-2 son muy similares a nivel estructural. Se caracterizan por poseer un dominio extracelular formado por 7 regiones homólogas a los dominios de reconocimiento de las inmunoglobulinas (Ig) o dominios de Ig, seguidas de una región transmembrana (RTM) rica en aminoácidos hidrofóbicos, de una región yuxtamembrana (RYM) formada por dominios que están inmediatamente después de la bicapa lipídica tanto en la región extracelular como en la región intracelular, y por último un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa (Fig. 27). El primer dominio de reconocimiento de inmunoglobulinas de la región extracelular es el encargado de regular la unión de VEGF a su receptor. El segundo y tercer dominio de Ig intervienen en el reconocimiento y unión de la proteína VEGF, son dominios ligeramente diferentes que compiten por la unión de VEGF (Keyt et al., 1996). El segundo dominio reconoce más específicamente VEGFR-1 y el tercero es más crítico para VEGFR-2. La unión de VEGF a esos dominios provoca la dimerización del receptor dando lugar a homodímeros o heterodímeros de tipo VEGFR-1/VEGFR-1-, VEGFR-2/VEGFR-2 o VEGFR-1/VEGFR-2, que son estabilizados por interacciones de los dominios 4º y 5º de la región extracelular (Ruch et al., 2007; Keyt et al., 1996). Los dominios 6º y 7º retienen VEGF después de la unión a los receptores (Fig.27).

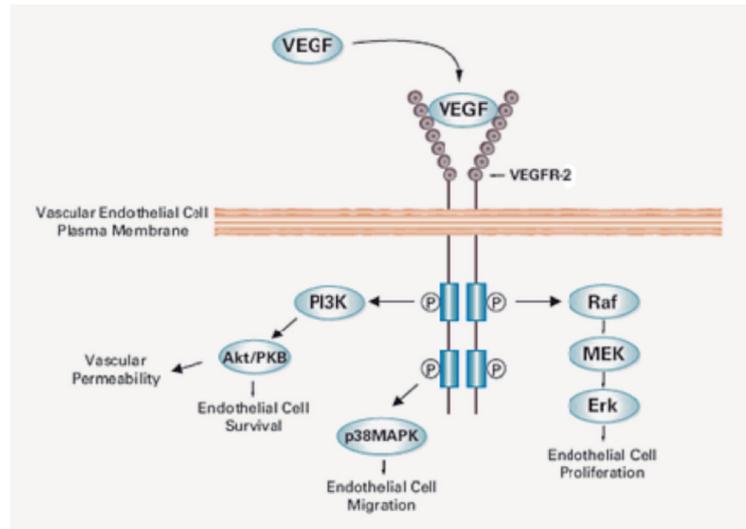


**Figura 27.** Representación esquemática de la interacción de VEGF con el receptor e interacción de los diferentes dominios de la región extracelular para estabilizar el complejo VEGF-VEGR-2 (Stuttfield & Ballmer-Hofer, 2009)

A nivel bioquímico VEGFR-1 es una glicoprotina de 180KDa que tiene 10 veces más afinidad (Kd 10pM) por VEGF que VEGFR-2 (Kd 75-120 pM) y 10 veces menos actividad tiosina kinasa que VEGFR-2 (Waltenberger et al., 1994). VEGFR-1 además de unirse a VEGF, tiene afinidad por VEGF-B y PIGF, y su expresión en células endoteliales adultas sugiere que juega un papel fundamental en

el mantenimiento del sistema vascular. Además modula la división de las células endoteliales en los primeros estadios del desarrollo embriológico, especialmente en la vasculogénesis, pues en ratones VEGFR-1<sup>-/-</sup> mueren el día 8.5 del estadio embrionario por desorganización de los vasos sanguíneos y crecimiento excesivo de células endoteliales (Ferrara et al., 2003). En condiciones fisiológicas podemos encontrar una forma soluble de VEGFR-1 (sVEGFR-1) que carece de los dominios transmembrana e intracelulares y se une con gran afinidad a VEGF evitando que se una a otros receptores VEGFR y regulando por tanto el papel fisiológico de VEGFR-1 en el desarrollo vascular durante la embriogénesis, en la migración de monocitos y en la hemotopoyesis (Ferrara et al., 2003). VEGFR-1 por sí solo tiene pobre poder mitógeno, pero cuando forma heterodímeros con VEGFR-2 transmite una señal más potente (Huang et al., 2001).

VEGFR-2 es igualmente una glicoproteína con actividad tirosina quinasa, con una amplia cascada de proteínas que conducen a diversas respuestas biológicas. Posee un peso molecular de 200-230kDa y presenta más afinidad por VEGF, que por VEGF-C y VEGF-D. Se expresa en numerosos tipos celulares como megacariocitos, osteoblastos, célula progenitoras de la retina y células madre hematopoyéticas (Tammela et al., 2005; Holmes et al., 2007) y los ratones que no presentan un alelo de este receptor mueren entre los días 8.5- 9.5 de desarrollo embrionario, mostrando defectos en el desarrollo endotelial y precursores hematopoyéticos (Shalaby et al., 1995). Es considerado el verdadero mediador de los efectos de proliferación, migración, angiogénicos y de permeabilidad vascular provocado por VEGF vía activación de numerosas proteínas quinasas. La autofosforilación de aminoácidos de tirosina en la región yuxtaglomerular transduce la señal hacia el interior celular, activando a otras proteínas quinasas como proteínas extracelulares quinasas (ErK) que fosforilan a factores de transcripción vía fosfolipasa C (PLC- $\alpha$ ) que son enzimas generadoras de Inositol trifosfato (IP3) y Diacilglicerol (DAG) que activan a proteínas Ras y Raf induciendo proliferación celular (Fig. 28). Por otro lado VEGFR-2 también activa a Fosfatidil-Inositol-3-quinasa (PI3K) aumentando los niveles intracelulares de fosfatidilinosito-3-fosfato (PIP3) que a su vez activa a proteínas Akt/PKB y a las proteínas p38MAPK quinasas. Las proteínas Akt/PKB aumentan la supervivencia y la permeabilidad facilitando el intercambio de fluidos y moléculas a través de las células endoteliales. Las pequeñas proteínas p38MAPK quinasas provocan migración de células endoteliales que se moverán hacia gradientes de concentración de VEGF y otros factores del crecimiento (Fig. 28) (Holmes et al., 2007).



**Figura 28.** Representación esquemática de la señal intracelular inducida por VEGFR-2. (Holmes et al., 2007)

La actividad de VEGFR-2 está modulada por co-receptores como polímeros de heparina, heparán sulfatos y neuropilina, que interactúan con VEGF<sub>165</sub> a través de los DUH inmovilizándola. Igualmente la unión del complejo VEGF-VEGFR-2 con el co-receptor de neuropilina-1 en la superficie de las células vasculares actuaría estabilizando dicho complejo (Cross et al., 2003). Baja concentración de heparina y HS en la superficie celular y en la MEC aumenta la capacidad de unión de VEGF<sub>165</sub> a su receptor y mucha concentración de heparina la inhiben, efecto que no se produce en VEGF<sub>121</sub>, que no contiene los exones 6 y 7 y es una proteína que difunde libremente, lo que explica los efectos angiogénicos de VEGF<sub>165</sub> y no de VEGF<sub>121</sub>.

El receptor Nrp-1 es una glicoproteína transmembrana con un peso molecular de 130-135 KDa, ampliamente distribuida por todo tipo de células, que reconoce la región codificada por el exón-7 de VEGF, que es la región de unión de heparina. Por tanto tiene afinidad por las isoforma VEGF<sub>165-206</sub>, actuando como un correceptor y potenciando la interacción entre VEGF-VEGFR-2, formando complejos con VEGFR-1 y aumentando la capacidad en la transducción de señal y angiogénica en tumores, estimulando el crecimiento y la migración de células tumorales. El aumento de la expresión de Nrp-1 en ratones quiméricos (aquellos obtenidos de forma experimental con tejidos o células de otro ratón) conduce a una excesiva formación de vasos sanguíneos y hemorragias además de malformaciones cardíacas (Kitsukawa et al., 1995). Nrp-2 se expresa en células endoteliales linfáticas.

### 3.3. Papel de VEGF en condiciones fisiológicas y patológicas

Durante el desarrollo embriológico VEGF juega un papel fundamental en la angiogénesis y vasculogénesis transduciendo las señales a través del complejo VEGF-VEGF-R2. Los niveles de ARNm de VEGF están aumentados en los primeros días después de la implantación del óvulo a nivel del trofoblasto y en fetos humanos de 16-22 semanas se detectan niveles elevados de ARNm de VEGF en todos los tejidos, fundamentalmente en pulmón, riñón y bazo. La proteína VEGF se detecta en células epiteliales y monocitos.

Durante los primeros días de desarrollo postnatal VEGF es esencial para el desarrollo del crecimiento y de los órganos internos. Diferentes estudios han demostrado que la inhibición de VEGF utilizando anticuerpos en ratones produce deficiencias a nivel glomerular (Kitamoto et al., 1997).

Durante el crecimiento óseo a nivel de la placa epifisiaria y en condrocitos hipertróficos se observa aumento en la expresión de VEGF, remarcando su papel como pilar fundamental en la formación de nuevos vasos sanguíneos a nivel metafisiario del hueso en crecimiento (Gerber et al., 1999).

En el ciclo ovárico de la mujer el crecimiento folicular y el desarrollo del cuerpo lúteo dependen de la formación de nuevos capilares y es mediado por VEGF y VEGFR-2 que aumenta o disminuye su expresión de manera cíclica de acuerdo al ciclo menstrual. Por el contrario VEGF, VEGFR-1 y las formas solubles sVEGFR-1 y sVEGFR-2 desempeñan funciones antiangiogénicas durante la ovulación (Rosales & Guzmán, 2011).

El papel de VEGF en la angiogénesis es fundamental en determinados procesos patológicos que cursan vía isquemia, pues ejerce un papel fundamental en la formación de vasos sanguíneos colaterales. La isquemia se produce por estrechamiento u oclusión de los vasos sanguíneos y disminuye la perfusión. La formación de vasos colaterales podría mejorar la perfusión en los tejidos dañados, a través por ejemplo de la activación de factores de crecimiento que aumenten angiogénesis, como la administración de VEGF como agente terapéutico. En la isquemia de la retina por oclusión, asociada a pacientes con DM, se observa un aumento de la neovascularización intraocular por aumento de la inducción de VEGF, que puede llegar a provocar hemorragias en el humor vítreo, desprendimiento de retina y ceguera. Diferentes estudios basados en modelos de animales utilizando anticuerpos anti-VEGF han demostrado el papel de VEGF como mediador de la neovascularización intraocular (Aiello et al., 1995). Si el estrechamiento o la oclusión se producen a nivel de las arterias coronarias tiene como consecuencia la aparición de enfermedad coronaria arterial (ECA) y si es a nivel de las grandes arterias de los miembros inferiores produce EAP. Las isquemias cardíacas constituyen una patología con pocas opciones terapéuticas y la revascularización de la zona afectada sería una de ellas. Numerosos ensayos clínicos basados en la utilización de terapia génica mediante la inyección de un plásmido con VEGF<sub>165</sub> para revascularizar el miocardio se han

llevado a cabo durante los años 1991-2000 (Giacca & Zacchigna, 2012). Algunos de estos estudios revelan la revascularización de la zona mediante la formación de vasos colaterales, dando como resultado mejora de la perfusión del miocardio y de la función cardíacas en los días posteriores al tratamiento (Sarkar et al., 2001). Por el contrario otros estudios doble ciego-placebo llevados a cabo en Dinamarca y Canadá (EUROINJECT-ON y NOTHERN, respectivamente) en los cuales se administraba inyección intragénica con VEGF<sub>165</sub> usando radio-imagen NOGA, no encuentran mejoras en la perfusión entre placebo y control (Kastrup et al., 2005; Stewart et al., 2009). Por otro lado los pacientes con EAP presentan una baja calidad de vida motivada por el dolor y el riesgo de padecer úlceras. Dependiendo del grado de oclusión arterial estos pacientes presentan un riesgo mayor de padecer IAM y en ocasiones como única alternativa terapéutica la amputación de la extremidad. Es importante desarrollar terapias farmacológicas alternativas que favorezcan la revascularización en estos pacientes, favoreciendo la angiogénesis, es decir, la circulación colateral que restablezcan la pérdida de aporte de oxígeno y nutrientes a la zona afectada, igual que en los pacientes con ECA. La terapia génica con transferencia de VEGF por adenovirus en pacientes que han sufrido EAP o claudicación Intermitente está siendo también la alternativa que parece tener un efecto positivo en el crecimiento de vascularización colateral, y por tanto un efecto positivo en estos pacientes. En la década de los 90 se llevaron a cabo los primeros ensayos clínicos en pacientes con EAP mediante terapia génica, bien vía inyección intramuscular de VEGF<sub>165</sub> o vía catéter intraarterial, obteniéndose mejoras clínicas en los pacientes con reducción del dolor, rapidez en la curación de úlceras y proliferación de células endoteliales (Isner et al., 1998). Entrado el siglo XXI se administró VEGF<sub>165</sub> en plásmido, adenovirus o placebo en pacientes con EAP que presentaban claudicación o isquemia crítica de la extremidad. Se obtuvieron mejoras pero sin diferencias clínicas con el grupo placebo (Makinen et al., 2002). El ensayo RAVE (Regional Angiogenesis with Vascular Endothelial Growth Factor) doble ciego placebo-control con inyección intramuscular de VEGF<sub>121</sub> utilizando como vector adenovirus en pacientes con EAP no encuentra diferencias significativas en las mejoras clínicas de los pacientes y sí exceso de edema dependiente de la dosis, resultado del aumento de permeabilidad inducido por VEGF (Rajagopalan et al., 2003). Kusumanto et al. (2006) realizan otro estudio doble ciego placebo-control en el que administran inyecciones intramusculares de VEGF<sub>165</sub> en pacientes diabéticos con EAP e isquemia crítica de la extremidad, y observaron mejoras clínicas en los pacientes tratados con VEGF, entre ellas que sufrían menos amputaciones, mejora en la cicatrización de úlceras y mejoras hemodinámicas. Se deduce que las isoformas VEGF<sub>121</sub> y VEGF<sub>165</sub> tienen efectos diferentes, como consecuencia de la presencia o no de los exones 6 y 7 en su secuencia. VEGF<sub>121</sub> carece de los dominios de unión a heparina no se une a proteínas de la matriz celular y posee una vida media más corta que se traduce en efectos angiogénicos menores. Por el contrario VEGF<sub>165</sub> queda retenida en la matriz celular y ejerce los efectos angiogénicos completos.

Los niveles de ARNm de VEGF también están aumentados en numerosos procesos tumorales en humanos como cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma colorectal, cáncer de pulmón,

cáncer pancreático, melanoma, y cáncer gástrico (Kapahi et al., 2013). VEGF puede contribuir al crecimiento tumoral estimulando la formación de nuevos vasos sanguíneos. Estos vasos sanguíneos poseen una estructura caótica y paredes endoteliales débiles. Actualmente se está usando como diana farmacológica anticuerpos o sustancias inhibitorias de VEGF con el fin de detener el crecimiento tumoral. El objetivo fundamental es la terapia génica a través de la inyección en el organismo del gen VEGF insertado en un plásmido mediante inyección intramuscular o intraarterial. El fin de estas terapias génicas es la utilización de anticuerpos anti-VEGF, bevacizumab (rhuMab VEGF) o anticuerpos anti-VEGFR-2, cetuximab y panitumumab para detener el crecimiento tumoral, y minimizar los efectos tóxicos (Linkous & Yazlovitskaya, 2012). Bevacizumab ha sido aceptado como primera línea terapéutica en cáncer colorectal avanzado y en combinación con quimioterapia, aumentan el tiempo de progresión y la supervivencia (Degirmenci et al., 2010).

Pero el papel de VEGF en la revascularización no es suficiente para restaurar la circulación pues los nuevos vasos formados serían funcionalmente insuficientes, y se sugiere su uso combinado con otros factores de crecimiento como PlGF o el Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), con los cuales se obtienen mejores resultados en la perfusión (Sanada et al., 2015).

### 3.4. Variaciones polimórficas en el gen VEGF

El conocimiento de los mecanismos de regulación y transducción genética de VEGF son necesarios por el papel que juegan en los procesos de promoción de angiogénesis, permeabilidad y proliferación celular tan importantes en la EAP y otros procesos patológicos ya expuestos. Cualquier variación en la secuencia génica, es decir, polimorfismos (SNP) del gen VEGF que afecte a la expresión de la proteína pueden modificar los procesos angiogénicos, de permeabilidad y de proliferación celular. Hasta el momento se han descrito numerosos SNP tanto en la región 5' y 3' no traducidas del gen (5'UTP y 3'UTP) responsables de la traducción, corte y empalme y estabilidad de los ARN del gen VEGF, como en la región promotora responsable de variaciones en los niveles de expresión de VEGF. Gracias a estudios realizados in vitro se ha podido ver que estos SNP dan como resultado un aumento en la expresión del gen VEGF, mientras que otras producen disminución de VEGF (Brogan et al., 1999; Watson et al., 2000). El aumento de expresión del gen hace que los niveles de la proteína VEGF aumenten, provocando que se estimulen los mecanismos angiogénicos, de permeabilidad vascular y proliferación celular pudiendo actuar como dispositivo compensatorio a las complicaciones macrovasculares crónicas de la DM. Si los niveles de expresión disminuyen pueden aumentar la susceptibilidad génica a dichas complicaciones. De esta manera se podrían utilizar los SNP como herramientas para medir el impacto fenotípico de estas variaciones en la susceptibilidad o resistencia a la EAP.

Actualmente se ha encontrado una asociación entre niveles séricos de VEGF aumentados en pacientes con EAP comparados con sujetos sanos (Matsui et al., 2003). Además se observa una correlación de entre niveles séricos de VEGF con el estadio clínico de Fontaine (Stehr et al., 2010). Estas variaciones de expresión pueden estar causadas por la presencia de SNP en la secuencia del gen VEGF o por factores como hipoxia e isquemia que inducen a VEGF. Algunos SNP están involucrados en el desarrollo de complicaciones macrovasculares de la DM2 (Howell et al., 2005). El SNP del gen VEGF, -2578 C>A, consiste en la conversión de una Citosina (C) por una Adenina (A), C>A, y está localizado en la región promotora del gen, con número de acceso en el banco de genes de AF095785 (Brogan et al., 1999). El SNP -2578 C está ligado a una alta expresión del gen VEGF, mientras que la variante -2578A está asociada a una baja producción de la proteína VEGF (Shahbazi et al., 2002). Variaciones en los niveles de expresión de este gen debidas a SNP podrán ser utilizadas como marcadores potenciales para el análisis de la base genética de la EAP. Por tanto nos planteamos el estudio de la asociación entre el SNP 2578C>A en una población de pacientes con DM que presentan complicaciones macrovasculares.



**Objetivos**



1. Establecer la prevalencia de la EAP en las personas libres de DM y con DMT2 y la relación de las dos patologías en nuestra muestra de estudio.
2. Valorar la influencia de la composición corporal de la población con la presencia o no de EAP.
3. Valorar la utilidad de la termometría mediante infrarrojos en el diagnóstico la EAP.
4. Determinar si la presencia del polimorfismo 2578C/A se encuentra asociado en la muestra de estudio con la EAP.



**Material y método**



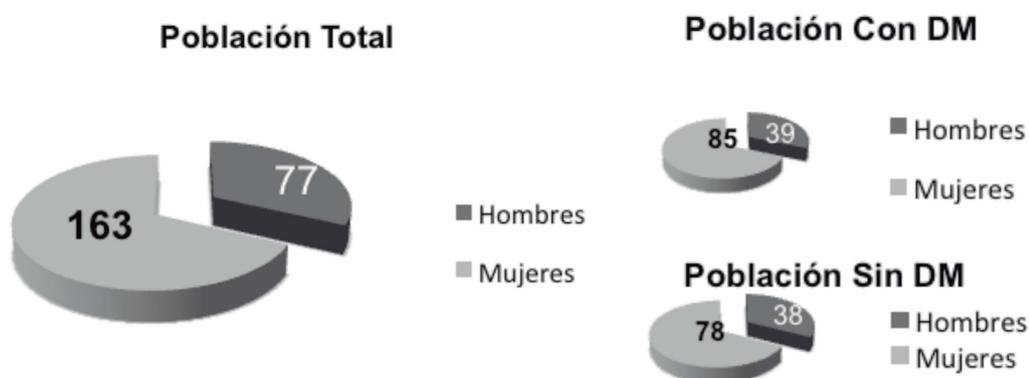
**Población**



## 1.1. Características de la muestra

Se han formado dos grupos de estudio, en el primero se han incluido personas que padecen DMT2 y en el segundo personas sin DM. En los dos grupos se ha valorado la presencia de EAP.

Se han estudiado un total de 256 hombres y mujeres mayores de 60 años, pertenecientes a las Áreas de Salud de Plasencia y Navalmoral de la Mata, de los cuales 16 cumplían los criterios de exclusión, por lo que el total de la muestra ha sido de 240. El grupo de casos (personas con DMT2) fue de 124 individuos de los cuales 39 eran hombres y 85 mujeres. El grupo de controles (personas sin DM) estaba formado por 116 personas, 38 hombres y 78 mujeres. Se realizó un estudio estadístico de la relación de la DM (como factor de riesgo fundamental) con la EAP ( $ITB < 0,9$ ).



**Figura 29.** Distribución por sexo de la población total, personas con DM y población sin DM

A su vez cuando se ha realizado la exploración, se ha obtenido el ITB y se ha dividido la muestra también entre personas que padecen EAP y las que están libres de esa patología, 27 individuos y 213 respectivamente. En el apartado dedicado a los datos obtenidos en la exploración se detalla de forma exhaustiva este aspecto.

Los individuos objeto del estudio participaron en el mismo de forma voluntaria, firmaron el correspondiente consentimiento informado (Anexo I) después de recibir toda la información de los objetivos del estudio y referir estar de acuerdo para participar en el mismo y ceder los datos obtenidos para realizar la investigación.

La exploración y estudio de los individuos se realizó en dos ámbitos diferentes:

- a. En la Clínica Podológica del Centro Universitario de Plasencia (Cáceres), perteneciente a la Universidad de Extremadura, a personas que son usuarios de la misma, y a individuos que proceden de los Centros de Mayores Avenida de la Vera y Puerta Berrozana de Plasencia. En estos dos últimos centros se solicitó permiso de las directoras de los mismos para colocar un cartel informativo, y los propios usuarios se fueron apuntando en el teléfono de contacto de la Clínica Podológica.

- b. En el Centro de Mayores de Navalmoral de la Mata (Cáceres). Para ello se pidió permiso a la directora del centro, se colocaron carteles informativos en los que se fijaron los días que se realizarían las exploraciones y el horario. Las personas que se sometieron al estudio se apuntaron en el propio centro. Se desplazaron al mismo tanto los exploradores como los medios y equipos de exploración que se estaban utilizando en la Clínica Podológica del Centro Universitario de Plasencia.

## **1.2. Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron ser mayor o haber cumplido 60 años y en el caso del grupo de personas que padecen DM que esta fuera T2.

Los criterios de exclusión fueron ser menor de 60 años y/o padecer un tipo de DM que no fuera T2.



# **Diseño del estudio**



Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, analítico (casos y controles) y de corte transversal.

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, ya que no hay intervención alguna por parte del investigador, que se ha limitado a medir las variables definidas en el estudio y describirlas tal como se encuentran en la población objeto de esta investigación.

Desde el punto de vista temporal es un estudio transversal, pues la medición de las diferentes variables se realiza una sola vez, es decir, en un único momento o corte en el tiempo.

Es además un estudio de casos y controles, pues participan en el mismo dos grupos de personas, aquellas que padecen DMT2 que componen el grupo de casos y los individuos que no padecen DM que van a integrar el grupo de controles.

El estudio cumple con los requisitos de la declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1968), modificación de Seúl (Asociación Médica Mundial, 2008), del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (BOE 20 octubre 1999), en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos (Conferencia general de la Unesco, 1997), así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica (Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica) y la protección de datos de carácter personal (BOE 14 de diciembre de 1999).

Debido a que en el estudio se han obtenido muestras de origen humano fue necesario realizar la correspondiente "Declaración de existencia de experimentación en seres humanos o de utilización de muestras de origen humano", a la vista de la cual se obtiene el informe positivo de la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura para realizar nuestro proyecto (Anexo 2).



# **Metodología de recogida de datos**



El diseño de una Ficha Clínica específica (Anexo 3) permitió una recogida de datos de los parámetros que interesan al estudio de forma exhaustiva y sistemática. Tras obtener los datos personales se obtuvo la información que pasamos a detallar y especificar.

### **3.1. Historial clínico patológico**

#### **3.1.1. Historial de diabetes**

A todos los participantes en el estudio se les preguntó en primer lugar si padecían DM. Si la respuesta era negativa se pasaba al siguiente ítem del Historial. En caso afirmativo se interrogó sobre el tipo de DM, bien DMT1, DMT2 u otra, y en cualquier caso el año de debut o descubrimiento de ser una persona con DM, qué tratamiento o tratamientos seguía para la misma (dieta, ADO y/o insulina). En caso de ser tratado con insulina desde qué año.

Asimismo a las personas con DM se les interrogó sobre la existencia de alteraciones crónicas relacionadas o derivadas de la DM, como son la cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares (ACV), vasculopatía periférica, polineuropatía, neuropatía autónoma, nefropatía, retinopatía o pie diabético.

#### **3.1.2. Patologías crónicas**

Se interrogó a todos los individuos de la muestra sobre el padecimiento de patologías crónicas que pueden estar relacionadas con el aumento de riesgo de sufrir EAP, sobre todo aquellas que junto a la DM multiplican el citado riesgo, como la HTA, hipercolesterolemia, hipertiroidismo e hipotiroidismo y otras.

#### **3.1.3. Tratamientos farmacológicos**

Al inscribirse de forma voluntaria en el estudio se solicitó a los participantes a acudir el día de la cita con la hoja o informe en el que constaran los tratamientos farmacológicos que tenían prescritos. Por el interés del estudio se recogió en la Ficha el tipo de insulina, ADO, hipolipemiantes, hipotensores que aparecían en el informe farmacológico, así como, en su caso, la dosis/día prescrita de los mismos.

#### **3.1.4. Hábito tabáquico**

Interrogamos a los participantes en el estudio si fumaban o no, en caso afirmativo el número de cigarrillos que consumía al día. Si se trataba de un no fumador se preguntó si era exfumador, en caso afirmativo desde cuándo no fumaba y el número de cigarrillos que fumaba en su momento.

### **3.1.5. Consumo de alcohol**

En caso de responder afirmativamente se preguntó las unidades por día o semana que consumía, así como el tipo de bebida alcohólica que solía ingerir.

### **3.1.6. Actividad física**

Preguntamos si realizaba ejercicio físico, en caso afirmativo la frecuencia y tipo del mismo.

## 3.2. Exploración

Para la obtención de los siguientes datos se utilizaron los siguientes aparatos y medios:

### 3.2.1. Medición de altura

Se utilizó para ello el tallímetro telescópico SECA® modelo 220 adaptado a una báscula de columna que sólo se usó como soporte. Para tomar la altura de los sujetos del estudio estos se colocarán sobre la plataforma con la espalda erguida hacia la varilla de medida, la cabeza también permanecerá erguida (Fig. 30). La altura se expresará en cm y servirá para obtener el IMC e introducirla también en el impedancímetro.



---

Figura 30. Medición de altura.

### 3.2.2. Impedanciometría

Utilizamos el impedancímetro modelo BC 418 MA de la marca Tanita® (Fig 31). El mismo cuenta con ocho electrodos para realizar el análisis de la composición corporal de todo el cuerpo y por segmentos: brazos, piernas y tronco, que permite localizar los resultados en distintas zonas corporales. Los 8 electrodos se distribuyen de la siguiente forma, y es necesario que el individuo esté en contacto con todos a la vez para la obtención de los resultados: dos electrodos para cada pie (dedos y talón) y 2 electrodos para cada mano (dedos y palma). Para realizar el análisis utiliza una fuente de energía continua que genera una corriente de alta frecuencia y baja intensidad (50kHz, 500  $\mu$ A). A todos los participantes en el estudio se les interrogó sobre si portaban marcapasos, pues en caso afirmativo no se realizó esta prueba y solamente se les pesó, pues la corriente puede interferir en el funcionamiento del marcapasos.

Los componentes de nuestra muestra no fueron desnudados, por lo que se introdujo previamente a la activación de la corriente un factor de corrección de 1 Kg, y después su sexo, edad, altura y complexión (atlética o normal).

La información que nos proporciona es el peso total, IMC, porcentaje de masa grasa, los pesos totales y por segmentos de masa grasa, magra y agua, además de la impedancia del cuerpo entero y por segmentos.

En la tabla 5 puede observarse la clasificación de los participantes en función del IMC.

Se realizó un estudio estadístico de la relación del IMC con la EAP (ITB<0,9).

**Tabla 5.** Resultados IMC

| RESULTADOS IMC           |  |
|--------------------------|--|
| Infrapeso (<18,50)       |  |
| Normopeso (18,50– 24,99) |  |
| Sobrepeso (25– 29.99)    |  |
| Obesidad I (30-34,99)    |  |
| Obesidad II (35-39,99)   |  |
| Obesidad III (≥40)       |  |



**Figura 31.** Impedancímetro marca Tanita®.

### 3.2.3. Medición de perímetros

Se utilizó para ello una cinta métrica con pulsador retráctil, de una longitud de hasta 150 cm. Con ella realizamos la medición de la cintura y de la cadera para posteriormente poder calcular el índice cintura-cadera (ICC).

Para obtener estos parámetros los participantes en el estudio se colocaron en posición de bipedestación, con el tronco erguido y los pies juntos. La medida del perímetro de la cintura (Fig. 32) se realizó tomando como referencia la distancia media entre la última costilla y la zona superior de la cresta ilíaca (Oria et al., 2002). El perímetro de la cadera se mide a nivel de trocánteres mayores, que normalmente coincide con la sínfisis del pubis. La relación de estos dos parámetros da como resultado el ICC, que es el parámetro que permite medir la grasa abdominal. Como se puede observar en la Ficha Clínica el riesgo cardiovascular es diferente en hombres que en mujeres según este parámetro, siendo en estas últimas de menor valor numérico en todas las categorías de riesgo (alto, moderado, bajo).



**Figura 32.** Medición del perímetro de la cintura.

**Tabla 6.** Clasificación de riesgo cardiovascular en función del ICC y el perímetro de la cintura

| RESULTADOS ICC                     |  |
|------------------------------------|--|
| Riesgo Alto >1H/ 0,85M             |  |
| Riesgo Moderado 0.90-1H/0,75-0,85M |  |
| Riesgo Bajo <0.90H/0,75M           |  |
| PERÍMETRO CINTURA                  |  |
| Riesgo Bajo <94H/80M               |  |
| Riesgo Moderado ≥94H/80M           |  |
| Riesgo Alto ≥102H/88M              |  |

### 3.2.4. Índice tobillo-brazo

El ITB es la relación existente entre la presión arterial de la zona inferior de las piernas y la presión arterial en los brazos. Para realizar esta prueba se utilizó el dispositivo automático de medición Watch BP Office ABI® (Fig. 33). El ITB es un procedimiento de evaluación sencillo, que aporta información cuantitativa de forma clara y precisa (Donnelly, 2000). Es la prueba de elección para el diagnóstico de la EAP, y como apoya la literatura se ha considerado personas que padecen EAP a aquellas que presentan ITB<0,9 en una o las dos EEII (Fowkes et al., 2013; Chen et al., 2015; Chang et al., 2014; Davies, 2012; Criqui y Aboyans, 2015; Wassel et al., 2011; Rhee & Kim, 2015). En el caso de padecer EAP bilateral (6 individuos) se ha considerado en el estudio la cifra de ITB menor en todos los casos. Por ello aunque se han objetivado 33 EEII con ITB<0,9 el número de participantes en el estudio con EAP ha sido de 27.

Tras informar al paciente del proceso de toma de mediciones se procuró un ambiente tranquilo que evitara el falseo de los datos. La toma de tensión se realizó en los dos brazos, con el paciente en sedestación y fueron utilizados dos manguitos de diferente longitud, dependiendo del perímetro del brazo. Las extremidades se situaron a la altura del corazón, sobre superficie firme. Los manguitos fueron colocados sobre la piel, sin prendas que falsearan los resultados por compresión, con los bordes inferiores entre 2 y 3 cm. por encima del pliegue interno del codo. Se localizó la arteria braquial por palpación y se situó la marca indicada por el fabricante en el trayecto de este vaso. El aparato realizó las tres mediciones necesarias para calcular la media, con un intervalo de un minuto entre cada una de ellas. La media de la presión sistólica de los dos brazos fue registrada, pero se tomó como referencia el brazo que obtuvo el valor más alto.

Para el cálculo del ITB colocamos a los individuos objeto de estudio en posición de decúbito supino, de tal manera que las extremidades estuvieran situadas a la misma altura con respecto al suelo. El manguito de brazo continuo en el miembro de referencia, el de valor mayor, y los de las piernas se colocaron con los bordes inferiores de 2 a 3 cm. por encima de los maleolos. La marca indicada por el fabricante fue colocada sobre el recorrido de la arteria tibial posterior (Fig. 34). Se realizaron las mediciones del índice en las extremidades inferiores (una en cada miembro), siendo anotadas la tensión sistólica y el índice obtenido en ambos casos. Para la valoración de los parámetros se tuvieron en cuenta los intervalos propuestos en la Guía de Protocolos de Pie Diabético (Fig. 4) (Bonilla et al., 2011).

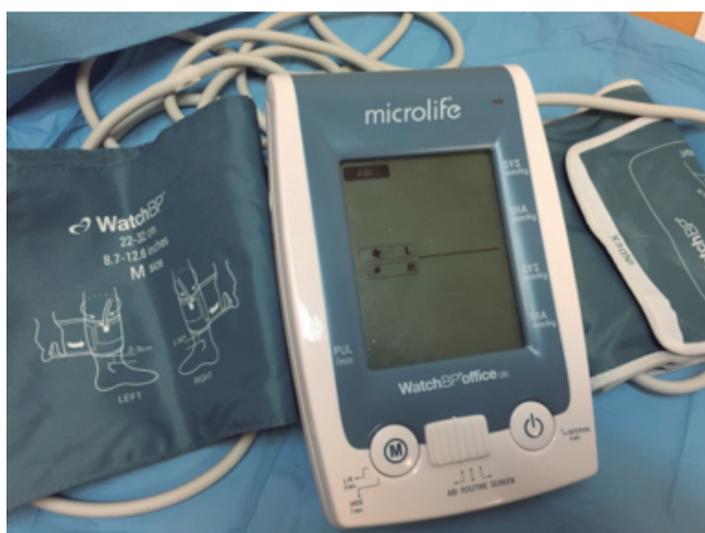


Figura 33. Watch BP Office ABI®.



Figura 34. Medición del ITB.

### 3.2.5. Temperatura de la piel

Para obtener la temperatura superficial de la piel se utilizó el termómetro sin contacto PCE-981®, que dispone de un puntero láser de infrarrojos. Este tipo de termómetros a distancia permiten cuantificar el calor que irradian los tejidos con gran precisión (Williams et al., 2008).

Se efectuaron dos mediciones en cada extremidad a cada uno de los participantes en el estudio. La primera de ellas en el punto medio de los maleolos tibial y peroneal, en la cara anterior del tobillo. La segunda en la falange distal del primer dedo a nivel plantar (Fig. 35). En los dos casos se tomaron a una distancia de 30 cm., con los individuos sentados, las rodillas en extensión y durante un segundo aproximadamente. La temperatura se obtuvo en grados centígrados.

Se realizó un estudio estadístico de la relación de la temperatura superficial del pie y tobillo con la EAP (ITB<0,9).



---

**Figura 35.** Toma de temperatura en el primer dedo

### 3.2.6. Glucemia capilar

Para obtener la glucemia capilar se ha utilizado alcohol y gasa, tiras reactivas GlucoMenLx Sensor® y glucómetro marca GlucoMenLx Plus® (Fig. 36), lancetas marca Glucoject Lancets® y dispositivo de punción marca Glucoject Dual® (Fig.37). Con estos instrumentos se obtendrá el nivel de glucosa en sangre en el momento de la exploración, pues alguno de los sujetos del grupo control puede ser diabético y desconocerlo cuando participa en el estudio.



**Figura 36.** Tiras reactivas y glucómetro



**Figura 37.** Lanceta y dispositivo de punción.

### 3.2.7. Estudios genéticos

En el presente trabajo se va a estudiar el polimorfismo 2578C/A del VEGF, es decir, una menor expresión del gen, pues podría disminuir por tanto la angiogénesis y no desarrollar circulación colateral (Shahbazi et al., 2002).

#### 3.2.7.1. Material

Para la realización de los análisis moleculares se han preparado y utilizado las siguientes soluciones:

- Agua MiliQ.
- Tampón 10xTBE (Tris-Borate EDTA Buffer) se utiliza en solución para preparar los geles de agarosa:
  - » 108 g Tris a
  - » 55 g Boric acid in 800 ml agua MiliQ
  - » Añadir 40 ml 0.5M EDTA (pH 8.0)
  - » Ajustar el volume a 1 l.
- 0.5 M EDTA (ácido etildiaminotetraacético)
- Tampón Tris-HCl 1M (tris-hidroximetil-aminometano), compuesto orgánico para preparar soluciones tampón y mantener el equilibrio ácido-base.
- Tampón TE (Tris-EDTA), compuesto utilizado para disolver ADN o ARN y protegerlo de la degradación :
  - » 10 mM Tris-Cl, pH 7.5
  - » 1 mM EDTA
- Etanol 95%.
- Marcador de peso molecular, de 100 pares de bases, utilizado en electroforesis de agarosa como patrón para conocer el tamaño de los fragmentos.
- Mezcla de Desoxinucleótidos trifosfatos: dATP, dCTP, dGTP, dTTP( (10 mM cada uno), moléculas orgánicas formadas por: una ribosa, tres fosfatos y una base nitrogenada que se utilizan como monómeros para construir ADN.
- Agarosa D1 EEO (Conda)
- 6x loading buffer (Takara), tinte que visualiza y da densidad a los productos de PCR para poder ser cargados en un gel.
- Pronasafe (Conda) para teñir los geles de agarosa que se intercalarán entre las bases del ADN y emitirán fluorescencia.

Asimismo se han utilizado los siguientes elementos y aparatos:

- Tiras de papel Whatman®.
- Puntas: 1000 µl, 100 µl, 10 µl.
- Tubos de Eppendorf: 1,5 ml y 0,2 ml.
- Micropipetas:
  - » 0,5-10 µl.
  - » 10-100 µl.
  - » 100-1000 µl.
- Matraz aforado Erlenmeyer.
- Probeta de 200 ml.
- Bandeja de plástico y peines.
- Termobloques digital seco, Accu-block (Labnet), con rango de temperatura 0-100°C.
- Vortex o Agitador de muestras.
- Microcentrifugadora Spectrofuge 24D (Labnet®) (Fig. 39).
- Termociclador Multigene (Labnet®).
- Agitador magnético (Selecta®).
- Cámara de electroforesis (Biorad®).
- Fuente de alimentación (Biorad®)
- Cámara de visión ultravioleta.
- Equipo de captación de imágenes.

### 3.2.7.2. Métodos de biología molecular

1. Recogida de muestras de sangre.
  - Se procede a la toma de una pequeña muestra de sangre en el dedo índice de la mano con una lanceta, después de haber realizado un masaje, limpieza y desinfección de la zona donde se va a realizar la punción con alcohol 90%.

- La sangre se recoge en papel Whatman® en condiciones de esterilidad (Fig. 38) y se guardan a temperatura ambiente hasta su utilización.



---

**Figura 38.** Recogida de muestras de sangre en papel Whatman®.

## 2. Purificación de ADN.

- Se procede a la obtención de ADN a partir de las muestras de sangre de acuerdo a las indicaciones del fabricante de papel Whatman®.
- Se recorta la zona de papel con la gota de sangre y se introduce un tubo Eppendorf de 1,5 ml.
- Se lava la muestra con 500 µl de agua miliQ mediante agitación x3.
- Con una pipeta estéril se retira el exceso de agua, se centrifuga ligeramente en una microcentrífuga durante 20" y se vuelve a retirar con una micropipeta el exceso de agua.
- Se añade 50 µl de agua miliQ y se calienta la muestra a 95°C durante 30 minutos, se agita durante 60". En ese momento el ADN está preparado para iniciar el proceso de detección de mutaciones.
- Las muestras de ADN purificadas se guardan a 4°C hasta su uso y a -20 °C para preservarlo si se va a utilizar en el futuro.



**Figura 39.** Microcentrifuga Spectrofuge 24D (Labnet®).

3. Detección de mutación 2578 A>C y digestión con la endonucleasa de restricción Bgl II.
  - Realizamos una reacción de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con un equipo modelo con tubos de 200 µl utilizando 5 µl de ADN molde por paciente en las siguientes condiciones (Tabla 7):

**Tabla 7.** Muestra de las condiciones de PCR (Li et al. 2012)

| CONDICIONES DE PCR                                    | CONCENTRACIONES STOCK | CONCENTRACIÓN FINAL (VOLUMEN TOTAL 25 ML) |
|---|-----------------------|---|
| 10 x PCR Buffer                                       | 10 x                  | 1 x                                       |
| MgCl <sub>2</sub>                                     | 25 mM                 | 3 mM                                      |
| dATP, dCTP, dGTP, dTTP                                | 10 mM todos           | 200 µM                                    |
| Oligonucleótido 2578F<br>5´ - CTCCACCAAACACAGCAAC-3´  | 20 µM                 | 1 µM                                      |
| Oligonucleótido 2578R<br>5´ - GGCTACTTCTCCAGGCTCAC-3´ | 20 µM                 | 1 µM                                      |
| Taq polimeras (Takara)                                | 5 ud/µl               | 1ud                                       |

- Se introducen las muestras en el termociclador, siguiendo el siguiente ciclo de temperatura: 95 °C durante 45", 57 °C durante 45" y de 72 °C durante 45", y se repite 35 veces, con una temperatura inicial de desnaturalización de 95 °C durante 5 minutos.

- El producto de PCR se somete a digestión con la endonucleasa de restricción Bgl II, que reconoce la secuencia de corte AGATCT dentro del producto de PCR amplificado, en las siguientes condiciones (Tabla 8):

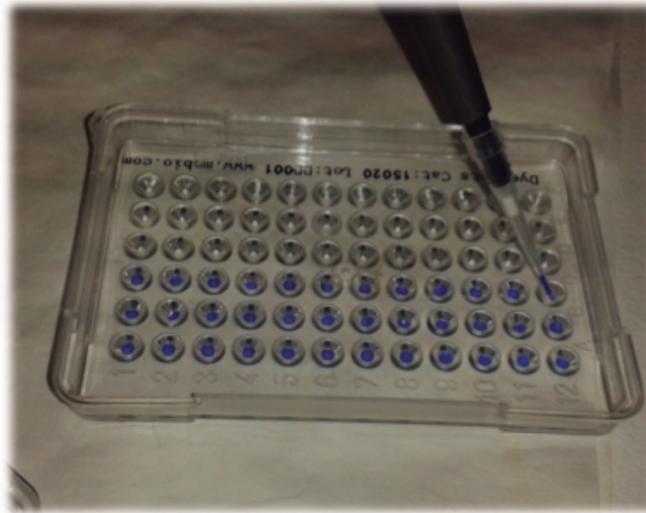
**Tabla 8.** Condiciones de digestión de los productos de PCR con la endonucleasa de restricción Bgl II

| DIGESTIÓN CON B <sub>GL</sub> II        |             |
|---|-------------|
| Producto de PCR                         | 10 µl       |
| 10x Buffer H                            | 1x          |
| Bgl II (10ud/ µl)                       | 10 ud       |
| H <sub>2</sub> O                        | Hasta 20 µl |
| Mantener a 37 °C durante toda la noche. |             |

- Terminado el tiempo se someten a las muestras a electroforesis de agarosa al 2% con el fin de visualizar los productos de digestión obtenidos siguiente los siguientes pasos:
  - » Pesamos 4 gramos de agarosa y lo resuspendemos en 200 ml de 0.5x Tampón TBE, lo calentamos hasta ebullición, añadimos 4 µl de tinte de bromuro de etidio que va a hacer que cuando el ADN corra por el gel se intercale entre pares de timina y emita fluorescencia cuando se observe el gel en la cámara de visión ultravioleta.
  - » Solidificado el gel se retiran los peines y se introduce la bandeja en la cámara de electroforesis, rellenándola con tampón buffer (0,5x TBE) hasta que tape completamente el gel, así se va a dar las condiciones iónicas idóneas para que la molécula de ADN se desplace, debido a la diferencia de cargas.
  - » Cargamos en cada pocillo 9 µl de ADN+ con 1,5 µl de gel de carga (6x loading buffer) para que se visualicen bien las muestras durante el proceso de carga (Fig.40) y tengan más peso y se vayan al fondo del pocillo una vez se depositen en la cámara de electroforesis.
  - » Se cierra la cámara de electroforesis y comienza a aplicarse la corriente eléctrica con una fuente de alimentación durante 30 minutos con un voltaje

de 150 V; las cargas del ADN van a correr del polo negativo al positivo desplazando así el tinte.

- » Una vez transcurrido los 30 minutos se saca la bandeja y se pasa a la cámara de visión ultravioleta (Fig. 41) para visualizar las bandas.
- » Si obtenemos fragmentos de 324 pb los individuos poseen el genotipo VEGF C/C, si observamos los fragmentos de 324pb + 202 pb + 122 pb el individuo presenta un genotipo VEGF C/A y si observamos los fragmentos 202pb + 122 pb el individuo presenta un genotipo de VEGF A/A.



---

**Figura 40.** Mezcla del producto de PCR con el gel de carga.



---

**Figura 41.** Equipo de captura de imágenes con luz UV.

Se realizó un estudio estadístico de la relación de los SPNs con la EAP (ITB<0,9).

A todos los participantes en el estudio se les entregó un informe con los resultados y hallazgos más relevantes de la exploración realizada (Anexo 4).



# **Análisis estadístico**



Para llevar a cabo el análisis de los datos obtenidos se utilizó el software informático SPSS v. 19.0 para Windows, fijando la significación estadística en un valor de  $p < 0.05$  que representa un nivel de seguridad del 95%.

Para realizar el análisis estadístico se dividió la muestra siguiendo dos criterios: (1) diabéticos y no diabéticos, (2) individuos que presentan EAP e individuos que no presentan EAP. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la muestra. Al disponer de dos tipos de variables, nominales y ordinales, se realizaron distintas pruebas según el tipo de las mismas, para comprobar la significación y relación entre ellas. Las variables ordinales se expresaron como media  $\pm$  DV y las variables nominales se expresaron por frecuencias.

Para analizar la significación de las variables nominales del total de la muestra se llevó a cabo la prueba Chi-cuadro y para la muestra seleccionada de los 27 individuos que presentaban EAP se llevó a cabo el test exacto de Fisher. Para las variables ordinales se llevó a cabo la prueba U de Mann-Whitney. Además se realizó la prueba de correlación de Spearman para las variables ordinales.

La comparación entre individuos con y sin EAP se analizó con un test de la t de Student para variables ordinales cuantitativas que mostraban una distribución normal y la U de Mann-Whitney para variables que no mostraban una distribución normal. Y la Chi-cuadrado para variables nominales

**Tabla 9.** Análisis estadístico de la muestra.

| TIPO DE VARIABLE | SIGNIFICACIÓN                        | CORRELACIÓN |
|------------------|--------------------------------------|-------------|
| <b>Nominal</b>   | Chi – cuadrado/Test exacto de Fisher |             |
| <b>Ordinal</b>   | U de Mann-Whitney                    | Spearman    |



## **Bibliografía**



Las referencias bibliográficas de este trabajo se han realizado según el manual de estilo de la American Psychological Association (2010).

Las fuentes bibliográficas consultadas han sido diferentes bases de datos, todas ellas a través del catálogo EXPLORA de la Biblioteca de la Universidad de Extremadura, y son las siguientes que pasamos a describir:

1. Cochrane Library Pus: disponible a través de la Biblioteca de la Universidad de Extremadura  
<http://www.bibliotecacochrane.com/>
2. Scopus: disponible a través de la Biblioteca de la Universidad de Extremadura  
<http://www.scopus.com>
3. Pubmed: disponible a través de la Biblioteca de la Universidad de Extremadura  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. Índice Médico Español (IME): disponible a través de la Biblioteca de la Universidad de Extremadura  
<https://bddoc.csic.es>

También ha sido consultada bibliografía obtenida a través de Google Académico:

<https://scholar.google.es>

Las palabras clave más utilizadas en la búsqueda bibliográfica fueron: Peripheral Arterial Disease, Diabetes Mellitus, Risk Factors, Revascularization, Amputations, Thermometry, Body Mass Index, Body Composition, VEGF, DMT2.



**Resultados**



## 1. Descripción de la muestra

En la Tabla 10 se puede observar la descriptiva de los diferentes parámetros antropométricos estudiados, como son: la edad, el peso, la talla, el IMC, los perímetros de cintura y cadera, y su índice (ICC), así como los porcentajes de masa grasa, masa magra y agua. También, se plasman los valores del ITB y las temperaturas de dedo y pierna en ambas extremidades.

**Tabla 10.** Parámetros biológicos, antropométricos y de composición corporal en la población total.

|                                   | N   | MÍNIMO  | MÁXIMO  | MEDIA   | DESV. TÍP. |
|-----------------------------------|-----|---------|---------|---------|------------|
| <b>Edad (años)</b>                | 240 | 60      | 91      | 72,960  | 7,066      |
| <b>Peso (Kg.)</b>                 | 233 | 46,600  | 112,000 | 73,891  | 12,121     |
| <b>Talla (Cm.)</b>                | 236 | 136,000 | 177,000 | 155,772 | 8,466      |
| <b>IMC (Kg/m2)</b>                | 225 | 20,20   | 45,400  | 30,43   | 4,736      |
| <b>Cintura (Cm.)</b>              | 238 | 75,000  | 167,000 | 102,059 | 12,075     |
| <b>Cadera (Cm.)</b>               | 238 | 84,000  | 139,000 | 107,559 | 9,572      |
| <b>ICC</b>                        | 238 | 0,17    | 1,170   | 0,939   | 0,104      |
| <b>Masa Grasa (Kg.)</b>           | 224 | 2,900   | 58,000  | 27,568  | 7,935      |
| <b>Masa Magra (Kg.)</b>           | 224 | 31,500  | 68,400  | 46,099  | 7,893      |
| <b>Agua Total (Kg.)</b>           | 224 | 23,100  | 50,100  | 33,752  | 5,779      |
| <b>ITB PD</b>                     | 227 | 0,68    | 1,660   | 1,166   | 0,162      |
| <b>ITB PI</b>                     | 228 | 0,63    | 1,750   | 1,167   | 0,164      |
| <b>PDT<sup>a</sup>dedo (°C)</b>   | 237 | 19,700  | 36,800  | 27,517  | 3,789      |
| <b>PIT<sup>a</sup>dedo (°C)</b>   | 235 | 18,900  | 35,600  | 27,450  | 3,687      |
| <b>PDT<sup>a</sup>pierna (°C)</b> | 237 | 26,100  | 36,000  | 32,123  | 1,508      |
| <b>PIT<sup>a</sup>pierna (°C)</b> | 235 | 20,400  | 36,100  | 31,993  | 1,877      |

PD: pie derecho, PI: pie izquierdo

Según se puede apreciar en la tabla anterior, las medias realizadas nos indican que la población estudiada es de edad avanzada, con sobrepeso, un elevado perímetro de cintura que a su vez, produce un índice cintura cadera mayor también elevado. Además la muestra presenta altos porcentajes de masa grasa. Podemos observar, también, que es superior la temperatura en las piernas a nivel del tobillo que en los primeros dedos.

Una vez descrita nuestra población, procedemos a segregar la muestra en sujetos sin DM y con DM y replicar la descripción.

**Tabla 11.** Parámetros biológicos, antropométricos y de composición corporal en la población Sin DM.

|                                   | <b>N</b> | <b>MÍNIMO</b> | <b>MÁXIMO</b> | <b>MEDIA</b> | <b>DESV. TÍP.</b> |
|-----------------------------------|----------|---------------|---------------|--------------|-------------------|
| <b>Edad (años)</b>                | 114      | 60            | 91            | 73,400       | 7,192             |
| <b>Peso (Kg.)</b>                 | 112      | 49,900        | 109,500       | 72,472       | 12,011            |
| <b>Talla (Cm.)</b>                | 113      | 138,000       | 174,000       | 155,566      | 8,393             |
| <b>IMC</b>                        | 108      | 20,40         | 44,900        | 29,907       | 4,436             |
| <b>Cintura (Cm.)</b>              | 113      | 75,000        | 167,000       | 100,088      | 12,869            |
| <b>Cadera (Cm.)</b>               | 113      | 84,000        | 135,000       | 107,283      | 9,090             |
| <b>ICC</b>                        | 113      | 0,740         | 1,140         | 0,922        | 0,100             |
| <b>Masa Grasa (Kg.)</b>           | 108      | 10,700        | 54,400        | 26,869       | 7,496             |
| <b>Masa Magra(Kg.)</b>            | 108      | 32,700        | 68,400        | 45,368       | 8,145             |
| <b>Agua Total (Kg.)</b>           | 108      | 23,900        | 50,100        | 33,217       | 5,965             |
| <b>PDITB</b>                      | 111      | 0,80          | 1,660         | 1,210        | 0,1435            |
| <b>PIITB</b>                      | 114      | 0,75          | 1,750         | 1,169        | 0,1407            |
| <b>PDT<sup>a</sup>dedo (°C)</b>   | 114      | 19,700        | 36,800        | 27,390       | 3,690             |
| <b>PIT<sup>a</sup>dedo (°C)</b>   | 113      | 18,900        | 35,600        | 27,418       | 3,654             |
| <b>PDT<sup>a</sup>pierna (°C)</b> | 114      | 28,200        | 36,000        | 32,077       | 1,454             |
| <b>PIT<sup>a</sup>pierna (°C)</b> | 113      | 22,300        | 36,100        | 32,099       | 1,672             |

En las tablas 11 y 12, se presentan los parámetros anteriormente descritos, en las poblaciones de personas sin DM y con DM respectivamente. Todas las medias analizadas son mayores en los pacientes con DM, salvo los índices tobillo/brazo en ambas extremidades. Para comprobar si las poblaciones presentan diferencias significativas se llevó a cabo la prueba la U de Mann-Whitney. Existen diferencias significativas en los parámetros de peso, ICC, cintura y en los valores del ITB.

**Tabla 12.** Parámetros biológicos, antropométricos y de composición corporal en la población Con Diabetes.

|                                   | <b>N</b> | <b>MÍNIMO</b> | <b>MÁXIMO</b> | <b>MEDIA</b> | <b>DESV. TÍP.</b> |
|-----------------------------------|----------|---------------|---------------|--------------|-------------------|
| <b>Edad (años)</b>                | 125      | 60            | 87            | 72,530       | 6,971             |
| <b>Peso (Kg.)</b>                 | 121      | 46,600        | 112,000       | 75,394       | 11,969            |
| <b>Talla (Cm.)</b>                | 123      | 136,000       | 177,000       | 156,033      | 8,558             |
| <b>IMC (Kg/m2)</b>                | 117      | 20,20         | 45,400        | 30,967       | 4,940             |
| <b>Cintura (Cm.)</b>              | 125      | 78,000        | 134,000       | 104,000      | 10,941            |
| <b>Cadera (Cm.)</b>               | 125      | 86,000        | 139,000       | 107,884      | 10,017            |
| <b>ICC</b>                        | 125      | 0,170         | 1,170         | 0,956        | 0,106             |
| <b>Masa Grasa (Kg.)</b>           | 116      | 2,900         | 58,000        | 28,289       | 8,294             |
| <b>Masa Magra (Kg.)</b>           | 116      | 32,300        | 66,900        | 46,906       | 7,524             |
| <b>Agua Total (Kg.)</b>           | 116      | 23,600        | 49,000        | 34,341       | 5,509             |
| <b>ITB PD</b>                     | 116      | 0,68          | 1,470         | 1,123        | 0,169             |
| <b>ITB PI</b>                     | 114      | 0,63          | 1,520         | 1,135        | 0,180             |
| <b>PDT<sup>a</sup>dedo (°C)</b>   | 123      | 20,300        | 36,600        | 27,626       | 3,905             |
| <b>PIT<sup>a</sup>dedo (°C)</b>   | 122      | 20,900        | 35,500        | 27,473       | 3,748             |
| <b>PDT<sup>a</sup>pierna (°C)</b> | 123      | 26,100        | 36,000        | 32,159       | 1,567             |
| <b>PIT<sup>a</sup>pierna (°C)</b> | 122      | 20,400        | 36,000        | 31,888       | 2,058             |

Una vez descrita la población procedemos al análisis de las patologías concomitantes (tabla 13) en la población total aparece una mayor prevalencia de pacientes con HTA, colesterol y algún tipo de cardiopatía no isquémica. En los pacientes sin DM las patologías más prevalentes son la HTA y el colesterol al igual que en los pacientes con DM.

**Tabla 13.** Patologías concomitantes en población total, sin DM y con DM.

|                              | POBLACION TOTAL |       | SIN DM |       | CON DM |       |
|------------------------------|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|
|                              | FR.             | %     | FR.    | %     | FR.    | %     |
| <b>Cardiopatía isquémica</b> | 12              | 5     | -      | -     | 12     | 5     |
| <b>IAM</b>                   | 13              | 5,41  | -      | -     | 13     | 5,41  |
| <b>ACV</b>                   | 4               | 1,67  | -      | -     | 4      | 1,67  |
| <b>Polineuropatía</b>        | -               | -     | -      | -     | -      | -     |
| <b>Neuropatía autonoma</b>   | -               | -     | -      | -     | -      | -     |
| <b>Nefropatía</b>            | 7               | 2,92  | -      | -     | 7      | 2,92  |
| <b>Retinopatía</b>           | 13              | 5,41  | -      | -     | 13     | 5,41  |
| <b>Pie diabético</b>         | 4               | 1,67  | -      | -     | 4      | 1,67  |
| <b>HTA</b>                   | 154             | 62,92 | 61     | 25,41 | 93     | 37,51 |
| <b>Colesterol</b>            | 136             | 56,67 | 51     | 21,25 | 85     | 35,42 |
| <b>Triglicéridos</b>         | 5               | 2,08  | -      | -     | 5      | 2,08  |
| <b>Hipertiroidismo</b>       | 7               | 2,92  | 4      | 1,67  | 3      | 1,25  |
| <b>Hipotiroidismo</b>        | 17              | 7,08  | 9      | 3,75  | 8      | 3,33  |
| <b>Otras cardiopatías</b>    | 31              | 12,92 | 10     | 4,17  | 21     | 8,75  |

Al realizar la prueba de la Chi-cuadrado para comprobar si existe relación entre las variables, obtenemos un resultado de  $p < 0,001$ , por lo que determinamos que existe relación entre las variables. Como podemos observar en la tabla anterior la población con DM presenta mayores frecuencias en las patologías estudiadas.

La tabla 14 representa las frecuencias en la población total y por poblaciones del resultado del IMC, ICC y PC. Los diagnósticos con mayor porcentajes en la población total son los de sobrepeso y riesgo alto de enfermedad cardiovascular. En las poblaciones con y sin DM, se repiten estos resultados en lo referente al IMC y el ICC. Sin embargo en la población sin DM en lo referente al PC es más frecuente el diagnóstico de riesgo bajo.

**Tabla 14.** Frecuencia de los diferentes diagnósticos de IMC, ICC y PC en población total y subpoblaciones sin DM y con DM.

|     | POBLACION TOTAL                     |                   |     |       | SIN DM             |     |      | CON DM             |     |      | Sig      |
|-----|-------------------------------------|-------------------|-----|-------|--------------------|-----|------|--------------------|-----|------|----------|
|     | CASOS                               | MEDIA/<br>DV      | FR. | %     | MEDIA/<br>DV       | FR. | %    | MEDIA/<br>DV       | FR. | %    |          |
| IMC | Normopeso<br>(18,50-24,99)          | 23,25 ±<br>1,288  | 21  | 8,75  | 23,31 ±<br>1,227   | 11  | 9,6  | 23,15 ±<br>1,475   | 10  | 8    | p > 0,05 |
|     | Sobrepeso<br>(25-29,99)             | 27,52 ±<br>1,295  | 89  | 37,1  | 27,452 ±<br>1,13   | 46  | 40,4 | 27,60 ±<br>1,459   | 43  | 34,4 |          |
|     | Obesidad I<br>(30-34,99)            | 32,06 ±<br>1,423  | 80  | 33,3  | 31,97 ±<br>1,576   | 39  | 34,2 | 32,153 ±<br>1,272  | 41  | 32,8 |          |
|     | Obesidad II<br>(35-39,99)           | 37,11 ±<br>1,147  | 26  | 10,8  | 37,089 ±<br>0,941  | 9   | 7,9  | 37,123 ±<br>1,269  | 17  | 13,6 |          |
|     | Obesidad III<br>(≥40)               | 42,86 ±<br>1,70   | 9   | 3,8   | 43,37 ±<br>1,342   | 3   | 2,6  | 42,60 ±<br>1,918   | 6   | 4,8  |          |
| ICC | Riesgo bajo<br>(<90 cm)             | 0,8142 ±<br>0,132 | 70  | 29,2  | 0,8062 ±<br>0,1296 | 45  | 39,5 | 0,8276 ±<br>0,1403 | 25  | 20   | p < 0,05 |
|     | Riego<br>moderado<br>(0,90-0,95 cm) | 0,9215 ±<br>0,013 | 53  | 22,1  | 0,9242 ±<br>0,011  | 19  | 16,7 | 0,92 ±<br>0,01435  | 34  | 27,2 |          |
|     | Riesgo alto<br>(>0,95 cm)           | 1,0235 ±<br>0,049 | 116 | 48,3  | 1,024 ±<br>0,048   | 50  | 43,9 | 1,0230 ±<br>0,0511 | 66  | 52,8 |          |
| PC  | Riesgo bajo                         | -                 | 14  | 5,8   | -                  | 9   | 68,4 | -                  | 5   | 4    | p > 0,05 |
|     | Riesgo<br>moderado                  | -                 | 44  | 18,8  | -                  | 26  | 22,8 | -                  | 18  | 14,4 |          |
|     | Riesgo alto                         | -                 | 180 | 75,06 | -                  | 78  | 7,9  | -                  | 102 | 81,6 |          |

Se lleva a cabo la prueba U de Mann-Whitney, para comprobar si existen diferencias significativas entre ambas poblaciones. Los resultados obtenidos nos muestran que tan solo podemos afirmar que existen diferencias significativas en el ICC.

## 2. Prevalencia de la EAP en la población con DMT2. Relación con la misma

En la tabla 15 se presentan las frecuencias de individuos respecto a la clasificación del ITB en valores normales, individuos que presentan la EAP e individuos con calcificación en las arterias, tanto en la población total como en no DM y si DM.

En la población total observamos mayor frecuencia en el diagnóstico de normalidad en ambas extremidades, seguido del de calcificación arterial y con una menor frecuencia de la aparición de EAP. Estos resultados se repiten, también, en las dos subpoblaciones estudiadas.

**Tabla 15.** Distribución de los resultados del ITB en población total, personas sin DM y con DM.

|           | POBLACION TOTAL           |     |        | SIN DM |        | CON DM |        | SIG          |
|-----------|---------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|
|           | DIAGNÓSTICOS              | FR. | %      | FR.    | %      | FR.    | %      | p            |
| PD<br>ITB | Normal                    | 180 | 75%    | 80     | 71,9%  | 97     | 77,6%  | p<br>< 0,001 |
|           | EAP                       | 18  | 7,5%   | 6      | 5,3%   | 12     | 9,6%   |              |
|           | Calcificación de arterias | 42  | 17,5%  | 26     | 22,8%  | 16     | 12,8%  |              |
| PI<br>ITB | Normal                    | 178 | 74,2%  | 86     | 75,4%  | 91     | 72,8%  | p<br>< 0,001 |
|           | EAP                       | 15  | 6,3%   | 3      | 2,6%   | 12     | 9,6%   |              |
|           | Calcificación de arterias | 47  | 19,6%  | 25     | 21,9%  | 22     | 17,6%  |              |
| ITB       | Normal                    | 182 | 75,8%  | 91     | 79,8%  | 90     | 72,0%  | p<br>< 0,001 |
|           | EAP                       | 27  | 11,25% | 9      | 7,89%  | 18     | 14,4%  |              |
|           | Calcificación de arterias | 20  | 8,3%   | 12     | 10,5%  | 8      | 6,4%   |              |
|           | <b>Total</b>              | 240 | 100,0% | 114    | 100,0% | 125    | 100,0% |              |

Al realizar la prueba de U de Mann-Whitney para comprobar si existen diferencias significativas entre las poblaciones estudiadas, confirmamos que existen diferencias significativas, con  $p < 0,001$ , entre sin DM y con DM en las medidas de ITB, en ambos pies.

Pese a que, el número de extremidades afectas de EAP es de un total de 33 (18 derechas y 15 izquierdas) en realidad son 27 sujetos los que presentan EAP. Esto es debido que existen 6 pacientes que están afectados bilateralmente.

De los 27 sujetos afectados de EAP, 18 son personas con DMT2 (que representa el 14,4% de la población de personas con DMT2) y 9 son personas libres de DM (que representa el 7,89% de la población de personas sin DM).

Analizando la población con EAP tal como podemos observar en la tabla 16, se hace patente la diferencia significativa entre las 2 poblaciones sin y con DM.

**Tabla 16.** Comparativa de las frecuencias de EAP en subpoblaciones sin DM y con DM.

| CASOS      | SIN DM |       | CON DM |       | SIG      |
|------------|--------|-------|--------|-------|----------|
|            | FR.    | %     | FR.    | %     | p        |
| <b>EAP</b> | 9      | 33,33 | 18     | 66,67 | p < 0,05 |

Al relacionar los casos de EAP en pacientes con DM y los años de evolución de la DM nos encontramos que el mayor porcentaje está representado por los pacientes con 20 o más años de evolución de la enfermedad (tabla 17).

**Tabla 17.** Relación entre los casos de EAP y los años de evolución de la DM.

|                             |         | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------------------------|---------|------------|------------|
| <b>Años de evolución DM</b> | [0-10)  | 2          | 11,1       |
|                             | [10-20) | 4          | 22,2       |
|                             | ≥20     | 9          | 50,0       |
|                             | Total   | 15         | 83,3       |
| <b>No especifica edad</b>   |         | 3          | 16,7       |
| <b>Total</b>                |         | 18         | 100,0      |

Al realizar la prueba U de Mann-Whitney contrastamos los tres tramos de edad y encontramos diferencias significativas con una p < 0,05 entre el grupo de 0-10 años de evolución y el más de 20 años de evolución, así como entre el de 10-20 años de evolución y el de más de 20 años de evolución.

### 3. Relación de la composición corporal con la EAP

Una vez identificados los casos existentes de individuos afectados por la EAP, es necesario, para poder continuar con nuestro análisis estadístico, proceder a aplicar el segundo criterio de división entre individuos que presentan EAP e individuos que no presentan EAP.

Replicando el análisis de los parámetros antropométricos, podemos afirmar que tan solo en el valor del ITB se aprecian diferencias significativas (Tabla 18).

**Tabla 18.** Comparativa de los parámetros antropométricos en los pacientes con y sin EAP.

|                   | CON EAP   |             |               | SIN EAP    |              |               | SIG.               |
|-------------------|-----------|-------------|---------------|------------|--------------|---------------|--------------------|
|                   | N         | MEDIA       | DESV.<br>TÍP. | N          | MEDIA        | DESV.<br>TÍP. | p                  |
| <b>Edad</b>       | 27        | 76,220      | 7,397         | 202        | 72,410       | 7,015         | p> 0,05            |
| <b>Cintura</b>    | 27        | 101,000     | 10,363        | 201        | 101,826      | 12,212        | p> 0,05            |
| <b>Cadera</b>     | 27        | 106,370     | 8,902         | 201        | 107,129      | 9,210         | p> 0,05            |
| <b>Talla</b>      | 27        | 155,593     | 9,394         | 201        | 156,015      | 8,443         | p> 0,05            |
| <b>Peso</b>       | 27        | 71,770      | 10,967        | 198        | 73,734       | 11,985        | p> 0,05            |
| <b>Masa Grasa</b> | 25        | 25,644      | 8,230         | 191        | 27,442       | 7,501         | p> 0,05            |
| <b>Masa Magra</b> | 25        | 45,020      | 7,621         | 191        | 46,145       | 7,963         | p> 0,05            |
| <b>Agua</b>       | 25        | 32,968      | 5,594         | 191        | 33,785       | 5,830         | p> 0,05            |
| <b>ICC</b>        | 27        | ,949        | ,093          | 202        | ,939         | ,126          | p> 0,05            |
| <b>IMC</b>        | 27        | 27,470      | 9,257         | 202        | 28,739       | 7,897         | p> 0,05            |
| <b>ITB</b>        | <b>27</b> | <b>,780</b> | <b>,083</b>   | <b>202</b> | <b>1,154</b> | <b>,112</b>   | <b>p &lt; 0,05</b> |

Ahora bien, para comprobar si existe correlación entre el valor del ITB y los parámetros estudiados, procedemos llevar a cabo la correlación con los resultados del ITB en los individuos que presentan EAP. Mediante la Rho de Spearman (Tabla 19), podemos observar que no existe ningún tipo de correlación significativa.

Tabla 19. Correlación de diferentes parámetros y el ITB en la población con EAP.

| ITB (EAP)                          | EDAD  | CINTURA | CADERA | PESO  | TALLA | MASA GRASA | MASA MAGRA | AGUA TOTAL | ICC   | IMC   |
|------------------------------------|-------|---------|--------|-------|-------|------------|------------|------------|-------|-------|
| <b>Coefficiente de correlación</b> | -,152 | -,205   | ,135   | -,070 | ,007  | ,056       | -,119      | -,119      | -,081 | -,066 |
| <b>Sig. (bilateral)</b>            | ,449  | ,306    | ,502   | ,730  | ,974  | ,791       | ,569       | ,569       | ,689  | ,743  |
| <b>N</b>                           | 27    | 27      | 27     | 27    | 27    | 25         | 25         | 25         | 27    | 27    |

A continuación se procede a establecer las diferencias entre las poblaciones en la presencia de patologías concomitantes. Sólo existen diferencias significativas (Tabla 20), en lo que respecta a la presencia de retinopatía y nefropatía diabética con una mayor frecuencia en los pacientes con EAP.

Tabla 20. Comparativa de las patologías concomitantes en los pacientes sin y con EAP.

|                              | SIN EAP    |          |            | CON EAP   |          |             | SIG.               |
|------------------------------|------------|----------|------------|-----------|----------|-------------|--------------------|
|                              | N          | FR.      | %          | N         | FR.      | %           | p                  |
| <b>Cardiopatía isquémica</b> | 202        | 1        | 5          | 27        | 1        | 3,7         | p > 0,05           |
| <b>Infarto</b>               | 202        | 10       | 5          | 27        | 2        | 7,4         | p > 0,05           |
| <b>Accidente cerebro v</b>   | 202        | 1        | 0,5        | 27        | 1        | 3,7         | p > 0,05           |
| <b>Polineuropatía</b>        | 202        | 1        | 0,5        | 27        | 0        | 0           | p > 0,05           |
| <b>Neuropatía autónoma</b>   | 202        | 0        | 0          | 27        | 0        | 0           | p > 0,05           |
| <b>Nefropatía</b>            | <b>202</b> | <b>3</b> | <b>1,5</b> | <b>27</b> | <b>3</b> | <b>11,1</b> | <b>p &lt; 0,05</b> |
| <b>Retinopatía</b>           | <b>202</b> | <b>4</b> | <b>4</b>   | <b>27</b> | <b>4</b> | <b>14,8</b> | <b>p &lt; 0,05</b> |
| <b>Pie diabético</b>         | 202        | 3        | 1,5        | 27        | 1        | 3,7         | p > 0,05           |
| <b>Hipertensión</b>          | 202        | 123      | 60,9       | 27        | 22       | 81,5        | p > 0,05           |
| <b>Colesterol</b>            | 202        | 110      | 54,5       | 27        | 19       | 70,4        | p > 0,05           |
| <b>Triglicéridos</b>         | 202        | 4        | 2          | 27        | 1        | 3,7         | p > 0,05           |
| <b>Hipertiroidismo</b>       | 202        | 6        | 3          | 27        | 1        | 3,7         | p > 0,05           |
| <b>Hipotiroidismo</b>        | 202        | 14       | 6,9        | 27        | 1        | 3,7         | p > 0,05           |
| <b>Cardiopatía</b>           |            | 22       | 10,9       | 27        | 7        | 25,9        | p > 0,05           |

Si tenemos en cuenta los hábitos de la muestra, en la tabla 21 hemos distribuido a los pacientes con EAP según su hábito tabáquico, alcohólico y su actividad física. Destacan la mayor frecuencia de no fumadores, de pacientes que hacen ejercicio más de 30 minutos al día y que no consumen alcohol.

**Tabla 21.** Hábitos tabáquico, alcohólico y ejercicio físico en los sujetos con EAP.

|                         |                                      | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-------------------------|--------------------------------------|------------|------------|
| <b>Tabaco</b>           | <b>No</b>                            | 26         | 96,3       |
|                         | <b>Si</b>                            | 1          | 3,7        |
|                         | <b>Exfumador</b>                     | 9          | 33,3       |
| <b>Actividad física</b> | <b>Ningún minuto al día</b>          | 6          | 22,2       |
|                         | <b>Menos de 30 minutos al día</b>    | 4          | 14,8       |
|                         | <b>Más de 30 minutos al día</b>      | 12         | 44,4       |
|                         | <b>Más de una hora a la semana</b>   | 3          | 11,1       |
|                         | <b>Menos de una hora a la semana</b> | 2          | 7,4        |
| <b>Alcohol ud/día</b>   | <b>0</b>                             | 21         | 77,8       |
|                         | <b>1</b>                             | 3          | 11,1       |
|                         | <b>4</b>                             | 1          | 3,7        |
|                         | <b>NC</b>                            | 2          | 7,4        |

#### 4. Relación de la termometría con la EAP.

Se ha procedido a analizar las temperaturas de las poblaciones, según los dos criterios de clasificación.

Las medias de temperatura encontrada en la población total y según el primer criterio de clasificación se exponen en la tabla 22. La p-valor indica que no existen diferencias significativas de las temperaturas obtenidas en las distintas localizaciones entre ambas poblaciones.

**Tabla 22.** Temperaturas medias de primer dedo y pierna en la población total, sin DM y con DM.

|                                | POBL. TOTAL |              | SIN DM |              | CON DM |              | SIG.    |
|--------------------------------|-------------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|---------|
|                                | N           | MEDIA ± Dv   | N      | MEDIA ± Dv   | N      | MEDIA ± Dv   |         |
| <b>T<sup>a</sup> dedo PD</b>   | 237         | 27,51 ± 3,79 | 114    | 27,39 ± 3,68 | 123    | 27,63 ± 3,90 | p> 0,05 |
| <b>T<sup>a</sup> dedo PI</b>   | 235         | 27,45 ± 3,69 | 113    | 27,42 ± 3,65 | 122    | 27,47 ± 3,75 |         |
| <b>T<sup>a</sup> pierna PD</b> | 237         | 32,12 ± 1,51 | 114    | 32,08 ± 1,45 | 123    | 32,16 ± 1,57 | p> 0,05 |
| <b>T<sup>a</sup> pierna PI</b> | 235         | 31,99 ± 1,88 | 113    | 32,10 ± 1,67 | 122    | 31,89 ± 2,06 |         |

Según el segundo criterio de clasificación, en lo que respecta a la medida de la temperatura en la población con y sin EAP, las diferencias de las medias obtenidas en todas las localizaciones no muestran, tampoco, ninguna diferencia significativa.

**Tabla 23.** Temperaturas medias de primer dedo y pierna en los sujetos con EAP y sin EAP.

|                       | CON EAP |        |            | SIN EAP |        |            | SIG.    |
|-----------------------|---------|--------|------------|---------|--------|------------|---------|
|                       | N       | MEDIA  | DESV. TÍP. | N       | MEDIA  | DESV. TÍP. |         |
| <b>PD Temp dedo</b>   | 27      | 27,889 | 3,788      | 201     | 27,442 | 3,781      | p> 0,05 |
| <b>PI Temp dedo</b>   | 27      | 28,122 | 3,806      | 199     | 27,329 | 3,653      | p> 0,05 |
| <b>PD Temp pierna</b> | 27      | 31,996 | 1,981      | 201     | 32,135 | 1,458      | p> 0,05 |
| <b>PI Temp pierna</b> | 27      | 32,003 | 2,266      | 199     | 31,983 | 1,8567     | p> 0,05 |

Si aplicamos la prueba Rho de Spearman para correlacionar los valores del ITB de individuos con EAP y las diferentes temperaturas, podemos observar que aunque existe una relación inversa, excepto en la pierna izquierda, ninguno de los resultados es significativo.

**Tabla 24.** Correlación del ITB con las temperaturas.

|     |                                    | PD TEMP<br>DEDO | PI TEMP<br>DEDO | PD TEMP<br>PIERNA | PI TEMP<br>PIERNA |
|-----|------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| ITB | <b>Coefficiente de correlación</b> | -,081           | -,066           | -,080             | ,089              |
|     | <b>Sig. (bilateral)</b>            | ,689            | ,743            | ,692              | ,661              |
|     | <b>N</b>                           | 27              | 27              | 27                | 27                |

## 5. Relación del polimorfismo 2578C/A del VEGF y la EAP.

La tabla 25 muestra los diferentes genotipos presentes en la población total, y siguiendo el primer criterio de clasificación sin DM y con DM. Podemos observar que la mayor frecuencia la presentan los genotipos CC, seguidos de los CA y los AA.

**Tabla 25.** Genotipo de población total, sin DM y con DM.

|                 | POBL. TOTAL |        | SIN DM |        | CON DM |        | SIG.    |
|-----------------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
|                 | FR.         | %      | FR.    | %      | FR.    | %      | p       |
| <b>CC</b>       | 146         | 60,83  | 71     | 61,74  | 75     | 60     | p >0,05 |
| <b>AA</b>       | 16          | 6,67   | 8      | 6,96   | 8      | 6,4    |         |
| <b>CA</b>       | 51          | 21,3   | 28     | 24,34  | 23     | 18,4   |         |
| <b>Total</b>    | 213         | 88,8   | 107    | 93,04  | 106    | 84,8   |         |
| <b>Perdidos</b> | 27          | 11,2   | 8      | 6,96   | 19     | 15,2   |         |
| <b>Total</b>    | 240         | 100,00 | 115    | 100,00 | 125    | 100,00 |         |

Realizamos la prueba U de Mann-Whitney y se comprueba que no existen diferencias significativas entre las dos poblaciones estudiadas.

La tabla 26 muestra los diferentes genotipos, siguiendo el criterio de clasificación de EAP. De nuevo observamos la mayor frecuencia en los genotipos CC, seguidos de los CA y los AA.

**Tabla 26.** Clasificación de genotipos en las poblaciones sin EAP y con EAP.

|                 | SIN DM |        | CON DM |        | SIG.    |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|---------|
|                 | FR.    | %      | FR.    | %      | p       |
| <b>CC</b>       | 122    | 60,40  | 17     | 63,00  | p >0,05 |
| <b>AA</b>       | 16     | 7,90   | -      | -      |         |
| <b>CA</b>       | 44     | 21,80  | 6      | 22,20  |         |
| <b>Total</b>    | 182    | 90,10  | 23     | 85,20  |         |
| <b>Perdidos</b> | 20     | 9,90   | 4      | 14,80  |         |
| <b>Total</b>    | 202    | 100,00 | 27     | 100,00 |         |

Se ha comprobado que no existen diferencias significativas entre las dos poblaciones estudiadas, presentado una  $p > 0,05$ .

Por último, la tabla 27 presenta las frecuencias de los individuos con EAP, distinguiendo entre sin DM y con DM. Podemos observar que en este caso solo aparecen dos clasificaciones de genotipos, CC y CA. Presentando mayor frecuencia en CC los con DM y mayor frecuencia en CA los sin DM.

**Tabla 27.** Clasificación de genotipos en la población de EAP, sin DM y con DM.

|                 | POBL. TOTAL |       | SIN DM |        | CON DM |        | SIG.    |
|-----------------|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
|                 | FR.         | %     | FR.    | %      | FR.    | %      | p       |
| <b>CC</b>       | 17          | 63,0  | 5      | 55,60  | 12     | 66,70  | p >0,05 |
| <b>CA</b>       | 6           | 22,2  | 4      | 44,40  | 2      | 11,10  |         |
| <b>Total</b>    | 23          | 85,2  | 9      | 100,00 | 14     | 77,77  |         |
| <b>Perdidos</b> | 4           | 14,80 | -      | -      | 4      | 22,22  |         |
| <b>Total</b>    | 27          | 100,0 | 9      | 100,00 | 18     | 100,00 |         |

**Discusión**





## 1. Relación de la DM y la EAP

Es incuestionable la relación existente entre la DM y la EAP, Los autores así lo respaldan en un doble sentido. La DM se considera en muchos trabajos como uno de los principales factores de riesgo modificables de padecer EAP, siendo esta última una de las complicaciones principales de la DM por sus repercusiones macrovasculares (Criqui & Aboyans, 2015; Kota et al., 2013; Chen et al., 2015; Davies, 2012).

Son estas repercusiones las responsables del mayor número de amputaciones isquémicas de la extremidad inferior (Nehler et al., 2014; Moxey et al., 2011), además de afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes con EAP (Heikkinen et al., 2007). Sin embargo, la controversia aparece al consultar en los distintos trabajos el porcentaje de personas que presentan las dos patologías, en algunos casos referidas a los diabéticos que han desarrollado EAP, y en otros la presencia de DM entre la población total o muestral de pacientes con EAP.

En nuestra investigación hemos realizado, entre otras pruebas, la determinación del ITB en dos muestras bien diferenciadas, personas con DMT2 y personas libres de DM. Como ya se ha señalado los participantes en el estudio acudieron de forma voluntaria, y después de aplicar los criterios de exclusión el total de la muestra era de 240 individuos, con 126 personas con DMT2 y 114 sin DM. A una de las personas con DMT2 no se le pudo realizar la prueba por haber sufrido la amputación de las EEII. El apoyo de la literatura es prácticamente unánime al considerar la determinación del ITB como patrón oro en el diagnóstico de la EAP, sobre todo cuando es asintomática, pues en la propia definición de EAP se considera que se padece cuando un paciente presenta un  $ITB < 0,90$  (Fowkes et al., 2013; Chen et al., 2015; Chang et al., 2014; Davies, 2012; Criqui & Aboyans, 2015; Wassel et al., 2011).

La muestra de personas con DMT2 a los que se pudo realizar el estudio fue de 125, de las cuales presentaron un  $ITB < 0,90$  un total de 18, es decir, entre los personas con DMT2 en nuestro estudio aparece un 14,4% de pacientes con EAP, y sin embargo en las personas libres de DM, un total de 114, la presencia de la EAP es del 7,89% pues presentan la patología 9 personas. Un estudio realizado en Extremadura por Félix et al. (2012) cifra la prevalencia de la EAP en diabéticos en tan solo un 8,77%, aunque la edad media de la población de este trabajo era sensiblemente inferior, con 51,2 años frente a los 72,96 del nuestro. Dificulta la comparación el hecho de que Félix et al. no especifican la edad de las personas con DM, solo las de la población en general y las de las personas con diagnóstico de EAP que se sitúa en 66,6 años, pero en cualquier caso coincide al afirmar que el mayor número de casos se produce en el decenio de 70-80 años.

Manzano et al. (2006) publican un estudio en el que la selección de los participantes se realizó en pacientes que acudían a consulta y hospitalizados, y se estableció en función de criterios de

edad, sexo y presencia de factores de riesgo cardiovasculares, como tabaquismo, HTA, DM, hipercolesterolemia, bajas concentraciones de cHDL y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. De un total de 493 pacientes se observó un ITB bajo ( $< 0,90$ ) en 135 sujetos, con una frecuencia en las personas con DM del 37,9% y en los no diabéticos del 21,3%. Este alto número de casos, tanto en personas con DM como en sujetos sin DM, se justifica en la elección de los participantes en el estudio, pues en concreto los criterios de inclusión fueron: hombres de más de 65 años o mayores de 55 con un factor de riesgo convencional o mayores de 45 años con dos o más factores de riesgo. Además mujeres de más de 65 años con al menos un factor de riesgo y pacientes con DMT2 o hipercolesterolemia familiar con independencia de su sexo y edad.

En Pakistán Mahmood et al. (2013) se proponen estudiar la frecuencia de la EAP en los pacientes diabéticos, ya que la DM está especialmente considerada como un factor de riesgo importante de EAP, y el número de diabéticos se ha incrementado en su país como resultado de la urbanización, inactividad física y obesidad. Fueron sometidos a la determinación del ITB a un total de 443 personas con DM, de los cuales 111 presentaban un valor  $< 0,90$ , por lo que establece la frecuencia de la EAP en diabéticos en un 25%. Resulta interesante la distribución de los casos según los años de evolución de DM, pues entre los 0-10 años la presencia de la EAP se cifra en el 8,2%, de 10 a 20 años de evolución en el 36,9% y con más de 20 años de 54,9%.

Otro estudio de la frecuencia de la EAP en las personas con DM es el realizado por Ena et al. (2013) con 360 pacientes mayores de 50 años, con capacidad para deambular, atendidos en el Hospital Marina Baixa de Villajoyosa (Alicante). Los participantes en el estudio tenían una edad media de 67,39 años y una duración media de evolución de la DM desde su diagnóstico de 11 años. Más del 80% sufrían algún factor de riesgo cardiovascular, como HTA o hipercolesterolemia. Determinan la presencia de la EAP en el 27%, y establecen la que corresponde a 3 grupos de edad diferenciados: 50-60 años (18%), 61-70 años (24%) y más de 70 años (36%). Para la selección de los participantes en nuestro trabajo se consideró un criterio de exclusión ser menor de 60 años, pero la evolución de la EAP con la edad se puede comprobar de igual forma. En nuestra muestra, las personas con DMT2 de 60-70 años presentaban una prevalencia del 25,93%, de 70-80 años del 29,63% y por encima de los 80 años del 44,44%. Considerar la edad como uno de los factores de riesgo no modificable de padecer EAP está ampliamente aceptado en la literatura, y los autores confirman que es a partir de los 60 años y sobre todo después de los 70 cuando la prevalencia de la patología es más acusada (Chen et al., 2015; Sales et al., 2015; Ix et al., 2011; Taboada, 2006; Muir, 2009; Ghosh et al., 2011).

Múltiples autores relacionan la EAP con los años de evolución de la DM (Félix et al., 2012; Cimminiello, 2002; Mahmood et al., 2013). Así en su estudio sobre los factores de riesgo metabólicos, endocrinos y hemodinámicos en los pacientes con EAP, Belch (2002) afirma que se encuentra presente en el 15% de los diabéticos a los 10 años de su diagnóstico inicial, y en el 45% después de 20 años. Nuestros resultados confirman esta afirmación pues el número de personas con DMT2 que además

han desarrollado EAP aumenta con los años de evolución de la diabetes, de tal manera que entre 0-10 años desde el diagnóstico la frecuencia de EAP se situaba en el 11,1% y con más de 20 años de evolución en el 50%.

Manceda et al. (2010) realizan un estudio de prevalencia de EAP en personas con DM en el centro de salud Ciudad Jardín de Málaga, con 456 pacientes de una edad media de 60,95 años y en que un 27,6% presentaban un ITB  $<0,90$  que según los propios autores es muy variable según los estudios consultados, ya que al igual que en los mismos la presencia de la EAP se relaciona con la edad, años de evolución de la DM y el hábito tabáquico. Comparan sus resultados con los obtenidos en la tesis doctoral de Taboada (2006), que con una muestra de 339 diabéticos encontró una prevalencia del 29%.

Montero et al. (2014) llevan a cabo un estudio similar al de Manceda et al. (2010) de la frecuencia de la EAP de todos los pacientes con DMT2 adscritos a 3 de los 6 cupos médicos del centro de salud de Fernán-Núñez (Córdoba) y cuyas edades estaban comprendidas entre los 50 y los 80 años. Tras aplicar los criterios de exclusión se sometieron voluntariamente al estudio 251 individuos, con una edad media de 68,5 años y una duración media de evolución de DMT2 cifrada en 9,3 años. Obtienen una prevalencia de ITB bajo de un 18,32%, que según los autores está en torno a la media reportada por otros estudios en España, realizados con el mismo tipo de pacientes y método diagnóstico, y que oscila desde un 11,3% hasta un 29%, fluctuación debida a apreciables diferencias en cuanto a la edad, sexo y tiempo de evolución de la DM. Afirman los autores que los porcentajes pueden ser marcadamente más elevados cuando el ITB se ha realizado en consultas especializadas, con resultados superiores al 37%, como es el caso y por tanto confirma el estudio que hemos descrito con anterioridad realizado por Manzano et al. (2006).

El trabajo realizado por Vicente et al. (2006) cifra la frecuencia de la EAP en la población de diabéticos en el 13,8% y en el 6,2% en los no diabéticos. Afirman que sus datos demuestran que los pacientes con DM tienen una elevada prevalencia de ITB $<0,90$  muy superior a los sujetos no diabéticos. Sin embargo, según los propios autores, esa distribución no puede considerarse como poblacional dado que fueron intencionadamente excluidos los sujetos con sospecha clínica de claudicación intermitente y que existía un claro sesgo de selección al ser incluidos en el estudio únicamente aquellos individuos que decidieron participar de forma voluntaria. Refieren también que la prevalencia de un ITB bajo en estudios poblacionales en diabéticos suele ser mayor, entre un 16% y un 29%, en función de la edad, el sexo y el tiempo de exposición a la diabetes, que difiere de la opinión de Montero et al. (2014), que afirman que oscila entre el 11,3% y el 29%. En cualquier caso el trabajo de Vicente et al. (2006) es el que más se asemeja a nuestro estudio, pues los resultados arrojan una prevalencia de la EAP del 14,4% en la muestra de personas con DMT2. Además los participantes en nuestro estudio también lo hicieron de forma voluntaria y podemos objetivar que ninguno se encuentra con un ITB $<0,5$ , es decir, en la categoría de enfermedad arterial oclusiva

severa o isquemia crítica. Como en la selección de participantes de Vicente et al. (2006) no participó en nuestro trabajo ninguna persona que sufriera claudicación intermitente, todas las personas con EAP se encontraban en la fase asintomática de la patología.

Los resultados en nuestra muestra respecto a la presencia de la EAP en personas con DMT2 está ampliamente apoyado en la literatura, que señala a la DM como uno de los principales factores de riesgo de padecer EAP, cuya prevalencia se relaciona además con la edad y los años de evolución de la DM. La prevalencia de la EAP en personas con DMT2 se sitúa en una amplia horquilla, desde el 37,9% en estudios con pacientes de servicios especializados al 11,3% en poblaciones que participan en estudios de forma voluntaria y con ausencia de sospecha de presentar claudicación intermitente. Entre estos últimos se encuentra nuestro trabajo, que en lo que respecta la muestra estudiada arroja una prevalencia de EAP en personas con DMT2 del 14,4%.

También se puede estudiar de forma inversa la prevalencia de DM en la población de personas con EAP. De esta manera en nuestra muestra, los resultados arrojan que un total de 27 individuos presentaban un ITB < 0,90 y de entre los mismos 18 son personas con DMT2, por lo que el 66,67% de las pacientes con EAP eran también diabéticos.

Como se ha indicado los screening para detectar la EAP asintomática han cobrado una gran importancia en las últimas décadas, teniendo como máximo exponente la utilización del ITB para tal fin. Mourad et al. (2009) desarrollan un trabajo con pacientes hospitalizados en centros de distintos niveles en el que tratan de descubrir la presencia de EAP utilizando el ITB en personas con alto riesgo cardiovascular pero sin la presencia de síntomas de EAP. Con un número total de participantes de 2146 descubrieron que entre ellos había 882 personas que padecían EAP, y en estos la DM estaba presente en el 44,8% de los pacientes. El criterio de inclusión por edad fue de igual o mayor de 55 años, pero no se registró edad media de los participantes.

Asimismo está aceptado que la presencia de EAP conlleva una mayor morbimortalidad en personas que padecen DMT2 (Montero et al., 2015; Mahmood et al., 2013; Kota et al., 2013). El trabajo de Kamalesh & Shen (2009) concluye que en los sujetos con EAP la presencia de DM incrementa la mortalidad y cifra el porcentaje de diabéticos entre la población de hombres con EAP en un 29%, con una edad media de la población en general de 66,8 años y en los pacientes con DM de 67 años.

La prevalencia de la EAP aumenta con la edad (Muir, 2009; Ix et al., 2011; Berger et al., 2013; Mahmood et al., 2013; Félix et al., 2012). En su trabajo Muir refiere los datos totales del informe NHANES, que revela que entre las personas de 70 años de edad la prevalencia de la EAP es del 14,5% frente al 4,3% en los sujetos menores de 40 años, y que cifra en un 26% las personas con EAP que también padecen diabetes, sin realizar distinción por edades.

Duval et al. (2012) intentan obtener y validar una tabla de puntuación para la estimación de la

probabilidad de EAP en individuos o poblaciones, con la utilización de diversas variables clínicas fácilmente disponibles. Para ello parten de una muestra de 23.169 pacientes, de los cuales 2.113 son diagnosticados como pacientes con EAP, y entre ellos el 52,2% presentan DM, con una edad media de 70,9 años. Su objetivo tiene limitaciones, y en lo que se refiere a su utilidad para fijar la prevalencia de la DM en la población de personas con EAP no parece fiable, pues la muestra está formada íntegramente por pacientes con algún tipo de factor de riesgo asociado a la EAP, así como los disponibles en la base de datos REACH estadounidense (REduction of Atherothrombosis for Continued Health).

En el estudio citado con anterioridad y que se desarrolló en Extremadura cifra la prevalencia de la DM entre la población de pacientes con EAP en el 33,33% (Félix et al., 2012). Este estudio se realiza con una muestra de la población general, en la que la edad media de sus componentes se sitúa en 51,2 años. Sin embargo la edad media de las personas que presentan un ITB < 0,90 era de 66,6 años, y se incrementa el número de casos de ITB en el decenio de 70-80 años.

En el grupo de pacientes con EAP sintomática Huen et al. (2015) cifran la frecuencia de la DM en un 47,9% dentro de una población de 144 personas con EAP y una edad media de 60,4 años. Se debe tener en cuenta que la EAP asintomática puede estar presente en más del 50% de los afectados (Chen et al., 2015).

En nuestro estudio la frecuencia de personas con DMT2 del grupo de pacientes que padecían EAP era del 66,67%. Se encuentra por encima de los resultados y características muestrales de los trabajos en los que se cifra el porcentaje de diabéticos en la EAP.

## 2. Influencia de los parámetros antropométricos en la EAP

La influencia del IMC, ICC y perímetro abdominal ofrecen una gran controversia en cuanto a su asociación con la EAP. Múltiples estudios citan entre los factores de riesgo modificables de padecer EAP fundamentalmente al tabaquismo, DM, HTA y dislipemia (Chen et al., 2015; Berger et al., 2013; Mahmood et al., 2013; Ghosh et al., 2011; Belch, 2002; Cimminiolo, 2002).

La mayoría de la literatura se centra fundamentalmente en valorar la asociación de la EAP con el IMC. Tarnoki et al. (2013), realizan un estudio con 378 pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos procedentes de Hungría, USA e Italia. Concluyen que la obesidad, basada en el IMC no se relaciona con la distensibilidad arterial. En ese sentido en el trabajo de Golledge et al. (2013) evalúan la relación entre el IMC y los volúmenes de grasa abdominal utilizando la TC, resultando que el IMC estaba altamente relacionada con los volúmenes de grasa intra-abdominal y subcutánea. La obesidad, sea evaluada por el IMC o los depósitos de grasa central se asocian con un menor riesgo de morir en pacientes con EAP establecida, y que el bajo peso es altamente predictivo de mortalidad temprana en pacientes con EAP.

Trabajos muy consistentes como el de Murabito et al. (2002) tampoco logran encontrar relación entre el IMC y la EAP cuando se ajustan las multivariantes en el mismo. En su estudio sobre prevalencia y correlaciones clínicas de la EAP basados en el Framingham Offspring Study (FOS) la edad, HTA, el tabaquismo y años y cantidad de tabaco consumido, cHDL y antecedentes de enfermedad coronaria estaban asociados con la EAP, pero no el IMC. De la misma forma Hooi et al. (2001) en su trabajo en Holanda con 2327 sujetos con EAP tanto sintomática como asintomática logran establecer en el estudio multivariable la relación de la edad, el tabaco, HTA y DM con la EAP, y refieren por tanto que estos son los factores de riesgo fundamentales de padecer la enfermedad y que la modificación de los mismos, excepto la edad como es lógico, deben ser las prioridades de las acciones preventivas.

Sales et al. (2015) realizan un estudio de identificación de EAP en personas con DM. Evalúan para ello a 73 personas con DM2 que provienen de un Hospital Universitario. Ya se ha citado que refieren en sus resultados una prevalencia de EAP del 13,7%, que se correlaciona con la edad, la duración de la DM y la HTA. Sin embargo concluyen que no existe asociación con la composición corporal basada en el IMC, la calidad de vida y la actividad física. Tampoco Ness et al. (2000) en su trabajo sobre factores de riesgo con 1911 pacientes de edad avanzada, de los cuales 284 padecían EAP sintomática, logran establecer la relación de la misma con la obesidad, y concluyen una vez más que los factores de riesgo de la EAP sintomática en la población de ancianos son el tabaquismo, HTA, DM, bajo cHDL y alto cLDL.

Asimismo Manzano et al. (2006) y Vicente et al. (2006) encuentran relación en sus estudios de la EAP con distintas variables y factores de riesgo, pero en ningún caso con parámetros de composición

corporal como el IMC o el perímetro de la cintura. En el caso de estas variables las poblaciones de personas con EAP o libres de la misma no presentan diferencias significativas.

También Ghosh et al. (2011) señalan en su trabajo acerca de la prevalencia de la EAP asintomática en personas con DMT2 que el IMC en las edades avanzadas así como el sexo femenino son factores protectores ante la EAP. Sin embargo sus resultados son confusos, pues no pueden establecer si el impacto de la dislipemia en la EAP es real o casual debido a su asociación con la DM. Además indican que la condición de fumador tampoco es significativa en la prevalencia de la EAP. Tan solo el sexo masculino y el incremento en la duración de la DM son variables independientes con alto impacto en la prevalencia de la patología.

Hasta el momento todos los estudios presentados son de tipo transversal, se observa la relación de la composición corporal y el resto de variables con la EAP en un momento determinado, al igual que en nuestro trabajo, en el que de la misma manera no se ha podido objetivar diferencias significativas de IMC entre las personas que padecen EAP y aquellas que no la presentan.

Sin embargo otros trabajos plantean resultados muy diferentes, en algunos casos amparándose en que la valoración de los factores de riesgo de forma independiente introduce factores de confusión (Giugliano et al., 2010; Ix et al., 2011; Criqui & Aboyans, 2015), y en el estudio citado de Ix et al. (2011) se añade además de forma muy interesante que el error en los trabajos que no encuentran relación de la EAP con la composición corporal es debido a su condición de ser estudios transversales. Así Giugliano et al. (2010) plantean un estudio sobre el impacto de la obesidad general y abdominal en la EAP en un grupo de 190 pacientes del Hospital Universitario de "Federico II" de Nápoles, que presentaban un ITB < 0,9 y claudicación intermitente. Los episodios cardíacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos fueron evaluados de forma longitudinal y en los siguientes 31,5 meses hasta 63 pacientes (33,2%) sufrieron un episodio cardiovascular. Al ajustar los posibles factores de confusión concluyen que el perímetro abdominal fundamentalmente y el IMC en menor medida tienen una relación estadísticamente significativa con los episodios cardiovasculares. Por tanto la obesidad abdominal y en menor medida la general, empeoran el pronóstico de los pacientes con EAP, independientemente de posibles factores de confusión. La reducción del peso se debe integrar en la gestión activa de estos pacientes.

Una extensa revisión acerca de la epidemiología de la EAP de Criqui & Aboyans (2015) expone un innumerable número de trabajos en los que la obesidad, normalmente basada en el IMC, no tiene ninguna relación con la EAP, o incluso existe una relación protectora inversa, tanto en estudios con variables independientes como en aquellos ajustados de multivariantes. Sin embargo la causa de esta no asociación o asociación inversa tiene muy poca explicación a nivel clínico, y los autores expresan que el tabaquismo puede ser una de las causas de confusión de estos resultados, pues está fuertemente asociado con la EAP y un menor IMC. Además las enfermedades crónicas en

pacientes de edad avanzada, incluida la EAP, pueden conducir a una pérdida de peso, lo que podría permitir una relación inversa entre la obesidad y la EAP.

En este sentido resulta de gran interés el trabajo de Ix et al. (2011), en el que los autores parten de la hipótesis de que la ausencia de asociaciones transversales del IMC con la EAP en estudios previos puede ser debido a un menor peso entre las personas que fuman o tienen un mal estado de salud. Realizaron un estudio observacional entre 5419 personas no institucionalizadas mayores de 65 años, que residían en 4 localidades diferentes de Estados Unidos (Sacramento, Forsyth County, Washington County y Allegheny County, de los estados de California, Carolina del Norte, Maryland y Pensilvania respectivamente). Distingue a este trabajo, con respecto a la mayoría de los citados con anterioridad, que se realizó de forma longitudinal. En el inicio del mismo se obtuvo el ITB de los sujetos participantes, con una prevalencia de la EAP de 776 (14%) y se calculó el IMC, cuya media fue de 26,6. Durante 13,2 años de seguimiento se produjeron 276 eventos patológicos relacionados con la EAP. En el análisis transversal cada aumento de 5 unidades de IMC se asoció de forma inversa con la EAP. Sin embargo entre las personas con buen estado de salud que nunca habían fumado, la dirección de la asociación fue directa, y similares resultados se observaron calculando el IMC utilizando el peso que los participantes tenían a la edad de 50 años y la prevalencia de la EAP, y entre el IMC calculado en el inicio del estudio y los eventos patológicos relacionados con la EAP ocurridos durante el seguimiento. Concluyen por tanto los autores que en esta amplia muestra entre las personas de edad con buen estado de salud y que nunca fumaron, un mayor IMC en la madurez y la vejez se asociaron con mayor incidencia y prevalencia de EAP. Las asociaciones nulas de estudios transversales anteriores pueden reflejarlo así debido a la comorbilidad de distintos factores, como el tabaquismo o el mal estado de salud. Refieren finalmente que de confirmarse sus hallazgos, las estrategias preventivas centradas en el mantenimiento de un peso normal pueden disminuir la incidencia de la EAP y la comorbilidad que se asocia a la misma en los años posteriores.

A la vista de estos trabajos la falta de asociación del IMC y la EAP en nuestro estudio podría deberse a su carácter transversal, a la avanzada edad de los participantes en el mismo y el elevado número de patologías crónicas que padecen.

### 3. Utilidad diagnóstica de la termometría del pie en la EAP

La termometría a nivel del pie es un campo de investigación poco estudiado. Quizá, como indica Rayo (2008) en su tesis doctoral, la falta de recursos tecnológicos adecuados en su momento no ha permitido el desarrollo a nivel científico de la termometría del pie.

Sin embargo los avances tecnológicos y el desarrollo de los termómetros de infrarrojos sin contacto han permitido cuantificar el calor que irradian los tejidos con gran precisión (Williams et al., 2008).

Nuestros resultados no arrojan diferencias significativas al comparar la temperatura de las personas que sufren EAP con las que no la padecen, es decir, la termometría del pie no es una prueba que por sí sola permita establecer el diagnóstico de EAP. Tampoco se han establecido diferencias entre las personas con DM y sin DM, y nuestros resultados en cuanto a las temperaturas medias a nivel del primer dedo y del tobillo no arrojan diferencias significativas, y se sitúan en valores muy similares a los de Rayo (2008). La media de temperatura del primer dedo del pie derecho en las personas con EAP fue de 27,89°C (27,44°C en personas sin EAP) y la del primer dedo del pie izquierdo de 28,12°C (por 27,32°C en los no afectados). Las tomas de temperatura del tobillo derecho y del izquierdo arrojaron una media de 32,00°C en las personas que padecen EAP, (32,13°C y 31,98°C respectivamente en las personas no afectadas). Como afirma Rayo se trata de diferencias fisiológicas, pues la temperatura en los MMII disminuye a medida que se toma en zonas más distales de los mismos.

En el mismo sentido Ranachowska et al. (2010) desarrollan un trabajo acerca del diagnóstico por imagen en el pie diabético en el que desaconsejan la evaluación termométrica debido a la baja especificidad y sensibilidad de la prueba, así como su alta dispersión, por lo que concluyen que en el diagnóstico del pie diabético no tiene prácticamente ninguna aplicación. De igual forma Bahrara et al. (2006) descartan la utilización diagnóstica de la temperatura por idénticos motivos de baja especificidad y sensibilidad.

Pero la literatura no es unánime tampoco en este aspecto. Roback (2010) refiere en su trabajo que la monitorización regular de la temperatura del pie podría limitar la incidencia de las condiciones de discapacidad, como las úlceras del pie y la amputación de las EEII. De esta forma la termometría por infrarrojos podría utilizarse como un complemento a las prácticas actuales de exámenes de los pies en diabetes. Asimismo Rayo (2008), afirma que la termometría del pie es una prueba con capacidad media para detectar pacientes con EAP, y que la especificidad y el valor predictivo de la prueba se sitúan alrededor del 90%. Sin embargo concluye que a tenor de sus resultados no se podría plantear el uso de la termometría del pie como sustituto diagnóstico del ITB. La termometría del pie sería una más de las pruebas complementarias diagnósticas ante la sospecha de EAP.

No se ha consultado ningún trabajo que pueda afirmar que la termometría del pie tiene por si sola un valor diagnóstico en la EAP. Sin embargo puede ser útil según Losev et al. (2005) en el pronóstico de la cicatrización de las úlceras venosas de las EEII en pacientes ancianos. Poco tiene en común la fisiopatología de las úlceras venosas con la de la EAP. Esta última se basa en una afectación a nivel del árbol arterial profundo de las EEII, mientras que la afectación venosa se produce en el caso de las úlceras a nivel superficial.

Sin embargo la sensación de “pie frío”, de disminución de temperatura del pie en las patologías arteriales de las EEII (Hernández et al., 2008), y la palpación del pie para obtener datos subjetivos de la temperatura en pacientes con sospecha de EAP es una de las maniobras exploratorias rutinarias en estos casos (Muir, 2009). En cualquier caso esta información clínica permite al explorador indagar acerca de la temperatura de la piel, a nivel superficial, al igual que el termómetro digital de infrarrojos u otros sistemas de termometría. Señala en su trabajo Rayo que el ITB es un adecuado marcador del estatus vascular, pero valora aspectos macrovasculares, por lo que quizá no resulta pertinente la comparación de estos dos sistemas en cuanto a su valor diagnóstico en la EAP.

Foto et al. (2007) realizan un trabajo en el que comparan diferentes termómetros infrarrojos, y concluyen que el bajo coste de su utilización, así como una buena precisión, fiabilidad y rendimiento de los mismos permite afirmar que son adecuados para su uso en la atención clínica del pie. En el mismo sentido Minamishima et al. (2005) refieren que la medición de la temperatura del pie puede resultar útil en la valoración del riesgo de desarrollar úlceras en puntos específicos.

La literatura apoya por tanto que la termometría del pie ofrece datos diagnósticos complementarios de interés, que pueden ser de utilidad para la prevención de lesiones en determinadas zonas del pie, o para establecer el pronóstico de curación de las úlceras. Nuestros resultados no permiten atribuir utilidad diagnóstica a la termometría superficial por infrarrojos en la EAP, y no se ha consultado ningún trabajo científico que avale su uso en este sentido. En ningún caso se propone que podría sustituir al ITB como patrón oro en el diagnóstico de la EAP asintomática fundamentalmente.

#### 4. Relación de la presencia del polimorfismo 2578C/A del VEGF con la EAP

La investigación del VEGF y sus implicaciones y aplicaciones en la EAP y DM es un campo ampliamente estudiado en múltiples vertientes. La utilización del VEGF en la curación de heridas o úlceras en personas con DM ofrece posibilidades terapéuticas de gran proyección. Yan et al., (2010) realizan un estudio con ratones diabéticos, en los que la aplicación tópica de VEGF en las heridas mejoró las tasas de cicatrización de las mismas, la vascularización, y aumentó el tejido de granulación en comparación con el grupo placebo (control).

Un avance más han sido intentos ya descritos de inyectar el VEGF con el fin de mejorar la circulación colateral en pacientes con EAP sintomática, con niveles de éxito dispares (Rajagopalan et al, 2003; Isner et al., 1998). Un estudio más reciente hace referencia a la eclosión de la terapia génica para el tratamiento de la CLI causada por la EAP, fundamentalmente con factores pro-angiogénicos como VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos y HGF. Tras una extensa revisión de los trabajos publicados concluye que los estudios clínicos han demostrado la seguridad de la terapia génica en la CLI, pero su eficacia no se ha podido determinar, por lo que son necesarios estudios clínicos mayores y el desarrollo de terapia génica más eficaz para lograr y confirmar los efectos beneficiosos (Mishamura et al., 2015)

Nuestro estudio ha planteado si el polimorfismo 2578C/A del VEGF puede estar implicado en la aparición de la EAP, pues se considera que en general los SPNs dan como resultado una ausencia o disminución de la angiogénesis, y por tanto la falta de desarrollo de circulación colateral. Estos efectos pueden ser sin embargo beneficiosos en el tratamiento del cáncer. Existen múltiples trabajos que han buscado la relación de diversos SPNs en la retinopatía diabética (RD). Así Churchill et al. (2008) afirman que los SNPs del VEGF están implicados en la gravedad de la RD. Kim et al. (2009) estudian la relación del polimorfismo 936 C/T con la RD y concluyen que puede ser un factor importante en su desarrollo. Muy estudiada ha sido también la relación del SPN 634 C/G con la RD. Sin embargo no hay unanimidad en cuanto a la citada relación, de tal forma que Yang et al. (2010) afirman que existe entre 634 C/G y la RD, mientras que Nakamura et al. (2008) no pudieron confirmar una relación significativa. Estos autores sin embargo afirmaron que el polimorfismo 2578C/A del gen VEGF estaba asociado con la RD proliferativa.

El objeto de nuestro estudio, el SPN 2578C/A del VEGF, ha sido estudiado y en muchos casos relacionado fundamentalmente con el cáncer (mama, ovario, cérvix, pulmón, renal, vejiga, linfoma de Hodgkin, leucemia, mieloma, esófago, estómago, colon, osteosarcoma, nasofaríngeo,...). Pero además se han realizado múltiples trabajos de la presencia del citado SPN en distintas patologías como insuficiencia renal, infección urinaria, disfunción eréctil, endometriosis, aborto espontáneo, preeclampsia, esclerosis lateral amiotrófica, colitis ulcerosa, artritis, psoriasis, depresión, así como también en la citada RD.

En nuestro trabajo no se asoció el polimorfismo 2578C/A con la EAP. No son numerosos los estudios que han profundizado en la línea de nuestra investigación, así Yadav et al. (2014) han buscado la relación de diversos polimorfismos del VEGF con la calcificación de la arteria aorta, y concluyen que el SNP 2578C/A es el que se encuentra asociado con la citada calcificación, cuyos factores agravantes son la HTA, DM y dislipemia. Refieren que su trabajo es el primero que asocia los polimorfismos de VEGF con la calcificación de la aorta, pero que se necesitan más estudios prospectivos y transversales, con un tamaño mayor de la muestra para evaluar el papel exacto de los SNPs de VEGF en la calcificación aórtica. De confirmarse sus hallazgos en una muestra amplia y en otras poblaciones los polimorfismos de VEGF pueden proporcionar marcadores genéticos importantes para identificar a las personas en riesgo de calcificación aórtica y sus trastornos relacionados. De ser así concluimos que sería posible llegar a conclusiones similares en cuanto a las arterias de los MMII se refiere.

Howell et al., (2005) realizan asimismo una aproximación a estos SNPs del VEGF y afirman haber encontrado una evidencia preliminar de los mismos con el desarrollo de la aterosclerosis, pero que se requieren estudios adicionales que confirmen sus hallazgos.

Sin embargo en el estudio de Amoli et al. (2011) se intenta establecer la relación de los polimorfismos del VEGF con las úlceras del pie diabético, y refieren que el alelo A (2578A/A) es menos frecuente en las personas con DM que han desarrollado úlcera en el pie en comparación con los controles (2578C/A y 2578C/C), y que por tanto confiere un efecto protector que puede ser el resultado de un aumento de la angiogénesis en personas que portan este alelo, pero también estiman la necesidad de estudios posteriores que confirmen sus resultados en diferentes poblaciones.

Dos trabajos desarrollados en España por Bleda et al. estudian la influencia de los polimorfismos del VEGF en las complicaciones vasculares de las personas con DM2 (2011) y el impacto de los citados polimorfismos en la gravedad de la EAP en las personas con diabetes (2012). En el estudio de 2011 su objetivo es determinar las diferencias potenciales de genotipo en el VEGF en las personas con DM, lo que podría explicar o estar asociado con la diferencia en cuanto a la manifestación clínica y evolución de la DM en dos grupos genotípicamente diferentes, basadas en el desarrollo de complicaciones clínicas también diferentes, es decir, personas con DM cuyas complicaciones vasculares atañen a la aterosclerosis de los grandes vasos frente a las personas con DM que desarrollan RD. Para ello reclutan dos grupos de personas con unas características comunes: DM2, mayores de 50 años, sin historia clínica de tumor activo o inflamatorio y sin deterioro renal crónico. El primer grupo presenta RD proliferativa o preproliferativa y/o edema macular clínicamente significativo, y se encuentra libre de EAP. El segundo grupo presenta EAP y se encuentra libre de las características oculares del anterior, es decir, libre de RD proliferativa o preproliferativa y/o edema macular clínicamente significativo. Concluyen que los genotipos 2578C/C y 2578C/A se encuentran asociados de forma significativa a la EAP y a la RD respectivamente, tras comparar los diferentes polimorfismos de VEGF en suero.

Sin embargo en el estudio de 2012 Bleda et al. se centran en la EAP y la posibilidad de que diferentes genotipos del VEGF puedan estar asociados con distintas etapas de la enfermedad arterial. Así participan en la investigación 70 personas con EAP, de las cuales 32 presentan claudicación intermitente y 38 ya se encuentran en el estadio de CLI. Como en el estudio anterior comparan los niveles en suero de VEGF en ambos grupos, y concluyen que los genotipos 405C/C y 2578C/C son los más frecuentes en el grupo de las personas que presentan claudicación intermitente, y la presencia de 405G/G y 2578A/A es la más común en el grupo de personas con CLI. En consecuencia refieren que su estudio proporciona una evidencia preliminar de que los SNPs del VEGF están asociados con el desarrollo de las diferentes etapas de la EAP en personas con DM, posiblemente a través de la expresión de VEGF. Sus resultados sugieren por tanto que los genotipos 404G/G y 2578A/A están asociados con una forma más grave de EAP, y 405C/C y 2578C/C podrán tener un efecto protector sobre esta enfermedad. Tanto en el estudio de 2011 como en el de 2012 Bleda et al. refieren la necesidad de estudios futuros con poblaciones de personas con DM más extensas para incrementar el conocimiento del efecto de los polimorfismos del gen VEGF sobre las complicaciones vasculares de las personas con DM.

En definitiva nuestro estudio no pudo establecer la asociación del SPN 2578C/A con la EAP, y los resultados de la literatura consultada tampoco pueden confirmar este hecho de forma significativa. Los resultados son incluso en ocasiones contradictorios, o se han realizado con muestras de poco tamaño y no existen otros estudios posteriores en la misma línea de investigación. En todos los casos los autores refieren la necesidad de estudios futuros con muestras más extensas que puedan confirmar sus resultados.

## 5. Limitaciones del estudio

El estudio realizado es de tipo observacional, descriptivo y transversal, de casos y controles. Su carácter de un estudio transversal ya introduce una serie de limitaciones (Tafur, 1987):

- Sólo se estudian los casos prevalentes.
- No establece la secuencia temporal de las variables estudiadas, los factores de riesgo.
- No separa los factores de riesgo de una enfermedad de los factores pronósticos.
- La selección de la muestra puede no ser representativa de la población de estudio.

El diseño de casos y controles también presenta una serie de inconvenientes (Tafur, 1987):

- Sesgo de memoria en la determinación de la exposición.
- Información incompleta de datos.
- Problema en la selección del grupo control y apareamiento de variables.
- Sólo se calculan riesgos relativos.

En cualquier caso los principales sesgos que se pueden introducir en un trabajo científico son los de selección, observación e información (Pita, 1995).

### Sesgos de selección de los individuos participantes en el estudio

Este sesgo hace referencia a cualquier error que se derive del proceso de identificación de la población a estudiar. En los estudios transversales estos sesgos se pueden cometer al seleccionar el grupo control o al seleccionar el espacio muestral donde se realiza el estudio (Pita, 1995).

En nuestro trabajo la selección del grupo de casos (personas con DM) y del grupo de controles (personas sin DM) iniciales se realiza de forma sistemática con los informes médicos o farmacológicos de los participantes en el estudio. La DM no conocida por los sujetos o no diagnosticada se cifra en Europa en un 33,1% (Federación Internacional de Diabetes, 2014) y en España en el 6,01% (Soriguer et al., 2012). Para evitar este problema en nuestro estudio se realizó a todos los participantes una glucemia al azar, es decir, en la que no estaban en ayunas, y que se considera normal si es <200 ml/dl (American Diabetes Association, 2015).

Más compleja es la realización de otras dos subpoblaciones de estudio, pues la muestra total fue después subdividida en un nuevo grupo de casos (personas con EAP) y un nuevo grupo de controles (personas sin EAP). No fue posible seleccionar estas subpoblaciones sin realizar en primer lugar el

---

ITB pues la EAP es asintomática hasta en un 50% de los casos (Chen et al., 2015).

Creemos que en nuestro estudio existe un sesgo de selección al ser incluidos en el mismo únicamente aquellos individuos que decidieron participar de forma voluntaria, y que además estaban todos libres de claudicación intermitente, es decir, todos los casos de EAP eran asintomáticos (leves), y se encuadran en el Estadio I de la clasificación de Fontaine y Leriche.

La principal limitación de nuestro estudio es el elevado número de mujeres participantes con respecto a los hombres, que resta de forma importante representatividad a la muestra.

Otra limitación importante es el tamaño de la muestra, y en particular el pequeño número de personas que presentaba EAP. Indudablemente este sesgo está relacionado con el anteriormente descrito, en el sentido de la selección de los sujetos de forma voluntaria.

Debemos indicar también que la muestra seleccionada no se encuentra en equilibrio respecto a la distribución de los genotipos, y por tanto cualquier resultado respecto a este apartado resultará sesgado. Es un problema propio de muestras pequeñas.

## **Sesgos de información u observación**

El sesgo de información es una distorsión en la estimación del efecto por errores de medición en la exposición o enfermedad o en la clasificación errónea de los sujetos, y sus principales fuentes son instrumentos de medida no adecuados, criterios diagnósticos incorrectos, omisiones, imprecisiones en la información, errores en la clasificación y errores introducidos por los cuestionarios o las encuestadoras (Pita, 1995).

Para evitar los errores en la medición de las variables se han utilizado aparatos convenientemente testados por los fabricantes.

Los criterios diagnósticos y de clasificación que se han seguido provienen de organizaciones internacionales de reconocido prestigio, como la OMS, ADA, FID o NICE, evitando así en la medida de lo posible sesgos en estos aspectos.

La información fue recabada a través de interrogatorios exhaustivos a los participantes en el estudio, informes médicos y farmacológicos y pruebas diagnósticas objetivas que realizó un único explorador. Toda la información fue recabada en una amplia Historia Clínica (Anexo 3), en la que se incluyen los datos de la exploración vascular y de composición corporal, además de los criterios diagnósticos de las distintas variables. Aporta también cuestionarios sobre el historial clínico patológico, actividad física, hábitos nocivos y antecedentes familiares. En este sentido un posible sesgo del estudio puede ser la falta de información por olvido o desconocimiento aportada por los sujetos participantes en el trabajo, sobre todo en lo que atañe a la respuesta sobre los antecedentes familiares de los mismos.



**Conclusiones**





1. Existe relación entre la DMT2 y el hecho de padecer EAP en nuestra muestra de estudio. La prevalencia de la EAP en sujetos con DMT2 de nuestra muestra se aproxima a la encontrada en estudios de características similares al presentado.
2. No se han encontrado diferencias significativas en nuestra población de estudio en las medias de los parámetros de composición corporal en las personas con EAP y las personas que no sufren esta patología. No hay influencia de la composición corporal en la presencia o no de EAP en nuestra población de estudio.
3. La termometría del pie basada en infrarrojos no parece ser una herramienta útil en el diagnóstico de la EAP.
4. En nuestra muestra de estudio el polimorfismo 2578C/A no se encuentra asociado con la EAP.
5. Es necesario realizar estudios longitudinales para intentar establecer la relación de la obesidad con la EAP. Adicionalmente, será necesario profundizar en el estudio de la asociación de los polimorfismos del VEGF en la citada enfermedad.



# Bibliografía





- Agarwall S (2009).** The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology* 60(3): 335-45.
- Aguilar MJ, Baena L, Sánchez AM, Guisado R, Hermoso E, Mur N, Capel M (2015).** Triglyceride levels as a risk factor during pregnancy. *Biological modeling. Systematic review. Nutr Hosp* 32(2): 517-27.
- Aguillo E, Calvo F, Carramiñana F (2007).** Enfermedad cardiovascular en la diabetes. Prevalencia y características. En: *Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular*. Barcelona, Ediciones mayo.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L et al. (1995).** Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth Ffactor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(23): 10457-61.
- Alberti G (2001).** Lecciones de historia de la insulina. *Diabetes Voice* [serie en internet: fecha de acceso noviembre 2014]; 46(4): 33-4. Disponible en: [http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article\\_199\\_es.pdf](http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_199_es.pdf)
- Almaguer A, Miguel PE, Reynaldo C, Mariño AL, Oliveros RC (2012).** Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo científico* 16(2).
- Álvarez JC (2014).** Retorno al pasado. El año de la glucosuria. Punto y final. *Diabetes Práctica* 05(01): 1-48.
- Amaya M J, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R (2005).** Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. *An Pediatr* 62(2): 174-7.
- American Diabetes Association (2009).** Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 36(1): 13-61.
- American Diabetes Association (2010).** Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 33(Suppl 1): 11-61.
- American Diabetes Association (2014).** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 37(Suppl 1): 81-90.
- American Diabetes Association (2015).** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 38(Suppl 1): 8-16.
- American Phychological Association (2010).** Publication Manual of the American Phychological Association Sixth Edition [tutorial]. Disponible en: <http://www.apastyle.org/search.aspx?query=tutorial%20apa%202010>
- Amoli MM, Hasani S, Roohipour N Sayahpour FA, Amiri P, Zahedi P et al. (2011).** VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pr* 93: 215-9.

- Anton JM, LaPenta M (2014).** Perioperative management of lower extremity revascularization. *Anesthesiology Clin* 32: 661-76.
- Aragón-Sánchez J (2014).** ¿Son útiles las unidades de pie diabético?. *Med Clin* 142(5): 208-10.
- Asociación Médica Mundial (1968).** 18ª Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Helsinki, World Medical Association.
- Asociación Médica Mundial (2008).** 59ª Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Seúl, World Medical Association.
- Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, Tetsuya K, Yoji T, Murat D et al. (2005).** TGF-beta1, IL-1beta, and Th2 cytokines stimulate vascular endothelial growth factor production from conjunctival fibroblasts. *Exp Eye Res* 80(4): 555-60.
- Asociación Española de Andrología, Asociación Española de Urología et al. (2003).** Documento de consenso sobre disfunción eréctil. *SEMERGEN* 29(5): 255-63.
- Ávila L, Gómez MC (2010).** Nuevas recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes. *Formación Médica Continuada en atención primaria* 17(4): 201-2.
- Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkudo T, Watanabe M, Inukai K et al. (2002).** A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 1635-9.
- Bahrara M, Cobb JE, Claremont DJ (2009).** Thermography and thermometry in the assessment of diabetic neuropathic foot: a case for furthering the role of thermal techniques. *Int J Low Extrem Wounds* 5: 250-60.
- Barquilla A, Mediavilla JJ, Comas JM, Seguí M, Carramiñana F, Zaballos FJ (2010).** Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes para el manejo de la diabetes mellitus. *SEMERGEN* 36(7): 386-91.
- Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, Pocock TM (2002).** Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 200(6): 581-97.
- Bates DO, MacMillan PP, Manjaly JG, Qiu Y, Hudson SJ, Bevan HS et al. (2006).** The endogenous anti-angiogenic family of splice variants of VEGF, VEGF(xxx)b, are down-regulated in pre-eclamptic placentae at term. *Clin Sci* 110(5): 575-85.
- Beierle EA, Strande LF, Chen MK (2002).** VEGF upregulates BCL-2 expression and is associated with decreased apoptosis in neuroblastoma cells. *J Pediatr Surg* 37(3): 467-71.
- Belch JJ (2002).** Metabolic, endocrine and haemodynamic risk factors in the patients with peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab.* 4(2): 7-13.

- Belda S, Villar P, Palacios A (2014).** Cetoacidosis diabética. *An Pediatr Contin* 12(2): 55-61.
- Benjamin LE, Keshet E (1997).** Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(16): 8761-6.
- Berger JS, Hochman J, Lobach I, Adelman A, Riles TS, Rockman CB (2013).** Modifiable risk factor burden of peripheral arterial disease in different vascular territories. *J Vasc Surg* 58: 673-81.
- Bleda S, de Haro J, Varela C, Esparza L, Ferruelo A, Acin F (2011).** Vascular endothelial growth factor polymorphisms are involved in the late vascular complications in type II diabetic patients. *Diab Vasc Dis Res* 9(1): 68-74.
- Bleda S, de Haro J, Varela C, Esparza L, López de Maturana I, Acin F (2012).** Impact of VEGF polymorphisms on the severity of peripheral artery disease in diabetic patients. *Growth Factors* 30(5): 277-82.
- Bonilla E, Planell E, Hidalgo S, Lázaro JL, Martínez L, Mosquera A et al. (2011).** Guía de Protocolos de Pie Diabético. Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos.
- Boulton A, Vinik A, Arezzo J, Bril V, Feldman E, Freeman R et al. (2005).** Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 28(4): 956-62.
- Brogan IJ, Khan N, Isaac K, Hutchinson JA, Pravica V, Hutchinson IV (1999).** Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. *Hum Immunol* 60(12): 1245-9.
- Calderón A (2007).** Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 7(supl): 3-11.
- Cano DA (2013).** Célula beta, diabetes y la ruta de hypoxia inducible factor. *Avances en Diabetología* 29(2): 44-9.
- Chang P, Nead KT, Olin JW, Cooke JP, Leeper NJ (2014).** Clinical and socioeconomic factors associated with unrecognized peripheral artery disease. *Vasc Med* 19(4): 289-96.
- Chen H, He Z, Tessier-Lavigne M, Chédotal A, Goodman CS (1997).** Neuropilin-2, a novel member of the neuropilin family, is a high affinity receptor for the semaphorins Sema E and Sema IV but not Sema III. *Neuron* 19(3): 547-59.
- Chen Q, Shi Y, Wang Y, Li X (2015).** Patterns of disease distribution of lower extremity peripheral arterial disease. *Angiology* 66(3): 211-8.
- Chukwueke I, Cordero-MacIntyre Z. Overview of type 2 diabetes in Hispanic Americans (2010).** *Int J Body Compos Res*; 8(Sup): 77–81.

- Churchill AJ, Carter JG, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, Brenchley PE et al. (2008).** VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3611-6.
- Cimminiello C (2002).** PAD. *Epidemiology and pathophysiology. Thromb Res* 106: 295-301.
- Corona LA, Rodríguez L, Rodríguez J (2014).** Propuesta de un instrumento para la estratificación en el Departamento de Urgencias del paciente diabético con hiperglucemia aguda no complicada. *Medisur* 12(2): 354-64.
- Criqui MH, Aboyans V (2015).** Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 116(9): 1509-26.
- Cross MJ, Dixelius J, Matsumoto T, Claesson-Welsh L (2003).** VEGF-receptor signal transduction. *Trends Biochem Sci* 28(9): 488-94.
- Das A, Shah S (2011).** History of diabetes: from ants to analogs. *JAPI* 59(Suppl): 6-7.
- Davies MG (2012).** Critical limb ischemia: epidemiology. *MDCVJ* 8 (4): 10-4.
- Degirmenci M, Karaca B, Gorumlu G, Durusoy R, Piskin GD, Bozkurt MT et al. (2010).** Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 27(3): 585-91.
- Del Castillo RA, Fernández JA, Del Castillo FJ (2014).** Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Archivos de medicina* 10(2).
- Díaz JA (2004).** El término diabetes: aspectos históricos y lexicográficos. *Panace@* V(15): 30-6.
- Donnelly R, Hinwood D, London NJ (2000).** Non-invasive methods of arterial and venous assessment. *BMJ* 320: 698-701.
- Duval S, Massaro JM, Jaff MR, Boden WE, Alberts MJ, Califf RM et al. (2013).** An evidence-based score to detect prevalent peripheral artery disease (PAD). *Vasc Med* 17(5): 342-51.
- Eckel R, Grundy S (2006).** Insensibilidad a la insulina y obesidad: la causa subyacente. *Diabetes Voice* 51: 28-30. [Serie en internet: fecha de acceso noviembre 2014]. Disponible en: [http://www.diabetesvoice.org/files/ attachments/article\\_414\\_es. Pdf](http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_414_es.Pdf)
- Eiberg, JP, Gronvall JB, Hansen MA, Schroeder TV (2010).** Duplex ultrasound scanning of peripheral artery disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 40: 507-12.
- Ena J, Argente CR, Molina M, González V, Álvarez CE, Lozano T (2013).** Infradiagnóstico de enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus atendidos en consulatas del segundo nivel. *Av Diabetol* 29(6): 175-81.
- Ephrem G, Lau JF, Meraj PM (2015).** The fluoro-less and contrast-less peripheral endovascular intervention: a concept for the future today. *Cardiovasc Revasc Med* 16: 294-8.

- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997).** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20(7): 1183-97.
- Faldini GP, Kreutzenberg SV, Rigato M, Brocco S, Marchesan M, Tiengo A et al. (2011).** Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract* 94: 172–9.
- Federación Internacional de Diabetes (2013).** Diabetes atlas 6ª edición. Bruselas, Federación Internacional de Diabetes
- Federación Internacional de Diabetes (2014).** Diabetes atlas 6ª edición. Actualización 2014. Bruselas, Federación Internacional de Diabetes.
- Félix FJ, Fernández D, Pérez JF, Zaro MJ, García A, Lozano L et al. (2011).** Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). *Estudio Hermex. Atención Primaria* 43(8): 426-34.
- Félix FJ, Fernández D, Grau M, Baena JM, Mostaza JM, Vila J (2012).** Prevalencia y características clínicas de la enfermedad arterial periférica en la población general del estudio Hermex. *Rev Esp Cardiol.* 65(8): 726-33.
- Ferrara N (2004).** Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 25(4): 581-611.
- Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, Powell-Braxton L et al. (1996).** Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380(6573):439-42.
- Ferrara N, Davis-Smyth T (1997).** The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18(1): 4-25.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J (2003).** The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9: 669-76.
- Ferrara N, Henzel WJ (1989).** Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 161(2): 851-7.
- Ferrer MD, Revert AJ, Pallardó Y, Esteban E, Jornet J, Mollá E (2006).** Evaluación de la arteriopatía de los miembros inferiores por tomografía computerizada multidetector comparada con la angiografía por sustracción digital. *Radiología* 48(6): 369-74.
- Figuerola D (2011).** Manual de educación terapéutica en diabetes. Madrid, Díaz de Santos.
- Folkman J (1985).** Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 43: 175-203.
- Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G (1971).** Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 133(2): 275-88.

**Foto JG, Brasseaux D, Birke JA (2007).** Essential features of a handheld infrared thermometer used to guide the treatment of neuropathic feet. *JAPMA* 97(5): 360-5.

**Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM et al. (2013).** Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 382: 1329-40.

**Friedell ML, Stark KR, Kujath SW, Carter RR (2014).** Current status of lower-extremity revascularization. *Curr Probl Surg* 51(6): 254-90.

**García JM (2004).** Protocolo diagnóstico de la hipoglucemia. *Medicine* 9(17):1071-4.

**García E, Piqueras M, Gonsálbez D, Pérez M, Peri LL, Izquierdo L et al. (2012).** La disfunción eréctil y su severidad están en relación con el número de factores de riesgo cardiovascular. *Actas Urológicas Españolas* 36(5): 291-5.

**Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N (1999).** VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 5(6): 623-8.

**Ghosh US, Datta S, Banerjee S (2011).** Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus: prevalence patterns and risk factor associations. *Int J Diabetes Dev Ctries* 31(4): 229-38.

**Giacca M, Zacchigna S (2012).** VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. *Gene Ther* 19: 622-9.

**Giugliano G, Brevetti G, Laurenzano E, Brevetti L, Luciano R, Chiariello M (2010).** The prognostic impact of general and abdominal obesity in peripheral arterial disease. *Int J Obes* 34: 280-6.

**Golledge J, Cronin O, Iyer V, Bradshaw B, Moxon JV, Cunningham MA (2013).** Body mass index is inversely associated with mortality in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 229: 549-55.

**González ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A (2013).** Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy?. *World J Diabetes* 4: 245-55.

**Gospodarowicz D, Abraham JA, Schilling J (1989).** Isolation and Characterization of a Vascular Endothelial Cell Mitogen Produced by Pituitary-Derived Folliculo Stellate Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(19): 7311-5.

**Granado JM (2014).** Plan Integral de Diabetes de Extremadura, 2014-2018. Gobierno de Extremadura. Disponible en:  
[http://saludextremadura.gobex.es/c/document\\_library/get\\_file?uuid=856a36a6-2d66-4193-9931-be9c9a9a4053&groupId=19231](http://saludextremadura.gobex.es/c/document_library/get_file?uuid=856a36a6-2d66-4193-9931-be9c9a9a4053&groupId=19231)

- Grupo MBE Galicia (2006).** Neuropatía diabética. Guías Clínicas [serie en internet: fecha de acceso enero 2015]. Disponible en:  
<http://www.fisterra.com/guias2/PDF/ndiabetica.pdf>
- Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie diabético (2001).** Consenso internacional sobre el pie diabético. Madrid, Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie diabético.
- Grupo Fisterra (2010).** Neuropatía diabética. Guías Clínicas. Disponible en:  
<http://www.fisterra.com/guias-clinicas/neuropatia-diabetica/>
- Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (Gedaps), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Diabetes (SED) y Sociedad española de Medicina interna (SEMI) (2005).** Abordaje diagnóstico. Av Diabetol 21(Supl 1): 11-9.
- Guerrin M, Moukadiri H, Chollet P, Moro F, Dutt K, Malecaze F et al. (1995).** Vasculotropin/vascular endothelial growth factor Is an autocrine growth factor for human retinal pigment epithelial cells cultured in vitro. J Cell Physiol 164: 385-94.
- Guijarro C, Mostaza JM, Hernández-Mijares A (2013).** Arteriopatía de las extremidades inferiores y estenosis de las arterias renales. Clin Invest Arterioscl 25(5): 218-23.
- Harper SJ, Bates DO (2009).** UKPMC funders group VEGF-A splicing. Microvasc Res 8(11): 880-7.
- Heikkinen M, Salmenperä M, Lepäntalo A, Lepäntalo M (2007).** Diabetes care for patients with peripheral arterial disease. Eur J Vasc and Endovasc Surg. 33: 583-91.
- Hernández P, Dorticós E, Hernández C, Cortina L, Marsán V, Macías C et al (2005).** Transplante de células madres autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis obliterante crítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 21(1): 20-7.
- Herranz L (2005).** Diabetes mellitus y embarazo. Endocrinol Nutr 52(5): 228-37.
- Hidalgo S (2010).** Masa ósea en hombres afectados de Diabetes Mellitus Tipo 2 en Extremadura: influencia de la composición corporal y los parámetros biológicos y antropométricos [tesis doctoral]. Plasencia, Universidad de Extremadura.
- Hidalgo S, García FM, Basilio B, Gutiérrez P (2012).** Manual de podología. Conceptos, aspectos psicológicos y práctica clínica. Madrid, Cersa.
- Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ (2007).** Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cell Signal 19(10): 2003-12.
- Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA (2001).** Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. Am J Epidemiol 153: 666-72.

- Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW (1991).** The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 5(12): 1806-14.
- Houssay BA (2015).** Trabajo histórico. El descubrimiento de la diabetes pancreática. *Rev Argent Endocrinol Metab* 52(1): 2-7.
- Howell WM, Ali S, Rose-Zerilli MJ, Ye S (2005).** VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. *J Med Genet* 42(6): 485-90.
- Huang K, Andersson C, Roomans GM, Ito N, Claesson-Welsh L (2001).** Signaling properties of VEGF receptor-1 and -2 homo- and heterodimers. *Int J Biochem Cell Biol* 33(4): 315-24.
- Huen KH, Chowdhury R, Shafii SM, Brewster LP, Arya S, Duwayri Y et al. (2015).** Smoking cessation is the least successful outcome of risk factor modification in uninsured patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg* 29: 42-9.
- Huisinga JM, Pipinos II, Johanning JM, Stergiou N (2010).** The effect of pharmacological treatment on gait biomechanics in peripheral arterial disease patients. *J Neurol Rehabil* 7(25): 1-9.
- Iglesias R, Barutell L, Artola S, Serrano R (2014).** Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 05(Supl Extr 2): 1-24.
- International Expert Committee (2009).** International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32: 1327-34.
- Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Manor O et al. (1998).** Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 28(6): 964-73.
- Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, Mukamal KJ, Djousse L, Zieman SJ et al. (2011).** Association of Body Mass Index with peripheral arterial disease in older adults. The cardiovascular health estudy. *Am J Epidemiol* 174 (9): 1036-43.
- Jo HG, Kim BH, Cho KI, Jang JS, Park YH, Spertus J (2015).** Correlation between Patient-Reported Symptoms and ankle brachial index after revascularization for peripheral arterial disease. *Int J Mol Sci.* 16: 11355-68.
- Jones MR, Apelberg BJ, Samet JM, Navas A (2013).** Smoking, menthol cigarettes, and peripheral arterial disease in U.S. adults. *Nicotine Tob Res* 15(7): 1183-9.
- Kamalesh M, Shen J (2009).** Diabetes and peripheral arterial disease in men: trends in prevalence, mortality, and affect of concomitant coronary disease. *Clin Cardiol* 32(8): 442-6.
- Kapahi R, Manjari M, Uppal MS, Singh NR, Sambyal V, Guleria K (2013).** Association of -2549

---

Insertion/Deletion Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor with Breast Cancer in North Indian Patients. *Genet Test Mol Bioma* 17(3): 242-8.

**Kastrup J, Jorgensen E, Rück A, Tägil C, Glogar D, Ruzyllo W et al. (2005).** Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris. A randomized double-blind placebo-controlled study: The euroinject one trial. *J Am Coll Cardiol* 45(7): 982-8.

**Keyt BA, Nguyen HV, Berleau LT, Duarte CM, Park J, Chen H et al. (1996).** Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem* 271(10): 5638-46.

**Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K (1997).** Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: Glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest* 99(20): 2351-7.

**Kitsukawa T, Kawakami A, Fujisawa H, Shimono A, Kondoh H (1995).** Overexpression of a membrane protein, neuropilin, in chimeric mice causes anomalies in the cardiovascular system, nervous system and limbs. *Development* 121(12): 4309-18.

**Kolodkin AL, Levengood DV, Rowe EG, Tai YT, Giger RJ, Ginty DD (1997).** Neuropilin is a semaphorin III receptor. *Cell* 90(4): 753-62.

**Kota SK, Kota SK, Meher LK, Sahoo S, Mohapatra S, Modi KD (2013).** Surgical revascularization techniques for diabetic foot. *J Cardiovasc Dis Res* 4: 79-83.

**Krishna SM, Moxon JV, Golledge J (2015).** A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral arterial disease. *Int J Mol Sci* 16: 11294-322.

**Kronenberg HM, Melmed SH, Polonsky KS, Reed P (2009).** Tratado de endocrinología. Sección VIII, Trastornos de los hidratos de carbono y del metabolismo: diabetes mellitus tipo 2, complicaciones de la diabetes mellitus, homeostasis de la glucosa e hipoglucemia (11<sup>a</sup> Ed.). Madrid, Elsevier.

**Kusumanto YH, van Weel V, Mulder NH, Smit AJ, van den Dungen JJ, Hooymans JM et al. (2006).** Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther* 17(6): 683-91.

**Lei J, Jiang A, Pei D (1998).** Identification and characterization of a new splicing variant of vascular endothelial growth factor: VEGF183. *Biochim Biophys Acta* 1443(3): 400-6.

**Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N (1989).** Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246(4935): 1306-9.

- Lewis CD (2001).** Peripheral arterial disease of the lower extremity. *J Cardiovasc Nurs* 15: 45-63.
- Linkous AG, Yazlovitskaya EM (2012).** Novel therapeutic approaches for targeting tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 32(1): 1-12.
- Losev RZ, Burov IA, Mikul'skaia IG, Iakusheva IA (2005).** Evaluation of microcirculation in elderly patient with venous trophic ulcers. *Angiol Sosud Khir* 11(1): 65-72.
- Madroño MJ (2014).** Grado de control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2. Presencia de complicaciones crónicas e impacto en su calidad de vida [tesis doctoral]. A Coruña, Universidad de A Coruña.
- Mahmood Q, Siddique N, Qaiser A (2013).** Peripheral artery disease (PAD); frequency in diabetics. *Prof Med J* 20(4): 513-8.
- Makinen K, Manninen H, Hedman M, Matsi P, Mussalo H, Alhava E et al. (2002).** Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: A randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol Ther* 6(1): 127-33.
- Malone M, Lau NS, White J, Novak A, Xuan W, Iliopoulos J et al (2014).** The effect of diabetes mellitus on costs and length of stay in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 48(4): 447-51.
- Mancera J, Paniagua F, Martos I, Baca A, Ruiz S, González P (2010).** Enfermedad arterial periférica oculta en población diabética seguida en atención primaria. *Clin Invest Arterioscl* 22(4): 154-61.
- Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, Zambon C, Basaglia N, Mascoli F et al. (2014).** Reliability of the vascular claudication reporting in diabetic patients with peripheral arterial disease: a study with Near-Infrared Spectroscopy. *Angiology* 66(4): 365-74.
- Manzano L, García JD, Gómez J, Mateos J, Valle FJ, Medina J et al. (2006).** Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol* 59(7): 662-70.
- Mata M, Artola S, Escalada J, Ezkurra P, Ferrer JC (2015).** Consenso sobre la detección y el manejo de la Prediabetes. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 6(1): 21-38.
- Matsui K, Yoshioka T, Murakami Y, Takahashi M, Shimada K, Ikeda U (2003).** Serum concentrations of vascular endothelial growth factor and monocyte-colony stimulating factor in peripheral arterial disease. *Circ J* 67(8): 660-2.
- Mavros Y, Kay S, Anderberg KA, Baker Mk, Wang Y, Zhao R et al. (2013).** Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with Type 2 Diabetes: Interim outcomes from the GREAT2DO Trial. *Diabetes Care* 36(8): 2372-9.

- Mezquita P, Reyes R, Moreno O, Muñoz M, Merino JF, Gorgojo JJ (2013).** Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinología y nutrición* 60(9): 517-8.
- Minamishima C, Kuwaki K, Shirota E, Matsuzaki M, Yamashita K, Kamatami M et al. (2005).** Thermal imaging properties of toes after walking stress test in diabetic patients. *Rinsho Byori* 53: 118-22.
- Ministerio de Sanidad y Consumo (2008).** Guía de Práctica Clínica sobre DM tipo II. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_429\\_Diabetes\\_2\\_Osteba\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_resum.pdf)
- Molino AM (2008).** Amputación no traumática de miembros inferiores en pacientes de la comunidad de Madrid 1997-2005: epidemiología y estimación de costes hospitalarios [tesis doctoral]. Madrid, Universidad Complutense.
- Montero JL, Gascón JA, Vargas MD, Quero C, Villalba P, Pérula LA (2015).** Prevalencia y factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria. *SEMERGEN – Medicina de Familia* 41(4): 183-90.
- Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D et al (2009).** Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg* 50(3): 572-80.
- Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM et al. (2011).** Lower extremity amputations – a review of global variability in incidence. *Diabet Med* 28: 1144-53.
- Moy JC, Vidal JJ, Couto D, Hernández-Lahoz I, García R (2014).** Planificación preoperatoria con ecodoppler en la revascularización de miembros inferiores. *Angiología* 66(5): 241-5.
- Muir R (2009).** Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *J Vasc Nurs* 27(2): 26-30.
- Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW (2002).** Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 143: 961-5.
- Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, Kitano S, Iwamoto Y (2008).** Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 21-6.
- National Diabetes Data Group (1979).** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28(12): 1039-57.

- Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K et al. (2014).** Clinical research study: Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg* 60(3): 686-95.
- Nelson DL, Cox MM (2013).** Lehninger Principles of Biochemistry (6.<sup>a</sup> Ed.). EE.UU, Mcmillan.
- Ness J, Aronow WS, Ahn C (2000).** Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 48: 312-4.
- NICE (2012).** Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. [fecha de acceso diciembre 2014] NICE public health guidance 38 guidance. Disponible en:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/>
- NIH (2014).** Diagnosis of Diabetes and Prediabetes. NIH Publication 14(4642): 1-16.
- Nowygrod R, Egorova N, Greco G, Anderson P, Gelijns A, Moskowitz A et al. (2006).** Trends, complications, and mortality in peripheral vascular surgery. *J Vasc Surg* 43: 205-16.
- Oria E, Lafita J, Petrina E, Argüelles I (2002).** Composición corporal y obesidad. *An Sis San Navarra* 25(Supl. 1): 91-102.
- Panico A, Jafferani A, Shah F, Dieter RS (2015).** Advances in peripheral arterial disease endovascular revascularization. *Cardiol Clin* 33: 89-98.
- Park JE, Keller GA, Ferrara N (1993).** The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 4(12): 1317-26.
- Pasquel FJ, Umpierrez GE (2014).** Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care* 37(11): 3124-31.
- Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W et al. (2015).** Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 65(9): 931-41.
- Pedregal M (2005).** Estudio multicéntrico de evaluación de la asistencia prestada a pacientes diabéticos tipo 2 en Atención Primaria de Salud [tesis doctoral]. Sevilla, Universidad de Sevilla.
- Pita S (1995).** Epidemiología: Conceptos básicos. Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid, DuPont Pharma S.A.
- Poltorak Z, Cohen T, Sivan R, Kandelis Y, Spira G, Vlodaysky I et al. (1997).** VEGF145, a secreted vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix. *J Biol Chem* 272(11): 7151-8.

- Praloran V, Mirshahi S, Favard C, Moukadiri H, Plouet J (1991).** Mitogenic activity of vasculotropin for peripheral human lymphocytes. *C R Acad Sci III* 313(1): 21-6.
- Rajagopalan S, Mohler E, Lederman RJ, Saucedo J, Mendelsohn FO, Olin J et al. (2003).** Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor (VEGF) in peripheral arterial disease: Design of the RAVE trial. *Am Heart J* 145(6): 1114-8.
- Ranachowska C, Lass P, Korzon-Burakowska A, Dobosz M (2010).** Diagnostic imaging of the diabetic foot. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 13(1): 18-22.
- Rayo R (2008).** Aplicabilidad de la termometría digital por infrarrojos en la valoración vascular del pie [tesis doctoral]. Sevilla, Universidad de Sevilla.
- Rennel ES, Waine E, Guan H, Schüller Y, Leenders W, Woolard J et al. (2008).** The endogenous anti-angiogenic VEGF isoform, VEGF165b inhibits human tumour growth in mice. *Br J Cancer* 98(7): 1250-7.
- Rhee SY, Kim YS (2015).** Peripheral arterial disease in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 39: 283-90.
- Riambau V, Guerrero F, Montaña X, Gilabert R (2007).** Aneurisma de aorta abdominal y enfermedad vascular renal. *Rev Esp Cardiol* 60(6): 639-54.
- Rivera G, Lázaro JL (2004).** Diagnóstico de la polineuropatía periférica en la diabetes mellitus. En Aragón F.J. & Lázaro J.L. (Eds). *Atlas de manejo práctico del pie diabético*. Madrid, Ed. F.J. Aragón & J.L. Lázaro.
- Roback K (2010).** An overview of temperature monitoring devices for early detection of diabetic foot disorders. *Expert Rev Med Devices* 7(5): 711-8.
- Robertson M (2006).** Disfunción sexual en personas con diabetes. *Diabetes Voice* 51(2): 22-5.
- Robinson CJ, Stringer E (2001).** The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 114(Pt 5): 853-65.
- Roditi G, Kusumawidjaja D (2009).** Magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for peripheral arterial disease. *Imaging* 21(2): 85-108.
- Rosa G, González M, Pecoits Filho R, Marinovich S, Fernández S, Lugon J et al. (2014).** Renal replacement therapy in Latin American end-stage renal disease. *Clin Kidney J* 7: 431-6.
- Rosales AM, Guzmán A (2011).** Importancia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de sus receptores en el ciclo ovárico. *Revision. Rev Mex Cienc Pecu* 3(1): 89-111.
- Rowe VL, Lee W, Weaver FA, Etzioni D (2009).** Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996-2005. *J Vasc Surg* 49: 910-7.

- Ruch C, Skiniotis G, Steinmetz MO, Walz T, Ballmer-Hofer K (2007).** Structure of a VEGF–VEGF receptor complex determined by electron microscopy. *Nat Struct Mol Biol* 14(3): 249-50.
- Ruiz I, Valenza MC, Molina CM, Torres I, Cabrera I, González E (2015).** Prevalencia de alteraciones del sueño y diabetes gestacional en el último trimestre del embarazo. *Nutr Hosp* 32(3):1139-44.
- Rusell JW, Zilliox LA (2014).** Diabetic neuropathies. *Continuum* 20(5):1226-40.
- Sales AT, Fregonezi GA, Silva AG, Ribeiro CT, Dourado-Junior ME, Sousa AG (2015).** Identification of peripheral arterial disease in diabetic patients and its association with quality of life, physical activity and body composition. *J Vasc Bras* 14(1): 46-54.
- Sanada F, Taniyama Y, Kanbara Y, Otsu R, Ikeda-Iwabu Y, Carracedo M et al. (2015).** Gene therapy in peripheral artery disease. *Expert Opin Biol Ther* 15(3): 381-90.
- Sánchez G (2007).** Historia de la diabetes. *Gac Med Bol* 30(2): 74-8.
- Sarkar N, Rück A, Kallner G, Hassan SY, Bolmberg P, Islam KB et al. (2001).** Effects of intramyocardial injection of phVEGF-A165 as sole therapy in patients with Refractory coronary artery disease - 12-month follow-up: Angiogenic gene therapy. *J Intern Med* 250: 373-81.
- Scheufler C, Sebald W, Hu M (1999).** Crystal structure of human bone morphogenetic protein-2 at 2.7 Å resolution. *J Mol Biol* 287(1): 103-15.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF (1983).** Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219(4587): 983-5.
- Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, Brogan IJ, Ramsay HM, Hutchinson IV et al. (2002).** Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13(1): 260-4.
- Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML et al. (1995).** Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature* 376(6535): 62-6.
- Shimamura M, Nakagami H, Taniyama Y, Morishita R (2015).** Gene therapy for peripheral arterial disease. *Expert Opin Biol Ther* 14(8): 1175-84.
- Soriguier F, Goday A, Bosch A, Bordiú E, Calle A, Carmena R et al. (2012).** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 55: 88-93.
- Stargardt T, Gonder L, Krobot K, Alexander CM (2009).** Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 7: 91-9.

- Stehr A, Töpel I, Müller S, Unverdorben K, Kasprzak PM, Steinbauer M et al. (2010).** VEGF: A surrogate marker for peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39(3): 330-2.
- Stewart DJ, Kutryk MJ, Fitchett D, Freeman M, Camack N, Su YH et al. (2009).** VEGF gene therapy fails to improve perfusion of ischemic myocardium in patients with advanced coronary disease: Results of the NORTHERN trial. *Mol Ther* 17(6): 1109-15.
- Stuttfeld E, Ballmer-Hofer K (2009).** Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB Life* 61(9): 915-22.
- Sun PD, Davies DR (1995).** The cystine-knot growth-factor superfamily. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 24: 269-91.
- Taboada YM (2006).** Arteriopatía periférica y riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [tesis doctoral]. A Coruña, Universidad de A Coruña.
- Tafur LA (1987).** Estudios de prevalencia. *Colomb Med* 18(4): 183-6.
- Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K (2005).** The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res* 65(3): 550-63.
- Tarnoki AD, Tarnoki DL, Bogl LH, Medda E, Fagnati C, Nisticò L et al. (2013).** Association of body mass index with arterial stiffness and blood pressure components: a twin study. *Atherosclerosis* 229: 388-95.
- Tébar, F. J., y Escobar, F. (2014).** La Diabetes en la Práctica Clínica. Madrid, Panamericana.
- Thukkani AK, Kinlay S (2015).** Endovascular intervention for peripheral arterial disease. *Circ Res* 116(9): 1599-613.
- Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC et al. (1991).** The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 266(18): 11947-54.
- UNESCO (1997).** 29ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO. Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos. París, UNESCO
- Valdés S, Delgado E (2009).** Epidemiología de la prediabetes en España. *Av Diabetol* 25(2): 99-104.
- Varey HR, Rennel ES, Qui Y, Bevan HS, Perrin RM, Raffy S et al. (2008).** VEGF165b, an antiangiogenic VEGF-A isoform, binds and inhibits bevacizumab treatment in experimental colorectal carcinoma: balance of pro- and antiangiogenic VEGF-A isoforms has implications for therapy. *Br J Cancer* 98(8): 1366-79.
- Venkatraman R, Singhi SC (2006).** Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Indian J Pediatr* 73(1): 55-60.

- Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F (2014).** Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 5: 1-7.
- Viadé J, Royo J (2011).** Pie diabético. Guía para la práctica clínica. Madrid, Panamericana
- Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García F, Mostaza JM (2006).** Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Clin Esp* 206(5): 225-9.
- Vidal A, Figuerola D, Reynals E, Ruiz M, Ruiz ML (2014).** Diabetes mellitus. En: Farreras-Rozman. *Medicina Interna. Metabolismo y Nutrición. Endocrinología.* Barcelona, Elsevier: 73-105.
- Vincenti V, Cassano M, Rocchi M, Persico MG (1996).** Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation* 93(8): 1493-5.
- Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV (2008).** Diabetic Neuropathy in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 24(3): 407-35.
- Vitt UA, Hsu SY, Hsueh AJ (2001).** Evolution and classification of cystine knot-containing hormones and related extracellular molecules. *Mol Endocrinol* 15(5): 681-94.
- Vos MS, Bol BJ, Gravereaux EC, Hamming JF, Nguyen LL (2014).** Treatment planning for peripheral arterial disease on duplex ultrasonography and computed tomography angiography: Consistency, confidence and the value of additional imaging. *Surgery* 156(2): 492-502.
- Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Heldin CH, Siegbahn A, Shibuya M (1994).** Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 269(43): 26988-95.
- Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. (2011).** Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 58(13): 1386-92.
- Watson CJ, Webb NJ, Bottomley Mj, Brenchley PE (2000).** Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: Correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine* 12(8): 1232-5.
- Weissgerber TL, Turner ST, Bailey KR, Mosley TH, Kardia SL, Wiste HJ et al. (2013).** Hypertension in pregnancy is a risk factor for peripheral arterial disease decades after pregnancy. *Atherosclerosis* 229(1): 212-6.
- Wiebe JC, Wägner AM, Novoa FJ (2011).** Genética de la diabetes mellitus. *Nefrología* 2(supl): 111-9.
- Williams EM, Heusch AI, McCarthy PW (2008).** Thermal screening of facial skin arterial hot spots using non-contact infrared radiometry. *Physiol Med* 29: 341-8.

- Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V et al. (2014).** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 15(supl 20): 154-79.
- Woolard J, Wang WY, Bevan HS, Qui Y, Pritchard-Jones RO, Cui TG et al. (2004).** VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: Mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res* 64(21): 7822-35.
- World Health Organization (1999).** Diagnosis and classification of diabetes. En WHO Consultation [report]. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, WHO [fecha de acceso enero 2015]. Disponible en: [http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmc.htm](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm)
- World Health Organization (2006).** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. En WHO Consultation [report]. Geneva, WHO [fecha de acceso diciembre 2014]. Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/WHO\\_IDF\\_definition\\_diagnosis\\_of\\_diabetes.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf)
- Yadav BK, Hong Y, Shin BS (2014).** Correlations of VEGF genetic polymorphisms and lipid profile to aortic calcification. *Gene* 550: 33-9.
- Yan X, Chen B, Lin Y, Xiao Z, Hou X, Tan Q et al. (2010).** Acceleration of diabetic wound healing by collagen-binding vascular endothelial growth factor in diabetic rat model. *Diabetes Res Clin Pract* 90: 66-72.
- Yang Y, Andersen BT, Yang K, Zhang Y, Li X, Li X et al. (2010).** Association of vascular endothelial growth factor -634C/G polymorphism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic Han Chinese. *Exp Biol Med* 235: 1204-11.
- Zachary I, Gliki G (2001).** Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 49(3): 568-81.



**Anexos**





## Anexo 1. Consentimiento informado



Departamento de Enfermería  
Centro Universitario de Plasencia  
Avda. Virgen del Puerto 2  
10600 Plasencia

### Hoja de Información al paciente

La Universidad de Extremadura, a través del proyecto de investigación: “**Estudio de los factores implicados en la aparición de la enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF**”, cuyo investigador principal es el profesor de la UEx Francisco Manuel García Blázquez, dirigido por los doctores Sonia Hidalgo Ruiz, José M<sup>a</sup> Morán García y M<sup>a</sup> Carmen Ledesma Alcázar, le proponen la participación en este estudio de manera libre y desinteresada autorizándonos para el procesamiento de su ficha clínica\*.

Los **objetivos** principales que perseguimos con este estudio son:

- Establecer la prevalencia de la EVP en personas mayores de 60 años en Extremadura y su relación con la DMT2.
- Valorar la influencia de la composición corporal y la termometría de la población con la presencia o no de EVP. Utilidad en el diagnóstico de las mismas.
- Determinar si la presencia de polimorfismos del VEGF aumenta el riesgo en las personas con DM de padecer EVP.
- Proponer medidas preventivas en caso de relación significativa de existencia de polimorfismos del VEGF y EVP.

Para lograrlos le realizaremos una única exploración clínica en la que emplearemos las siguientes **técnicas**:

- Ficha clínica: recogerá los datos personales y clínicos que obtengamos.
- Impedancia: utilizaremos una báscula/impedancímetro que nos realizará un análisis de la composición corporal. Es importante que nos comunique si lleva **marcapasos** puesto que la prueba es **incompatible**.
- Exploración neurológica: utilización de monofilamento de Semmes-Weinstein y neurotensiómetro.
- Pruebas vasculares: medición del índice tobillo brazo e inspección de las extremidades inferiores.
- Determinación de la glucemia capilar: extracción con lanceta de una pequeña muestra de sangre en tiras reactivas (única prueba mínimamente dolorosa)
- Pruebas genéticas: obtención de muestras de ADN de rascado bucal y/o sangre de la extracción para la glucemia capilar y posterior procesamiento en laboratorio.

Todo el material obtenido se manejará con rigor y meticulosidad y extrema confidencialidad.

\* En cumplimiento de lo dispuesto en la LO 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que los datos personales facilitados por Vd. serán tratados de forma totalmente confidencial e incorporados a un fichero de responsabilidad del Grupo de Investigación Diabetes, Pie Diabético y Heridas Crónicas del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura, para fines de investigación. La cumplimentación del presente documento implica la autorización para usar los datos personales facilitados con la finalidad citada. No obstante, podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, en su caso, dirigiéndose a nuestra unidad a través de cualquiera de los medios indicados.



Departamento de Enfermería  
Centro Universitario de Plasencia  
Avda. Virgen del Puerto 2  
10600 Plasencia

### Consentimiento Informado

Yo, Dº/Dª. ,  
mayor de edad, con DNI nº  hago constar que:

- He leído la hoja de información anexa.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la exploración a la que me voy a someter.
- He hablado con una de las personas responsables del estudio.
- No poseo marcapasos hecho que sólo impediría la realización de la impedancia.

Por otra parte comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando estime oportuno y sin tener que dar explicaciones.

Así mismo, cedo\* al Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura (exclusivamente para fines de investigación) el uso de los datos obtenidos, prestando libremente mi conformidad para participar en el proyecto de investigación titulado: **“Estudio de los factores implicados en la aparición de la enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF”**

En Plasencia a  de  de 201

\* En cumplimiento de lo dispuesto en la LO 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que los datos personales facilitados por Vd. serán tratados de forma totalmente confidencial e incorporados a un fichero de responsabilidad del Grupo de Investigación Diabetes, Pie Diabético y Heridas Crónicas del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura, para fines de investigación. La cumplimentación del presente documento implica la autorización para usar los datos personales facilitados con la finalidad citada. No obstante, podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, en su caso, dirigiéndose a nuestra unidad a través de cualquiera de los medios indicados.

## Anexo 2. Informe positivo bioética



**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,  
TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN**

Campus Universitario  
Avda de Elvas s/nº  
06071 BADAJOZ

Tel.: 924 28 93 05  
Fax: 924 27 29 83

NºRegistro: 25//2015

**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> ANGELES TORMO GARCIA, SECRETARIA DE LA COMISION DE  
BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA.**

**INFORMA:** Que una vez analizada, por esta Comisión la solicitud de Proyecto de Tesis Doctoral titulado “Estudio de los factores implicados en la aparición de enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF “, cuyo Investigador Principal es es D/D<sup>a</sup>. Francisco Manuel García Blázquez, ha decidido por unanimidad valorar positivamente el precitado proyecto por considerar que se ajusta a las normas éticas esenciales cumpliendo con la normativa vigente al efecto.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente informe en Badajoz a 4 de Marzo de 2015.



VºBº

Fdo.: Fernando Henao Dávila  
Presidente por Delegación de Comisión  
de Bioética y Bioseguridad



### Exploración

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>Glucemia Capilar</b> |  |
|-------------------------|--|

|                              |    |                                    |  |  |  |                          |  |
|------------------------------|----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|
| <b>Índice Cintura-Cadera</b> |    | <b>Resultados ICC</b>              |  | <b>Índice Masa Corporal Kg/m<sup>2</sup></b> |  | <b>Resultados IMC</b>    |  |
| Cintura                      | cm | Riesgo Alto >1H/ 0,85M             |  | Peso   |  | Infrapeso (<18,50)       |  |
| Cadera                       | cm | Riesgo Moderado 0,90-1H/0,75-0,85M |  | Talla  |  | Normopeso (18,50– 24,99) |  |
| ICC                          |    | Riesgo Bajo <0,90H/0,75M           |  | IMC  |  | Sobrepeso (25– 29,99)    |  |
|                              |    | <b>Perímetro Cintura</b>           |  |  |  | Obesidad I (30-34,99)    |  |
|                              |    | Riesgo Bajo <94H/80M               |  |  |  | Obesidad II (35-39,99)   |  |
|                              |    | Riesgo Moderado ≥94H/80M           |  |  |  | Obesidad III (≥40)       |  |
|                              |    | Riesgo Alto ≥102H/88M              |  |  |  |                          |  |

### Exploración Vascular

|                       |   |   |   |   |   |   |   |   |                    |  |   |   |   |   |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|--|---|---|---|---|
| <b>Aspecto</b>        | P | D | P | I | <b>Coloración</b>                       | P | D | P | I                  | <b>Índice T/B</b>  | P | D | P | I |
| Ausencia Vello        |   |   |   |   | Pierna                                  |   |   |   |                    | Tobillo  |   |   |   |   |
| Piel fina, frágil     |   |   |   |   | Retropié                                |   |   |   |                    | Brazo  |   |   |   |   |
| Onicogriposis         |   |   |   |   | Antepié                                 |   |   |   |                    | <b>Índice Numérico</b>   |   |   |   |   |
| Edema                 |   |   |   |   | Dedos                                   |   |   |   |                    | 1- 1,3: Normal >1,3: Calcificación<br><1-0,8: Ligera alteración, <0,8-0,5: alteración significativa<br>< 0,5: Isquemia crítica |   |   |   |   |
| Rubor de Pendencia    |   |   |   |   | N = normal / P = pálida / C = cianótica |   |   |   | <b>Temperatura</b> | P  | D | P | I |   |
| S: Sí N: No           |   |   |   |   | Pierna                                  |   |   |   |                    |  |   |   |   |   |
| <b>Tiempo Llenado</b> | D | I |   |   | Retropié                                |   |   |   |                    | <b>Pulsos</b>  | P | D | P | I |
| < 2 seg               |   |   |   |   | Antepié                                 |   |   |   |                    | Pedio  |   |   |   |   |
| > 2 seg               |   |   |   |   | Dedos                                   |   |   |   |                    | Tibial posterior   |   |   |   |   |
|                       |   |   |   |   |   |   |   |   |                    | N: Normal D: Débil A: Ausente  |   |   |   |   |

### Exploración Neurológica

|                               |    |   |   |    |   |   |                         |                      |        |          |   |
|-------------------------------|----|---|---|----|---|---|-------------------------|----------------------|--------|----------|---|
| <b>NDS</b>                    | PD |   |   | PI |   |   |                         | <b>Monofilamento</b> | Normal | Alterado |   |
| Reflejo Aquileo               | N  | R | A | N  | R | A |                         | Pie Derecho          |        |          |   |
|                               | 0  | 1 | 2 | 0  | 1 | 2 |                         | Pie Izquierdo        |        |          |   |
| Dolor pinchazo                | N  | A | N | A  |   |   |                         |                      |        |          |   |
|                               | 0  | 1 | 0 | 1  |   |   |                         |                      |        |          |   |
| Vibración                     | N  | A | N | A  |   |   |                         |                      |        |          |   |
|                               | 0  | 1 | 0 | 1  |   |   |                         |                      |        |          |   |
| Temperatura                   | N  | A | N | A  |   |   |                         |                      |        |          |   |
|                               | 0  | 1 | 0 | 1  |   |   |                         |                      |        |          |   |
| Total por pie                 |    |   |   |    |   |   | <b>Neurotensiómetro</b> | P                    | D      | P        | I |
| <b>Total Puntos (máx. 10)</b> |    |   |   |    |   |   | 1º Dedo Eponiquio       |                      |        |          |   |

N: normal/ A: Alterado/ R: Refuerzo

#### Observaciones

---



---



---

## Anexo 4. Informe pacientes



**Dra. Sonia Hidalgo Ruiz**  
Departamento de Enfermería  
Centro Universitario de Plasencia  
Adva. Virgen del Puerto 2  
10600 Plasencia  
Tlf.-927-25-70-00 Extensión: 52177  
Fax.- 927-427004  
E-mail: kirosony@unex.es

**Dº Manuel Xxx Xxx**  
**Hogar de Mayores de Navalmoral**

Plasencia, 11 de Julio de 2013

**Dº Manuel Xxx Xxx**, de 70 años de edad y con antecedentes de Diabetes Mellitus, ha participado voluntariamente en el estudio denominado: "Estudio de los factores implicados en la aparición de la enfermedad vascular periférica en Extremadura: asociación con el gen VEGF" llevado a cabo por profesores del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura en el Centro Universitario de Plasencia.

Entre las pruebas realizadas se encuentran la valoración vascular mediante la medición del Índice Tobilo/Brazo, pruebas neurológicas de la sensibilidad realizadas con monofilamento de Semmes-Weinstein y neurotensiómetro, y técnicas de valoración de la composición corporal mediante Impedancimetría y antropometría.

El resultado que se desprende de la exploración vascular realizada indica que el paciente presenta los parámetros vasculares estudiados dentro de la normalidad para su grupo de edad. Sin embargo, las pruebas de sensibilidad denotan una disminución de esta, principalmente, en el pie izquierdo.

La glucemia capilar sin ayuno fue de 153.

Agradeciendo su colaboración, le saluda atentamente;

Dra. Sonia Hidalgo Ruiz  
Centro Universitario de Plasencia

