

# Aplicación de irrigación y de terapia de presión negativa en la cicatrización de heridas (INPWT) para tratar la gangrena en el pie diabético: un informe de caso

## RESUMEN

Este estudio de caso resume el tratamiento de un paciente con gangrena en el pie diabético. Al someterse a irrigación y terapia de presión negativa en la cicatrización de heridas (INPWT, por sus siglas en inglés) con vendaje húmedo, se evitó la amputación del pie. El proceso del tratamiento incluyó: la evaluación integral de la condición sistémica y local; la elección adecuada del desbridamiento, tales como desbridamiento quirúrgico agudo; prevención de la diseminación de la infección; aplicación de INPWT para reducir la absorción de la endotoxina y tratamientos activos de la enfermedad primaria, tales como el control de la glucemia y de la tensión arterial, y el mejoramiento de la microcirculación y la nutrición. Después de dos meses de INPWT intensa, mejoró el lecho de la herida del paciente. Después de la aplicación de un vendaje húmedo, la herida se cerró y se cicatrizó con éxito a los tres meses.

**Palabras clave** Gangrena en el pie diabético, irrigación, terapia de presión negativa en la cicatrización de heridas, vendaje húmedo

**Para referencia** Chen A y cols. Aplicación de irrigación y de terapia de presión negativa en la cicatrización de heridas (INPWT) para tratar la gangrena en el pie diabético: un informe de caso. WCET® Journal 2019; 39(3):20-25

**DOI** <https://doi.org/10.33235/wcet.39.3.20-25>

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia global de la diabetes sacarina es de 8,5 % y aproximadamente el 90 % de los casos son diabetes tipo 2<sup>1,2</sup>. En las últimas décadas, la prevalencia de la diabetes aumentó drásticamente a nivel mundial, los índices se cuadruplicaron desde 1980<sup>2</sup>. Esto puede ser atribuido a una población que envejece

rápidamente, al crecimiento de la población en general y al aumento de la incidencia de la obesidad. Se estima que habrá casi 550 millones de personas con diabetes a nivel mundial para 2030, lo que convierte a la diabetes en un problema de salud pública clave y en una preocupación global. China tiene actualmente la mayor cantidad de personas con diabetes en el mundo. Según las últimas encuestas epidemiológicas realizadas por el Comité Nacional de Salud en 2018, un 11,6 % de la población china tiene diabetes, lo que corresponde a un total de 114 millones de personas. Además, China tiene un bajo índice de tratamiento (32,2 %) y de control (49,2 %) que da como resultado muchas incidencias de complicaciones, entre las que se incluyen el riesgo de enfermedad cardíaca, de accidente cerebrovascular, de ceguera, de insuficiencia renal y de amputación. Estas complicaciones tienen consecuencias graves para la calidad de vida de los pacientes.

Una de las comorbilidades de mayor prevalencia de la diabetes es úlceras en el pie. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la enfermedad del pie diabético como una infección del pie, úlcera o daño del tejido profundo relacionado con la anomalía nerviosa local y con los cambios en la patología vascular periférica distal de las extremidades inferiores<sup>3</sup>. La incidencia de las úlceras en el pie de las personas con diabetes es de un 6,3 % y una incidencia de por vida de entre un 19 y 34 % en la población<sup>4,5</sup>. La preocupación principal con respecto a las úlceras en el pie de las personas con diabetes es el largo período que tarda en cicatrizar la herida. La probabilidad de cicatrización de las heridas disminuye en las personas con diabetes debido a una serie de factores, que incluyen la disfunción circulatoria, la

### Ai-hua Chen

ET, RN, BScN

Director de los Programas de Educación de Enfermería Enterostomal de Wenzhou, Segundo Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Wenzhou, Wenzhou, Provincia de Zhejiang, R.P. de China

### Huiling Liu

ET, RN

Hospital Naval Liberation Army Naval de la República de China, Qingdao, Provincia de Shandong, R.P. de China

### Chunmei Zhang

RN, PhD

Director de Enfermería del Segundo Hospital Afiliado y del Hospital de Niños Yuying de la Universidad Médica de Wenzhou, Wenzhou, Provincia de Zhejiang, R.P. de China

### Ping Zou\*

RN, PhD

Profesor Adjunto, Facultad de Enfermería, Universidad Nipissing, Toronto, ON, Canadá

Correo electrónico [pingz@nipissingu.ca](mailto:pingz@nipissingu.ca)

\* Autor de la evaluación

hiperglucemia, la neuropatía, la hipoxia y el síntoma de deficiencia de neuropéptidos, así como también a comorbilidades, tales como la enfermedad renal al final del estadio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la enfermedad arterial periférica<sup>4,6</sup>. Muchos de estos factores contribuyeron al desarrollo inicial de las úlceras del pie diabético. Los factores adicionales que fomentan el desarrollo de la úlcera incluyen un alto índice de masa corporal, la deformidad del pie, el género masculino, la exposición prolongada a la diabetes, la edad avanzada y los hábitos deficientes de autocuidado del pie<sup>7</sup>.

Para las personas con úlcera del pie diabético, el índice de infección supera el 50 %<sup>8</sup>. La infección es un proceso que comprende la invasión de microorganismos, la respuesta inflamatoria del cuerpo a la invasión y la degradación y destrucción del tejido<sup>9</sup>. Los factores que contribuyen a una infección en una persona con úlcera del pie diabético incluye heridas que duran más de 30 días, heridas profundas, heridas que fueron causadas de manera traumática, y heridas que son comórbidas con la enfermedad arterial periférica<sup>8,9</sup>.

Además, si las úlceras del pie diabético se infectan, pueden avanzar hasta llegar a una gangrena.<sup>10</sup> La gangrena del pie es la etapa final de la enfermedad del pie diabético que, a menudo es comórbida con las lesiones nerviosas y vasculares de otros órganos<sup>2</sup>. Las infecciones pueden incluir osteomielitis, celulitis, abscesos, fascitis o artritis séptica<sup>11</sup>. Estas infecciones pueden estar provocadas tanto por hongos como por bacterias, tales como *Staphylococcus*, proteobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* y bacterias coliformes<sup>10</sup>.

Debido a la infección y a los tiempos lentos de cicatrización, las úlceras del pie diabético pueden derivar eventualmente en la necesidad de amputación; las personas con úlceras del pie diabético tienen entre 10 y 20 veces más de probabilidad de necesitar una amputación en comparación con sus contrapartes no diabéticas<sup>2,7</sup>. La amputación puede llevar a complicaciones adicionales: el índice de supervivencia de 5 años posteriores a la amputación es de un 30 % para las personas con diabetes<sup>4</sup>. Un estudio encontró que los índices de amputación estaban entre un 46 y 78 % para las infecciones moderadas a graves, respectivamente<sup>8</sup>.

La infección se maneja generalmente con un tratamiento antibiótico, una intervención quirúrgica y un desbridamiento quirúrgico<sup>8,11</sup>. Otros tratamientos complementarios usados con estos métodos incluyen la terapia de presión negativa en la cicatrización de heridas (TPN) y la oxigenoterapia hiperbárica. Por consiguiente, el tratamiento integral y el tratamiento local de la gangrena en el pie es importante para reducir el índice de amputación en los pacientes con la enfermedad del pie diabético para mantener la función del pie y la movilidad, y para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la enfermedad del pie diabético<sup>12</sup>.

La TPN es una forma de tratar las heridas en la que se expone la presión negativa a toda el área de la superficie y se mantiene con un vendaje que se sella y se conecta mediante un tubo a un vacío externo. Actúa para juntar los bordes de la herida para la cicatrización; esto fomenta la formación de tejido de granulación, reduce los edemas y, por consiguiente, aumenta la microcirculación y quita los pequeños residuos y exudados

mediante succión<sup>13</sup>. Esta terapia se puede combinar con otros métodos, tales como instilación, que envía una cantidad controlada de solución de limpieza, tales como antisépticos o antibióticos, a fin de tratar las infecciones del pie diabético<sup>13,14</sup>.

En mayo de 2016, se internó en nuestro hospital un paciente con caso de gangrena en un pie diabético de clasificación IV en el sistema Wagner. Este documento analizará la historia clínica del paciente, la evaluación y el tratamiento del paciente. Después de 3 meses de tratamiento, la herida del paciente cicatrizó con éxito y se evitó la amputación del pie.

## INFORME DE CASO

### Historia clínica y evaluación

El paciente era un hombre de 88 años que fue internado en el hospital el 22 de mayo de 2016. Había tenido polidipsia y poliuria durante más de tres años. En la exploración física, el paciente tenía 37,8 °C de temperatura, pulso de 84 pulsaciones por minuto y tensión arterial de 160/90 mmHg. El paciente parecía estar atento y orientado. El paciente tenía una glucemia en ayunas de 11 mmol/L, una hemoglobina de 110 g/L, un nivel de albúmina de 38,1 g/L y un recuento de leucocitos de 11x10<sup>9</sup>/L.

El lado derecho del pulso arterial del dorsalis pedis era débil y la parte de adelante del pie derecho tenía un color púrpura negro. El paciente no tenía los dedos gordo y mayor del pie derecho, y los otros dedos tenían un color púrpura negro con necrosis. El tejido solo se conectaba parcialmente con la piel plantar. Un tejido amarillento cubría el 100 % del lecho de la herida, con grandes cantidades de exudados grises, purulentos y malolientes en el lugar de la herida, lo que indicaba una infección grave. El borde de la herida era irregular con edema, piel con alta temperatura y tenía un aspecto púrpura negro. La temperatura de la piel del paciente en su extremidad inferior derecha era superior a la de la extremidad inferior izquierda. La herida estaba clasificada como de Grado 4 según el sistema de Wagner. En una escala de clasificación numérica, el dolor estaba valorado por el paciente como ocho de diez en la escala, en la cual 0 era sin dolor y 10 era el peor dolor.

El diagnóstico del paciente al momento de la internación era el siguiente: diabetes sacárida tipo II y gangrena en el pie e infección; cardiopatía isquémica con angina inestable e infarto de miocardio crónico sin elevación del segmento ST, ocurrido hacía dos años; arritmia, y tercer estadio de fibrilación auricular paroxística; hipertensión de nivel 3 (alto riesgo); secuela de infarto cerebral; y formación de placa en las arterias en ambas extremidades inferiores. El médico recomendó la amputación del pie, pero el paciente se negó.

En junio de 2016, el paciente fue derivado al personal de enfermería para el tratamiento enterostomal (TE) para el cuidado de la herida y el tratamiento del pie. El paciente tenía estenosis en la arteria femoral derecha (90 %) y estenosis en la arteria poplítea y en la arteria tibial posterior (61 %, 80 %). Se colocó una endoprótesis arterial en la extremidad inferior derecha, que permaneció en el lugar durante 5 meses y que dio como resultado un flujo sanguíneo arterial posoperatorio positivo. Después de una evaluación exhaustiva, el personal de enfermería de TE no encontró ninguna contraindicación para aplicarle la NTPW al paciente. Este es el primer caso de uso de irrigación y de la TPN (INPWT) en este hospital grande

Figura 1. Etapa inicial del tratamiento de las heridas (28 de junio de 2016).



para tratar úlcera del pie diabético. Los factores que afectaban la cicatrización de la herida en el paciente eran la edad avanzada y las diferentes comorbilidades, tales como diabetes, enfermedad cardiovascular, nutrición deficiente, enfermedad crónica de largo plazo, así como también salud mental deficiente.

#### Tratamiento sistémico

Según la descripción que figura arriba, el proceso de tratamiento incluía evitar la diseminación de la infección, así como también los tratamientos activos de la enfermedad primaria, tales como el control de la glucemia y de la tensión arterial, y mejorar la microcirculación y la nutrición.

El objetivo para la tasa de cicatrización de heridas es de 0,2 cm por semana, pero cuando el recuento bacteriano de la herida es de 106/mm<sup>2</sup> o superior, se espera que la velocidad de cicatrización disminuya a 0,055 cm/semana. Se supone que cuanto más grave es la infección bacteriana, más lenta es la cicatrización de la herida<sup>3</sup>. Por consiguiente, cuando se realiza el tratamiento local de las heridas es esencial tener implementadas prácticas de control de infecciones sistémicas. Se le recetó al paciente una infusión endovenosa con [piperacilina] sódica a un índice de 2,5 g una vez cada 8 horas. Los cultivos de la herida mostraron un crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, lo que sugería la necesidad de darle ofloxacina; por consiguiente, se le administró una inyección de cloruro de sodio [y] levofloxacina de 0,4 g por infusión endovenosa una vez por día durante 1 semana. La temperatura del paciente era normal y su condición era estable.

Para controlar la glucemia, se le administraron comprimidos de "sieglidine" fosfato por vía oral, a una dosis de 100 mg una vez por día. Al paciente también se le recetó carboxiacárido (baicana) 50 mg, por vía oral, tres veces por día, lo que ayudó a que su glucemia en ayunas fuera de 7 mmol/l y su glucemia posprandial de aproximadamente 10 mmol/l.

Para reducir la tensión arterial, al paciente se le suministraron "amberyl [metoprolol] (betatolak)" 47,5 mg, por vía oral, una vez por día, cápsulas de liberación lenta de isosorbato de mononitrato (isola) 50 mg, por vía oral una vez por día, y un comprimido por vía oral de "Iodipino" y valsartán (combinación de amlodipino 5 mg

Figura 2. Segunda etapa del tratamiento de las heridas (5 de julio de 2016).



y valsartán 80), una vez cada 12 horas, lo que mantuvo la tensión arterial a 130/80 mmHg.

Al paciente se le administraron 240 unidades de peptidasa pancreática (yi-open) tres veces por día para aumentar la circulación sanguínea y fomentar la cicatrización de la herida. El paciente tenía anemia, proteínas bajas y otras deficiencias nutricionales que dificultaban la cicatrización de la herida. Para contrarrestar esto, al paciente se le dio una dieta rica en proteínas y rica en vitaminas, distribuida en comidas pequeñas bajo la precondición de controlar la glucemia.

#### Proceso de tratamiento de las heridas

Para tratar la herida, se eliminó el tejido inactivo para evitar la diseminación de la infección. También se eliminaron los tejidos necróticos y los microorganismos para evitar la absorción de toxinas. Para impulsar el crecimiento de la granulación, se extirpó el tejido óseo muerto del paciente y se cerró la cavidad sinusal. Se eliminó una costra para reparar el borde de la herida e impulsar el deslizamiento del epitelio. Se cortaron los bordes de la herida para proteger los tejidos de granulación y epiteliales. Se utilizaron humectantes de la piel alrededor de la herida para fomentar la circulación sanguínea.

Al iniciar el tratamiento de la herida (28 de junio de 2016), se utilizó una solución de yodo para desinfectar la herida y una solución de cloruro de sodio para enjuagarla. Se tomaron cultivos tisulares de la herida para ayudar en la orientación del tratamiento antimicrobiano. Se utilizó el desbridamiento quirúrgico para eliminar las células senescentes y disminuir la carga bacteriana.

Figura 3. Tercera etapa del tratamiento de las heridas (8 de julio de 2016).



Figura 4. Novena etapa del tratamiento de las heridas (12 de agosto de 2016).



Figura 5. Decimosegunda etapa del tratamiento de las heridas (23 de agosto de 2016).



Después se aplicó la INPWT a la herida. El líquido de irrigación que se utilizó fue solución salina normal [y] de yoduro al 0,01 % (NaCl 500ml+5 % yoduro 10 ml) a una velocidad de 20 gotas por minuto. Se mantuvo la presión negativa entre 80–125 mmHg (Figura 1).

En la segunda etapa del tratamiento de la herida (5 de julio), el lecho de la herida estaba 50 % eritematoso y 50 % amarillento (Figura 2). La herida continuó siendo hedionda con edema alrededor de la misma, pigmentación oscura e impregnación en el borde. El tratamiento incluyó desbridamiento continuo y otros métodos, según lo mencionado anteriormente. También se siguió con la INPWT.

En la tercera etapa del tratamiento (8 de julio), después de extirpar el hueso muerto, se encontró que las cavidades sinusales tenían una profundidad de 3,5 cm y 2,5 cm en el primer y tercer dedo, respectivamente (Figura 3). El tamaño total de la herida era 3 x 7,5 cm. Para cicatrizar las heridas, se aplicó un desbridamiento conservador con lavado de cavidades sinusales y se colocó una esponja para asegurar que el líquido del lavado llegara hasta el fondo de la cavidad sinusal sin dejar una cavidad muerta. Se usó INPWT continuada en el tratamiento.

Después de aproximadamente 6 semanas de tratamiento, en la novena etapa del tratamiento de la herida (12 de agosto), la cavidad sinusal del dedo gordo se cerró (Figura 4). El lecho de la herida estaba completamente eritematoso. La herida fue controlada con desbridamiento conservador continuo utilizando la TPN; sin embargo, la irrigación fue suspendida.

Figura 6. Decimoquinta etapa del tratamiento de las heridas (27 de septiembre de 2016).



Figura 7. Comparación del tratamiento desde la presentación inicial hasta después de los tres meses de tratamiento.



Antes del tratamiento

Después de tres meses

Figura 8. Herida totalmente cicatrizada, tres años después de la presentación inicial (mayo de 2019).



En la 12ª etapa del tratamiento de la herida (23 de agosto), el lecho de la herida seguía estando completamente eritematoso (Figura 5). Los bordes de la herida se maceraron y la herida ya no tenía olor fétido. Se aplicó el desbridamiento conservador para extraer el tejido necrótico. Se detuvo la TPN y se cambió el tratamiento por vendajes húmedos. Se colocó una película hidrocoloide en la parte interna del vendaje para fomentar la epitelización, a la vez que se aplicó un apósito con espuma siliconada en la capa externa para fomentar la absorción del exudado.

En la 15ª etapa del tratamiento de la herida, a los 3 meses (27 de septiembre), el primer y el tercer dedo estaban totalmente cicatrizados gracias al tratamiento de la herida (Figura 6). La Figura 7 muestra una comparación de la presentación inicial y la herida después de los tres meses de tratamiento. La Figura 8 muestra la herida totalmente cicatrizada en mayo de 2019, aproximadamente tres años después de la presentación inicial.

### Prevención

El pie diabético es propenso a tener una recidiva después de la cicatrización o puede volver a ocurrir en el otro pie. Por consiguiente, la prevención es de importancia vital. Se deben controlar los niveles de glucemia y la tensión arterial del paciente, que debe abstenerse de fumar y que además debe realizar un régimen de ejercicio constante. Además, el paciente debe hacerse autocontroles del pie problemático a diario, cuidar los pies de manera adecuada, utilizar calzado cómodo para diabéticos, realizar una higiene regular de los pies y asistir al hospital para

los controles anuales. En caso de que surja cualquier problema, el paciente debe contactar al podiatra especializado en diabetes para que lo examine y le dé un tratamiento precoz.

## DISCUSIÓN

El presente estudio de caso informa que la INPWT se puede utilizar para tratar las úlceras del pie diabético cuando se combina con otros tratamientos para fomentar la cicatrización de la herida. El proceso total del tratamiento duró 3 meses y tuvo un coste de 27 500 RMB. El éxito del tratamiento de la herida evitó la amputación del pie, hecho que podría haber provocado un impacto negativo en la salud y en la calidad de vida del paciente. Además, se evitó la septicemia y la infección que amenazaba la vida del paciente. El paciente y su familia estuvieron muy satisfechos con la eficacia del tratamiento.

El manejo de una herida en un pie diabético presenta un desafío clínico, requiere de múltiples estrategias de cuidado que son interdependientes a fin de alcanzar el objetivo final de cicatrización de la herida. La bibliografía sugiere que el proceso de tratamiento de una úlcera del pie diabético es extenso y caro, y que tiene un bajo índice de curación<sup>12</sup>. Sin embargo, este estudio de caso agrega información al creciente conjunto de conocimientos sobre el uso de la INPWT y los tratamientos complementarios para cicatrizar las úlceras del pie diabético.

En el caso de nuestro paciente, la INPWT, el tratamiento de las comorbilidades del paciente y la buena nutrición desempeñaron un papel fundamental para el éxito de la cicatrización de su herida. La INPWT utilizó un tratamiento de baño en agua combinado con una aspiración cerrada. El principio principal de la INPWT es sumergir la herida infectada en una solución limpiadora para disolver residuos tales como el tejido necrótico licuado o las bacterias, los mediadores inflamatorios y las secreciones purulentas. Luego se pueden extraer los residuos del lecho de la herida mediante un dispositivo de succión. Cuando se utiliza abundante solución de irrigación, disminuyen de manera eficaz la concentración de residuos celulares dañinos y los subproductos metabólicos; por lo tanto, se eliminan con eficacia las sustancias dañinas de la superficie de la herida.

El drenaje completo de las secreciones de la herida también redujo la carga de la herida y fomentó la circulación sanguínea local, acelerando el crecimiento del tejido de granulación<sup>15</sup>. El drenaje es un proceso importante, dado que los subproductos bacterianos -tales como las endotoxinas y las metaloproteasas del metabolismo celular durante el proceso de colonización- pueden interferir en las diferentes etapas de cicatrización de la herida. Esta interferencia puede ocurrir debido a las demandas metabólicas crecientes, cambios microcirculatorios negativos, y pueden indicar una respuesta inflamatoria. La INPWT actúa para producir estrés mecánico en las células, elimina el líquido intersticial y estimula la proliferación de células nuevas. Mientras tanto, la solución irrigada mejora estos efectos o introduce propiedades antimicrobianas<sup>16</sup>.

La cicatrización con éxito de la herida de nuestro paciente coincide con otro hallazgo de investigación con respecto a la INPWT. Gabriel y cols.<sup>16</sup> encontraron que la instilación de una solución de irrigación combinada con la TPN mejoró la cicatrización de la herida a través de procesos autolíticos, la prevención del

establecimiento de glucocáliz, el desbridamiento mecánico y el aumento de la viscosidad del exudado de la herida, lo que permitió una eliminación más fácil a través del sistema de la INPWT. Además, Zelen y colegas<sup>14</sup> encontraron que la INPWT era efectiva para cerrar heridas grandes y pequeñas derivadas de la neuropatía del diabético al fomentar la epitelización y la granulación de la herida.

El caso de nuestro paciente era de gran complejidad, dado que él tenía muchas comorbilidades junto con una infección grave de la herida. Además, para manejar la herida local del paciente, por consiguiente, se puso énfasis en la realización de un tratamiento sistémico tal como el control de la glucemia, la reducción de la tensión arterial, el mejoramiento de la microcirculación y la garantía de un mejor estado nutricional. Estas estrategias están en consonancia con las *Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011*<sup>17</sup> que destacan la importancia de una buena nutrición y de mantener los niveles de glucemia a menos de 8 mmol/L.

Otro estudio destacó la importancia de una buena nutrición para evitar la amputación en las personas con úlceras del pie diabético. Sus hallazgos enfatizaron la manera en que el estado nutricional tiene un impacto importante sobre la conservación de la extremidad. El mecanismo propuesto, a través del cual un estado de nutrición deficiente impacta en la cicatrización de la herida, es multifacético. Los nutrientes se pierden en el exudado de la herida y las comorbilidades pueden impactar la infiltración de nutrientes que son una preocupación importante debido a los requisitos metabólicos para los productos de cicatrización de la herida, tales como la formación de colágeno y la proliferación de fibroblastos<sup>18</sup>. Por lo tanto, si la nutrición no es adecuada, se puede ver demorada la cicatrización de la herida o las progresiones graves en la úlcera pueden desarrollar y llevar a la necesidad de una amputación. Mediante un tratamiento exhaustivo, la herida del paciente cicatrizó con éxito y se evitó la amputación del pie. Un sinnúmero de investigaciones han demostrado que la amputación reduce drásticamente la calidad de vida; por consiguiente, evitar la amputación era de vital importancia para el paciente<sup>19</sup>.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses. El paciente dio su consentimiento para usar las fotografías en este artículo.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para este estudio.

## REFERENCIAS

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nature Rev Endocrinol* 2012;8(4):228.
2. World Health Organization. *Global report on diabetes*. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland: World Health Organization; 2016.
3. Xiao-bing F. *The treatment of diabetic foot and management of its related chronic refractory wounds*. People's Military Medical Publishing Press; 2013.
4. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376(24):2367-75.

5. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals Med* 2017;49(2):106–16.
6. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther* 2014;31(8):817–36.
7. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes* 2015;6(1):37.
8. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot Ankle* 2012;3(1):18409.
9. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metab Res Rev*;2016;32:45–74.
10. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer: a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metabo Synd: Clin Res Rev* 2015;9(3):192–9.
11. Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Koungias P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. *Diabetic Foot Ankle* 2013;4(1):21847.
12. Qiu X, Zhao W, Du X. Clinical analysis of 56 cases of diabetic foot gangrene treatment *J North China Uni (natural science edition)* 2011;18(4):506–7.
13. Back DA, Scheuermann-Poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions: when, where and how to use: what does the evidence show? *Int Wound J* 2013;10(s1):32–42.
14. Zelen CM, Stover B, Nielson D, Cunningham M. A prospective study of negative pressure wound therapy with integrated irrigation for the treatment of diabetic foot ulcers. *Eplasty* 2011;11.
15. Chou TH. The application of “TIME” principle in the preparation of wound beds. *J Chin Nurs* 2013;48(9):855–7.
16. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J* 2008;5(3):399–413.
17. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, Board IWGotDFE. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/Metab Res Rev* 2012;28:225–31.
18. Gau B-R, Chen H-Y, Hung S-Y, Yang H-M, Yeh J-T, Huang C-H, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):138–42.
19. Laiterapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality-of-life in older adults with diabetes: The Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care* 2011;DC\_102424.