

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA

HOSPITAL GENERAL DOCENTE "ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN

TÍTULO : Comportamiento de la aplicación del Heberprot-P como tratamiento en las úlceras del pie diabético.

TESIS EN OPCIÓN AL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

AUTORA: Dra. Aymara González Pérez

MORÓN, 2021

REPÚBLICA DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CIEGO DE ÁVILA

HOSPITAL GENERAL DOCENTE "ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"

MORÓN

TÍTULO : Com portam iento de la aplicación del Heberprot-P como tratam iento en las úlceras del pie diabético.

TESIS EN OPCIÓN AL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN

ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

AUTORA: Dra. Aymara González Pérez.

Residente de Angiología y Cirugía Vascular.

TUTOR: Dr.Yoanky Gutiérrez Postigo.

Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

Especialista de I Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Asistente.

ASESORA: Dra. Liset Barfeda Jorge.

Profesora Titular.

Doctora en Ciencias Pedagógicas.

Licenciada en Educación, Especialidad Matemática.

A G R A D E C I M I E N T O S

A m i m a d r e y a m i p a d r e p o r d a r m e f u e r z a s c a d a d í a p a r a c u m p l i r m i s m e t a s .

A m i t u t o r d e f o r m a c i ó n : D r . Y o a n k y G u t i é r r e z P o s t i g o p o r g u i a r m e y e n s e ñ a r m e d u r a n t e e s t o s c u a t r o a ñ o s .

A l P r o f e s o r : D r . R e g i n o P é r e z H e r n á n d e z q u e c o n s u e x p e r i e n c i a n o s d i o l a o p o r t u n i d a d d e c r e c e r n o s e n l a v i d a p r o f e s i o n a l .

A l p r o f e s o r Y a n d y M u j i c a C a s t a ñ e d a y d e m á s c o m p a ñ e r o s d e t r a b a j o q u e s i n s u a y u d a n o f u e s e p o s i b l e l a r e a l i z a c i ó n d e e s t a i n v e s t i g a c i ó n .

U n e s p e c i a l a g r a d e c i m i e n t o a m i s p a c i e n t e s q u e h a n s i d o e l o b j e t i v o p o r e l c u a l r e a l i z a m o s e s t a i n v e s t i g a c i ó n , p o r s u s a l u d y b i e n e s t a r .

DEDICATORIA

A mis padres que han sido por quien me esfuerzo en superarme y lograr que se sientan orgullosos de mí y de mi trabajo.

A mis familiares y amigos que de una forma u otra me ayudaron en mi carrera.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo con el objetivo de mostrar el comportamiento de la aplicación del Heberprot-P como tratamiento del pie diabético en pacientes pertenecientes al Hospital General Docente "Roberto Rodríguez Fernández" de Morón, Ciego de Ávila, durante el periodo comprendido del 1 de noviembre de 2017 al 23 de diciembre de 2020. El universo de estudio se conformó con 114 pacientes portadores de algún tipo de lesión compatible con úlceras de pie diabético. El tipo de muestreo realizado fue probabilístico e intencional, utilizando una muestra de 72 pacientes a los que se les aplicó Heberprot-P. Al recibir tratamiento el mayor porcentaje granuló en un tiempo inferior a cuatro semanas, con predominio del grado 3 de Wagner. Los pacientes no presentaron complicaciones significativas, con un bajo índice de 3 amputaciones. Es destacable como en todo el grupo de edades existieron pacientes que no presentaron complicaciones. En la muestra prevalecieron las lesiones de tipo Wagner 3. Las edades comprendidas entre 51 y 65 años fueron las más afectadas. Según el estudio realizado se evidencia como el sexo femenino presenta mayor incidencia con respecto al sexo masculino.

Palabras claves: Pie diabético/diagnóstico, Heberprot-P, úlcera.

ÍNDICE

Contenido	Páginas
 Introducción 1	1
 Problema, Hipótesis y Objetivos 6	6
 Marco teórico 7	7
 Materiales y Métodos 49	49
 Análisis y discusión de los resultados 54	54
 Conclusiones 61	61
 Referencias bibliográficas 62	62

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
MARCO TEÓRICO	13
FACTORES ASOCIADOS A LAS ÚLCERAS	18
CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO	34
CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DEL PIE DIABÉTICO	35
TRATAMIENTO	40
MATERIALES Y MÉTODOS	60
UNIVERSO Y MUESTRA	60
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	60
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	60
CRITERIOS DE SALIDA	61
MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN	61
PRINCIPALES VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESPUESTA	62
MÉTODOS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y TÉCNICAS A UTILIZAR	64
ASPECTOS ÉTICOS	64
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	65
CONCLUSIONES	71
BIBLIOGRAFÍA	72

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un padecimiento multifactorial en el que se incluyen: neuropatía periférica motora y sensitiva, inmunodepresión, estrés oxidativo y modificaciones pos-tradicionales, caracterizada por deficiencia de insulina, hiperglucemia y otras alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, lo cual puede originar múltiples complicaciones a nivel micro y macrovascular. ⁽¹⁾

Es una enfermedad grave y crónica siendo una seria amenaza para la salud mundial y no tiene en consideración el estado socioeconómico ni fronteras entre países. Quienes viven con diabetes están en riesgo de desarrollar complicaciones graves y potencialmente mortales, que conllevan una creciente necesidad de atención médica, una reducida calidad de vida y un excesivo estrés para las familias. Si la diabetes y sus complicaciones no se tratan de manera adecuada, los ingresos hospitalarios pueden ser frecuentes y la muerte, prematura. ⁽²⁾

A nivel mundial, la diabetes es una de las diez principales causas de fallecimiento. En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas (ONU) han establecido objetivos globales para fomentar acciones que mejoren la atención médica y fortalezcan los sistemas de salud pues este ha alcanzado niveles alarmantes. Hoy en día, 351,7 millones de personas en edad activa (20- 64 años) tienen diabetes diagnosticada o sin diagnosticar. Se prevé que este número aumente de 417,3 millones para 2030 y a 486,1 millones para 2045. El mayor aumento tendrá lugar en las regiones donde las economías pasen de estado de ingresos bajos a medios. Los países con el número más alto de personas mayores de 65 años con diabetes son China, Estados Unidos e India. ⁽³⁾

Cuba no está exenta de este problema. El efecto que tiene el envejecimiento poblacional constituye en el país uno de los factores que más incide en nuestra situación de salud. Se le considera como una de las naciones más envejecidas de América Latina. En el país, 19 % de la población tenía 60 años y más en el

año 2012, y se ha estimado que esta cifra ascenderá a 23% en el año 2035. Este fenómeno de envejecimiento ha influido en el aumento de la incidencia y la prevalencia de DM que actualmente ocurre. Según los datos del año 2018 reportados en el Anuario Estadístico de Salud cubano existe una prevalencia de DM de 64,3 personas enfermas por cada 1000 habitantes, con un franco predominio de la DM 2 y discretamente superior para el sexo femenino sobre el masculino y las personas mayores de 60 años. Constituyó la octava causa de muerte con una tasa de mortalidad de 421,1 por 100 000 habitantes; sin embargo, la importancia del problema radica en que la DM constituye a su vez un factor de riesgo de mucho peso para aquellas enfermedades que sí ocupan los primeros lugares de mortalidad, dígase las enfermedades cardiovasculares, vasculares periféricas y cerebrovasculares.⁽⁴⁾

Según reportes de la Organización Panamericana de la Salud Cuba reporta las mejores cifras de control glucémico en Latinoamérica. Nuestro sistema de salud se basa fundamentalmente en la prevención, promoción de salud y diagnóstico precoz de la enfermedad y sus complicaciones. Ante la magnitud del problema se ha hecho un llamado a tomar medidas en lo que se ha denominado La epidemia silenciosa de obesidad y se enfatiza en la búsqueda activa de personas con factores de riesgo. El control de estos: la obesidad, el sedentarismo, la alimentación inadecuada rica en productos de alto valor calórico, entre otros, constituyen el mejor modo de frenar el incremento acelerado de la DM 2.⁽⁵⁾

Estadísticas de la Federación Internacional de Diabetes (FID) indican que una persona con diabetes tiene 25 veces más probabilidades de que se le ampute esta extremidad, que una persona que no tiene la enfermedad. Una de los mayores aspectos a considerar respecto a la diabetes en el mundo es el aumento de la morbilidad y mortalidad relacionada con las complicaciones de la enfermedad, además es importante tomar en cuenta que las personas afectadas de diabetes tienen un marcado incremento del riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares como la retinopatía, nefropatía o neuropatía así como también los problemas macrovasculares cerebrales como el ictus, la cardiopatía isquémica por afectación coronaria o la enfermedad vascular periférica asociada.⁽⁶⁾

La enfermedad de pie diabético es una de las complicaciones más graves de la Diabetes Mellitus. Provoca al paciente un gran sufrimiento y altos costes económicos, y además supone una carga considerable para la familia del

paciente, profesionales de la salud, servicios sanitarios y la sociedad en general. Las estrategias que pueden reducir la sobrecarga que acarrea el síndrome del pie diabético incluyen aspectos preventivos, educación del paciente y formación de los profesionales implicados, tratamiento multidisciplinar y una supervisión cercana.⁽⁷⁾

Constituye un serio problema de salud en Cuba y en el mundo. Las afecciones en los pies son la causa más común de ingreso hospitalario de personas diabéticas. El *Internacional Working Group on the Diabetic Foot* definió al pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie, asociado con neuropatía o enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores de los pacientes con diabetes. Se plantea que en 10-15 % de los pacientes diabéticos se desarrolla una úlcera del pie diabético en algún momento de su vida y aproximadamente ese mismo porcentaje termina con una amputación. Igualmente, después del egreso, 22 % requerirá de una reamputación durante los primeros 18 meses; 40 % a los 3 años; 56 % a los 5 años y 60 % a los 10 años. Tras una amputación mayor, menos de 50 % de los amputados sobrevivirá en los siguientes 5 años.⁽⁸⁾

Para un mejor manejo de las lesiones de pie diabético se utiliza mundialmente la Clasificación de Meggitt-Wagner, considerándose la descripción más detallada y extendida de los estadios de lesiones de pie diabético, se menciona en grados, describe la lesión, así como las características de estas, en cuanto a profundidad, grado de infección y grado de necrosis.⁽⁹⁾

El tratamiento multidisciplinario del paciente con pie diabético en la atención primaria de salud, permite hacer un análisis integral de la salud en todas sus esferas: biológica, psicológica y social. Es en este nivel de atención donde se puede realizar la prevención de esta enfermedad.⁽¹⁰⁾

La prevención primaria tiene como objetivo llevar a cabo acciones estratégicas para evitar la aparición de lesiones desde el mismo momento del diagnóstico de la DM; la secundaria está destinada a detectar, cuidar y tratar precozmente las alteraciones ya presentes cuando se inician los síntomas de neuropatía o

vasculopatía en las extremidades inferiores, y en la terciaria, las actuaciones van dirigidas al tratamiento de la lesión y al proceso de rehabilitación.⁽¹¹⁾

El factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (EGF) es una sustancia de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. Estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales vasculares, de modo que potencia sus propiedades cicatrizantes. Las investigaciones confirman que EGF acelera el desarrollo de tejido de granulación y el cierre de las heridas del pie diabético.⁽¹²⁾

Para ello, dentro del tratamiento de las úlceras por pie diabético se ha creado un medicamento que favorece la evolución rápida y hacia la mejoría de estas lesiones: El Heberprot-P®. Este fue desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) para el tratamiento del pie diabético, tras un largo proceso de investigación y ensayos clínicos, con vistas a validar sus resultados. El fármaco, registrado en Cuba en 2007, se ha utilizado en 23 países del mundo, en más de 300 000 pacientes y no se han reportado efectos secundarios graves.⁽¹³⁾

Es un medicamento novedoso y único, prescrito para los pacientes con úlcera del pie diabético, basado en el factor de crecimiento humano recombinante, mediante infiltración intralesional directamente en el sitio de la herida, está formado por una cadena de 53 polipéptidos y un peso molecular alrededor de 56 KD. Es un producto que acelera la cicatrización de las úlceras profundas, neuropáticas o neuroisquémicas, muy útil en estadios avanzados y con alto riesgo de amputación. Su comprobada seguridad preclínica y su ingrediente farmacéutico activo, conjuntamente con sus bondades terapéuticas para esta compleja enfermedad justifican su aplicación clínica. La primera implementación de un modelo de atención integral con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético, atendidos en el nivel primario de salud, se publicó en el 2010. En el 2015 comenzó su aplicación en el Policlínico Docente "30 de

Noviembre" de Santiago de Cuba, donde fueron tratados 29 pacientes, pero en el 2016 la cifra ascendió a 36, para un total de 65 afectados.⁽¹⁴⁾

PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dado que la prevalencia de la DM en Cuba y el mundo ha ido en ascenso, así como una de sus complicaciones más temidas el pie diabético y, se espera, además, que esta situación continúe; es importante que se realicen estudios mostrando que la aplicación del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (Heberprot-P) es muy útil. Así que para el caso específico del Hospital General Docente "Roberto Rodríguez" de Morón, Ciego de Ávila donde la incidencia de pacientes con pie diabético ha sido elevada, y el uso del Heberprot-P ha constituido una de los principales tratamientos utilizados dentro del protocolo de esta enfermedad, se considera de interés en este trabajo mostrar cómo su aplicación disminuye tanto el tiempo de granulación como sus complicaciones.

Problema: ¿Cómo contribuir a la disminución del tiempo de granulación y las complicaciones en pacientes con úlceras de pie diabético?

Hipótesis: Si se aplica el Heberprot-P; es posible disminuir el tiempo de granulación y las complicaciones en pacientes con úlceras de pie diabético.

Objetivos

Objetivo general: Determinar el comportamiento de la aplicación del Heberprot-P en el tratamiento de pacientes con úlceras del pie diabético.

Objetivos específicos:

1. Determinar el tiempo de granulación según el grado de Wagner.
2. Distribuir los pacientes teniendo en cuenta las complicaciones que presentaron.
3. Diagnosticar el grado de las lesiones según la clasificación de Wagner.

4. Distribuir los pacientes según: grupo de edades y sexo.

MARCO TEÓRICO

La diabetes es una enfermedad crónica grave que sobreviene cuando el páncreas no produce suficiente insulina (hormona que regula la glucemia) o cuando el organismo no puede usar eficazmente la insulina que produce. Las concentraciones de glucosa plasmática anormalmente altas (hiperglucemia), consecuencia común de la diabetes mal controlada, pueden, a la larga, lesionar gravemente el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios.⁽¹⁵⁾

Existe constancia en el papiro de Ebers, descubierto en el antiguo Egipto, donde se describen los síntomas que pueden corresponder a la diabetes. En el siglo I a. de C. fue Arateus de Capadocia quien le dio el nombre de “diabetes”, como fusión de la carne y miembros de la orina. El término significa “sifón”, en griego, es decir el paso de nutrientes sin ser utilizados por el organismo.⁽¹⁶⁾

Ya en el siglo II, aparecen nuevos pensamientos y teorías acerca de la enfermedad. El griego Claudio Galeno, pensaba que la diabetes era una enfermedad muy rara, utilizando términos alternativos como “diarrea urinosa” y “dypsacus”, este último término para asociar la extrema sed asociada a la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Paracelso (1493– 1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición que está en los riñones. Más adelante se comprobó que la sustancia resultante no era sal sino glucosa.⁽¹⁸⁾

Thomas Willis proponía degustar la orina como prueba diagnóstica y recomendaba como tratamiento dietas especiales hipocalóricas, incluyendo alimentos que provocan el vómito, pues pensaba en la participación del estómago en el origen de la diabetes.^(17,18)

Appolinaire Bouchardat (1806– 1886) recomendaba a sus pacientes diabéticos el ejercicio, les restringía el pan y a la leche, y les insistía en que debían comer lo menos posible. Arnoldo Cantani (1837– 1893) también destacó la importancia de la glucosuria permitiendo comer al paciente lo que quisiera siempre y cuando no apareciese glucosa en la orina. El alemán Naunyn (1839– 1925) dedicó al estudio de la DM la mayor parte de su vida, logrando importantes descubrimientos.^(17,18)

Antes del descubrimiento de la insulina en el siglo XX, se deducía por observación clínica, una Diabetes Magra rápidamente mortal propia de niños y jóvenes, y la Diabetes Grasa propia de adultos obesos. Pocos años después, Himsworth, propuso la primera clasificación de la Diabetes, que fue la Insulino-dependiente y la No Insulino-dependiente. La OMS en 1997 creó la actual clasificación, en donde se integró a la Diabetes I, Diabetes II, la Diabetes Gestacional, la Diabetes Mody y enfermedades que crean resistencia a la Insulina.⁽¹⁹⁾

La diabetes de tipo 1 (a la que antes se le llamaba diabetes insulino-dependiente, diabetes juvenil o diabetes de inicio en la infancia) se caracteriza por la producción deficiente de insulina en el organismo. Las personas con este tipo de diabetes necesitan inyecciones diarias de insulina para regular la glucemia. Sin acceso a la insulina no pueden sobrevivir. No se sabe que causa la diabetes de tipo 1 y actualmente no hay forma de prevenir la enfermedad. Los síntomas son la diuresis y la sed excesivas, el hambre incesante, el adelgazamiento, las alteraciones de la vista y el cansancio. La diabetes de tipo 2 (conocida anteriormente por diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) obedece a que el organismo no usa la insulina eficazmente. La gran mayoría de los diabéticos en el mundo padecen este tipo de diabetes. Los síntomas pueden ser parecidos a los de la diabetes de tipo 1 pero menos intensos, y a veces no los hay. Como resultado, es posible que la enfermedad no se diagnostique hasta varios años después de su inicio, cuando ya han aparecido algunas complicaciones. Por años la diabetes de tipo 2 se observó únicamente en los adultos; ahora empieza a verse en los niños

también. Las alteraciones de la tolerancia a la glucosa (ATG) y de la glucemia en ayunas (AGA) son trastornos intermedios en la transición de una glucemia normal a la diabetes (sobre todo la de tipo 2), aunque dicha transición no es inevitable. Las personas que padecen ATG o AGA tienen un mayor riesgo de sufrir infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Además, se describen otros tipos de diabetes como la Diabetes Gestacional, por defectos genéticos de la función de células beta o de la acción insulínica, por enfermedades del páncreas exocrino, inducidas por medicamentos o sustancias químicas y por infecciones.⁽²⁰⁾

Cuando la diabetes no se atiende como es debido, sobrevienen complicaciones que son perjudiciales para la salud y ponen en peligro la vida. Las complicaciones agudas dan origen a buena parte de la mortalidad, los gastos elevados y la mala calidad de vida. Una glucemia por encima de la normal puede tener consecuencias mortales al provocar trastornos tales como la cetoacidosis diabética (CAD) en casos de diabetes de tipo 1 y 2, o el coma hiperosmolar en casos de diabetes de tipo 2. La glucemia demasiado baja (hipoglucemia) puede sobrevenir con cualquier tipo de diabetes y provocar convulsiones y pérdida del conocimiento; se puede presentar cuando la persona se salta una de las comidas o hace más ejercicio del habitual o cuando la dosis del antidiabético es demasiado alta. Con el tiempo la diabetes puede causar daño al corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios, así como aumentar el riesgo de cardiopatía y accidentes cerebrovasculares. Este daño puede hacer que el flujo sanguíneo disminuya, lo cual, sumado a la lesión de los nervios (neuropatía) de los pies, aumenta el riesgo de que se produzcan úlceras e infecciones en ellos y de que tarde o temprano haya que amputar el miembro, dando lugar a una enfermedad conocida como Pie Diabético.⁽²¹⁾

El llamado Pie Diabético es considerado como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, produce lesión o ulceración del pie. Por tanto, bajo esta denominación han quedado reunidos distintos tipos de fenómenos patológicos que, aunque

obedeciendo a variados mecanismos etiopatogénicos, tienen en común la localización del pie de estos pacientes. Sus factores determinantes son la macroangiopatía, la microangiopatía, la neuropatía y la infección.⁽²²⁾

La primera referencia escrita acerca del pie diabético fue realizada por Avicena (980-1037 d.C.), médico árabe que incluyó algunas otras complicaciones como la de la gangrena. Oakley y cols., en 1956, presentaron atención a la enfermedad arterial, la neuropatía y la infección axial como su interrelación con factores causales en el surgimiento de las lesiones de miembro pélvico en el diabético. Martorell (1967) plantea que la enfermedad arterial periférica se produce por lesiones de arteriolas y arterias de pequeño calibre.

Rosendal (1972) plantea que la neuropatía diabética y destrucción del antepié causa 20% de las gangrenas diabéticas, mientras que el 80% se deben a insuficiencia arterial. Zacca demostró que el 46.2% de los pacientes diabéticos padecían de arteriopatía periférica y reportó una tasa de pie diabético de 17.7 por cada 100,000 habitantes.⁽²³⁾

La enfermedad vascular se presenta en el paciente diabético bajo dos formas distintas: la macroangiopatía, que afecta a las arterias de grande y mediano tamaño, y la microangiopatía, circunscrita a los capilares y arteriolas. La macroangiopatía ocurre más comúnmente en pacientes con diabetes iniciada en la edad madura y raramente produce enfermedad clínica en el niño o adolescente. La macroangiopatía en el paciente diabético es morfológicamente indistinguible de la arteriosclerosis que pueda producirse en el no diabético. Típicamente produce lesiones en las arterias coronarias, cerebrales y en las de los miembros inferiores (enfermedad arterial periférica -EAP-).⁽²⁴⁾

La microangiopatía diabética es un proceso que se da casi exclusivamente en diabéticos y más frecuentemente afecta a los insulino dependientes y los diabéticos juveniles. El proceso asienta en la pared de los capilares, arteriolas precapilares y vénulas postcapilares. Microscópicamente, se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal de los vasos afectados pero que nunca llega a ocluir la luz del vaso. A nivel clínico, la microangiopatía produce

enfermedad progresiva en tres sistemas u órganos: riñón, ojo y sistema nervioso; aunque también puede afectar la piel y la microcirculación del corazón.⁽²⁵⁾

La microangiopatía diabética, clásicamente representada por la retinopatía, la nefropatía y la necrobiosis lipídica, es una verdadera enfermedad de sistema, generalizada, remarcadamente precoz; de ahí que Buerger la denominara "microangiopatía diabética universal".⁽²⁵⁾

ETIOLOGIA

Existen distintas situaciones patogénicas en los enfermos diabéticos, neuropatía, macroangiopatía, microangiopatía e infección que inicialmente predisponen y finalmente determinan la aparición y evolución de las diferentes alteraciones en sus pies y que conforman la entidad que denominamos pie diabético. La entidad clínica pie diabético hace, pues, referencia al síndrome resultante de la interacción de factores sistémicos o predisponentes angiopatía, neuropatía e infección sobre los que actúan factores externos ambientales o desencadenantes modo de vida, higiene local, calzado inadecuado. Ambos, predisponentes y desencadenantes, no tan sólo propician la aparición de callosidades y úlceras, sino que contribuyen a su desarrollo y perpetuación. La principal causa de lesión en el pie diabético es la utilización de un calzado inadecuado, que se sitúa como causa desencadenante en aproximadamente el 40% de los casos. Otras causas menos frecuentes son la realización de una pedicura incorrecta, las lesiones térmicas y los traumatismos punzantes producidos por un cuerpo extraño. Cerca de la mitad de los enfermos diabéticos con úlceras en los pies presentan deformaciones en los mismos, y en el 12% de ellos, la deformidad es la causa directa de la lesión. Finalmente, existe un tercer grupo de factores agravantes o perpetuantes en el que pueden identificarse desde alteraciones isquémicas subclínicas, hasta necrosis tisular progresiva. En

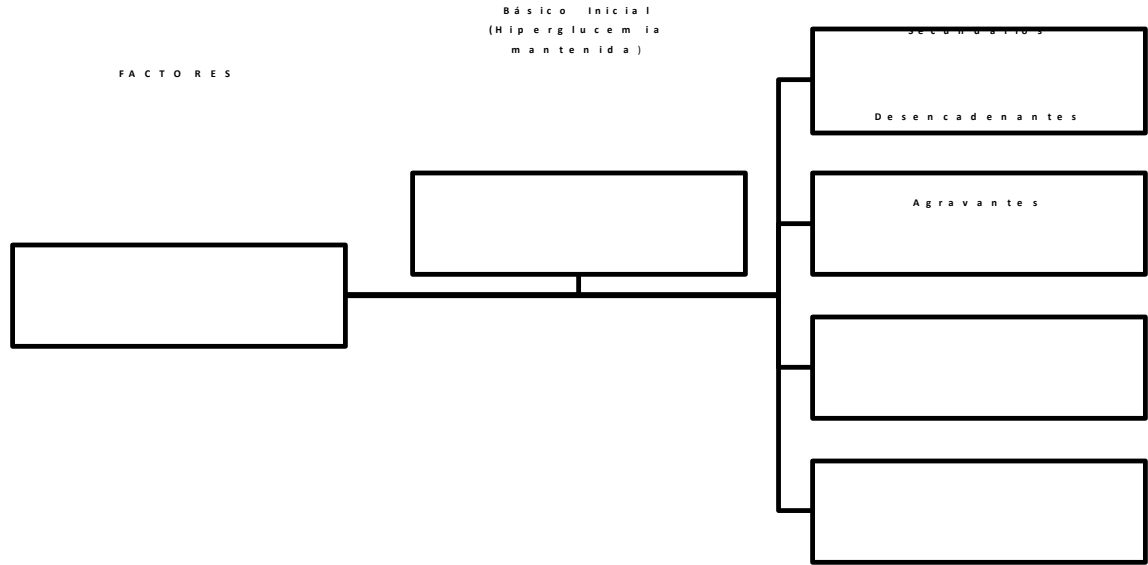
síntesis, pues, y en el contexto de la fisiopatología evolutiva de una lesión en el pie diabético, deben considerarse tres tipos de factores: los predisponentes, que sitúan a un enfermo diabético en situación de riesgo de presentar una lesión; los desencadenantes o precipitantes, que inician la lesión; y los agravantes o perpetuantes, que retrasan la cicatrización y facilitan las complicaciones. Los factores predisponentes son aquellos que dan lugar a un pie vulnerable, de alto riesgo de desarrollar complicaciones. Pueden ser de tipo primario neuropatía y macroangiopatía o secundario microangiopatía. ^(26, 27)

La neuropatía produce en el pie un grado variable de alteración en la sensibilidad y que varía desde la disestesia a la anestesia. Supone la atrofia progresiva de su musculatura intrínseca y la sequedad de la piel, a la que va asociada en mayor o menor grado la isquemia, secundaria a la macroangiopatía. ^(27,28)

Una vez aparecida ésta, pasan a ejercer su acción los factores agravantes, entre los que se encuentran la infección y la propia isquemia. La primera puede provocar un daño tisular extenso, favorecida por la segunda que, además, actúa retrasando la cicatrización. Finalmente, la neuropatía evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante. ⁽²⁹⁾

FACTORES ASOCIADOS A LAS ÚLCERAS

Es evidente que la hiperglucemia mantenida es el factor principal en los diabéticos en el desarrollo de todas las complicaciones en estos pacientes.



PRIMARIOS

- Neuropatía
- Sensitiva
- Motora
- Autonómica
- Amputación previa
- Antecedentes de úlcera previa
- Microangiopatía

SECUNDARIOS

- Estatus socioeconómico
- Posición social baja
- Pobre acceso a la salud
- Ser negligente
- Educación pobre

DESENCADENANTES.

- Intrínsecos o biomecánicos
- Extrínsecos (estrés o trauma externo)
- Dérmicos
- Otros factores

INTRÍNSECOS

- Articulares.
- (Limitación de la movilidad articular)
- Deformidad del pie (pie varo equino)
- Prominencias óseas Sesamoideos
- Callos
- Osteoartropatía
- Operaciones anteriores en el pie

EXTRÍNSECOS

- Estrés o trauma externo
 - Físico
 - Químico
 - Biológicos
 - Térmicos
- Zapatos inadecuados
- Fallos o accidentes en el calzado
- Objetos dentro del zapato
- Peso corporal
- Mucha actividad (Estrés mecánico)

DÉRMICOS

- Glucosilación de las proteínas

OTROS FACTORES

- Bioquímicas
- Nefropatía
- Retinopatía
- Cardiopatía
- Alcoholismo
- Psicológicos

AGRAVANTES

- Infección y malignización

El primer factor básico inicial es la hiperglucemia mantenida, es la responsable de todas las complicaciones del diabético, y por supuesto de la formación de las úlceras plantares. (30,31)

El factor primario es la neuropatía.

Habitualmente, los enfermos diabéticos que desarrollan lesiones en el pie tienen como primer factor fisiopatológico una disminución de la sensibilidad. La hiperglucemia está invariablemente asociada a alteraciones en la conducción nerviosa como se ha comentado y los pies son altamente susceptibles de iniciar fases de hipoestesia. Son alteraciones que afectan tanto a las fibras sensitivas y motoras como al sistema autónomo. La neuropatía sensitiva altera inicialmente la sensibilidad profunda sentido de posición de los dedos del pie, reflejos intrínsecos de los mismos y posteriormente a la sensibilidad superficial táctil, térmica y dolorosa. La afectación motora atrofia la musculatura intrínseca del pie. Todo ello provoca acortamientos tendinosos y alteraciones en la distribución de las fuerzas que soporta el pie, iniciando y consolidando diferentes tipos de deformidades. Las más prevalentes son los dedos en martillo y en garra, la prominencia de las cabezas de los metatarsianos y el desplazamiento anterior de la almohadilla grasa plantar ya atrofiada. Suponen un riesgo potencial de lesión, en función del aumento de la presión plantar máxima en zonas concretas del pie, propicias a desarrollar úlceras.

A nivel cutáneo y subcutáneo, y debido a la glucosilación no enzimática de las proteínas del colágeno, las fibras se engrosan y aumentan su entrecruzamiento, dando lugar a una piel gruesa y firme, y a una restricción en la movilidad articular. La afectación del sistema nervioso autónomo también contribuye a la aparición del síndrome, al disminuir la sudoración local, constituyéndose una piel seca, donde con facilidad se producen fisuras que pueden ser el inicio de úlceras e infecciones. Las úlceras neuropáticas son consecuencia de estímulos lesivos, no percibidos por el paciente, debido a la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Estos estímulos suelen ser mecánicos, aunque también pueden ser

térmicos y químicos. La ubicación más prevalente de las úlceras son las zonas de callosidades, secundarias a la presión plantar en la zona.

El segundo y tercer factor primario que es la amputación o historia de úlcera previa, es obvio que este antecedente ya lo hace vulnerable, a la aparición de nuevas úlceras, ya que tienen que estar presentes los factores asociados, que llevaron a la úlcera anterior o amputación.

El otro factor importante es la microangiopatía, es lógico que una disminución del aporte circulatorio arterial crea las bases para la formación de la úlcera. La microangiopatía diabética afecta a los capilares, arteriolas y vénulas de todo el organismo. Esencialmente la lesión consiste en hipertrofia y proliferación de su capa endotelial sin estrechamiento de la luz vascular. La membrana basal está engrosada y contiene ácido perigódico de Shif (PAS) positiva. Existe evidencia de que la aparición de la microangiopatía guarda relación con la duración y el control metabólico de la Diabetes Mellitus, ya que la hiperglucemia mantenida durante años sería la responsable de la biosíntesis de proteínas específicas que integran la membrana basal engrosada. La gangrena digital en presencia de pulsos dístales se interpretaba como secundaria a la microangiopatía. Pero es debida a trombosis de arterias digitales producida por toxinas necrotizantes liberadas por distintos gérmenes, sobre todo *Staphylococcus aureus*.

El valor de la revascularización en tales situaciones cuestionaba porque se consideraba que sería poco beneficiosa por la presencia de la microangiopatía.

El engrosamiento de la membrana basal provoca el paso de albúmina al intersticio celular y la alteración en el intercambio de moléculas nutrientes, aspecto que puede interferir en el proceso de cicatrización, y tiene una causa plurifactorial. Por un lado, la hiperglucemia, por medio de glucosilación no enzimática del colágeno y de proteinglicanos. Por otro, la susceptibilidad genética y las alteraciones endoteliales producidas por los cambios de flujo y presión a nivel de la microcirculación debido a la neuropatía autonómica. Las alteraciones hemodinámicas consisten en la hiperemia microvascular reducida,

es decir, en la vasodilatación reactiva reducida, que conduce a una disminución de la respuesta inflamatoria ante un traumatismo o una infección y en la disminución de la vasoconstricción inducida posturalmente, que comporta la distribución deficiente del flujo sanguíneo. Por tanto, la microangiopatía en el enfermo diabético, si bien tiene una importancia fisiopatológica demostrada en la lesión de la retina y del glomérulo renal, y asociada a hiperglucemia mantenida, en la instauración y proceso evolutivo de la neuropatía, tiene un papel secundario, todavía incierto, en la producción de las úlceras en el pie.

Los factores secundarios, como estatus socioeconómico, posición social baja y pobre acceso a la salud en nuestro país, no tiene influencia como factor secundario, para la aparición de la úlcera, pues todos los cubanos, tenemos un estatus económico aceptable, así como igual posición social, y además Cuba es un ejemplo ante el mundo del desarrollo de la salud, todos tenemos las mismas posibilidades de llegar a ella y de forma gratuita. Sin embargo, aun debemos trabajar sobre los últimos dos factores secundarios, la educación y tratar de lograr que el paciente no sea negligente, realmente tenemos que lograr sobre todo a través del médico de la familia y programas de educación de carácter masivo que mejoren o eliminen estos dos factores secundarios.

FACTORES DESENCADENANTES

Intrínsecos

1) Limitación de la movilidad articular. Este es uno de los factores primordiales en la formación de la úlcera plantar. La afectación del tejido conectivo periarticular, que es consecuencia directa de la glucosilación no enzimática, afecta la articulación y lleva a una limitación del movimiento de dicha articulación, con afectación de las articulaciones subtalar y primera metatarsofalángica, con el consiguiente incremento de la presión hidrostática a nivel del pie.

Además, esta limitación de la movilidad afecta, la articulación del tobillo y como habíamos escrito anteriormente afecta las articulaciones metatarsofalángicas de la primera articulación y de otras.

Han sido descritas una serie de alteraciones que llevan a la limitación de la movilidad articular, desde el acortamiento del tendón de Aquiles, gastronemios soleo en equino y abducción interfalángica. El aumento de peso corporal influye en estas deformidades. Esto produce aumento de la presión de pico plantar, que puede ser medida por PEDOGRAFO OPTICO y puede determinar el preámbulo de la aparición de la úlcera. También se utiliza para medir esta presión de pico plantar el F-SCAN dentro del zapato. El GONIOMETRO, se utiliza para evaluar la movilidad articular, que mientras menos movilidad mayor presión de pico plantar. La PEDOGRAFIA DINAMICA ha sido utilizada para determinar e identificar las áreas de altas presiones en la planta del pie. Y la PODIOMETRIA, para predecir la aparición de úlceras.

2) Deformidad del pie. Otros de los factores intrínsecos asociados desencadenantes de la úlcera son la deformidad del pie o la llamada deformidad ósea. La deformidad del pie, puede ser dedos en garras, en martillo, que puede ser resultado de la neuropatía, así como el hallus valgus o baro y cabezas metatarsianas prominentes debido a subluxación. Esta deformidad del pie es mayor cuando hay una desarticulación del primer dedo.

En general las causas de altas presiones son multifactoriales y son consecuencias de disturbios anatómicos y funcionales, teniendo severas consecuencias, cuando se asocian a neuropatía y deformidad estructural. Se sugiere que la disfunción muscular es resultado del daño, o deterioro nervioso, especialmente de los dorsiflexores y en particular el tibial anterior, el cual la contracción excéntrica del apoyo calcáneo es demorada. Esta demora es causada por la rapidez desde contacto del antepie en diabéticos y no

diabéticos. Cinco músculos presentan demoras en la contracción, aunque solo es significativo en el tibial anterior.

La deformidad ósea puede estar además asociada a desmineralización ósea y está directamente relacionado con el incremento de la presión de pico plantar.

3) Prominencias óseas. Son otras deformidades podálicas que se señalan como factores desencadenantes e intrínsecos en la formación de las úlceras plantares.

4) Sesamoideos. Los sesamoideos han sido señalados como causantes directos de aumento de la presión de pico plantar y por lo tanto promotores de la aparición de las úlceras. Aunque la función de los sesamoideos es incrementar el avance mecánico y ayudar al soporte debajo de las cabezas.

5) Pie varo equino. Entre las deformidades podálicas se describe el pie varo equino, aunque hay autores que lo describen como factor extrínseco. Tiene una gran importancia entre los factores intrínsecos, pues esta deformidad crea una posición viciosa al caminar y aumenta el punto de presión plantar. Lormeau b. y colaboradores plantean que este pie varo equino puede ser por acortamiento del tendón de Aquiles, lo que provoca limitación de la movilidad tibiotarsal y limitación de la dorsiflexión que pueden curar después de la tenotomía.

6) Callos, hiperqueratosis plantar. La hiperqueratosis plantar de forma localizada en las cabezas de los metatarsianos, es otro factor desencadenante intrínseco, son los llamados callos plantares, que incrementan considerablemente la presión de pico plantar. Sin embargo, a pesar de existir el callo, hay un afinamiento de la piel, en comparación con pacientes normales, a pesar de estar la presión de pico plantar alta.

Hay autores que señalan que los pacientes con callos, acuden con más frecuencia a los servicios médicos y las úlceras que se presentan son menos severas y sufren menos tratamiento quirúrgico.

7) Osteoartropatía. Constituye otro factor intrínseco desencadenante, muy relacionado con la limitación de la movilidad, prácticamente una conlleva al otro, se han realizado estudios, con tomografía donde se demuestra que hay artropatía, sobre todo a la extensión de primera, segunda y tercera articulación metatarsofalángica, que incrementa la presión de pico plantar y ayuda a la formación de la úlcera.

8) Operaciones anteriores en el pie. Es conocido que operaciones anteriores sobre el pie, llevan a cambios anatómicos, y a zonas de tejido cicatrizal, que sabemos no tienen fibras elásticas y por ello hace que aparezcan puntos de apoyo rígidos y por ello constituye un factor intrínseco por la ayuda a la formación de la úlcera.

FACTORES DESENCADENANTES EXTRÍNSECOS

1) Traumatismos externos. El primer factor desencadenante extrínseco y el más importante son los traumatismos externos, los cuales pueden ser físico, químico, térmico, y biológico. Este trauma es repetido, sobre todo cuando es físico, y muchas veces desconocido por el paciente. Estos traumas obedecen a fatiga del pie o estrés junto a los factores intrínsecos, traumatizando sobre prominencias óseas, deformidades y otros factores intrínsecos, provocan las úlceras. Hay autores que plantean que hasta el 80% de estos enfermos, tienen antecedentes de traumas. Otras de las causas traumáticas frecuentes son, las quemaduras y el uso del esparadrapo en los pies.

2) Zapatos inadecuados. El uso de un calzado inadecuado es otro factor extrínseco, que ayuda a la formación de la úlcera plantar, todo esto porque todos estos factores provocan una distribución de las fuerzas de pico plantar de forma anormal y lleva a un trauma continuo e insensible, hasta que macera el tejido y aparece la úlcera. El zapato inadecuado puede ser el causante del 55% de las úlceras.

3) Fallos o accidentes en el calzado. Este factor está muy ligado al zapato inadecuado, se refiere a que el zapato no tenga los requisitos necesarios y

presentes zonas de doblez, puntera estrecha, poca profundidad, tacón inadecuado, costuras internas, etc.

4) Objetos dentro del zapato. Los objetos dentro del zapato constituyen un importante factor extrínseco, no solo para el mal perforante plantar, sino para otras alteraciones del pie diabético, los más frecuentes son: piedras pequeñas, puntillas, espinas, esquirlas de madera, limallas, etc., es por ello que es tan importante el tratamiento preventivo, en los pacientes diabéticos, sobre todo revisar el zapato y el pie antes y después de ponerse el zapato.

5) Peso corporal. Este factor de riesgo asociado, es directamente proporcional a la aparición de la úlcera, ya que es también directamente proporcional a la presión de pico plantar, el aumento es en calcáneo, y cabezas metatarsianas de primero, quinto y medio pie. Otros autores señalan aumento de la presión de pico plantar en las cabezas metatarsianas primera, segunda y quinta. Es por ello que es un factor de riesgo importante en los multivariables factores. Roy plantea que la primera cabeza soporta más presión, pero que el aumento de peso es inesperado lo que aumenta la presión de pico plantar. Patil también relaciona este aumento de peso con la úlcera y la velocidad al caminar que disminuye, con el aumento de peso.

6) Mucha actividad. Está demostrado que mientras más se camina, hay mayor estrés mecánico y por ello aumentan las posibilidades de formación de úlceras plantares.

FACTORES DÉRMICOS

Glucosilación enzimática que provoca un tejido conectivo anómalo que se sitúa en las articulaciones metatarsofalángica y provoca rigidez de las mismas, esto trae inmovilidad articular.

FACTORES AGRAVANTES

Aunque de una forma secundaria, la infección es determinante en el desarrollo de la úlcera, y adquiere un papel relevante en el mantenimiento de la misma, no

es responsable del inicio de la úlcera, excepto en aquellas situaciones en que la ruptura de la piel causada de forma directa por infecciones fúngicas, pero sí interviene en la evolución de las mismas una vez iniciadas. Cuando se asocia a la isquemia, la infección es el factor que va a establecer el pronóstico evolutivo de la lesión. En este sentido, se puede afirmar que no existen úlceras infecciosas en el pie diabético, sino infectadas. La mayor sensibilidad a la infección en los enfermos diabéticos se debe a diferentes causas, entre las que cabe mencionar como más prevalentes, la ausencia de dolor, que favorece el desarrollo insidioso de una celulitis extensa o de un absceso; la hiperglucemia, que altera los mecanismos inmunitarios, fundamentalmente la inmunidad celular y la isquemia, que compromete la perfusión arterial y el aporte de oxígeno. La alteración sensitiva interviene demorando la percepción de la lesión y, por tanto, es un factor coadyuvante de la instauración de la infección. Las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas suelen estar sobreinfectadas por microorganismos diversos, que en su mayoría son saprófitos estafilococos, estreptococos, aunque también pueden detectarse aerobios y anaerobios facultativos *E. coli* o anaerobios estrictos *Bacterioides* y *Clostridium perfringens* si las úlceras son profundas. ^(30,31)

MECANISMO DE PRODUCCIÓN

Aunque la neuropatía y la enfermedad vascular son factores mayores en la etiopatogenia del pie diabético, un pie neuropático o neuroisquémico no se ulcera espontáneamente y, como ha quedado establecido en apartados anteriores, la lesión es el estadio final en el que se implica un factor ambiental, generalmente mecánico, y la situación previa de pie de riesgo. Existen tres situaciones en las que las fuerzas mecánicas pueden lesionar el pie de riesgo:

- Un impacto intenso con un objeto pequeño provocará una fuerza muy localizada que lesionará la piel. Esto ocurre, por ejemplo, cuando un pie insensible pisa una chincheta o un clavo.

- Una presión ligera pero sostenida por un período evolutivo largo provocará la necrosis isquémica. Esta situación se produce cuando se viste un zapato ajustado durante todo un día. Es la causa más frecuente de úlcera en el pie neuroisquémico.

- Un estrés normal y moderado, pero reiterado, durante un período prolongado de tiempo, provoca una autólisis inflamatoria y necrosis. Es quizás la causa más frecuente de úlcera en el pie neuropático en el que se pierde la sensación de alarma que supone el dolor.

Una vez iniciada la úlcera, la persistencia del apoyo en un pie insensible es el factor que facilita no únicamente la aparición de la infección, sino el que ésta difunda a tejidos más profundos y proximales. Las úlceras más frecuentes son las neuropáticas: de entre un 45% y un 60%. Las neuroisquémicas suponen entre un 25%, y un 45% y las puramente isquémicas, entre un 10% y un 15%. Por tanto, la neuropatía está implicada en un 85%-90% de las úlceras del pie diabético.

Esta secuencia de situaciones fisiopatológicas, asociadas a las alteraciones hemorreológicas de la Diabetes Mellitus, implica que la acción de uno o varios de los factores desencadenantes descritos pueda provocar una necrosis tisular, que suele complicarse además por la disminución de la sensibilidad por la neuropatía generalmente asociada. La isquemia, asimismo, provoca una disminución de la capacidad de cicatrización. Sea cual sea la causa de la lesión, la pérdida de la protección cutánea favorece la infección, que puede agravarse por la propia isquemia, en función de la disminución del aporte de oxígeno, que actúa condicionando, por un lado, la difusión de la infección y el crecimiento de gérmenes anaerobios y, por otro, la neuropatía, con pérdida de sensibilidad. ⁽³⁰⁻³²⁾

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de que tanto la prevalencia como el espectro de la enfermedad de pie diabético varía en las diferentes regiones del mundo, las vías de ulceración son

similares en la mayoría de pacientes. Estas úlceras, frecuentemente, son el resultado de una persona con diabetes teniendo simultáneamente dos o más factores de riesgo, donde la neuropatía diabética periférica y la enfermedad arterial periférica desempeñan un papel central. La neuropatía provoca insensibilidad y a veces deformidad del pie, causando con frecuencia una anormal distribución de la carga en el pie. En personas con neuropatía, traumatismos menores (p. ej., por zapatos que no ajustan bien o por una lesión aguda tanto mecánica como térmica), pueden precipitar la ulceración del pie. La pérdida de sensibilidad protectora, deformidades del pie y la limitación de la movilidad articular, pueden resultar en una carga biomecánica anómala en el pie. Esto produce alto estrés mecánico en algunas zonas, respondiendo habitualmente con el engrosamiento de la piel (callosidad). Esta callosidad condiciona mayor aumento de la carga del pie, frecuentemente con hemorragia subcutánea y eventualmente ulceración de la piel. Cualquiera que sea la causa primaria de la ulceración, continuar caminando sobre el pie insensible perjudica la cicatrización de la úlcera. ⁽³⁰⁻³²⁾

La enfermedad arterial periférica (EAP), generalmente causada por aterosclerosis, está presente hasta en un 50% de los pacientes con úlcera de pie diabético. La EAP es un factor de riesgo importante del deterioro de la cicatrización de las úlceras y de la amputación de la extremidad inferior. Un pequeño porcentaje de úlceras en los pies de pacientes con EAP severa son puramente isquémicas, estas son dolorosas y pueden producirse tras un traumatismo menor. Sin embargo, la mayoría de las úlceras del pie, son puramente neuropáticas o neuroisquémicas, siendo estas últimas las causadas por una combinación de neuropatía e isquemia. En pacientes con úlceras neuroisquémicas, a pesar de tener isquemia severa del pie, los síntomas pueden estar ausentes debido a la presencia de neuropatía. Estudios recientes sugieren que la microangiopatía diabética (conocida como la "enfermedad de vaso pequeño") no parece ser una causa primaria de la aparición de las úlceras ni de su mala cicatrización. ⁽³³⁾

Neuropatía:

La neuropatía es, de todos los aspectos degenerativos de la diabetes, probablemente la menos conocida y la peor estudiada. Con una evolución de veinticinco años de la Diabetes Mellitus, más del 50% de éstos presentan signos clínicos de neuropatía. Datos procedentes de la experimentación básica y clínica sugieren que, en la secuencia de los procesos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de la neuropatía, el metabólico es el inicial; el vascular funcional interviene a continuación y, finalmente, la microangiopatía se halla implicada en períodos evolutivos más avanzados. ⁽³⁴⁻³⁶⁾

-Alteraciones metabólicas

Las principales anomalías metabólicas evidenciadas son:

a) Acumulación de sorbitol

Se ha implicado la ND con la vía metabólica del sorbitol y la formación de polioles, al igual que se ha localizado en la catarata diabética. La enzima aldosa-reductasa convierte de forma irreversible la glucosa en sorbitol.

Una segunda enzima, el sorbitol-deshidrogenasa, interviene en la formación de la fructosa a partir del sorbitol. La aldosa-reductasa está presente en todos los tejidos donde se produce lesión en la DM: el cristalino, los pericitos de los capilares retinianos, el riñón, el endotelio vascular, y las células de Schwann de los nervios periféricos. El proceso por el cual el sorbitol acumulado tiene capacidad para generar lesión no queda totalmente aclarado, si bien una posibilidad estudiada es la producción de edema intraneural en relación a la presión oncótica que genera el poliol, y que secundariamente repercutiría en la lesión progresiva de la célula de Schwann y en su desmielinización segmentaria.

b) Déficit de mioinositol:

El mioinositol es un polialcohol cíclico estructuralmente parecido a la glucosa. En la DM sus valores plasmáticos y su concentración en el citoplasma de las células nerviosas se hallan disminuidos, y se normalizan con posterioridad a la

administración de insulina. El elevado nivel plasmático de glucosa existente en la DM comporta que ésta atraviese fácilmente la membrana de las células nerviosas, y que éstas la utilizan como sustrato energético, inhibiendo de forma competitiva el transporte de mioinositol y reduciendo sus niveles tisulares. Paralelamente, la acumulación de sorbitol impide también el paso de mioinositol al interior celular. El mioinositol es el eslabón de unión de un ciclo que controla los niveles intraneurales de la actividad ATP-asa del Na y de K y, por tanto, la velocidad de conducción nerviosa.

c) Disminución de la actividad ATP-asa de la membrana:

El descenso de la actividad ATP-asa está relacionado con las alteraciones funcionales y con los cambios estructurales que de forma precoz se producen en las estructuras nerviosas en la DM. El mioinositol parece ser el nexo de unión del ciclo que controla los niveles intraneurales de la actividad ATPasaNa⁺/K⁺. Cuando en el enfermo diabético se utilizan los inhibidores de la aldosa reductasa se observa la disminución del contenido de mioinositol y de la actividad de la ATP-asa, mejorando la disfunción nerviosa e incrementando la regeneración de las fibras nerviosas. Todo ello sustenta el criterio de la existencia de una interrelación entre la vía del sorbitol, probablemente de baja trascendencia metabólica en condiciones de normoglucemia pero que se activa en las de hiperglucemia, el déficit de mioinositol y la disminución en la actividad ATP-asa de membrana, conduciendo todas estas circunstancias al deterioro de la función nerviosa.

d) Glucosilación no enzimática de las proteínas:

Una de las consecuencias de mayor trascendencia metabólica que comporta la hiperglucemia mantenida es la glucosilación no enzimática de las proteínas, hecho bien conocido en la DM, y que afecta a todas las proteínas del organismo. Entre ellas, la mielina, la tubulina y otras, de la célula nerviosa, alterándola funcionalmente, lo que contribuye al desarrollo de la neuropatía. Se ha observado además que la mielina glucosilada es reconocida por determinados macrófagos que presentan receptores específicos para la mielina modificada. Ésta es incorporada en su interior mediante un fenómeno de

endocitosis. La desmielinización segmentaria probablemente sea la consecuencia de este proceso. De igual modo se ha evidenciado que la glucosilación, está relacionada con alteraciones de la síntesis proteica, que afecta a las proteínas de la célula de Schwann, la mielina y otras proteínas nerviosas básicas. Hecho que explica su reducción en la estructura del nervio periférico en la DM. Finalmente, un incremento en la degradación proteica de la mielina, relacionada con la glucosilación, podría también estar igualmente involucrado. ⁽³⁰⁻³⁶⁾

-Alteraciones vasculares

El posible papel que tiene la enfermedad vascular en la patogenia de la neuropatía es un tema de controversia. Se ha mantenido durante muchos años el concepto de que la lesión nerviosa en la Diabetes Mellitus consistía en un fenómeno secundario a la microangiopatía. No obstante, este concepto ha sido cuestionado por estudios recientes, al no poderse evidenciar una relación causal entre la afectación de los vasos del perineuro y el desarrollo de la polineuropatía. Sin embargo, existen ciertas observaciones que mantienen abierta la teoría de la microangiopatía como factor causante de la lesión neuronal. Algunos autores han demostrado oclusiones vasculares e infartos de las estructuras neurales en la neuropatía diabética y alteraciones estructurales y funcionales en los capilares del endoneuro en estudios frente a personas no diabéticas como grupo control. Algunos investigadores han evidenciado cambios microvasculares en los ganglios y nervios autonómicos periféricos, aunque otros autores no han podido confirmar tales cambios. ⁽³⁷⁾

Ya se ha indicado que la Diabetes Mellitus es un factor de desarrollo de arterioesclerosis, cuyo riesgo incrementa de forma importante. Entre un 75% y un 80% de los enfermos diabéticos mueren por complicaciones cardíacas, vasculares viscerales, de las extremidades o cerebrales. ⁽³⁷⁾

La lesión ateromatosa que aparece en los pacientes diabéticos se desarrolla de forma más rápida, precoz y extensa que la que se presenta en el resto de la población. Sin embargo, la anatomía patológica del proceso ateromatoso es

idéntica en ambas poblaciones. La patogenia de la arteriopatía de las extremidades inferiores parece estar estrechamente relacionada con determinados factores de riesgo tales como el tabaquismo y la hipertensión arterial, más que con la dislipidemia, que generalmente es más prevalente en la arteriopatía coronaria. El proceso aterógeno se inicia con la retención de lipoproteínas en el espacio subendotelial, y su posterior modificación por procesos fundamentalmente oxidativos. ⁽³⁷⁾

Infección:

El desarrollo de infecciones en el pie diabético es multifactorial. A la predisposición de los enfermos diabéticos a desarrollar úlceras de causa neuropática y a la propia macroangiopática, se asocia, como consecuencia de las alteraciones metabólicas, la alteración de la flora microbiana "fisiológica" de origen endógeno y el descenso en la eficacia de los mecanismos de resistencia a la infección. ⁽³⁸⁾

- a). - Alteraciones de la flora microbiana
- b). - Disminución de los mecanismos de defensa
- c). - Alteración de la respuesta inflamatoria.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El pie diabético es especialmente susceptible de desarrollar lesiones, fundamentalmente de tipo neuropático e isquémico, y cómo ambas pueden, de forma secundaria, complicarse por una infección con relativa facilidad. Por tanto, una valoración clínica correcta del pie en un enfermo diabético debe plantearse en términos de neuropatía, de isquemia y de infección, si bien, y como se ha descrito, pueden concurrir los tres factores en una misma lesión. La mayoría de los enfermos diabéticos que consultan por lesiones en el pie lo hacen debido a una úlcera provocada por un traumatismo indoloro, y sólo en un porcentaje muy bajo la consulta está motivada exclusivamente por dolor en

reposo isquémico. El efecto más importante de la neuropatía periférica en el pie diabético es la pérdida de la sensibilidad, haciendo que el pie sea vulnerable al más mínimo traumatismo. La rotura de la piel, por leve que ésta sea, puede convertirse en una puerta de entrada bacteriana. Una infección tratada sin éxito puede provocar la gangrena y suponer una amputación. Una neuropatía severa puede implicar que un pie isquémico no presente dolor. ^(30,39)

Si existe isquemia, cualquier pequeño procedimiento podológico puede provocar una gangrena. Por ello, es conveniente diferenciar las características generales de los tres factores que influyen en la aparición y desarrollo de las úlceras del pie diabético.

En la inspección del pie diabético debemos valorar el estado de los tejidos, la coloración, la temperatura y la repleción capilar. Para la exploración clínica del pie somos partidarios de seguir una sistemática, iniciando ésta por la región acromélica. ^(30,39)

- Las uñas.
- Dedos y comisuras.
- Pie distal.
- Porción media.
- Talón.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DEL PIE DIABÉTICO

El interés básico de disponer de una clasificación clínica de los estadios en que cursa el pie diabético responde, de una parte, a la conveniencia de articular los protocolos terapéuticos adecuados y, por otra, a la necesidad de establecer su valor predictivo en cuanto a la cicatrización de la úlcera. Una de las primeras clasificaciones propuestas fue la de Williams, publicada en 1974. Utilizaba la temperatura cutánea del pie afectado para categorizar las lesiones necróticas.

Diversas son las causas que permiten el desarrollo del pie diabético, así como también su forma de presentación y evolución clínica, por tanto, es importante contar con un sistema de clasificación de las lesiones del pie diabético que estandarice las diversas definiciones, permita evaluar el curso clínico y los resultados de distintos tratamientos. Con este propósito, se han creado distintas clasificaciones mundialmente aceptadas, dentro de las cuales se incluye la de Wagner, Texas, PEDIS, San Elián, Gibbons, Pecoraro y Reiber, Liverpool, Brodsky, DEPA, entre otras; desde el punto de vista práctico en nuestro país se utilizan las clasificaciones de Wagner y de McCook.^(40,41)

Clasificación de Wagner:

- Grado 0: Ausencia de úlcera. Piel intacta. Neuropatía avanzada. Pie de riesgo: Deformidades podálicas: Pie de Charcot, dedos en garra o en martillo, Hallux Valgus, cabeza metatarsiana prominente. Piel seca e hiperqueratosis.
- Grado 1: Úlcera superficial. Afecta el espesor de la piel, pero no tejido subyacente. Celulitis superficial.
- Grado 2: Úlcera profunda, no complicada, que afecta tejido celular subcutáneo, tendón, músculos, huesos o cápsulas. Con ausencia de osteomielitis.
- Grado 3: Úlcera profunda, complicada, con abscesos, osteomielitis o sepsis articular.
- Grado 4: Gangrena localizada, limitada al antepié (dedos) o área del talón y región plantar.
- Grado 5: Gangrena extensa. Afecta a todo el pie. Se acompaña de manifestaciones sistémicas.

Establece seis categorías o grados. En la fase inicial o grado 0, la piel está intacta sin lesiones abiertas. Se trata del pie de riesgo. Existen zonas

potenciales de úlcera como son los dedos en martillo, el Hallux Valgus, la prominencia de las cabezas de los metatarsianos o la deformidad de Charcot. Las lesiones hiperqueratósicas indican áreas de aumento de presión y deben considerarse como zonas preulcerosas en enfermos neuropáticos. Se incluye la presencia de neuropatía o isquemia aun sin deformidades. Cada subsiguiente grado de lesión indica una progresión en severidad. Un grado 0 puede progresar a grado 5 si no se instaura la pauta de profilaxis correcta o no se trata adecuadamente. Debe evaluarse la presencia y el grado de isquemia pues va a determinar el pronóstico y el tratamiento a realizar. En general los grados del 0 al 3 suelen ser neuropáticos y del 4 al 5 neuroisquémicos, orientación que no debe presuponer que en los grados de 0 al 3 no pueda existir isquemia, ni que en los grados 4 y 5 tenga necesariamente que haberla. El objetivo del protocolo de tratamiento es revertir el grado de lesión, con excepción del estadio quinto al cero.⁽⁴²⁾

En cada uno de ellos debe valorarse la presencia de isquemia, de toxicidad sistémica y de osteomielitis, así como el grado de control de la glucemia. La clasificación descrita tiene la notable ventaja de su simplicidad, pero presenta inconvenientes derivados de algunas imprecisiones. Así, una lesión considerada como grado 0, es decir, sin rotura de la piel, podría presentar numerosas callosidades, una ampolla o una isquemia crítica. Por otro lado, una úlcera grado 3, es decir, profunda y complicada, podría hacer referencia a una osteomielitis localizada en un pie bien perfundido con poco riesgo potencial de sufrir una amputación mayor, pero también a una fascitis necrotizante en un pie isquémico en la que la única opción es la amputación. Ante la presencia de una úlcera debería describirse, en nuestro criterio, su localización, tamaño, superficie, profundidad, la presencia o ausencia de isquemia y/o de infección y la probable etiología.⁽⁴³⁾

En Cuba el profesor Mc Cook conformó una clasificación bastante utilizada que distribuye al pie diabético en neuroinfeccioso, isquémico e isquémico infectado. En el primero predomina la neuropatía y la infección de la úlcera y todos los

pulsos periféricos de las extremidades inferiores estarán presentes, en el segundo habrá úlcera o gangrena isquémica con la consecuente ausencia de pulsos periféricos y en el tercero predominará la isquemia y estará secundariamente infectado.

Los **exámenes complementarios** a indicar serían:

Indispensables:

- Hemograma completo y eritrosedimentación: Puede encontrarse elementos de sepsis como leucocitosis, y puede haber anemia; la eritrosedimentación está acelerada.
- Glucemia en ayuno y posprandial de 2 horas y Hemoglobina glicosilada para evaluar el grado de control metabólico.
- Urea y creatinina en sangre y microalbuminuria en orina: Para conocer si existe nefropatía subclínica o clínica asociada. La microalbuminuria también constituye un factor de riesgo cardiovascular.
- Lipidograma completo: Para descartar trastornos lipídicos y factores de riesgo de angiopatía.
- Cituria, conteo de Addis, o en su defecto urocultivos seriados: Para investigar si hay sepsis urinaria sobreañadida.
- Cultivo bacteriológico y micológico con antibiograma: Cuando existe lesión con apariencia séptica.
- Electrocardiograma: A todo paciente mayor de 45 años o con angina, pueden encontrarse signos de cardiopatía isquémica y neuropatía autonómica si realizamos maniobras específicas para su despistaje (Ej. Maniobra de Valsalva).
- Fondo de ojo: Para evaluar el grado de afectación vascular retiniana.
- Estudios radiológicos:
 1. Telecardiograma: Para definir si existe cardiomegalia o ateromas de la aorta.
 2. Rx de ambos pies con vista anteroposterior, lateral y oblicua: Para diagnosticar osteoartropatía, osteomielitis y calcificaciones vasculares.

En la osteoartropatía los signos radiológicos pueden ser simétricos (imagen en espejo); hay osteoporosis aislada o asociada a otros cambios, tales como el adelgazamiento de las metáfisis y resorción ósea, se observa rarefacción o lisis ósea especialmente en el extremo distal del metatarso o falanges que puede llevar a la destrucción de la cabeza de huesos y provocar luxaciones y subluxaciones, así como, destruir los huesos adyacentes que conlleva a una proximación y hasta enclavamiento de ellos (telescopamiento).

3. Rx de ambos tobillos: Para descartar artropatía de Charcot.

Pruebas angiológicas:

Doppler:

- Índice de presiones por eco-doppler: Tobillo-brazo, dedo- brazo (alterados cuando son < 0.8 y < 0.6 , respectivamente).
- Forma de la onda en eco-doppler del tobillo (alterado cuando la onda es bifásica o monofásica).

Ultrasonido Doppler a color:

- Flujoimetría: Precisa la existencia de turbulencia, velocidad del flujo, entre otros datos.
- Otras mediciones: Túnica media, rigidez arterial, características de ateromas, entre otras.

Oximetría: Determina la presión parcial de O_2 transcutáneo (< 30 mm Hg es alto riesgo de ulceración).

Pruebas neurológicas:

- Estudios de conducción nerviosa.
- Electromiografía.
- Potenciales evocados.
- Percepción de vibración: Biotensiómetro, neurotensiómetro (alterado cuando solo se siente por encima de 20 voltios).

- Pedobarografía: Determina la distribución de los puntos de presión y áreas de riesgo de úlceras (presión > de 10 Kg/cm² constituye alto riesgo de ulceración).
- Estudios autonómicos: No están estandarizados y tienen pobre reproducibilidad.

En ocasiones es difícil establecer el diagnóstico de osteoartropatía y diferenciarla de la osteomielitis, para ello se recomienda en estos casos hacer:

- Resonancia magnética nuclear simple o contrastada con gadolinio.
- Escintigrafía ósea con leucocitos marcados con indio 111 o tecnecio 99, si hay osteomielitis se observará la acumulación de contraste en la zona afectada.⁽⁴³⁾

TRATAMIENTO

Cuando el paciente es diagnosticado se le brindan recomendaciones incluyendo a los familiares y/o cuidadores, entre ellas tenemos:

Recomendaciones generales:

- Lavado diario de los pies con jabón suave.
- Secar los pies haciendo énfasis en los espacios interdigitales con toalla suave sin frotarlos.
- Hidratar con crema o loción en región dorsal y plantar excluyendo espacios interdigitales.
- Revisar los pies todos los días y consultar al médico ante la presencia de eritema, edema, dolor persistente, parestesias o hipoestесias.
- No caminar descalzo.
- Dieta adecuada (hipoglúcida y fraccionada).
- Realizar actividad física diariamente (caminatas diarias 30 minutos).

Recomendaciones con el calzado y medias:

- No utilizar zapatos sin medias.
- No utilizar sandalias u otro calzado que deje los dedos descubiertos.
- Evitar los zapatos de tacón alto mayor de 3 – 4 cms y terminados en punta.
- No utilizar medias con elásticos ni costuras internas.
- Utilizar calzado a su medida y no ajustado.
- Utilizar calzado apropiado ordenado por el médico (ortesis).
- Revisar el calzado en su interior todos los días.

Por consiguiente, la persona con diabetes debe incluir en su plan de alimentación la actividad física como medio conjunto para mantener los niveles de glucosa en los valores deseados. Existen una variedad de actividades alimentarias y nutricionales que se pueden llevar a cabo tales como, iniciar un plan de alimentación que incluya verduras sin almidón (Brócoli, zanahorias, vegetales de hojas verdes, tomate), frutas (naranjas, melones, fresas, manzanas, bananos y uvas), proteínas (carne magra (con poca grasa) pollo o pavo, pescado, huevos, nueces, maní); lácteos descremados o bajos en grasa (leche, Yogur, queso), cabe resaltar que el plan de alimentación se llevará a cabo teniendo en cuenta el sexo y la edad de la persona. Otro aspecto importante son las actividades que conllevan aquellos alimentos 20 que deben limitarse como (fritos, altos contenidos en grasas saturadas, sal, bebidas con azúcares agregados, gaseosas y bebidas energéticas, consumo moderado de alcohol) y por último cabe resaltar cuándo puede alimentarse.

El principal tratamiento médico en las úlceras de pie diabético, lo constituyen, el control de la glucemia. La hiperglucemia es la causa esencial de la aparición de todas las complicaciones en el diabético.⁽⁴⁴⁾

Por otra parte, el desbridamiento, como es una instrumentación, se considera tratamiento quirúrgico, pero acompaña, y precede a todo tratamiento médico, por lo que siempre hay que realizar desbridamiento amplio de toda úlcera.

Resulta difícil poder agrupar los múltiples tratamientos médicos utilizados en las úlceras de pie diabético, recordemos que en ocasiones se vuelven úlceras crónicas, y que los tratamientos que se aplican buscan convertir estas úlceras en agudas y posibilitar así su cicatrización.

Hemos agrupado los distintos tratamientos médicos como sigue:

I-Tratamientos de medicina natural y alternativa.

II-Tratamiento de uso parenteral.

III-Tratamientos tópicos de medicina no alternativa.

IV-Tratamientos que llevan a redistribuir la presión de pico plantar.

I-Tratamientos de medicina natural y alternativa.

A) Medicina natural. Tratamiento tópico.

Azúcar. Este producto ha sido utilizado desde épocas remotas, hasta el día de hoy, se le atribuyen efectos bactericidas, y estimulante de la granulación. También se usa un derivado, la sacarosa.

Papaína. El uso de la papaína, un derivado del fruto de la papaya o fruta bomba, en formas de fomentos, tiene efecto cicatrizante en las úlceras plantares. Este producto tiene poca toxicidad, y sus enzimas previenen la infección y aceleran el proceso de cicatrización.

Aceites esenciales. El aceite esencial de lavanda y de manzanilla, ha demostrado utilidad en las úlceras plantares. Así como el extracto acuoso de la piel del pez gato, del golfo arábico, que provoca angiogénesis, granulación, cicatrización y retorna la sensibilidad a la úlcera.

Ácido cítrico. El ácido cítrico, ha sido utilizado sobre todo en las úlceras plantares en la enfermedad de Hansen.

Vitamina H (Biotina). Se ha utilizado en úlceras en ganado vacuno, con buenos resultados en la cicatrización. No encontramos trabajos de su uso en seres humanos.

Insulina tópica. Jarde O y colaboradores utilizan en un estudio esponjas de insulina remojadas, con buenos resultados, aunque en algunos casos lo combinan con tratamiento quirúrgico.

Membrana amniocorial. Se utiliza el tratamiento de las úlceras plantares diabéticas. Esta membrana aporta nutrientes de suma importancia, ya que aporta entre ellos las proteínas y aminoácidos, elementos estos de suma importancia en la cicatrización de las heridas, además aporta insulina y tiene características bacteriostáticas e inmunológicas.

Larvas. El tratamiento con larvas o vermes, se utiliza desde el siglo XVI en la curación de las úlceras. Ambrosio Pare fue el primero en observar el efecto beneficioso de las larvas de mariposa. El Barón Larrea médico jefe del ejército de Napoleón y el Dr. Joseph Jones, médico durante la guerra civil americana, observaron que las heridas de tejidos necróticos, eran limpiadas por larvas de mariposas. Aunque otras publicaciones hablan, que este fenómeno aparece ya en la Biblia: "My flesh is clothed with maggots and clods of dust. My skin rotted and fouled afresh." (Job VII, 5). Este tratamiento fue utilizado entre 1930-1940 y dejó de utilizarse, pero ahora se ha retomado desde 1989 en EEUU, Inglaterra e Israel. Estas larvas se obtienen de la mariposa verde, Lucilia (Phaenicia Serricata), se producen en solución al 2% de carne o hígado. Los huevos se separan del hígado de 2-36 horas después de incubar la larva y se mantienen en una caja estéril entre 5-8 grados centígrados, su viabilidad dura cinco días. El número de larvas a colocar en la herida depende del tamaño de la misma, es alrededor de 100 larvas por cm. cuadrado. Debe taparse la herida con apósitos hidrocoloides, para evitar que las larvas salgan, y evitar el escozor y celulitis que puede presentarse.

Mecanismo de acción de las larvas:

1-Liquefacción de tejidos necróticos por secreción de enzimas proteolíticas.

2-Digestión de tejido necrótico como alimento para las larvas.

3-Lavar o sacar las bacterias como efecto larvario en la herida.

4-Alimentarse de las bacterias y segregar sustancias antibacterianas productos de la digestión.

5-Cambio de PH de ácido a alcalino por la excreción de amonio y carbonato de calcio por las larvas.

6-Secreción por las larvas del allantoin y urea sustancias con propiedades curativas.

7-Formación de tejido de granulación por estimulación mecánica de tejido viable.

8-Excreción de factores estimulantes de crecimiento.

Su efecto favorable en la granulación es porque la larva Serricata excreta citoquinas, además se han encontrado altos niveles de interferón e interleukin, y mejora la circulación porque hay mayor oxigenación de los tejidos y disminuye el edema. Otras larvas que pueden utilizarse son, la *Phormiargina*, *P Terranova* y *Calliphora Vicina*.⁽⁴⁵⁾

B) Terapia física y/o fisioterapia.

Oxígeno hiperbárico. La terapia hiperbárica es un tratamiento en el cual un paciente respira oxígeno al 100% de una manera continua o intermitente dentro de una cámara, a una presión en el interior mayor a 1.4 atmósferas absolutas el 97% del oxígeno sanguíneo es transportado por la hemoglobina y el 3% restante es transportado en forma diluida en el plasma sanguíneo y que de esa forma es captado por los tejidos. Gracias a la aplicación de las leyes de los gases, se entiende que el oxígeno, al ser respirado y encontrarse en una zona de interface de la membrana alvéolo-capilar, la cantidad de oxígeno puede diluirse en el plasma e incrementarse hasta 21 veces más; cantidad suficiente

para cubrir los requerimientos basales normales del organismo sin la necesidad de utilizar el oxígeno transportado por la hemoglobina. En el pie diabético el tejido infectado y periférico se encuentra en estado hipóxico debido a la infección. La presencia de bacterias compite por el oxígeno tisular con el tejido sano, provocando su pérdida. El oxígeno hiperbárico restablece el estado oxémico a nivel tisular, llegando a medirse en algunas ocasiones hasta 300-400 mm Hg (normal 50-60 mm Hg). ⁽⁴⁶⁾

El oxígeno hiperbárico se ha usado ampliamente en el pie diabético y en las úlceras plantares. Entre las acciones del oxígeno hiperbárico esta la regeneración del tejido conectivo, además de provocar muerte bacteriana. Otros autores plantean que controla la infección, previene el edema, y estimula los fibroblastos. El oxígeno hiperbárico aumenta los niveles de oxígeno en plasma. La síntesis de fibroblastos y colágeno se modifica y estas dos actividades requieren altas presiones parciales de oxígeno. De aquí que promueva la curación por estimulación de la actividad de los fibroblastos y la formación del colágeno. La actuación sobre los gérmenes anaerobios es porque este oxígeno hiperbárico es tóxico, para estos gérmenes. Se le atribuye también estimulación del angiogénesis, ayudando así a la curación de las úlceras. Por otra parte, provoca peroxidación de los lípidos. ^(45,46)

Ozono. El ozono ha sido utilizado en el tratamiento de las úlceras, de forma tópica en bolsas de ozono, en forma de aceite ozonizado y en forma sistémica por vía rectal. Este gas es antiséptico, vasodilatador, activa la granulación y la neoangiogénesis. Es ampliamente usado en todos los hospitales provinciales de Cuba, además en Italia es usado por Bearzatto A y colaboradores y por Anichini R.

Consideramos que uno de los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con ozono es el diabético. El ozono actúa mejorando el metabolismo del oxígeno, mejora la permeabilidad de las membranas celulares a la glucosa, algo que se logra con ayuda de la estimulación de la vía de las

pentosas fosfato y la glucólisis aeróbica (que está deprimida en la diabetes), lo que posibilita la disminución de la hiperglucemia gracias a una mejor entrada de oxígeno en los tejidos. Al modular el estrés oxidativo, el ozono protege de la neuropatía, incrementa la producción de ATP con la consiguiente estabilización de los mecanismos de ATPasa dependientes, incrementa la producción de óxido nítrico, mejora la perfusión hística y oxigenación tisular, tiene acción antiinflamatoria y localmente aplicado, ya sea como aceite ozonizado o en bolsa, actúa como un germicida de amplio espectro.^(45,47)

Normoterapia. Este tratamiento tópico, no en contacto directo aumenta la temperatura de la úlcera, esto lleva a la mejoría en la oxigenación del tejido y acelera la cicatrización.

Presión subatmosférica. Se pueden utilizar apósitos de presión subatmosférica al vacío disminuyendo el tiempo de cicatrización.

Disminución del tamaño del paso al caminar. Hay publicaciones que han demostrado que el caminar a pasos cortos disminuye la presión de pico plantar. Se disminuye el tamaño del paso, pero se mantiene la misma velocidad. Es conocido que los pasos largos aumentan la presión de pico plantar.

Ejercicios. Como uno de los principales factores de riesgo desencadenante, es la rigidez articular, está demostrado que la terapia física de movilidad de las articulaciones dos veces a la semana, lleva la movilidad articular casi a la normalidad y evita las recidivas de las úlceras.

Estimulación eléctrica. La estimulación eléctrica, asimétrica, bifásica, pulsada por un periodo corto, ayuda a la curación de las úlceras. La estimulación eléctrica acelera el proceso de cicatrización. Otras técnicas, como el uso de corriente galvánica de bajo voltaje y corriente pulsada de alto voltaje, estimulación transcutánea del nervio y terapia electromagnética de alta frecuencia pulsada, resultan útiles.

Magnetismo. El campo magnético a forma sinusoidal, ha sido utilizado en las úlceras con mejoría significativa.

Ultrasonido e hidroterapia. Su uso en las úlceras ha reportado buenos resultados.

Láser. El tratamiento con distintos tipos de Láser es utilizado en la curación de las úlceras. El láser Co2 tiene un efecto en la bioestimulación, el láser de baja densidad estimula la granulación de los tejidos y ayuda a la producción de colágeno y fibroblastos, también se ha observado que provoca regeneración de la circulación linfática y tiene un efecto de esterilización de la úlcera. Se aplica en el borde de la úlcera el Láser Co2 y después el Láser KTP defocado. La irradiación se lleva a cabo a través de un Láser beam. (Por fibra óptica KTP) El Láser Co2 utilizado solo también provoca esterilización de la úlcera. Otro tipo de Láser además del Co2 y KTP es el Láser Helium, el cual reporta beneficios en el tratamiento de las úlceras.

Otros autores han utilizado con efectividad estos Láser y el Láser Neón. La combinación del Láser con el oxígeno hiperbárico, ha demostrado ser efectiva, siempre con Láser de baja densidad.

II- Tratamiento de uso parenteral. Varios medicamentos son utilizados en el tratamiento de las úlceras.

Heparina. La heparina subcutánea es utilizada. Se ha demostrado con su uso un aumento de la circulación capilar, que lleva a una disminución del tiempo de cicatrización, no es útil si hay isquemia y/o desnutrición. Las heparinas de bajo peso molecular, como la dalte heparina, son utilizadas.

Perfusión venosa retrógrada. Fue introducida por Ferreira, se inyecta una solución isotónica conteniendo gentamicina, blufomedil, dexametasona, heparina y lignocaina. Se inyecta en una vena del dorso del pie y mejora de forma espectacular las úlceras. Incluso comparativamente es superior a la infusión venosa sistémica de antibióticos.

Insulina subcutánea. La insulina subcutánea o en infusión logra curar las úlceras, por llevar la glucemia a cifras normales.

O tros:

Pentoxifilina. (Trental) Es un hemorreolítico derivado de la metilxantina que ha demostrado ser curativo en las úlceras plantares.

Cilostazol. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3, derivado de la 2-oxiquinilona que posee propiedades antiagregantes plaquetarias y vasodilatadoras. Utilizada en el tratamiento de la claudicación intermitente, y actualmente con muy buenos resultados, en el uso del tratamiento del pie diabético ⁽⁴⁵⁾

Existen varios esquemas de tratamiento el siguiente se realiza en base a la clasificación de Wagner.

Grado 0: Es un "pie de riesgo". No existe lesión y por tanto la actitud terapéutica es preventiva. Tratamiento del hiperqueratosis (callos y durezas) o grietas con crema hidratante con crema de lanolina o urea después de un correcto lavado y secado de los pies una o dos veces al día. También el uso de Vaselina salicilica al 10%. Usos de la piedra Pómez, en las fisuras antisépticos suaves que no tiñan la piel.

-Deformidades podálicas (valorar cirugía ortopédica).

-Uña encarnada (tratamiento médico y si es recidivante quirúrgico.)

-Micosis, pie de atleta, suele aparecer entre los dedos como una zona enrojecida con maceración y ruptura de la piel, se trata con antimicóticos tópicos, hemorreológicos y evitar la humedad.

Tratamiento de la neuropatía diabética:

Vitamioterapia B en sueros antineuríticos a base de Solución Salina Fisiológica 1000cc, Heparina Sódica 50mg=2cc, Vit B1 1cc, Vit B12 1cc, Lidocaína 2% 2cc, Gangliósidos Neurolépticos (Carbamazepina 100-300mg 8h v/o), Antidepresivos Tricíclicos (Amitriptilina 50mg en 24h v/o), Clonacepán 0,5-3mg en 24h v/o,

Difenhidramina 50mg más Sulfato de Quinina 50mg al acostarse sobre todo si hay dolor nocturno v/o, Trifluoperacina, antioxidantes, antiagregantes plaquetarios, etc.

Grado 1: La actitud terapéutica va dirigida a disminuir la presión en el área ulcerada; no suele haber infección.

Úlcera superficial: Reposo absoluto del pie lesionado, durante 3 o 4 semanas. Limpieza diaria con suero fisiológico (a cierta presión). Valorar la lesión cada 2 o 3 días. El uso de sustancias tópicas es controvertido. Se han propuesto varias sustancias entre ellas las soluciones antisépticas, factores de crecimiento, pero no existen estudios con diseño adecuado que demuestren su eficacia. Si se usaran antisépticos locales hay que procurar que sean suaves y que no coloreen la piel. Tratamiento de la Neuropatía Diabética.⁽⁴⁵⁾

Grado 2: La infección suele estar presente, por lo que es necesario obtener muestras para cultivo y antibiograma. Debe realizarse desbridamiento, cura tópica y utilizar antibióticoterapia por vía sistémica.^(45,48)

La infección se define como una invasión y multiplicación de microorganismos en los tejidos del huésped que induce una respuesta inflamatoria, generalmente seguida de la destrucción tisular. Casi todas las Infecciones de Pie Diabético (IPD) ocurren en úlceras abiertas; como las úlceras están colonizadas con microorganismos, la infección de estas no puede definirse basándose solo en los resultados de cultivos. En cambio, la IPD se define clínicamente como la presencia de manifestaciones de un proceso inflamatorio en cualquier tejido por debajo de los maléolos en una persona con Diabetes Mellitus. Sin embargo, en personas que padecen las complicaciones del pie diabético, los signos y síntomas de inflamación pueden enmascarse por la presencia de neuropatía periférica, de enfermedad arterial periférica o de disfunción inmune. Las IPD generalmente comienzan con una ruptura de la envoltura cutánea protectora, generalmente en una localización de trauma o ulceración, con mayor frecuencia en una persona con neuropatía periférica y con enfermedad arterial periférica.

Aunque rara vez la presencia de isquemia en las extremidades inferiores es la causa principal de las úlceras del pie, ésta aumenta el riesgo de infección de la úlcera y afecta negativamente al pronóstico de la misma. Las úlceras del pie en personas con diabetes a menudo se vuelven crónicas, asociadas con el aumento del estrés biomecánico, con la hiperglucemia y sus consecuencias metabólicas, así como con una inflamación persistente, apoptosis e isquemia. Los factores que predisponen a la infección de una úlcera de pie diabético incluyen: la profundidad de la úlcera, la larga duración o la recurrencia, la etiología traumática; las perturbaciones inmunológicas indefinidas relacionadas con la diabetes, particularmente con la disfunción de neutrófilos o la insuficiencia renal crónica. ⁽⁴⁸⁾

Aunque solo pocos estudios han analizado que las historias de hiperglucemia crónica pueden predisponer a IPD, su presencia puede sugerir una rápida, progresiva y destructiva (necrotizante) presentación de la infección. Si bien, la mayoría de los IPD son superficiales en el momento de su presentación, los microorganismos pueden diseminarse contiguamente a los tejidos subcutáneos, como la fascia, tendones, músculos, articulaciones y huesos. La anatomía del pie, que se divide en varios compartimentos separados pero intercomunicados, fomenta la propagación proximal de la infección. La respuesta inflamatoria inducida por la infección puede causar que la presión compartimental supere la presión capilar, lo que conduce a una necrosis e isquemia tisular, por lo tanto, a una infección progresiva. Los tendones dentro de los compartimentos facilitan la diseminación proximal de la infección, que generalmente se propaga de las zonas de mayor a menor presión. Los factores de virulencia bacteriana también pueden desempeñar un papel en la complejidad de estas infecciones. ⁽⁴⁸⁾

Los síntomas sistémicos (ej: fiebre, escalofríos), leucocitosis o alteraciones metabólicas importantes son poco frecuentes en pacientes con IPD, pero su presencia denota una infección más grave, amenazante de la extremidad e incluso de la vida. Si no se diagnostica y se trata adecuadamente, los IPD tienden a progresar, a veces rápidamente. Por tanto, un clínico experimentado

(o un equipo) debe evaluar de manera óptima a un paciente con una IPD grave dentro de las primeras 24 horas. El acúmulo de secreciones purulentas, especialmente si están bajo presión o asociadas con necrosis, requieren un desbridamiento y drenaje urgente (generalmente dentro de las primeras 24 horas). Aunque la resección ósea (preferiblemente limitada, evitando la amputación) a menudo es útil para tratar la osteomielitis, generalmente es la infección de tejidos blandos la que requiere terapia antibiótica urgente e intervención quirúrgica.⁽⁴⁹⁾

Durante muchos años, la elección del tratamiento antibiótico empírico en nuestro medio se ha basado en recomendaciones y datos microbiológicos de la bibliografía internacional procedente de países de diferente nivel socioeconómico, clima y ubicación geográfica. En 2015, se realizó el primer relevamiento prospectivo de gérmenes en infecciones de PD en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas, de Argentina (Carro, G V, Priore G, Di Bartolomeo S, Llanos M A, Gette F. Informe no publicado). En ese estudio se determinó que el esquema compuesto por trimetoprima sulfametoxazol junto con amoxicilina clavulánico presentaba mayor cobertura para las infecciones de PD ambulatorias en dicho hospital que las combinaciones ciprofloxacina-clindamicina o ciprofloxacina-metronidazol que se utilizaban hasta entonces.⁽⁴⁸⁾

Según estudios, la amoxicilina-clavulánico más ciprofloxacina pasó a ser el esquema antibiótico con mayor cobertura en pacientes de consultorio, y esto se explicaría por el aumento de los Gram negativos asociado al aumento de su sensibilidad a la ciprofloxacina. Este aumento podría justificarse si tenemos en cuenta que luego de 2015 se comenzó a utilizar amoxicilina-clavulánico más trimetoprima-sulfametoxazol como esquema empírico de elección, y se abandonó la combinación ciprofloxacina con clindamicina que se empleaba hasta entonces por presentar una menor cobertura. La suspensión del uso de la ciprofloxacina explicaría la disminución observada de la resistencia, ya que su utilización en forma habitual puede generar resistencia en los comensales Gram negativos. Cuando se elige amoxicilina-clavulánico más ciprofloxacina en forma

empírica, debe tenerse en cuenta que para el cálculo de la cobertura se incluyó a los *Staphylococcus*, que presentaron 100% de sensibilidad a ciprofloxacina. El *Staphylococcus aureus* es el germen más frecuente en la osteomielitis de pie diabético, aunque suele ser parte de infecciones polimicrobianas. Cuando el paciente tiene signos compatibles con osteomielitis, la ciprofloxacina no sería el antibiótico de elección, porque suele generar resistencia durante el tratamiento de la osteomielitis por *Staphylococcus*. En este caso, consideramos aconsejable iniciar tratamiento empírico con amoxicilina clavulánico-trimetoprima sulfametoxazol y luego evaluar el ajuste del esquema según los resultados microbiológicos, tratando de aislar gérmenes en muestra de hueso si el tratamiento de la osteomielitis no fuera quirúrgico y requiriese varias semanas de antibióticos.⁽⁵⁰⁾

Úlcera profunda: Reposo absoluto del pie lesionado. Debe sospecharse la posible existencia de infección. Se realizará un desbridamiento minucioso, eliminando los tejidos necróticos, así como la hiperqueratosis que cubre la herida. Se instaurará siempre tratamiento antibiótico oral, tras la toma de una muestra de exudado de la úlcera para cultivo y antibiograma. Como tratamiento empírico se aconseja los mencionados anteriormente. Ante una úlcera que no sigue una evolución satisfactoria y se sospecha de osteomielitis hay que hacer siempre rayos-x de la zona. Se usarán además hemorreológicos. Tratamiento de la Neuropatía Diabética.⁽⁴⁵⁾

En el Hospital se deben realizar estas acciones:

Grado 3: Se caracteriza por la existencia de una infección profunda con formación de abscesos y a menudo de osteítis. La indicación quirúrgica suele ser necesaria. Ante zona de celulitis, absceso u osteomielitis, o signos de sepsis, el paciente debe ser hospitalizado, de forma urgente para desbridamiento quirúrgico y tratamiento con antibióticos. Los antibióticos que se utilizarán son: Cefalosporinas de tercera generación asociado a un Aminoglucósido a dosis renal, además Metronidazol y fomentos; o tratamiento actual anteriormente mencionado. Tratamiento de la neuropatía diabética.

Grado 4: Los enfermos precisan de hospitalización con carácter urgente y valoración del componente isquémico, que en esta fase evolutiva suele estar gravemente afectado.

Gangrena de un dedo/ dedos del pie: El paciente debe ser hospitalizado para estudiar circulación periférica y valorar tratamiento quirúrgico (bypass, angioplastia, amputación). Se usan los mismos antibióticos del grado 3. Tratamiento de la neuropatía diabética.

Grado 5: La gangrena extensa del pie requiere la hospitalización urgente, el control de la glicemia y de la infección, y la amputación mayor.

Múltiples y variados han sido los tratamientos usados en el pie diabético, tanto médicos como quirúrgicos, sin embargo, hasta el momento no se pueda hablar de que esto es un problema resuelto en medicina.

La gran dificultad radica en las úlceras grado 4 de Wagner donde se incorporan problemas de neuropatía con problemas isquémicos. La posibilidad de tener en nuestras manos un producto cubano que pueda utilizarse y ayudar a resolver estas úlceras es verdaderamente otra oportunidad que no se debe despreciar si tenemos en cuenta que el 85 % de los enfermos con úlceras diabéticas son amputados. ^(45,50)

Muchos han sido los productos con efecto cicatrizante sobre las úlceras. Una de estos fue el Apligraf® , un sustituto de piel bicapa obtenido por biotecnología, simula la piel y contiene una capa exterior de queratinocitos humanos alogénicos, sobre una capa interna termal de fibroblastos humanos sobre colágeno tipo I dispersado en la matriz, no contiene vasos, folículos, ni glándulas sudoríparas. Actúa igual que la piel humana, produciendo todas las citoquinas y factores de crecimiento en la cicatrización. El componente celular (fibroblastos y queratinocitos) se obtiene de una pequeña biopsia de piel en los autoinjertos y del prepucio de los recién nacidos en los aloinjertos (descartando todas las enfermedades posibles, SIDA, hepatitis, etc.) La matriz extracelular se obtiene a partir de colágeno bovino, geles de fibrina o suero humano, pero no

se han obtenido resultados esperados. Este sustituto de piel ha sido utilizado en las úlceras diabéticas y a lo largo de 6 meses solo curaron el 49 % de ellas lo que aboga a favor del Heberprot-P.

El Alograft®, que fue utilizado por G. T. Richter, es un injerto obtenido de piel de cadáveres al que se le hace un tratamiento químico para evitar el rechazo, es utilizado en el pie diabético con úlceras.

El Dermagraft® se produce sembrando fibroblastos de dermis humana sobre un soporte sintético de material bioabsorbible.

Es bueno señalar que estos productos y sustitutos de piel son mayormente usados en las úlceras grado 1 y 2 de Wagner y casi nunca en los otros grados pues no son útiles cuando hay un componente isquémico; sucede lo contrario con este producto cubano, el Heberprot-P. ⁽⁴⁵⁾

Los procesos de reparación de las heridas y quemaduras pueden enlentecerse y desembocar en infecciones, dolor o aparición de cicatrices que pueden ocasionar problemas biomecánicos o psicosociales. En la actualidad, disponemos de numerosas publicaciones recientes sobre el uso clínico del Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano (rhEGF, *recombinant human Epidermal Growth Factor*) para el tratamiento de lesiones cutáneas. El Factor de Crecimiento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF) es importante en la curación de heridas y quemaduras; regula la inflamación y la acción de los fibroblastos y estimula el crecimiento de las células epiteliales para la reparación del tejido. La recombinación genética permite disponer de rhEGF activo (heterólogo, bio idéntico) purificado en concentraciones precisas y estables, posibilitando que la investigación translacional investigue sus posibilidades como principio activo en la clínica. El rhEGF permite complementar la obtención de factores a partir de la sangre del paciente para el tratamiento de patologías que requieren bioestimulación y regeneración tisular, ya que este plasma rico en plaquetas (*platelet rich plasma*, PRP) proporciona una solución más diversa en factores y citosinas, entre ellos EGF autólogo, aunque en

concentraciones menos precisas, con poca estabilidad en el tiempo y con condiciones de obtención que pueden dificultar una dosificación acorde a la frecuencia de las necesidades.⁽⁵¹⁾

El EGF, polipéptido de 53 aminoácidos y 6 residuos de cisteína que le confieren sus 3 puentes disulfuro (dominio EGF') fundamentales para la afinidad con el receptor, se encuentra en plaquetas, macrófagos y fluidos (orina, saliva, leche y plasma), relacionándose con el mantenimiento, protección e integridad del epitelio orofaríngeo, esofágico y gástrico (inhibición de la producción de ácido gástrico), y con el mantenimiento, integridad y regeneración de la piel y de otros epitelios y mucosas. Promueve el crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celulares mediante la unión con su receptor específico de membrana (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR). El complejo activado EGF-EGFR en la membrana inicia cambios bioquímicos celulares que regularán la inflamación, la contracción de la herida, la angiogénesis y la proliferación fibroblástica y migración celular, sugiriendo una estrategia útil para la curación de heridas. El EGF promueve la proliferación de los queratinocitos, aumentando su adhesividad y motilidad y modulando a su vez su propia actividad por retroalimentación, regulando la inflamación cutánea, la función de barrera y la defensa ante la infección; es importante en la expresión y activación del sistema del complemento en la epidermis humana y en los queratinocitos. En estos y en otras células cutáneas, el EGF suprime la expresión de genes responsables de la diferenciación celular epidérmica.⁽⁵¹⁾

La disponibilidad de rh EGF y el desarrollo de formulaciones estables han permitido la experimentación para determinar efectos, posibilidades, indicaciones y seguridad del rh EGF como terapia y posibilitar su uso clínico. Las evidencias indican usos terapéuticos del EGF en lesiones cutáneas posttraumáticas, heridas quirúrgicas, quemaduras, úlceras vasculares (incluyendo pie diabético), úlceras por presión y para el refuerzo de injertos de

piel, medicina regenerativa en envejecimiento cutáneo, en flacidez de párpados inferiores y en folículos pilosos.^(51,52)

Se estudió el efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhrec) sobre la restauración de daños en los nervios periféricos sometidos a traumas severos. La infiltración local del FCEhrec demostró ser eficaz en la atenuación de las consecuencias de la isquemia neurogénica y la protección del tejido blando periférico. Estas evidencias preclínicas permitieron el desarrollo de un producto, Heberprot-P, basado en el FCEhrec; una formulación inyectable que administrada a través de infiltración perie intralesional, constituye un tratamiento adyuvante para acelerar la cicatrización de úlceras profundas, complejas, derivadas de este desorden metabólico, tanto neuropáticas como neuroisquémicas.⁽⁵³⁾

La terapia con Heberprot-P llena el espacio de una necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético, desde 1 hasta 80 cm² de extensión, en pacientes neuropáticos o neuroisquémicos.⁽⁵⁴⁾

Este tratamiento tiene ventajas que hasta el presente resultan únicas a nivel mundial:

- Estimula la granulación y la cicatrización de forma progresiva y sostenida.
- Reduce el número de desbridaciones e intervenciones quirúrgicas.
- Reduce el número de recidivas.
- Reduce el tiempo de cicatrización y con ello, las complicaciones derivadas, tales como la gangrena y la infección o sobre-infección, pues la herida se va haciendo más profunda y se requiere desbridar más tejido o incluso llegar a amputar.
- Reduce los costes por estadía hospitalaria.
- Aumenta la calidad de vida y la recuperación funcional del paciente.

Este resultado de la biotecnología cubana, por su novedad y fortaleza de propiedad intelectual ("Empleo de una formulación novedosa y un método de tratamiento para prevenir las amputaciones debido a la úlcera del pie diabético"). Presentada en: Argentina, Brasil, Canadá, Indonesia, Japón, Malasia, México, Tailandia y Chile. Otorgada en: Australia, China, Corea del Sur, Cuba, Europa, EEUU, Hong Kong, India, Rusia, Singapur, Sudáfrica y Ucrania), reúne todas las posibilidades para ser introducido, no sólo en nuestro sistema de salud, sino también en países donde la diabetes y sus complicaciones constituyen un peligroso flagelo, con un impacto directo en la cicatrización y cura de estas heridas complejas. ⁽⁵⁴⁾

Farmacocinética.

El efecto del Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) ha sido ampliamente estudiado en el proceso de cicatrización. Desde el punto de vista químico el FCE es una molécula proteica pequeña de solo 53 aminoácidos, de una simple cadena plegada en sí misma y formando un lazo mediante tres puentes disulfuro entre residuos de cisteínas, que tiene un peso molecular de 6045 daltons, un punto isoeléctrico de 4,6. Estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales. Sus funciones de manera general se pueden resumir como: agente mitogénico, agente motogénico, agente inductor de la diferenciación celular y por último citoprotector. ^(56,57)

Los primeros efectos biológicos atribuidos al FCE fueron la apertura precoz de los párpados y la erupción temprana de la dentición cuando se administraba por vía parenteral a ratones recién nacidos. Posteriormente fue aislado por Cohen y Carpenter de la orina humana y luego de esto se ha reportado su detección en varios de los fluidos del organismo humano como suero, saliva, jugo gastroduodenal, calostro, líquido amniótico y seminal. ^(56,57)

La concentración sanguínea resultó siempre inferior a la plasmática. El FCEhrec no se distribuye en la fracción celular sanguínea, hecho esperable por la conocida carencia de receptores en estas estirpes celulares. El FCE sufre una rápida e importante degradación en el organismo antes de ser excretado por la

orina, principal vía de eliminación según estos resultados. Se ha planteado que el riñón es el principal órgano que participa en la captación y el metabolismo de FCE. Apenas existe paso del FCEhrec a la circulación cuando se administra tópicamente tanto en los animales con piel intacta como en los que sufrieron lesión. La administración de EGF (5,5µg) marcado con ¹²⁵I por vía subcutánea en ratones Balb-C condujo a niveles plasmáticos elevados (máximo a los 30 minutos) que se eliminan rápidamente por lo que es indetectable a las 2 horas de la administración. Los perfiles farmacocinéticos fueron similares tanto en la medición de la molécula por ELISA como por la radioactividad, lo que indica que la degradación ocurre después de 2 horas. Se acumuló fundamentalmente en piel, hígado, riñones, vejiga y estómago. La eliminación fue por la orina. ^(56,57)

En seres humanos, por vía intralesional, tanto 25µg como 75 µg de FCE, provocó una absorción muy rápida con un máximo entre 5 y 15 minutos, para luego disminuir rápidamente y regresar a los niveles basales en aproximadamente 2 horas. Ese comportamiento no se observó en pacientes que recibieron un placebo, lo que indica que el EGF detectado corresponde al administrado y no al producido endógeno en la herida. La cantidad de fármaco absorbido detectado fue dependiente de la dosis. ^(56,57)

Farmacodinamia.

Existen dos investigaciones sobre la farmacodinamia del efecto terapéutico principal, el primero de ellos se refiere al efecto de diferentes concentraciones del FCEhrec sobre la cicatrización de heridas de grosor total en ratas. Un estudio más reciente evaluó el efecto de la frecuencia de aplicación de dicha formulación sobre la cicatrización de lesiones controladas de grosor total en cerdos. El estudio de dosis demostró que concentraciones de FCEhrec entre 5 y 10 µg/ g de crema, estimulan la reparación de la dermis y la epitelización de las lesiones. Un aspecto de interés fue el hecho de apreciar una relativa sensibilidad de la epidermis a la mayor de las dosis ensayadas. ^(58,59)

Modo de aplicación Heberprot-P:

Heberprot-P debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas. Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la infección de la úlcera previo al uso del medicamento. Se administrará a razón de 75µg, diluido en 5mL de agua para inyección, actualmente utilizando la solución salina fisiológica como diluyente disminuyendo así el dolor y las reacciones adversas ⁽⁵⁴⁾, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento. Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm². Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26G x ½" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24G x 1 ½". ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾

Se deben infiltrar primero las zonas más limpias de las lesiones y se debe cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción a fin de evitar la transmisión de la sepsis de un sitio a otro. Posteriormente, la lesión debe cubrirse con un apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el ambiente húmedo y limpio. ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾

Si después de 3 semanas de tratamiento continuado no existe formación de tejido de granulación útil en el lecho de la úlcera, se debe evaluar el tratamiento y valorar otros factores que puedan dificultar la cicatrización, entre ellos la osteomielitis, la infección local y el descontrol metabólico. ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾

Con estos resultados, obtenidos en la práctica clínica y en la investigación científica por diferentes autores, se ha demostrado que el Heberprot-P® continúa siendo el medicamento líder a nivel mundial en el tratamiento de las úlceras del pie diabético.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo con el objetivo de determinar el comportamiento de la aplicación del Heberprot-P como tratamiento del pie diabético en pacientes, pertenecientes al Hospital General Docente "Roberto Rodríguez Fernández" de Morón, Ciego de Ávila, durante el periodo comprendido del 1 de noviembre de 2017 al 23 de diciembre de 2020.

UNIVERSO Y MUESTRA

El universo de estudio se conformó con 114 pacientes portadores de algún tipo de lesión compatible con úlceras de pie diabético, tributaria de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, pertenecientes al Hospital General Docente "Roberto Rodríguez" de Morón, Ciego de Ávila, durante el periodo comprendido del 1 de noviembre de 2017 al 23 de diciembre de 2020. El tipo de muestreo realizado fue probabilístico intencional.

La muestra quedó conformada por 72 pacientes con úlceras de pie diabético que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 18 años de edad con úlcera de pie diabético y que firmen el consentimiento informado.
2. Pacientes que hayan sido tratado según el protocolo de actuación para el tratamiento de úlceras de pie diabético en grados 1, 2 y 3 de Wagner.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas (cardiopatías, hepatopatías, insuficiencia arterial crónica); diagnóstico de procesos oncológicos de cualquier localización; medicamentados con corticosteroides o inmunosupresores.
2. Pacientes que padecieran de enfermedades psiquiátricas que comprometieran el tratamiento y evolución.

CRITERIOS DE SALIDA

1. Pacientes que decidieron abandonar el tratamiento

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN

La obtención de los datos primarios se realizó a partir del registro de control de los pacientes incluidos y la revisión de las respectivas historias clínicas, de las que se extrajeron las variables de interés para el estudio.

Además, se realizó una entrevista y un minucioso examen físico: para evaluar el estado clínico del paciente y la necesidad de los mismos de recibir este tipo de tratamiento.

Se realizó una observación para: recoger en forma sistemática y planificada evidencias empíricas acerca del estado inicial de cada paciente de forma tal que permita tener un criterio inicial de su enfermedad, permitiendo establecer el estado comparativo evolutivo de estos pacientes diabéticos con úlceras de pie diabético. Para la realización del estudio y de manera de controlar los sesgos de la investigación, esta se dividió en varias etapas de trabajo:

I- Diseño y Validación: Luego de analizar a profundidad la correlación clínica y de comorbilidad existente, en la evolución de las úlceras en pacientes con pie diabético en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General

Docente de Morón, además de diferentes instituciones del país que utilizan este tipo de proceder, los recursos humanos y materiales con que cuenta el Hospital General Docente de Morón, se realizaron adaptaciones pertinentes para dichas aplicaciones, con las posibilidades existentes en el Hospital. Este proceder fue aprobado previamente por el Consejo Científico y Comité de Expertos.

II- Etapa Organizativa: Se confeccionó, acreditó e impartió cursos de capacitación para profesionales de la salud que laboran en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular para la identificación de los factores asociados que influyen en las úlceras de pie diabético y retardan la cicatrización. En los mismos se abordaron los procedimientos a utilizar, momento de su aplicación, forma de aplicar, logros y efecto deseados por la mismo. La evaluación periódica de los pacientes sujetos a esta investigación fue efectuada por el equipo de profesionales que integran el staff de trabajo del proyecto y el residente involucrado en el mismo.

III- Etapa de Aplicación: Los pacientes fueron valorados por el residente y los especialistas y luego enviados al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular donde recibieron tratamiento oportuno y seguimiento.

IV- Etapa de Evaluación. Se realizó evaluación sistemática sobre la aplicación de Heberprot-P como tratamiento en pacientes con úlceras de pie diabético en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General Docente de Morón.

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, a continuación, se estructuró la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Se procesaron estadísticamente los datos obtenidos. Por último, se procedió al análisis de los resultados dando salida a los objetivos a través de las conclusiones.

PRINCIPALES VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESPUESTA

Variable independiente: Aplicación del Heberprot-P.

Variable dependiente: Disminución del tiempo de granulación y las complicaciones en pacientes con pie diabético.

1-Grupo de edades. (Variable cuantitativa continua)

1.1-De 30 y 40 años.

1.2-De de 41 a 50 años.

1.3-De 51 a 60 años.

1.4-Mayor de 61 años.

2-Sexo. (Variable cualitativa nominal dicotómica)

2.1-Femenino.

2.2-Masculino.

3- Clasificación de Wagner. (Variable cualitativa ordinal)

3.1- Wagner 1.

3.2- Wagner 2.

3.3- Wagner 3.

4 - Tiempo de granulación. (Variable cuantitativa continua)

4.1- De 1 a 2 semanas.

4.2- De 3 a 4 semanas.

4.3- De 5 a 6 semanas.

4.4- De 7 a 8 semanas.

6 - Complicaciones. (Variable cualitativa nominal politémica)

6.1- Sin complicaciones.

6.2- Infección.

6.3- Amputación mayor.

6.4- Amputación menor.

MÉTODOS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y TÉCNICAS A UTILIZAR

Como medida de resumen de la información se utilizó de la estadística descriptiva las frecuencias absolutas y relativas (%).

Se redactó un informe final teniendo en cuenta los requisitos establecidos por el departamento de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

Métodos estadísticos:

Para el desarrollo de la investigación, se trabaja con variables del tipo cualitativas y cuantitativas, se realiza un análisis porcentual, se trabaja con tablas entre las que se encuentran las de contingencia para relacionar variables, los que se procesan en el Excel. La media aritmética y la desviación estándar también se calculan, todo ello aplicando el utilitario estadístico SPSS.

ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético del Hospital General Docente "Roberto Rodríguez" de Morón, Ciego de Ávila. Se aplicaron los principios de beneficencia y no maleficencia al procurar el bienestar de todos los participantes, sin establecer distinciones ni prioridades por lo que la justicia formó parte de toda la práctica médica implicada.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo, atendidos en el hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” en el período comprendido entre el 1ro de noviembre de 2017 al 23 de diciembre del 2020.

E d a d	S e x o				T o t a l	
	F e m e n i n o		M a s c u l i n o			
	N o	%	N o	%	N o	%
3 0 - 4 0 a ñ o s	7	1 6 . 6 7	6	2 0	1 3	1 8 . 0 6
4 1 - 5 0 a ñ o s	4	9 . 5 2	1 0	3 3 . 3 3	1 4	1 9 . 4 4
5 1 - 6 0 a ñ o s	1 0	2 3 . 8 2	5	1 6 . 6 7	1 5	2 0 . 8 3
M á s d e 6 1 a ñ o s	2 1	5 0 . 0 0	9	3 0 . 0 0	3 0	4 1 . 6 7
T o t a l	4 2	5 8 . 3 3	3 0	4 1 . 6 6	7 2	1 0 0

Fuente: Historias Clínicas.

La tabla 1 muestra la distribución de pacientes según edad y sexo atendidos en el Hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” en periodo anteriormente mencionado, donde es apreciable como predominó el sexo femenino con un 58.33 % del total de pacientes, así como las edades a partir de los 61 años con un 41.67 %.

En el estudio de la doctora Dania Núñez Álvarez y cols. sobre la caracterización clínico epidemiológica de pacientes afectados por pie diabético se evidenció en la distribución según edades que existió un predominio de los casos a partir de la cuarta y hasta la sexta décadas de la vida (21, 6 % y 24, 7 % respectivamente). En relación al sexo el femenino, predominó con un 59,7 % sobre el masculino.⁽⁶⁵⁾

Además de realizar el análisis de la edad de los 72 pacientes, por grupos de edades, en el SPSS, se realizó un procesamiento en relación al promedio de

edades y para ello se ha tenido en cuenta la dispersión para la representatividad, en este caso el cálculo de la media aritmética y la desviación estándar. De lo cual se aprecia que el promedio de edad de los pacientes es de 56 años aproximadamente, con una desviación estándar de 13.62, lo que evidencia la dispersión de las edades, las que van desde 31 año hasta 81, con un rango de 50, mostrado en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del cálculo de la media aritmética y desviación estándar a las edades de los 72 pacientes en estudio, aplicando el SPSS.

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	72	50	31	81	55.72	13.621
N válido (según lista)	72					

Fuente: Historias Clínicas.

En un estudio realizado en el Hospital Clínico quirúrgico "Lucía Íñiguez Landín", en la provincia de Holguín, Cuba; por González Expósito y col., este refiere que, en la distribución por sexo y edades, predomina el sexo femenino en el 56,25 % de los pacientes y la mayor incidencia es en los mayores de 61 a 70 años, la media de la edad es de 64,8 años. ⁽⁶¹⁾

Además, en una investigación realizada Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto", Guantánamo por Yusmila Zerelda Mena Bouza y Nora Luisa Mendoza Fonseca, se evidencia como prevaleció el sexo femenino en una muestra de pacientes que presentaban pie diabético con un 57.6%, y según la edad presentó mayor porcentaje los mayores de 61 años siendo el 31.2%. ⁽⁶²⁾

En cambio, en el estudio realizado por Martha Osorio Lambis y col. en su informe final de tesis en Cartagena, constituida por 103 pacientes adultos con pie diabético, se caracterizó por pertenecer al género masculino el 52,4% y el

47,6% femenino. Con edades comprendidas entre 40 y 59 años en su mayoría 46,6% , seguido de un 37,9% mayores de 60 años. ⁽⁴⁴⁾

Tabla 3. Distribución de los pacientes según clasificación de Wagner.

Clasificación de Wagner	No	%
Wagner 1	18	25.00
Wagner 2	23	31.94
Wagner 3	31	43.06
Total	72	100

Fuente: Historias Clínicas .

La tabla número 3 muestra la distribución de los pacientes según la clasificación de Wagner. La mayoría de los pacientes presentaron lesiones de tipo Wagner 3 con un total de 31 lo que representó el 43.06% de la muestra. Le siguieron las lesiones de tipo Wagner 2 con un 31.94% y la tipa 1 con un 25% .

Al diagnosticar en esta muestra las características de las lesiones según dicha clasificación, se permite una mejor comprensión de las mismas donde se tiene en cuenta el tamaño, la profundidad, la infección y la presencia o no de osteomielitis .

La Doctora Grisell Mariela Mass y col. en su investigación sobre la efectividad del Heberprot-P en un área de salud en Cienfuegos atendiendo a la clasificación de Wagner, obtuvo una mayor cantidad de pacientes afectados por la úlcera del Grado 2, aunque refleja que otros relacionan mayor incidencia del grado 3. ⁽⁶³⁾

En el estudio efectuado por el Dr. Hernández Cañete y cols. sobre el uso del Heberprot-P en Ciego de Ávila, los resultados del tratamiento en relación con el

tipo de úlcera, según la clasificación de Wagner, destaca que los pacientes con úlcera de grado 3 de Wagner son los de mejor resultado con el 95,4 %, aunque los pacientes con úlceras grado 4 de Wagner también tuvieron resultados favorables. ⁽⁵⁵⁾

Luego de introducir las variables en una Base de Datos del utilitario estadístico SPSS, y analizar en una tabla de contingencia, las variables, según la clasificación de Wagner y el tiempo de granulación. Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los pacientes en cuanto al tiempo de granulación según la clasificación de Wagner en grados 1, 2 y 3.

C Wagner	T Granulación				Total	%
	1-2 semanas	3-4 semanas	5-6 semanas	7-8 semanas		
W 1	11	7	0	0	18	25.00
W 2	2	15	6	0	23	31.94
W 3	1	11	16	3	31	43.06
Total	14	33	22	3	72	
%	19.44	45.83	30.55	4.17		100.00

Fuente: Historias Clínicas.

En la tabla 4 se aprecia la distribución de la muestra según tiempo de granulación en correspondencia con el grado de Wagner. Es posible observar como la mayor cantidad de pacientes granuló en un tiempo entre 3 y 4 semanas representando 45.83 %. Además, y como habíamos visto anteriormente, los más afectados fueron los pacientes que se encontraban, según Wagner, en grado 3. Es importante destacar la repuesta positiva de los pacientes que se encontraban en Wagner 1, pues evolucionaron en su mayoría en las primeras 2 semanas, así como entre la tercera y cuarta semana luego de que se aplicara el Heberprot-P.

En el estudio realizado por la Dra. Amirelia Fabelo Martínez en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular en La Habana, sobre la efectividad del Heberprot-P en úlceras de pie diabético, mostró similares resultados pues los pacientes disminuyeron el tiempo de granulación inferior a 4 semanas.⁽⁴⁷⁾

Tabla 5. Distribución de la muestra según complicaciones.

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
Sin complicaciones	63	87.5	63	81.9
Infección	6	8.3	69	95.8
Amputación menor	0	0.0	69	95.8
Amputación mayor	3	4.2	72	100.0
Total	72	100		

Fuente: Historias Clínicas.

En la tabla número 5 se muestra la distribución de pacientes de acuerdo a las complicaciones donde se constata que el mayor porcentaje no presentó durante el estudio, para un 87.5%, y dentro de las complicaciones presentadas, la infección, constituyó la de mayor incidencia; seguido de la amputación mayor tan solo 3 representando el 4.2%.

En varios estudios efectuados por el Dr. Hernández Cañete, perteneciente al Hospital Provincial "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila y al Dr. Jorge Luis Morales Florat del Hospital Provincial "Roberto Rodríguez" de Morón se apreciaron resultados alentadores por la baja tasa de complicaciones que presentaron los pacientes.⁽⁵⁴⁾

Tabla 6. Distribución de la muestra según la clasificación de Wagner en relación

con las complicaciones.

Clasificación de Wagner	Complicaciones				
	Sin complicaciones	Infección	Amputación menor	Amputación mayor	Total
1	15	3	0	0	18
2	20	3	0	0	23
3	28	0	0	3	31
TOTAL	63	6	0	3	72

Fuente: Historias Clínicas.

En la tabla 6 se realiza una relación entre la clasificación de Wagner y las complicaciones presentadas durante el desarrollo del estudio. Se observa como independientemente del grado de Wagner en la mayoría de los casos no aparecieron complicaciones. En el artículo publicado por la Dra. Perla María Trujillo y cols. con título Resultados del Programa de atención integral al paciente con pie diabético los resultados del tratamiento constituyen un elemento de interés tanto por el número de amputados como de curados y, en este sentido, se puede considerar de muy buenos los resultados obtenido para estas dos variables porque más del 80% de los pacientes curaron sus lesiones sin presentar complicaciones y menos del 5% fue amputado

CONCLUSIONES

1. Al recibir tratamiento con Heberprot-P, el mayor porcentaje granuló en un tiempo inferior a 4 semanas.
2. Los pacientes no presentaron complicaciones significativas.
3. En la muestra prevalecieron las lesiones de tipo Wagner 3.
4. Las edades a partir de los 61 años fueron las más afectadas.
5. Según el estudio realizado se evidencia como el sexo femenino presenta mayor incidencia con respecto al sexo masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz, A., Rivera Bardales, H., Talbott, B. Ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético neuroinfeccioso. Reporte de caso. **Ozone Therapy Global Journal**, Norteamérica, 9 Mayo. 2019.[citado el 5 de Mayo del 2021]
Disponible en: <<http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/151>>.
2. ChoNam H., Williams Rhys. Atlas de la Diabetes FID. Novena edición; 2019.
.[citado el 5 de Mayo del 2021] Disponible en:www.diabetesatlas.org.
3. Diabetes. OMS 2021. .[citado el 5 de mayo del 2021] Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

4. Quesada Marelys Yanes. Diabetes mellitus: un problema de salud en Cuba. Rev cubana med [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Mayo 14]; 58(4): e1319. E pub 08-Jul-2020. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034
5. Redacción MINSAP. Diabetes: ¿octava causa de muerte en Cuba? · Publicada 29 mayo 2019 · Actualizado 29 mayo 2019. [citado 2021 Mayo 14]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu>.
6. Informe mundial sobre la diabetes. [citado 2021 Mayo 14] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>.
7. García Velázquez JM, Brito Blanco D, Santos Rofes BI, Ricardo Olivera D, García Albelo E, Fleites Fonticiella L. La educación del paciente diabético con pie de riesgo. Acta Méd Centro [Internet]. 2018 [citado 14 Mayo 2021]; 12(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/873>
8. Veraguar Pérez Luzmila, Mujercita Silva José Luis, Ayala Lafargue Dayeren, Bertrán Bahades Jacqueline, Estrada Ladoy Lisbet. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. MEDISAN [Internet]. 2017 Ago [citado 2021 Mayo 14]; 21(8):993-999. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000800005&lng=es.
9. González de la Torre Héctor, Mosquera Fernández Avi6n, Quintana Lorenzo M.^a Luana, Perdomo Pérez Estrella, Quintana Montes de Oca M.^a del Pino. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. Gerokomos [Internet]. 2012 Jun [citado 2021 Mayo 14]; 23(2): 75-87. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-928X2012000200006>.
10. García Velázquez Juan Miguel, García Rodríguez Yamiley, Fleites Fonticiella Leslie, Mirabal Rodríguez Alexis, Victores Moya Jorge Alain, García Rodríguez Liz Greit. La educación del paciente diabético de debut para prevenir las úlceras del pie diabético. Acta Médica del Centro/Vol.14No.1Enero-Marzo2020. [citado el 14 de Mayo del 2021] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec2020/mec201h.pdf>.

11. González de la Torre Héctor, Perdomo Pérez Estrella, Quintana Lorenzo M^a. Luana, Mosquera Fernández Abián. Estratificación de riesgo en pie diabético. Gerokomos [Internet]. 2010 Dic [citado 2021 Mayo 15]; 21(4): 172-182. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2010000400006&lng=es.
12. Esquirol-Caussa Jordi, Herrero-Vila Elisabeth. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y geles de silicona en el abordaje de heridas, quemaduras y cicatrices: revisión de la literatura. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 mayo 15]; 43(4): 387-394. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922017000500009>.
13. Martínez Gálvez Ifran, Rodríguez Yasser. Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-p®. Rev cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Mayo 14]; 21(1): e90.Epub 20-Mayo-2020. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682.
14. Heberprot-P5.001P. Publicado el 26 March, 2018 por Editorial.[Internet].[citado 2021 Mayo 14] . Disponible en: <https://d-cuba.com/heberprot-p>.
15. F. Brutsaert Erika, MD. Diabetes mellitus.New York Medical College.Última revisión completa sep. 2020.[Internet].[citado el 15 de Mayo 2021] Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-hormonales-y>.
16. Zamora-Cevallos Ángel L, Giler-Loor Cristhian J, Reina-Guillen Pierina E, López-Franco Wilian J., Santana-López Margarita M. y Naranjo-Chávez Gladys M. La importancia de la nutrición en pacientes diabéticos. Pol. Con. (Edición núm. 24) [Internet]. Vol. 3, No EspSeptiembre 2018, pp. 429-457. [citado el 15 de Mayo 2021] Disponible en:<https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es>.
17. Cañarte-Baque, Giancarlos C. et al. La diabetes como afectación grave se presenta con complicaciones típicas. **Dominio de las Ciencias**, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 160-198, ene. 2019. ISSN 2477-8818. [citado 15 Mayo 2021]Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/856>.

18. Sánchez Rivero Germán. HISTORIA DE LA DIABETES. GacMedBol [Internet]. 2007 [citado 2021 Mayo 15]; 30(2): 74-78. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es.
19. Carmena Rafael. Complejidad de la Diabetes Mellitus tipo 2. CAPÍTULO 6. [Internet]. [citado 15 de Mayo 2021]. Disponible en: http://www.ujaen.es/investiga/inmunoge/gmo/articulos_espanol/diabetes.pdf.
20. Barrio Castellanos Raquel, Ros Pérez Purificación. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia. Protocdiagninterpediatr. 2019 [Internet].;1:77-89. [citado 15 de Mayo 2021]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_insulinoterapia.pdf.
21. American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020 [Internet];43(Suppl 1): S48-S65. PMID: 31862748. [citado 15 de Mayo 2021]. Disponible en: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862748/.
22. Pedroso Rafael Miranda, Tapia Margarita González, Tamargo Maria de Jesús Monzón, Pozo Dinorah. Uso del Heberprot-P 75 en paciente con Pie diabético Grado 3. RevCienciasMédicas [Internet]. 2019 Abr [citado 2021 Mayo 15]; 23(2): 351-355. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000200351&lng=es.
23. Loynes Christopher. Causas, riesgos y tipos de gangrena en personas con diabetes. ALLERGIES.[Internet]. Fecha de publicación: 13 Noviembre 2019. [citado 2021 Mayo 16]. Disponible en: <https://disciplined.com/gangrena-y-diabetes-complicaciones-del-pie/>.
24. Roca Goderich Reinaldo. Temas de medicina interna. 4ta edición. La Habana 2002.
25. Viramontes TG, Enríquez GR, López VG, et al. Hallazgos angiográficos en pacientes con pie diabético. Anales de Radiología México. 2006 [Internet].; 5(2):109-116. [citado 2021 Mayo 16]. Disponible en: <http://www.medigrafic.com>.

26. Gómez Huarachi, Gandy Ashley. Características epidemiológicas, clínicas y manejo terapéutico de pacientes con pie diabético en el Servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2017. Fecha de publicación: 2018. [Internet]. [citado 2021 Mayo 16]. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/3280>.
27. Chica Barrera, Norma Stefanía. Complicaciones en la amputación infrarotuliana en pacientes diabéticos en Hospital Abel Gilbert Pontón entre el año 2014 – 2015. Fecha de publicación 2017. [Internet]. [citado 2021 Mayo 17]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/32085>
28. Buenaño Robalino, Núñez Ocaña Jesús Francisco, del Rocío Paulina. Prevalencia de pie diabético en el servicio de curaciones del Hospital General Docente Riobamba. [Internet]. Fecha de publicación:19-sep-2019. [citado 2021 Mayo 17]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/6020>.
29. Colonio Córdova, Liliana Edith. Traumatismo mecánico como principal factor desencadenante de Pie Diabético en el Servicio de Medicina del Hospital Santa Rosa durante el periodo 2011 – 2016, Fecha de publicación: 2018. [Internet]. [citado 2021 Mayo 17]. Disponible en: [http](http://).
30. Hernández Cañete Carlos Manuel, Carmenate Fuentes Luis, Sánchez Montiel María Elena. Tratamiento médico del mal perforante plantar. Primera Parte. MediCiego[Internet]. 2005 [citado 17 May 2021]; 11(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/art>.
31. Hernández Cañete Carlos Manuel, Sánchez Montiel M. Factores asociados a la úlcera plantar. Primera parte. MediCiego[Internet].2006 [citado 17 May 2021]; 12(2): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/art>.
32. Ruiz Rojas, Ruth Regina. Evaluación y monitoreo del pie diabético estudio a realizarse en el Hospital Martín Icaza en el período 2015 – 2016.Tesis[Internet] 2017. [citado 17 May 2021]. Disponible en: https://rraae.cedia.edu.ec/Record/UG_548e2e5913ed0ab3c81fded801af8c64.
33. Moreno Castillo María Ángeles. Tratamiento multidisciplinar del pie diabético: evaluación y resultados. Tesis [Internet] Fecha de Publicación: 21-dic-2018.

- [citado 18 May 2021]. Disponible en: [http://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/65680/1/María Ángeles](http://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/65680/1/María%20Ángeles).
34. Martínez Azabache, Fiorela Cinthia, Echeverría Gariza, Pamelita Danitza. Valoración del riesgo de pie diabético en personas con diabetes mellitus en el Hospital Albrecht. Tesis [Internet] Fecha de publicación:2019-02-27. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/11741/184>
35. Melo Cañari, Berenice Gisela. Estudio de la Neuropatía Periférica por Valoración Clínica y Factores de Riesgo en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 Atendidos en el Programa de Diabetes del Hospital Hipólito Unanue de Tacna-MINSA durante el Período Mayo- Junio 2017.Tesis [Internet] F.P. 2019. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Estudio-de-la-Neuropatía-Periférica>.
36. Martínez-Conde FA y cols. Neuropatía diabética. RevHospGral Dr. M Gea González[Internet] 2002;5(1-2):7-23. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com>.
37. Díaz Vera, Alcibíades Segundo. Prevalencia y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la comunidad de Cantabria. F P 2020. [Internet]. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10952/4862>.
38. Pérez Prada Krystel Johana. Efectividad de una nueva propuesta en el tratamiento antimicrobiano de la infección del pie diabético. Rev Cubana AngiolCirVasc[Internet]. 2017 jun. [citado 18 May 2021] ;18(1):43-54. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S1682-00372017000100005&Ing=es.
39. Dominio de las Ciencias. ISSN-e 2477-8818, Vol. 5, Nº. 1, 2019, págs. 160-198.[Internet]. [citado 18 Mayo 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6869925>.
40. Martínez Lázaro, José Luis. Determinación de las características biomecánicas en el pie diabético con y sin neuropatía. (2020) [Internet]. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/59231/>.

41. Tomalá Catuto, Olmedo Bernardo. El autocuidado como factor protector del pie diabético. Club 10 de diciembre. Santa Elena 2018. La Libertad. UPSE, Matriz. Facultad de Ciencias Sociales y de la Salud. [Internet]. 101p. (2018). [citado 18 Mayo 2021]. Disponible en: <http://repositorio.upse.edu.ec:8080/jspui/handle/46000/4533>.
42. Romero Gamboa Milagros Caridad, Sández López Máximo. Evolution of the diabetic foot graded 4 and 5 in Wagner's classification scale. Rev Cubana AngiolCirVasc [Internet]. 2017 Jun [citado 2021 Mayo 18]; 18(1): 71-81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100007&lng=es.
43. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2019 [citado: 18 Mayo 2021]; 15(1): 134-147. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/583>.
44. Osorio Lambis Martha. Factores de riesgos y actividades de prevención en pacientes adultos con pie diabético hospitalizados en una institución de tercer nivel- Cartagena. Tesis 2018. [Internet]. [citado 2021 Mayo 18]. Disponible en: <http://scholar.google.es>.
45. Hernández Cañete Carlos Manuel. Tratamiento médico del mal perforante plantar. Segunda Parte. MediCiego [Internet]. 2005 [citado 19 Mayo 2021]; 11(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/art>.
46. Espinel Jara Viviana Margarita, Noboa Proaño Fernando Rodrigo, Tapia Paguay María Ximena, Chalá Minda María Paola, Castillo Andra de Rocío Elizabeth, et. al. Terapia hiperbárica, efectividad en el tratamiento de pie diabético. Enferm Inv [Internet]. 2020 [Consultado 19 de Mayo de 2021];5(3):27-31. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj4qqSq9qTwAhUEhOAKHWVcBr84ChAWMAF6BAGeEAM&url=https%3A%2F%2Frevistas.uta.edu.ec%2Frevista%2Findex.php%2Fenfi%2Farticle%2Fdownload%2F915%2F860%2F&usg=AOvVaw34-WOpGmoFjIC-9S0sWJD>.

47. Fabelo Martínez Amirelia, Figueroa Martínez Alain, Valdés Pérez Calixto, Pérez Leonard Damaris, Álvarez López Adanay. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. Rev Cubana AngiolCirVasc [Internet]. 2019 [Consultado el 19 de Mayo de 2021];20(1): 14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2019/cac191c.pdf>.
48. Carro Gabriela, Carlucci Elsa, Priore Graciela, Gette Fernando, Llanos María de los Ángeles, Dicatarina Losada María Victoria, et al. Infecciones en pie diabético. Elección del tratamiento antibiótico empírico. MEDICINA [Internet]. 2019 [citado 19 Mayo 2021]; 79: 167-173. Disponible en: https://scholar.google.com.cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=INFECCIONES+EN+PIE+DIAB%2C%20TICO.+ELEC%2C%20N+DEL+TRATAMIENTO+ANTIB%2C%20TICO+EM%2C%20DRICO+&btnG=
49. Herrera-Arana Víctor, González-Mendoza Jorge, Iglesias-Quilca David. Actualización en el manejo de antibióticos en las infecciones superficiales de piel y partes blandas. Acta Med Per. [Internet]. 23(1) 2006. [citado 19 Mayo 2021] Disponible en: <http://www.scielo.org.pe>.
50. Schaper Nicolaas C., van NettenJaap J, Apelqvist Jan, Bus SiccoA, Hinchliff Robert J. et al. Guías del IW GDF para la prevención y el manejo de la enfermedad del pie diabético. 2019.[Internet]. [citado 19 Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.d-foot.org>.
51. Esquirol-Caussa Jordi, Herrero-Vila Elisabeth. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y geles de silicona en el abordaje de heridas, quemaduras y cicatrices: revisión de la literatura. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. Vol. 43 - Nº 4 Octubre - Noviembre - Diciembre 2017 / Pag. 387-394. [citado 19 Mayo 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922017000500009>.
52. Seidel R, Moy RL. Reduced Appearance of Under-eye Bags With Twice-daily Application of Epidermal Growth Factor(EGF) Serum: A Pilot Study. J Drugs Dermatology [Internet]. 2015;14(4):405-10. [citado 19 Mayo 2021]. Disponible en: <http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961615P0405X>.

53. Fiallo Cobos Rodrigo, Gómez Leyva Berlis, Díaz Armas María Teresa. Heberprot-P®: efectividad terapéutica en pacientes con úlcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador. CCM C [Internet]. 2020[citado el 19 Mayo 2021]; 24(1):16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm201h.pdf>.
54. Hernández Cañete Carlos Manuel, Jácome Ruiz Rogelio, Iturralde Mc Farlen Lourdes, Sánchez Montiel María Elena. Resultados y reacciones adversas en pacientes tratados con Heberprot-P en la comunidad. Rev Cubana AngiolCirVasc [Internet]. 2017 jun [citado el 19 may 2021]; 18(1): 35-42. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100004&lng=es.
55. Hernández Cañete Carlos Manuel; González Pacheco Héctor Hugo; Sánchez Montiel María Elena; Vega García Rolando. Tratamiento con Heberprot-P en Ciego de Ávila. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc[Internet].10(1) 2009; [citado el 19 may 2021]; Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org>.
56. Berlanga Acosta, Jorge. et al., (2006). Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputations in patients with advanced diabetic foot wounds. International Wound Journal[Internet]. 3(3):232-239).[citado el 19 Mayo 2021]; Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
57. Fernández-Montequín José F. et al., (2007). Intralesional Injections of Citoprot-P (recombinant Human Epidermal Growth Factor) in Advanced Diabetic Foot Ulcers with Risk of Amputation. International Wound Journal [Internet].Dec;4(4):326-327).[citado el 19 Mayo 2021]; Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
58. Casanova-Moreno María de la Caridad y cols. Guía para evaluar protocolo y uso del Heberprot-P® en el nivel primario de atención. ArchmédCamagüey[Internet]. 2020;24(1): e6977 Artículo original ISSN 1025-0255. [citado el 19 Mayo 2021]; Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/>.
59. Bio CIGB Heberprot-P.[Internet].[citado el 19 may 2021]; Disponible en: <http://www.paho.org>.
60. Resumen de las características del Heberprot-P. CECMED [Internet]. Fecha de aprobación: 2019-07-12. [citado el 19 Mayo 2021]; Disponible en: <http://www.cecmed.cu>.

61. Rodríguez Gurri, Daniel; González Expósito Armando. Caracterización de pacientes con pie diabético. RevCubMed Mil [Internet]. 2013 jun [citado el 19 Mayo 2021]; 42(2): 173-180. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200006&lng=es.
62. Zerelda Mena Bouza Yusmila, Mendoza Fonseca Nora Luisa. Caracterización de pacientes con pie diabético del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto", Guantánamo. Revista de Información Científica [Internet]. 2018 [Consultado 29 de abril de 2021]; 97(1): 9. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Revistainformacioncientifica/2018/vol97/no1/1.pdf>.
63. Mass-Basulto G, Cabrera-Rodríguez T, Torres-Torres F, Vidal-Cabrera G, Moya Ávila A, Alonso-Abad J. Efectividad del Heberprot P en la úlcera de pie diabético en un área de salud. Revista Finlay [Internet]. 2014 [citado 19 may 2021]; 4 (2): [a p r o x. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/255>.
64. Trujillo Pedroza Perla María, George Arce Maite, Valdés Morales Yanet, Ortega Sánchez Justo Ricardo, Mendoza Molina Asiris. Resultados del Programa de atención integral al paciente con pie diabético. Acta Médica del Centro / Vol. 13 No. 1 2019. [citado 19 Mayo 2021] ARTÍCULO ORIGINAL. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>.
65. Núñez Álvarez Dania, Martinella Portuondo Iván, Cruz Setién Romelia, Mourlot Ruiz Angelina, García Despaigne Vilma Georgina. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes afectados por pie diabético. RevCubMed Mil [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 Abr 29]; 46(4): 337-348. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572017000400004&lng=es