

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA
HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE "ROBERTO RODRÍGUEZ
FERNÁNDEZ" MORÓN

TÍTULO : Caracterización de pacientes con Úlcera del Pie Diabético Isquémico sin criterio de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia.

Tesis en opción al título de especialista de primer grado en Angiología y Cirugía Vascular

AUTOR : Dr. Wilson Xavier Ordoñez Alvarado.

Morón

2022

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA
HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE "ROBERTO RODRÍGUEZ
FERNÁNDEZ" MORÓN

TÍTULO: Caracterización de pacientes con Úlcera del Pie Diabético Isquémico sin criterio de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia.

Tesis en opción al título de especialista de primer grado en Angiología y Cirugía Vascular

AUTOR: Dr. Wilson Xavier Ordoñez Alvarado.
Residente de Angiología y Cirugía Vascular.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández".

TUTOR: Dr. Yoanky Gutiérrez Postigo.
Especialista de I Grado en Medicina General Integral.
Especialista de I Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Asistente.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández".

Morón

2022

DEDICATORIA

A mi madre querida que ha sido mi fuente de inspiración.

A mi esposa por su apoyo incondicional.

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

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

A mi madre por darme la vida y la fuerza suficiente para seguir superándome cada día.

A mi esposa que me ha acompañado en buenos y malos momentos durante todos estos años.

A mi tutor de formación: Dr. Yoanky Gutiérrez Postigo por todo su apoyo y confianza depositada en mí en estos cuatro años.

Al Profesor: Dr. Regino Pérez Hernández que con su experiencia nos dio la oportunidad de crecer en la vida profesional.

Al profesor: Dr. Yandy Mujica Castañeda y demás compañeros de trabajo y profesores que sin su ayuda no fuese posible la realización de esta investigación.

A mis colegas del hospital de Morón por su apoyo en mi proceso de formación.

Un agradecimiento especial a mis pacientes que han sido la piedra angular de mi formación y que sin su participación esta investigación no existiría.

RESUMEN

La insuficiente cicatrización del diabético es un grave problema médico no resuelto a nivel mundial. El Heberprot-P, es eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, induce el crecimiento de tejido de granulación útil y las propiedades como oxigenante, antioxidante, inmunomodulador, regenerador, antiinflamatorio y germicida de la Ozonoterapia se utilizan para la desinfección de heridas desde La Primera Guerra Mundial. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal prospectivo con el objetivo de caracterizar pacientes con Úlcera del Pie Diabético Isquémico sin criterio de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia. La población de estudio se conformó por 46 enfermos, portadores de algún tipo de lesión compatible con úlceras de pie diabético isquémico sin criterios de revascularización a los cuales se les aplicó Heberprot-P y Ozonoterapia. En la investigación predominó el sexo masculino con un 58.69% y el periodo de edad más frecuente estuvo entre los 51 y 65 años. Preponderó el patrón vascular distal, el 50% presentaron un grado de insuficiencia arterial moderado. Prevalió la estadía hospitalaria superior a los 21 días con un 54.34%. La mayoría de los pacientes granularon en un periodo de 3 y 6 semanas, mientras que fueron infrecuentes las amputaciones.

Palabras claves: pie diabético, Heberprot-P, ozonoterapia.

ÍNDICE

Contenidos	Páginas
INTRODUCCIÓN	
MARCO TEÓRICO	
MATERIALES Y MÉTODOS	
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	
CONCLUSIONES	
RECOMENDACIONES	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles se han convertido en un problema de salud pública debido al sufrimiento que ocasionan a las personas que las padecen junto con un gran perjuicio socioeconómico a nivel local y mundial. La Diabetes Mellitus (DM) es considerada un problema de salud pública por ser una enfermedad con alta morbilidad e incapacitante por sus complicaciones. En el año 2019 las estimaciones indicaron que había 463 millones de personas en el mundo con diabetes. A las proyecciones de estos datos para 2030 son 578 millones y en 2045 afectará a 700 millones de personas.⁽¹⁾

La diabetes no controlada o no tratada contribuye a la aparición de complicaciones microvasculares, macrovasculares y neuropáticas. El pie diabético es una de las complicaciones más graves derivadas de la DM y altamente incapacitante, afectando la calidad de vida de una persona. Tiene importantes repercusiones, lo que lleva a gran sufrimiento para el paciente y la familia, además de altos costos para los enfermos, servicios de salud y sociedad. Las ulceraciones son comunes en los pies de las personas con diabetes, y la infección es el factor principal involucrado en la secuencia de eventos que a menudo conducen a la amputación del miembro inferior y reingresos.^(2,3)

En Cuba, la tasa de prevalencia de esta enfermedad se incrementó de 40 por 1000 habitantes en el 2009 a 50,1 por 1 000 habitantes en el 2012 y a 62,2 por 1000 habitantes en el 2017. Se observa que los diabéticos constituyen el 4,5% de la población total; se estiman anualmente unas 12000 úlceras del pie diabético y alrededor de 1800 amputaciones al año lo que representa el 15%, al pie diabético se le señala una prevalencia de hasta el 13% y se ha comunicado que más de las dos terceras partes necesita al menos un ingreso.⁽⁴⁾

Las afecciones en los pies son la causa más común de ingreso hospitalario de personas diabéticas. El *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) 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 el 10-15% de los pacientes diabéticos se desarrolla una úlcera del pie diabético (UPD) 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 del 50% de los amputados sobrevivirá en los siguientes 5 años.^(5,6)

A nivel mundial, se estima que entre el 40 y 70% de todas las amputaciones de miembros inferiores están relacionadas a pie diabético y se ha convertido por tanto, en una de las principales causas de discapacidad. La mortalidad posterior a la amputación es progresiva: 30% al año, 50% a los 3 años y 70% a los 5 años. En EE.UU. hay más de 20 millones de personas diabéticas. Anualmente más de 80 000 requieren amputaciones por úlceras en sus pies. El tratamiento de estas lesiones cuesta billones de dólares al sistema de salud norteamericano. En Francia, fue estimado el costo del pie diabético en 37.50 millones de FF/año que suponen el 25% de los 12 000-18 000 millones de Francos/año del costo total de la diabetes en Francia.^(7,8)

Por otra parte, en España, la prevalencia de DM ronda el 13% de la población mayor de 18 años y dichas cifras continúan aumentando año tras años. Según edad, género y lugar de origen las cifras de prevalencia de pie diabético oscilan entre el 2,4 y 5,6%. La incidencia de ulceraciones en el pie en estos pacientes puede alcanzar el 15% de los pacientes aquejados de pie diabético. Hasta el 85% de quienes sufren amputaciones secundarias a pie diabético han padecido con anterioridad la aparición de una úlcera diabética. Así mismo, en Argentina, el 8% de las camas de los hospitales está ocupado por pacientes diabéticos, generalmente con úlceras en los pies. Se realizan 19 amputaciones diarias, aproximadamente 7 000 por año, y 7 de cada 10 son pacientes diabéticos.^(8,9)

Es importante destacar, el tratamiento farmacológico el Heberprot - P ya que es un medicamento novedoso y único, prescrito para los pacientes con UPD. Producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba, No. De registro sanitario: B-06-087-D03. Se aplica mediante infiltración intralesional directamente en el sitio de la herida y acelera la cicatrización de las úlceras profundas, asociada a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica (EAP), muy útil en estadios avanzados y con alto riesgo de amputación. Su comprobada seguridad preclínica y su ingrediente farmacéutico activo, el factor de crecimiento humano recombinante (FCHrec.),

conjuntamente con sus bondades terapéuticas para esta compleja enfermedad justifican su aplicación clínica e igualmente se prescribe la ozonoterapia.⁽⁵⁻¹⁰⁾

En tal sentido, la ozonoterapia sistémica se aplica empíricamente en humanos desde hace más de 40 años y una variedad de enfermedades, no relacionadas entre sí, han sido tratadas con buenos resultados. En Cuba, en el laboratorio de ozono del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), desde 1974 se comenzaron a realizar investigaciones fundamentales para la utilización del ozono en el campo de la química y fueron el basamento científico para la aplicación de la ozonoterapia. En el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV), se crea en noviembre de 1986, la primera sala experimental de ozonoterapia (terapia de recurso) en colaboración con el hoy Centro de Investigaciones del Ozono. Todo ello permitió el tratamiento de varias enfermedades de importancia social con un enfoque clínico-investigativo y resultados muy satisfactorios, dentro de ellas se ubica el pie diabético.^(10,11)

En el campo médico, el ozono se utiliza en una mezcla junto con el oxígeno, y no se documenta efectos secundarios dañinos tras una larga experiencia clínica, además, no causa reacciones alérgicas de ningún tipo, si dicho tratamiento se aplica correctamente siguiendo los protocolos establecidos. El ozono posee un poder oxigenante mayor que el del oxígeno y su reacción con los compuestos orgánicos es mucho más selectiva.^(12,13)

También tiene una serie de propiedades que lo hace muy útil en el campo de la medicina pues permite el incremento de la capacidad de absorción de oxígeno en los eritrocitos, así como su transferencia a los tejidos. El ozono aumenta la velocidad de glicólisis del eritrocito produciendo un aumento de la Presión Parcial de Oxígeno (PPO₂) en sangre arterial y una disminución de la PPO₂ en sangre venosa, debido a ligero descenso del pH intracelular (efecto Bohr).^(14,15)

Asimismo, mejora las propiedades de la sangre y su circulación a través de los vasos capilares. Estimula los procesos de metabolización del oxígeno a través de la reactivación de varios ciclos bioquímicos. Activa los sistemas de defensa antioxidante y modulación del estrés oxidativo. El ozono reacciona de manera inmediata con la bicapa lipídica; generando peróxidos de cadenas cortas, que penetran al eritrocito e influyen directamente en su metabolismo, derivándose una secuencia funcional de pequeño y controlado estrés oxidativo, que aumentará los sistemas antioxidantes.^(14,15)

Al mismo tiempo, tiene efecto modulador de la respuesta biológica (tanto desde el punto de vista metabólico como del sistema inmunológico). La ozonoterapia posee acción inmunológica al estimular a los linfocitos T y monocitos, en el proceso de liberación de cantidades pequeñas de citocinas y de INF- α endógena, de gran utilidad en la terapéutica de inmunodeficiencias; además de que durante el tratamiento con O₃, ocurre liberación de antagonistas de las citocinas como el FGT- α 1, que anula la citotoxicidad autorreactiva, por lo que la inducción de citocinas no sobrepasaría los valores inevitables cuando se activen los elementos contrarreguladores.^(14,15)

Igualmente tiene efecto bactericida, fungicida y virucida. El ozono resulta ser el mayor germicida existente en la naturaleza contra virus y bacterias, existentes en heridas cuando se aplica localmente en estas, por tener una acción oxidante directa sobre los microorganismos, siendo así un potente agente antiséptico. Su acción antimicrobiana se ve favorecida pues interactúa con compuestos orgánicos insaturados durante la ozonolisis.^(14,15)

En correspondencia con lo planteado la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) en las extremidades inferiores de los pacientes con diabetes y la infección representan las principales causas de amputación en la DM y, en más del 80% de las ocasiones, estas amputaciones van precedidas de una úlcera en el pie del diabético. La EAP es más agresiva en estos pacientes, que presentan arteriosclerosis más extensa, multifocal y segmentaria, con prevalencia de las oclusiones largas y calcificadas, y predilección de afectación de vasos tibiales, lo que aumenta la dificultad técnica de revascularización.⁽¹⁶⁾

La mortalidad de los pacientes con EAP y UPD representa el 50% a los cinco años y los resultados empeoran después de una amputación mayor, con una mortalidad del 50% después de dos años, por lo que representa un grave problema socio-sanitario. Es por ello que resulta fundamental reconocer y tratar los casos de pie diabético con componente isquémico porque su evolución, sin una adecuada revascularización, conduce a la amputación.^(17,18)

Como se menciona anteriormente, dado el aumento de la prevalencia en los últimos años, junto con el alto coste que supone sufrir esta enfermedad y sus complicaciones, se ha visto la necesidad de aplicar diferentes esquemas de tratamientos con probada efectividad en aquellos pacientes que no tienen la posibilidad de una revascularización

para reducir una de las principales consecuencias; las úlceras de pie diabético y su inevitable amputación.

Por lo tanto, al tener en cuenta la capacidad del Heberprot-P para estimular la cicatrización en UPD y las ventajas que brinda la utilización del ozono para las enfermedades relacionadas con alteraciones de la circulación sanguínea y sus características casi milagrosas en el pie diabético, pues al parecer el ozono coadyuva para la cicatrización de éstas, constituyéndose en una alternativa más para prevenir el riesgo de posterior amputación de miembro inferior. Con ella se optimiza los recursos disponibles y mejora así la calidad de vida del paciente.

Por tanto, teniendo en cuenta la problemática actual y dichos argumentos se precisa como **problema científico**: ¿Qué caracteriza a los pacientes con úlcera del pie diabético isquémico sin criterios de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia?

Resulta novedoso y actual el tema pues en dicho hospital ni en la provincia mencionada se cuenta con estudios previos que aborden la problemática existente, a pesar de contar en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular con profesionales de gran experiencia y nivel científico, así como, la disposición de recursos tecnológicos que permiten cada día la atención a la población con la calidad que se requiere.

Constituyendo el **objeto de la investigación** los pacientes con úlcera del pie diabético isquémico sin criterios de revascularización. Aspirándose con la realización de la misma al cumplimiento de los siguientes objetivos.

Objetivo General: Caracterizar a los pacientes con úlcera del pie diabético isquémico sin criterios de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia atendidos en el servicio de Angiología perteneciente al Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández" del municipio Morón, provincia Ciego de Ávila.

Objetivos Específicos

1. Distribuir a los pacientes objeto de estudio según: grupo de edades, sexo, patrón vascular diagnosticado y grado de insuficiencia arterial periférica según índice de tobillo/brazo.
2. Determinar la estadía hospitalaria y el tiempo de granulación de la úlcera del pie diabético isquémico.
3. Identificar la presencia de amputaciones mayores.

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.⁽¹⁹⁾

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.⁽²⁰⁾

Así mismo, 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. Más tarde, 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 si no glucosa. Mientras tanto, 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.^(21,22)

Según 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. Posteriormente el alemán Naunyn (1839– 1925) dedicó al estudio de la DM la mayor parte de su vida, logrando importantes descubrimientos.^(21,22)

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.⁽²³⁾

Es importante destacar, 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.⁽²⁴⁾

Por otra parte, 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 ATGo 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.⁽²⁴⁾

De este modo, 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.⁽²⁵⁾

En este sentido, el llamado Pie Diabético, es considerado como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia 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.⁽²⁶⁾

En cuanto a 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. Rosendahl (1972) plantea que la neuropatía diabética y destrucción del antepie 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.⁽²⁷⁾

De este modo, 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-).⁽²⁸⁾

En resumen, el término macroangiopatía diabética abarca las afectaciones de las arterias de mediano y gran calibre, tiene un desarrollo centripeto, o sea de la planta del pie hacia la pierna, provocadas por el resultado de una combinación de alteraciones específicas de la diabetes, y de la aceleración del proceso de arteriosclerosis común a todos los individuos. En cuanto, a las características de las lesiones arterioscleróticas en los pacientes diabéticos son, un desarrollo más rápido y precoz de la enfermedad, afección más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables e incidencia similar en ambos sexos, y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica. Mientras sus principales manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis son la cardiopatía isquémica (CI), los accidentes cerebrovasculares (AVE) y la insuficiencia arterial periférica (IAP).⁽²⁸⁾

Por otra parte, la microangiopatía diabética es un proceso que se da casi exclusivamente en diabéticos y más frecuentemente afecta a los insulín 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. 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".⁽²⁹⁾

Etiopatogenia

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

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.^(31,32)

Una vez aparecida ésta, pasan a ejercer su acción los factores agravantes, entre los que se encuentran la infección, la propia isquemia y la neuropatía. 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.⁽³³⁾

Fisiopatología

A pesar de que tanto la prevalencia como el espectro de la enfermedad de pie diabético varían 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.^(34,35)

En cuanto a 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, asociada enfermedad arterial periférica, siendo 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.⁽³⁶⁾

En resumen, las principales alteraciones metabólicas evidenciadas son la acumulación de sorbitol, el déficit de mioinositol, la disminución de la actividad ATP-asa de la membrana y la glucosilación no enzimática de las proteínas.^(37,38)

De esta forma, 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.⁽³⁹⁾

Asimismo, 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. 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.⁽³⁹⁾

Por otra parte, 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 macroangiopatía, 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.⁽⁴⁰⁾

Neuropatía periférica

Como ya se mencionó anteriormente, la neuropatía periférica es el resultado de unos niveles altos de glucosa prolongados. El tipo más común es la neuropatía periférica que afecta principalmente a los nervios sensitivos en el pie. Esto es significativo porque permite la aparición de daños que pasan desapercibidos y que exista una pérdida de adherencia al tratamiento de estas lesiones. El mayor pico de prevalencia es tras los 25 años de enfermedad. No hay distinción entre sexos, aunque en varones hay un incremento de las formas agudas dolorosas y amiotróficas. La neuropatía diabética es una de las principales causas de discapacidad, reducción de calidad de vida y pérdida de trabajo.⁽⁴¹⁾

Además de la hiperglucemia existen otros factores de riesgo que tienen relación directa como son: la hipertensión, el tabaquismo y la elevada cantidad de triglicéridos (su control adecuado puede cambiar el curso de la neuropatía, pero esto debe ser probado en estudios clínicos futuros).⁽⁴²⁾

En términos generales, la neuropatía periférica tiene tres componentes: sensitiva, motora y autónoma. Normalmente están presentes las tres. En la neuropatía sensitiva aparece una disminución del grado de sensibilidad dolorosa y propioceptiva. En la motora la atrofia muscular se origina principalmente en los músculos interóseos que

producen un apoyo anómalo del pie y por lo tanto deformidades. Y por último en la neuropatía autónoma se produce una disminución de la sudoración, descenso de la regulación vasomotora por afectación del sistema simpático y los shunts arteriovenosos permanecen abiertos. Con el descenso de la sudoración se provoca sequedad de piel que favorecerá a la aparición de grietas en el pie, y con el descenso de la regulación vasomotora puede dar como resultado una mayor reabsorción ósea que en ocasiones puede generar un colapso articular que dará lugar a deformidades en el pie con apoyo anómalo.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

En cuanto, al diagnóstico de la neuropatía periférica existen diferentes métodos diagnósticos, uno de los más completos es el Neuropathy Disability Score (NDS), que se trata de una escala que divide la neuropatía en ligera, moderada, severa o ausente en función de la puntuación obtenida. Se valora el reflejo aquileo (0 puntos si está presente, 1 si necesita refuerzo y 2 si está ausente); la percepción vibratoria con diapasón en la punta del primer dedo (0 si es normal y 1 si es reducida); la percepción de la temperatura en el dorso del pie (0 si detecta frío y 1 si no lo detecta); y la percepción de un objeto de punta roma en la matriz de la uña del primer dedo del pie (0 si es normal y 1 si es anormal). La puntuación que indica neuropatía grave es 9-10, moderada 6-8, ligera 3-5 y no existe neuropatía 0-2.⁽⁴⁶⁾

En relación, al tratamiento de la neuropatía, se debe excluir las causas de neuropatía no diabética y tratarlas en caso de que existan, instaurar medidas físicas como levantar los pies de la cama y prestar ayuda psicológica al paciente. Es importante controlar la hiperglucemia, y aplicar tratamientos etiopatogénicos como los inhibidores de la aldosa reductasa. El tratamiento sintomático en el dolor neuropático es fundamental, así como el tópico como la lidocaína en parches o la capsaicina en crema.⁽⁴⁶⁾

Enfermedad arterial periférica en el diabético

Por otra parte, dentro de los problemas arteriales que puede sufrir una persona con DM destacan la macroangiopatía y la microangiopatía. La macroangiopatía es la afección de las arterias de mediano y gran calibre. Se caracteriza por una aceleración del proceso de arteriosclerosis, que se define como un estrechamiento de la luz de los vasos. Las principales características de la arteriosclerosis en la DM son: una evolución más rápida de la enfermedad, un aumento de la gravedad y generalización de la afección, con mayor riesgo de isquemia con sintomatología silente. Las paredes

arteriales se encuentran calcificadas a menudo y la oclusión es más frecuente que la estenosis. La adaptación natural a la reducción del flujo es la angiogénesis.⁽⁴⁷⁾

Por lo tanto, el proceso de aterosclerosis, que se define como el depósito de lípidos en la capa íntima de la pared arterial provocando un engrosamiento focal y agresivo de las arterias, hasta lograr el taponamiento de la luz arterial, induciendo la oclusión arterial de la zona afectada y que provoca arteriosclerosis se caracteriza por poseer unos factores de riesgo muy marcados, como la hiperglucemia e hiperinsulinemia, que favorecen el desarrollo de lesiones ateromatosas.⁽⁴⁸⁾

Dicho esto, la arteriosclerosis está representada por tres formas clínicas: la cardiopatía isquémica, la isquemia cerebrovascular y la isquemia de las extremidades. En las extremidades, el principal síntoma es el conocido como claudicación intermitente, que se caracteriza por la obligación de detenerse tras caminar cierta distancia, debido a la aparición de un dolor en los miembros inferiores que cede a los pocos minutos tras el cese de la marcha. Suele acompañarse con la desaparición del pulso en las extremidades inferiores. La falta de oxígeno ocasiona el dolor, debido a la imposibilidad de mantener un flujo arterial adecuado a la demanda muscular. Como consecuencia se liberan sustancias del metabolismo anaeróbico.⁽⁴⁸⁾

Por estas razones, aproximadamente un tercio de los pacientes con vasculopatía periférica presenta claudicación intermitente. La arteriosclerosis causa la mayoría de las muertes y discapacidades en las personas con DM, especialmente las tipo 2. La enfermedad vascular periférica produce el 44% de las muertes en personas con DM.⁽⁴⁸⁾

Por otro lado, la microangiopatía afecta a capilares, arteriolas y vénulas del organismo, se debe a una hipertrofia y proliferación del endotelio sin estrechamiento de la luz vascular. Guarda relación con la duración y control metabólico de la DM, ya que la hiperglucemia ayudaría a la biosíntesis de proteínas responsables del engrosamiento de la membrana basal. La afección característica es la retinopatía diabética, seguida, a continuación de la nefropatía.^(48,49)

Es importante destacar, los estadios iniciales de la vasculopatía son asintomáticos. Su inicio es variado, la forma común se caracteriza por una lenta evolución con claudicación intermitente, que se traduce como una disminución de aporte sanguíneo a los tejidos que podría desembocar en la aparición de úlceras, cuyo empeoramiento

puede llevar a la amputación. El pie isquémico presenta una coloración parduzca, aspecto seco, frialdad, falta de vello y se suele encontrar asociado a neuropatía. Hay que tener muy presente el papel que juega el calzado en el desarrollo de las complicaciones del pie diabético; ya que el pie es vulnerable a la presión del mismo, pudiendo ocasionar heridas que debido a la falta de sangre en la extremidad se podrían cronificar y complicar.^(50,51)

Dicho esto, entre los principales factores de riesgo que producen la enfermedad arterial periférica podemos encontrar los siguientes: el hábito de fumar, un aumento de HbA1c lo que ayuda al incremento de la enfermedad vascular, la hipertensión arterial, las dislipidemias y la hipercoagulación. En este sentido, existen estudios que también hablan de otros factores de riesgo, como son la predisposición genética, la presencia de infecciones, la etnia (la población afroamericana es la más predispuesta a padecer enfermedad arterial periférica) y la pobreza.^(50,51)

Clasificación de las lesiones del pie diabético

De este modo, 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.⁽⁵²⁾

En definitiva, 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.⁽⁵³⁾

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.⁽⁵⁴⁾

En resumen, esta clasificación 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. 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. El objetivo del protocolo de tratamiento es revertir el grado de lesión, con excepción del estadio quinto al cero.⁽⁵⁴⁾

De este modo, 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.⁽⁵⁵⁾

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.⁽⁵⁵⁾

Por otra parte, es importante destacar el diagnóstico precoz de la claudicación intermitente, ya que existen otras patologías con una clínica similar como: neuropatía diabética, patología osteoarticular degenerativa, compresión del canal medular, insuficiencia venosa crónica. La principal razón para diagnosticarla precozmente es disminuir el riesgo trombotico, aumentar la calidad de vida, y disminuir la discapacidad del paciente. Para ello es importante una buena anamnesis y un buen estudio físico. La anamnesis es esencial para detectar los principales factores de riesgo. La información sobre los síntomas percibidos a la hora de iniciar el ejercicio que induce a la claudicación intermitente y la exclusión de otras causas que podrían provocar dolor en las piernas es importante. La presencia de neuropatía debe ser diagnosticada. Son primordiales los estudios vasculares previos, puesto que pueden determinar la gravedad de la misma y la elección del tratamiento.⁽⁵⁶⁾

En este sentido, existe un sistema de clasificación conocida como clasificación de Fontaine que divide la isquemia crónica en cuatro grados:

- Grado I, que presenta un paciente asintomático, debido a que la obstrucción del vaso es incompleta o ha habido un desarrollo óptimo de arterias colaterales.
- Grado II, caracterizado por la presencia de claudicación intermitente. Este nivel se divide en dos grados: el II-A, cuando el paciente claudica a distancias superiores de 150m; y el grado II-B, en el que el paciente claudica a menos de 150m.

- Grado III, el paciente presenta dolor en reposo, el dolor es continuo, progresivamente intolerable, que empeora con la elevación de la extremidad y mejora con el declive de la misma.

- Grado IV, caracterizado por la aparición de úlceras y zonas necróticas.

En cuanto al examen físico, es fundamental la inspección del pie, comprobar la presencia de ulceraciones e infección, así como la valoración del estado de la zona interdigital. También es necesaria la palpación de pulsos en el miembro inferior, sobretodo destacar los pulsos pedio y tibial posterior.⁽⁵⁶⁾

Aunque el examen físico es importante para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, existen otros métodos no invasivos necesarios para darle solidez al mismo. Por lo tanto, el uso del índice Tobillo-Brazo (en adelante, ITB) es fundamental. Se define como la razón entre la presión arterial sistólica del tobillo y la presión arterial sistólica más alta de los dos brazos. Para su determinación es necesario utilizar un doppler con una frecuencia de emisión entre 5 y 10 MHz y un manguito para tomar manualmente la presión arterial sistólica. Dicha medición se realiza a nivel de la arteria braquial en ambos brazos y en ambos pies, en la arteria tibial posterior y pedia. El paciente se sitúa previamente tumbado en decúbito supino durante 5 minutos, se busca con el doppler en la zona que produce el sonido más audible y se aumenta la presión del manguito al menos 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica. Se toma la presión arterial sistólica braquial más elevada y la más alta medida en cada pie (pedia o tibial posterior). Se obtienen de esta manera dos resultados, uno para cada pie. Los valores de normalidad oscilan entre 0,9 y 1,3. Por debajo del 0,9 (isquemia) o por encima del 1,3 (calcificación) se considera que el sujeto padece de enfermedad arterial periférica. En pacientes diabéticos dado la frecuente calcificación arterial, los valores de presión sistólica pueden estar más elevados que lo normal, lo que limita el valor de la prueba.⁽⁵⁷⁾

Interpretación de los resultados:

Tras la confirmación del diagnóstico, son convenientes las pruebas de laboratorio para observar la presencia de hiperlipemia y determinar la severidad de esta complicación. Con el desarrollo del Eco-Doppler van a cambiar los conceptos al dejar de valorar los cambios de presión y utilizar en su lugar los cambios de velocidad (alterado cuando la

onda es bifásica o monofásica). En la actualidad, el criterio más utilizado es el aumento del PSV, en concreto el cociente de velocidad entre el punto de máxima estenosis (V2) y la velocidad proximal al mismo (V1), de forma que un aumento del PSV del 100% supone un cociente de 2. El sonido de una arteria periférica normal es trifásico o bifásico. Según aumenta la severidad de la enfermedad arterial oclusiva, este contorno se va variando, y estas modificaciones son diferentes dependiendo de si la enfermedad se encuentra preferentemente proximal o distal a la colocación de la sonda.

Otros métodos de diagnóstico no invasivo como la Oximetría: Determina la presión parcial de O₂ transcutáneo (< 30mm Hg es alto riesgo de ulceración). La Tensión Transcutánea de oxígeno mide la concentración de oxígeno que circula por los vasos, su medición es útil para determinar la capacidad de cicatrización de las lesiones tróficas y localizar la zona de amputación.

En cuanto a los métodos invasivos podemos citar: La Angiografía contrastada la que es considerada a través de los años como el patrón de oro en el diagnóstico de la enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades inferiores, ya que define tanto la anatomía normal como la patológica. La Angiografía es el método invasivo que aplicado en el estudio de la enfermedad arterial periférica, permite: una confirmación objetiva del diagnóstico, la localización de las lesiones responsables y su grado de severidad, una evaluación de la estrategia terapéutica (¿sólo revascularización proximal? o ¿revascularización combinada multisegmentaria? Por medio de la Angiografía se obtiene una detallada información de la anatomía arterial y es recomendada para la evaluación de pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores cuando se contempla una revascularización.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

La Angiotomografía Axial Computarizada: Para opacificar las arterias se requiere la inyección intravenosa de contraste iodado, el cual es nefrotóxico. La imagen puede ser rotada en el espacio tridimensional.

La Angiorresonancia magnética: Aplica las técnicas de tomografía por RM de alto campo y alta resolución. Durante el tiempo que la sangre circula por los vasos, permite evaluarlos determinando sus trastornos. Las imágenes de las arterias son similares a la arteriografía convencional. La angiorresonancia magnética de las extremidades es útil para diagnosticar la localización anatómica y el grado de estenosis de la EAO. Se

indica en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades inferiores, candidatos para intervención endovascular.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

Tratamiento

De este modo, el principal tratamiento médico lo constituye, el control de los factores de riesgo, y el control metabólico de la glucemia. La hiperglucemia es la causa esencial de la aparición de todas las complicaciones en el diabético. En el paciente portador de una macroangiopatía de la pierna y/o el pie es necesario controlar todos los posibles factores de riesgo para evitar o detener la progresión de la macroangiopatía.

En referencia, al tratamiento farmacológico de la enfermedad arterial periférica asintomática podemos emplear fármacos que detienen el progreso de la arteriosclerosis, otros que mejoran la circulación colateral y aquellos que disminuyen el riesgo de trombosis y mejoran el metabolismo tisular. En este sentido tenemos, los antiagregantes plaquetarios, la terapia antiagregante es útil para reducir el riesgo de infarto de miocardio o muerte cerebral, los hemorreológicos como la Pentoxifilina que mejoran los procesos hemorreológicos y deformabilidad eritrocitaria y de ser necesario los anticoagulantes sistémicos como las heparinas y los antifibrinolíticos. Asimismo, se usan terapias ensayadas como el tratamiento anticoagulante oral, contraindicado de existir retinopatía diabética, las hemodiluciones, y pueden citarse también los vasodilatadores (Su uso es útil sólo en la enfermedad vasoespástica), pero estos se han eliminado casi en la enfermedad arterial obstructiva ya que no aumentan el flujo sanguíneo muscular ni el cutáneo, aún más, el flujo sanguíneo de las extremidades puede disminuir ya que la mayoría de los vasodilatadores bajan la presión arterial o producen robo paradójico. No obstante, reporta mejoría clínica la fonoforesis con vasodilatadores (Regional), los ejercicios según programa de 45 min. Diarios, otro tipo de tratamiento con buenos resultados es el uso terapia regenerativa (Células Madres), la Ozoterapia y oxigenación hiperbárica. Es importante destacar, si existiera algún tipo de lesión ulcerativa aplicación de Heberprot-P.⁽⁵⁻¹⁰⁾

No obstante, el tratamiento a tener en cuenta en la vasculopatía periférica, es la el tratamiento quirúrgico, en este caso la cirugía revascularizadora.

De esta forma, la cirugía revascularizadora, se practicará de acuerdo al nivel oclusivo encontrado en la angiografía. Buen tractus de entrada y de salida. En este sentido, en

la cirugía revascularizadora fémoro-distal, encontrando en la arteriografía 2 arterias permeables en la pierna, una arteria permeable en la pierna con uno de los arcos permeables del pie. En ausencia de la angiografía se puede realizar la exploración de las arterias de la pierna o de la pedia en el pie, si está permeable se puede realizar la revascularización distal. En el sector infrainguinal se utilizarán preferentemente vena o PTFE. En los sectores fémoro-poplíteo y de la pierna puede utilizarse vena safena in situs o invertida. Podríamos destacar, los procedimientos quirúrgicos más usados son la endarterectomía, la tromboendarterectomía, los puentes e injertos en todas sus variantes como son Aorto-bifemoral, Fémoro-femoral, Fémoro-poplíteas, Fémoro-distales y la Simpatectomía Lumbar.^(57,58)

En resumen, las principales indicaciones clínicas de revascularización son: lesiones cutáneas de evolución tórpida, lesiones cutáneas que requieran extenso desbridamiento, lesiones que requieran amputaciones menores y el dolor en reposo. Dicho de otro modo, Pie Diabético Isquémico en que se evidencien oclusiones arteriales segmentarias por estudios hemodinámicos y arteriográficos, Pie Diabético en estadio IIb de la clasificación de Fontaine para la isquemia de los miembros inferiores. (*Importante la ausencia de pulsos distales*), y Excepcionalmente en los estadios III y IV llamada cirugía de salvataje. En cuanto a la Indicación Hemodinámica, aquellos pacientes en los cuales el estudio del índice de presiones tobillo/brazo sean superiores a 0,40 en las arterias distales con oclusiones significativas de las grandes arterias que irrigan los miembros inferiores dígase aorta abdominal e iliacas.^(57,58)

Tras determinar si es conveniente realizar la revascularización se llevará a cabo la realización de una prueba topográfica, para determinar el tipo de intervención, normalmente se realiza una arteriografía, en la valoración arteriográfica se consideran los criterios para el tractus de salida, las tres arterias de la pierna permeable, dos arterias permeables en la pierna y un arco en el pie o una arteria permeable y un arco del pie, ninguna arteria permeable en la pierna.^(57,58)

Esto indica, que la cirugía convencional o abierta es la más empleada en los pacientes diabéticos. Para el bypass, se usa siempre que sea posible la vena safena, dado que la permeabilidad de esta es muy superior a otro tipo de material protésico. Se pueden buscar otras alternativas en caso de falta del injerto ideal, como injertos protésicos, o la vena safena contralateral o del brazo entre otros.^(57,58)

Otra técnica muy empleada es la cirugía endovascular. Bajo este nombre se incluyen todos los procesos con los que a través de una punción arterial se realiza una reparación. Por ejemplo: Angioplastia transluminal percutánea: Indicada en las lesiones únicas o muy localizadas (con segmentos arteriales adyacentes normales o con mínima enfermedad) estenosis u oclusiones de menos de 10 cm de longitud y lesiones accesibles a dilatación. Una dilatación simple, recanalización de una arteria ocluida con su correspondiente dilatación y la implantación de stents.^(57,58)

En este sentido, la elección de la técnica estará determinada por los hallazgos de la arteriografía, el estado general del paciente y por el tipo y localización de las úlceras del pie en caso de haberlas. Generalmente, para lesiones segmentarias, estenosis u oclusiones cortas, sería conveniente el empleo de la cirugía endovascular. Sin embargo, si la lesión es más extensa, la cirugía convencional da mejores resultados. No obstante, los avances conseguidos en la cirugía endovascular hacen que la cirugía sea mucho menos agresiva y con recuperaciones más rápidas, por lo que también podrían realizarse en casos de elevado riesgo quirúrgico. Es importante la arteria a tratar, ya que si se actúa sobre una arteria que irriga directamente la zona afectada la curación será más rápida que con una arteria que irriga la zona indirectamente.^(57,58)

De igual forma, existen varios esquemas de tratamiento de las UPD. En base a la clasificación de Wagner tenemos:

Grado 0: Es un "pie de riesgo". No existe lesión y por tanto la actitud terapéutica es preventiva.⁽⁵⁹⁾

Grado 1: Úlcera superficial. La actitud terapéutica va dirigida a disminuir la presión en el área ulcerada; no suele haber infección. 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.⁽⁵⁹⁾

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.

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, GV, Priore G, Di Bartolomeo S, Llanos MA, 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.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

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.^(61,62)

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 y tratamiento de la neuropatía diabética.^(61,62)

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 y tratamiento de la neuropatía diabética.⁽⁶²⁾

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 y tratamiento de la neuropatía diabética.^(61,62)

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.^(61,62)

Como consecuencia, muchos han sido los productos utilizados en el tratamiento con efecto cicatrizante sobre las úlceras. 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. La disponibilidad de rhEGF y el desarrollo de formulaciones estables han permitido la experimentación para determinar efectos, posibilidades, indicaciones y seguridad del rhEGF como terapia y posibilitar su uso clínico. Las evidencias indican usos terapéuticos del EGF en lesiones cutáneas postraumáticas, 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. 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.⁽⁶³⁻⁶⁴⁾

Por lo tanto, las evidencias preclínicas permitieron el desarrollo de un producto, Heberprot-P, basado en el FCEhrec; una formulación inyectable que administrada a través de infiltración peri e intralesional, constituye un tratamiento adyuvante para acelerar la cicatrización de úlceras profundas, complejas, derivadas de este desorden metabólico.⁽⁶⁵⁾

De esta modo, 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 y aumenta la calidad de vida y la recuperación funcional del paciente.⁽⁶⁶⁾

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. Otorogada 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.⁽⁶⁶⁾

En particular, 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.⁽⁶⁷⁾

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.^(67,68)

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. 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.^(68,69)

En particular, 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.^(70,71)

Modo de aplicación Heberprot-P

En particular, el 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, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

De este modo, 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 26 G x ½" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24 G x 1 ½".⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

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. 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.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

Por otra parte, uno de los tratamientos alternativos, la ozonoterapia, es considerada por muchos como un tratamiento médico con gran versatilidad, que debe actuar como coadyuvante de otras terapias tradicionales. La ozonoterapia no ha reportado efectos indeseables o dañinos en la literatura médica mundial. Debido a los diferentes lugares de acción puede tratar muchas patologías, que a veces la medicina alopática no lo puede hacer. Hay que recalcar que el ozono no es un milagro y si hay algo evidente son los resultados, pero también hay fracasos y pacientes que no responden al tratamiento, como lo hacen frente a otras opciones terapéuticas, por lo que no es justo y pertinente que se lo desprestigie ni a quienes lo utilizan con criterio científico.⁽⁷³⁾

En la última década, la ozonoterapia ha confirmado ser una opción terapéutica con impacto social para diversas patologías, entre ellas el pie diabético, con buena respuesta tras su administración. Es una técnica antigua, data desde la primera guerra mundial, donde se observaron sus sorprendentes resultados en el tratamiento de heridas sépticas. Actualmente se conoce que el ozono regula el estrés oxidativo celular, incrementa el metabolismo del oxígeno, modula la actividad inmune, activa la circulación, es analgésico y anti-inflamatorio, además de un potente germicida, cualidades que han hecho que esta técnica ocupe un lugar muy importante en la Comunidad Europea, ya que en algunos

países como Alemania e Italia, es usada por hospitales del Seguro Social, por su efectividad y costo. En la literatura científica la primera mención acerca del ozono fue hecha por el físico holandés Mak Van Marumom en 1785. Durante experimentos con una potente instalación para la electrificación descubrió que al pasar una chispa eléctrica a través del aire aparecía una sustancia gaseosa con olor característico, que poseía fuertes propiedades oxidantes. En 1840 el profesor de la universidad de Basilea Cristian Frederick Schonbein relacionó los datos de los cambios en las propiedades del oxígeno con la formación de un gas en particular al cual llamó ozono (de la palabra griega ozein "oloroso"). Schonbein detectó por primera vez la capacidad del ozono para unirse con sustratos biológicos en las posiciones correspondientes a los enlaces dobles.⁽⁷³⁾

Más tarde, en 1898 se fundó en Berlín el Instituto para la Sanación con Ozonoterapia por Thauerkauf y Luth. A partir de este año comenzaron a experimentar con la administración del ozono mediante inyecciones. En el año de 1911 fue publicado el Manual de Trabajo para Altas Frecuencias del Dr. Noble Eberhart del Departamento de Fisiología y Terapia de la Universidad de Loyola en Chicago. En su capítulo 9 se detalla el uso del ozono en el tratamiento de la tuberculosis, anemia, clorosis, tosferina, tétanos, asma, bronquitis, fiebre alta, insomnio, neumonía, diabetes, gota y sífilis. En 1913 se crea la primera sociedad alemana de ozonoterapia bajo la dirección del Dr. Eugene Blass con el nombre de *Eastern Association for Oxygen Therapy*.⁽⁷⁴⁾

Durante la Primera Guerra Mundial (1914–1918), el Dr. Albert Wolff de Berlín fomenta el uso del ozono para el tratamiento de heridas, pie de las trincheras (también conocido como pie del foso o pie congelado), gangrena y para paliar los efectos del gas venenoso. También utiliza el ozono para el cáncer de colon, cáncer cervical y las úlceras de decúbito. En ese entonces el uso de bolsas de goma dificultó el éxito de los tratamientos.⁽⁷⁵⁾

Por otra parte, el primer Centro de Investigación de Ozono del mundo fue fundado en Cuba. En 1990 los éxitos en el tratamiento de la Retinosis Pigmentaria, Glaucoma, Retinopatías y Conjuntivitis fueron publicados allí por

un grupo de investigadores liderados por la Dra. Silvia Menéndez, el Dr. Frank Hernández, el Dr. Orfilio Peláez y otros.^(76,77)

Posteriormente, en 1992, un grupo de investigadores rusos dieron a conocer sus experiencias tratando grandes quemados con baños de suero fisiológico al límite de saturación previamente tratado con ozono burbujeante. Sus resultados fueron asombrosos. Los primeros usos del ozono se basaron en sus propiedades bactericidas. En 2002 aparece el libro "*Ozono, un nuevo fármaco*" del profesor de la Universidad de Siena (Italia) Velio Bocci, que constituye un libro de referencia para la práctica de la ozonoterapia.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Finalmente en el 2011 se publica la obra más completa escrita en español, el libro "*Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones*" de Adriana Schwartz et al. publicado por la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia, AEPROMO.⁽⁷⁵⁻⁸⁰⁾

Propiedades físico químicas y mecanismo de acción del ozono.

En términos generales, el ozono es el gas más importante de la estratósfera, alcanzando su máxima concentración (por encima de los $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) a una altura de 20-30 km. Es un gas de naturaleza inestable, color azul cielo, perceptible a concentraciones entre $98,16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ - $19,63 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Está compuesto por tres átomos de Oxígeno (es una forma alotrópica de éste). Posee una elevada velocidad de descomposición que oscila en el orden de 105-106 mol/s. El ozono es 1,6 veces más denso y 10 veces más soluble en agua (49,0 mL en 100 mL de agua a 0°C) que el oxígeno y aunque el ozono no es una molécula radical, es el tercer oxidante más potente después del flúor y el perisulfato. El ozono se produce por tres fuentes fundamentales de energía: Electrólisis química, descargas eléctricas, y radiaciones de luz UV. El ozono es un gas inestable que no puede ni envasarse ni almacenarse, por tanto, debe usarse de inmediato pues tiene una semivida de 40 min a 20°C .⁽⁷⁵⁾

Como consecuencia, las investigaciones realizadas en el siglo XIX sobre las propiedades del ozono mostraron que es capaz de reaccionar con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa, es decir, hasta la formación de agua, óxidos de carbono y óxidos superiores. En relación

con su reactividad frente a las sustancias biológicas se estableció la influencia selectiva del ozono sobre las sustancias que poseen enlaces dobles y triples. Entre éstas se relacionan las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados, que forman parte de la composición de los complejos lipoproteicos del plasma y de las capas dobles de las membranas celulares.⁽⁷⁵⁾

Esto indica, que el ozono al entrar en contacto con los fluidos biológicos (sangre, plasma, linfa, suero salino fisiológico, orina, etc.) se disuelve en el agua presente en estos fluidos y reacciona en segundos. Los antioxidantes hidrófilos y lipófilos presentes en esos líquidos orgánicos, agotan una cantidad considerable de la dosis del ozono, pero si la concentración aplicada es la correcta, permite la formación de cantidades apropiadas de especies reactivas del oxígeno, ERO y POL (producto de la lipoperoxidación). La formación de ERO en el plasma es extremadamente rápida (menos de un min.) y se acompaña de una disminución transitoria y pequeña, dependiente del ozono, de la capacidad antioxidante (que va del 5 % al 25 %). Esta capacidad antioxidante recupera su normalidad a los 15 min-20 min. Pero ya el peróxido de hidrógeno y otros mediadores la han difundido al interior de las células activando distintas rutas metabólicas en eritrocitos, leucocitos y plaquetas, dando lugar a numerosos efectos biológicos. El peróxido de hidrógeno actúa entonces como una molécula señalizadora en el medio intracelular, un mensajero que el ozono a dosis terapéuticas ha disparado.^(81,82)

Es importante destacar, que los efectos del ozono sobre el metabolismo del oxígeno, se pueden explicarse a partir de su acción promotora de: cambios en las propiedades reológicas de la sangre, aumento en la velocidad de glicólisis del eritrocito. En este sentido, los cambios reológicos se pueden explicar por sus efectos en: la reversión de la agregación eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas (mejora las cargas eléctricas transmembrana y los valores de ATP tisular), incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitaria y favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular.⁽⁷⁵⁻⁸⁰⁾

Por lo tanto, los efectos sobre la deformación de los eritrocitos y sobre el metabolismo del eritrocito son relevantes en las acciones del ozono sobre el

sistema circulatorio. Como resultado se produce un incremento neto en el mejoramiento del transporte de oxígeno a los tejidos. El incremento en la velocidad de glicólisis del eritrocito se manifiesta tras un ciclo de ozonoterapia, al constatare un aumento de la Presión Parcial de Oxígeno (PPO₂) en sangre arterial y al mismo tiempo una disminución de la PPO₂ en sangre venosa. Esto sucede a causa de un ligero descenso del pH intracelular (efecto Bohr) o un aumento de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato.⁽⁷⁵⁻⁸⁰⁾

Al reaccionar el ozono de manera inmediata con la bicapa lipídica; genera peróxidos de cadenas cortas, que penetran al eritrocito e influyen directamente en su metabolismo, derivándose una secuencia funcional de pequeño y controlado estrés oxidativo, que determinará finalmente el aumento de los sistemas antioxidantes. Los POL durante este periodo actúan como factores estresantes sobre la médula ósea, y estos estímulos frecuentes producen adaptación de la eritrogénesis al estrés del ozono, con regulación al alza de enzimas antioxidantes. Los eritrocitos de nueva generación poseen una actividad G-6PD mayor que la de los viejos, por lo cual se les ha denominado "eritrocitos superdotados".⁽⁸⁰⁾

En consecuencia, un paciente con isquemia crónica en un miembro que se someta a la ozonoterapia podrá mejorar gracias a la formación de cohortes de eritrocitos cada vez más capaces de aportar oxígeno a sus tejidos isquémicos. De la misma manera, el 2,3 difosfoglicerol (2,3DPG), derivado del aumento del proceso glicolítico, es un inhibidor directo de la afinidad de la Hb por el Oxígeno, facilitando el desprendimiento de éste de la Oxihemoglobina: $HbO_2 + 2,3DPG \rightleftharpoons Hb + O_2$. La acción reparadora del ozono ha demostrado ser capaz de recuperar la pared interna de los pequeños vasos sanguíneos, y una constatación de esta realidad son los excelentes resultados publicados en un ensayo clínico aleatorizado, en el "*European Journal of Pharmacology*" (2005), donde las recuperaciones de úlceras en pacientes diabéticos son altamente significativas.⁽⁸³⁾

También se ha podido demostrar el efecto beneficioso de este gas sobre otro elemento, el óxido nítrico, crucial en mantener a niveles óptimos de vasodilatación, y por lo tanto el flujo de sangre a nivel de todo el organismo.⁽⁸⁴⁾

En conclusión, mediante esta terapia, decrece sustancialmente el daño celular por falta de oxigenación, independientemente de la enfermedad subyacente. Además los productos de la descomposición del ozono se comportan como activadores biológicos, lo que mejora el nivel de energía y la capacidad de nuestro sistema defensivo, en beneficio de enfermedades de tipo alérgico-autoinmune como pueden ser la psoriasis, el asma o la artritis reumatoide.^(85,86)

Se ha demostrado científicamente, que las aplicaciones controladas del ozono médico mejoran la maquinaria antioxidante celular al haberse medido en el interior de las células cantidades superiores de agentes antioxidantes, tales como el glutatión reducido o la superóxido dismutasa. Como consecuencia directa el ozono actúa como un verdadero "basurero celular", limpiando los radicales libres. De acuerdo con este concepto, la ozonoterapia tendría un efecto anti-envejecimiento celular.⁽⁸⁷⁾

Efecto bactericida del ozono.

Según los datos de investigaciones microbiológicas, el ozono es capaz de matar a todos los tipos conocidos de bacterias gram positivas y gram negativas, incluyendo la *Pseudomona aeruginosa* y la *Eschericea coli*; ambas bacterias son tremendamente resistentes a los antibióticos. Los efectos desinfectantes locales, antiviral y antibacterianos del ozono por tanto, se deben a su capacidad germicida, básicamente a su alta capacidad oxidante sobre las paredes bacterianas.⁽⁸⁸⁾

El efecto bactericida del ozono en la flora gram positiva de heridas supurantes y de úlceras tróficas, se hace más efectivo cuando se constata cada vez más una alta resistencia de los microbios ante los antibióticos habituales. Esto le convierte en un tratamiento de elección en estas patologías. Es interesante destacar que en el 2003 se descubrió que el ozono puede ser generado *in vivo* en neutrófilos activados.^(88,89)

En resumen, las acciones generales del ozono son: efectos desinfectantes y tróficos directos, cuando es aplicado localmente, efecto antibacteriano y antiviral sistémico debido a una discreta formación de peróxidos, incrementa la deformidad de los glóbulos rojos con un relativo mejoramiento de la circulación sanguínea, mejora la entrega de oxígeno a los tejidos, mejora el metabolismo eritrocitario haciéndose más eficiente el metabolismo de la glucosa, mejora el metabolismo de los ácidos grasos por la activación de enzimas antioxidantes encargadas de eliminar peróxidos y radicales libres.

En cuanto, los efectos metabólicos principales atribuidos al ozono son: incremento de la utilización de la glucosa a nivel celular, mejora el metabolismo proteico, y efectos directos sobre los lípidos insaturados, los oxida e induce al mismo tiempo los mecanismos de reparación.⁽⁸²⁻⁸⁹⁾

Por otra parte, distintos estudios de investigación han demostrado que la ozonoterapia tiene una acción inmunomoduladora, a través de la síntesis o liberación de citocinas inmuno-estimuladoras o inmunosupresoras. Todas ellas se auto-regulan entre sí, por lo que la producción de citosinas no sobrepasará valores más allá de los necesarios, una vez que se activen los elementos contra-reguladores. Se han reportado resultados satisfactorios al aplicar ozonoterapia, tanto a pacientes con afecciones caracterizadas por una respuesta inmunológica exagerada (caso enfermedades auto inmunes), así como a otros con déficit en sus funciones inmunológicas.⁽⁹⁰⁾

En particular, la acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida, fundamentalmente, sobre los monocitos y sobre los linfocitos T, los que una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de prácticamente todas las citocinas, por lo que la liberación se producirá de manera endógena y controlada. Esta regulación está dada porque el ozono actúa como un potenciador del sistema inmunológico al activar los neutrófilos y estimular la síntesis de algunas citocinas. Esta regulación está dada por la intervención de ciertos factores transcripcionales (Ej.: NF- κ B) que, como su nombre lo indica, favorecen los procesos de transcripción y transducción a nivel ADN, actuando a nivel del promotor de este sitio (o serie de bases nitrogenadas) por donde ocurre la

transcripción directamente de ADN a ARN), para conducir al incremento o supresión en la síntesis de alguna citocina en particular, llámese pro-inflamatoria o antiinflamatoria.^(90,91)

De esta forma, el ozono actúa por diversos mecanismos de acción. La optimización de los sistemas oxidantes y antioxidantes del organismo es uno de los efectos biológicos fundamentales de la interacción sistémica de la ozonoterapia, que se realiza a través de la influencia en las membranas celulares y consiste en la normalización del balance de los niveles de productos de la peroxidación de los lípidos y el sistema de defensa antioxidante.⁽⁹²⁾

Actualmente, diferentes datos emanados de la investigación científica reconocen que el ozono tiene un mecanismo de acción dual: analgésico y antiinflamatorio. Estos efectos parecen ser debidos a su modo de actuar sobre diversos blancos, una menor producción de mediadores de la inflamación, la oxidación (inactivación) de metabólicos mediadores del dolor, mejora neta de la microcirculación sanguínea local, con una mejora en la entrega de oxígeno a los tejidos, imprescindible para la regeneración de estructuras anatómicas; la eliminación de toxinas y de manera general a la resolución del disturbio fisiológico que generó el dolor. El efecto antiinflamatorio del ozono se basa en su capacidad para oxidar compuestos que contienen enlaces dobles, entre ellos el ácido araquínódico y las prostaglandinas, sustancias biológicamente activas que se sintetizan a partir de dicho ácido y que participan en grandes concentraciones en el desarrollo y en el mantenimiento del proceso inflamatorio.⁽⁹³⁾

En cuanto, a la vía de administración, dosis de ozono, volumen a administrar y número de sesiones depende de la patología a tratar y evolución de la misma y están bien establecidas en protocolos de tratamiento.⁽⁷⁵⁾

Insuflación rectal: mediante la introducción de una sonda fina (Nelaton N° 8) a través del ano, se insufla una dosis aproximada de 15 a 40 mg/l de ozono, con un volumen de 70 a 300 ml, en 5 ó 15 sesiones; cada sesión dura aproximadamente 10 minutos.^(94,95)

Autohemoterapia mayor: mediante un circuito cerrado y estéril, al que se le agrega 2ml de citrato de calcio o también utilizando bolsa colectora de transfusión, se extrae 100 a 150ml de sangre, en el recipiente con ésta, se insufla 100 a 150ml de ozono a una concentración de 30 a 40mg/l, se espera 1 minuto y luego invertimos el recipiente para que se autotransfunda.^(94,95)

Intramuscular: se administra mediante una jeringuilla estéril, entre 5 a 20ml. de ozono por vía intramuscular, a una concentración de 10 a 30mg/l, dependiendo del lugar de la patología. Esta vía es muy utilizada para problemas de hernias discales.^(96,97)

Local: se realiza mediante una campana plástica o bolsa, por donde se hace fluir ozono en altas concentraciones. Esta vía se utiliza para tratamiento de úlceras varicosas y úlceras de decúbito. Otras formas es el uso de aceites ozonizados, que tiene la propiedad de liberar lentamente el ozono, y además de un efecto desinfectante, también estimula la circulación.^(96,97)

Intrarticular: con una jeringuilla estéril, la llenamos con 5ml. de volumen de ozono, a una concentración de 15 a 25mg/l y aplicamos en la articulación afectada. Esta técnica es muy usada en pacientes con artritis, y no posee los efectos destructivos de los corticoides.^(98,99)

Intravaginal: se realiza con una sonda fina (nelatón N° 8) a través de la vagina, se insufla una dosis aproximada de 20 a 40mg/l. con un volumen de 50 a 80ml. en 5 a 8 sesiones.^(98,99)

En definitiva, una explicación más amplia de las dosis y los procedimientos generales se encuentra en la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Debe comprenderse muy bien que la ozonoterapia, es parte de un protocolo médico para determinadas enfermedades, y no debe usarse como terapia única, ya que la inmensa mayoría de los problemas de salud necesitan múltiples terapias que se potencialicen entre sí, y de esta manera tener mayores posibilidades de recuperar o mantener la salud en menor plazo posible.⁽¹⁰⁰⁾

Como toda terapia, cuanto más pronto se inicie mejores serán los resultados, dentro de sus principales indicaciones médicas tenemos, las enfermedades de

origen ortopédico y traumatológico, enfermedades cardiovasculares, enfermedades musculo-esqueléticas y del tejido conjuntivo, enfermedades respiratorias, enfermedades gastrointestinales, enfermedades ginecológicas, diabetes mellitus y pie diabético, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades neurológicas, entre otras.^(101,102)

En cuanto, a los efectos adversos, el Ozono no es un fármaco y como tal no provoca efectos colaterales, no desarrolla trastornos alérgicos y en general no se han descrito interacciones con los otros fármacos. La administración del ozono por lo general es bien tolerada por los pacientes; solo cuando se usan dosis excesivas el paciente puede sentir una sensación de pesadez. Esta molestia tiene lugar en pocos pacientes, es de corta duración y de resolución espontánea.⁽¹⁰³⁾

En síntesis, los efectos colaterales están relacionados con altas dosis de ozono, uso de materiales inapropiados, a la incorrecta introducción de la aguja, o a factores subjetivos propios de cada paciente. Todos pueden ser minimizados por el terapeuta si conoce el origen de estos efectos secundarios. En todos los casos las complicaciones pueden ser minimizadas y su origen está en el uso de una técnica incorrecta.⁽¹⁰³⁾

Para ir concluyendo, las contraindicaciones para el uso del ozono básicamente son las debidas a situaciones éticas o deontológicas específicas: pacientes que sufren de un déficit significativo de la glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa (favismo). Estas personas no deben recibir este tratamiento, puesto que pudiera ocurrir una oxidación de los hemáties causando hemólisis, por no poseer éstos los sistemas protectores contra la oxidación, en algunas situaciones anormales (descompensación) en pacientes con hipertiroidismo y trombocitopenia, inestabilidad cardiovascular severa, (infarto del miocardio reciente), status convulsivos y cuadros hemorrágicos.⁽⁷⁶⁻¹⁰³⁾

Con estos resultados, obtenidos en la investigación científica por diferentes autores y en la práctica clínica, se ha demostrado que el Heberprot-P continúa siendo el medicamento líder a nivel mundial en el tratamiento de las úlceras del pie diabético y que la ozonoterapia como "tratamiento complementario, coadyuvante o paliativo, puede ayudar a una mejor curación de dichas úlceras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal prospectivo con el objetivo de caracterizar a los pacientes con úlcera del pie diabético isquémico sin criterios de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia atendidos en el servicio de Angiología perteneciente al Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández" del municipio Morón, provincia Ciego de Ávila, durante el periodo comprendido del 1ro de noviembre de 2018 al 31 de marzo de 2022.

Para el estudio se escogió una población de 46 pacientes portadores de algún tipo de lesión compatible con úlceras de pie diabético isquémico, sin criterios de revascularización, hospitalizados en dicha institución bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia, teniendo en cuenta que cumplieran con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes que presentan úlceras de pie diabético isquémico sin criterios de revascularización bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia y que pertenezcan a los municipios del área norte de la provincia de Ciego de Ávila.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con criterios de inclusión pero que tengan incompleto los datos en la historia clínica.

En la primera fase de la investigación se realizó una revisión y análisis del mayor porcentaje posible de información sobre el tema disponible de manera impresa y digital en los Centros de Información de Ciencias Médicas y las bases de datos digitales EBSCO, HINARI, BVS, MEDLINE, PUBMED, CUMED, Google Académico y Clínica Key entre otras, que se ofertan por Internet en el portal de Infomed. Todo ello permitió la fundamentación de los sustentos teóricos sobre los pacientes con úlcera del pie diabético isquémico sin criterio de revascularización. Posteriormente en una segunda fase se procedió a la revisión de las historias clínicas individuales (HCI) de los pacientes ingresados a estudiar, vaciando la información en una ficha de recolección

de datos creada al efecto por el autor de la investigación con el objetivo de organizar las variables observadas. **(Anexo I)**

En la tercera fase se realizó todo el procesamiento estadístico a partir de los resultados alcanzados y la discusión de éstos.

Operacionalización de las principales variables de estudio.

Variable	Clasificación	Escala	Descripción	Indicadores
Grupo de Edad	Cuantitativa continua	Entre 30 y 40 años De 41 a 50 años De 51 a 65 años Mayor de 65 años	Según edad en años cumplidos	Expresado en frecuencias absolutas y relativas
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico	Expresado en frecuencias absolutas y relativas
Patrón vascular	Cualitativa nominal politómica	Aorto-iliaco Femoro-poplíteo Poplíteo distal	(Ausencia de pulso Femoral) (Ausencia de pulso poplíteo) (Ausencia de pulsos distales)	Expresado en frecuencias absolutas y relativas

Grado de enfermedad arterial periférica según índice de presiones tobillo/brazo	Cualitativa ordinal politémica	Calcificada Moderada Severa	(> 1.3) ($0.51 - 0.69$) ($0.41 - 0.50$)	Expresado en frecuencias absolutas y relativas
Estadía hospitalaria	Cuantitativa continua	0 días (ambulatorio) 1 a 10 días 11 a 21 días Más de 21 días	Según días de ingreso hospitalario	Expresado en frecuencias absolutas y relativas
Tiempo de granulación	Cuantitativa discontinua	De 1 a 2 semanas De 3 a 4 semanas De 5 a 6 semanas De 7 a 8 semanas Más de 8 semanas	Según tiempo de granulación de la lesión	Expresado en frecuencias absolutas y relativas
Amputaciones mayores	Cualitativa nominal dicotómica	Amputados No amputados	Según presencia de amputación	Expresado en frecuencias absolutas y relativas

Los métodos y técnicas de investigación empleados fueron:

GENERALES

- **Del nivel teórico:**

Histórico – Lógico: para facilitar las reflexiones acerca de los resultados de otras investigaciones relacionadas con úlcera del pie diabético isquémico, que ayuden a completar las experiencias y enriquecerlas con un pensamiento lógico más profundo.

Analítico – Sintético: se empleó en el proceso de revisión bibliográfica con el objetivo de analizar minuciosamente y extraer de forma sintética los postulados teóricos necesarios para la solución del problema científico planteado.

Inductivo – Deductivo: para concretar los supuestos teóricos que permitieron la caracterización de los pacientes con úlcera del pie diabético isquémico bajo tratamiento con Heberprot-P y Ozonoterapia, objeto de estudio.

- **Del nivel empírico:**

Análisis documental: permitió realizar una revisión de historia clínica de cada paciente. Las variables de interés fueron recogidas y vaciadas en la ficha creada al efecto.

- **Del nivel estadístico – matemático:**

Los datos obtenidos se plasmaron en una planilla para poder procesarlos. Se tabuló la información en una base de datos con el programa Microsoft EXCEL para Windows XP; la que se procesó con el paquete SPSS para Windows Versión 22.0, para obtener los porcentajes de acuerdo con las variables estudiadas. Las variables fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas.

Se confeccionaron tablas que facilitaron el análisis, la discusión y la presentación de los resultados obtenidos.

El análisis de los datos se realizó de la siguiente manera:

- Tabulación de los datos: los datos fueron agrupados y contabilizados; para determinar el número de casos que encajen en las distintas categorías.
- Tablas estadísticas: se presentaron los resultados hallados, en forma clara y ordenada, explicando cualquier elemento que de origen a confusiones o dobles interpretaciones.
- Se calcularon las frecuencias absolutas para variables estadísticas, mediante el porcentaje como medida de resumen.

Consideraciones Éticas

Los datos recogidos forman parte de la historia clínica de los pacientes. En esta investigación no se reveló ningún dato que permita reconocer a ningún paciente participante. Se cumplieron con los requisitos éticos de resguardo de la información personal. Se cumplió con los principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia, y el de justicia.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético isquémico sin criterios de revascularización bajo tratamiento con Ozonoterapia y Heberprot-P según edad y sexo, atendidos en el Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” en el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2018 al 31 de marzo de 2022.

SEXO EDAD	Masculino		Femenino	
	No	%	No	%
Entre 30 y 40 años	1	2.17	-	-
De 41 a 50 años	1	2.17	2	4.34
De 51 a 65 años	20	43.47	13	28.26
Mayor de 65 años	5	10.86	4	8.69
Total	27	58.69	19	41.30

Fuente: Historia Clínica

En la tabla número 1 se valuó la distribución de los paciente según edad y sexo atendidos en el Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández" en el periodo anteriormente mencionado, donde se observó un predominio del sexo masculino (58.69%) sobre el femenino (41.30%). En cuanto a la edad el mayor número de casos estuvo comprendido entre los 51 y 65 años con un 43.47% y un 28.26%, respectivamente.

En la revisión de los sustentos teóricos relacionados con el tema, específicamente en cuanto a estas variables observadas, son varios los autores que en sus investigaciones se refieren al respecto, destacándose los que a continuación se nombran.

En el estudio realizado por Alain F. M. y cols. INACV en la caracterización de los pacientes revascularizados con pie diabético isquémico observó un predominio del sexo masculino (79.2%) sobre el femenino (20.8%), con edades comprendidas entre los 60 y 69 años (45.8%) respectivamente.⁽¹⁰⁴⁾

En otro estudio realizado por Martha O. L. y cols. en su informe final de tesis en Cartagena evidencia como prevaleció el género masculino con (52.4%) sobre el femenino con (47,6%), muestra constituida por 103 pacientes adultos con pie diabético y edades comprendidas entre 40 y 59 años en su mayoría (46.6%), seguido de un 37.9% mayores de 60 años.⁽¹⁰⁵⁾

También en el estudio de Bravo Yépez C.V, cols y Verdaguer Pérez L, cols. se refleja que la prevalencia de la EAP aumenta con la edad. Este hecho pudiera explicar por qué el sexo masculino representó el más afectado, ya que se ha visto que la asociación entre la EAP y la DM se muestra más frecuente en este grupo. Se ha señalado que está presente en alrededor del 5% de las personas menores de 50 años, y es superior al 20% en mayores de 65 años; además, resulta más frecuente en los hombres que en las mujeres.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾

Similares resultados se encontraron en el estudio realizado por Içer M, y cols. (Diyarbakır-Turquía), titulado "Factores que influyen en las amputaciones en pacientes con úlcera del pie diabético", en éste se observa que, de 58 pacientes incluidos en este estudio, 31 (53.4%) eran hombres y 27 (46.6%) mujeres. La edad media fue 61.43 ± 11.584 (rango: 41 a 85) años.⁽¹⁰⁸⁾

Notificándose en el informe realizado por el Atlas de la IDF (International Diabetes Federation) y la Guía de actuación del pie diabético en Canarias (2017), una prevalencia más alta de DM en hombres que en mujeres.⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾

Tabla 2. Distribución de pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico según patrón vascular al examen físico.

Patrón vascular	No	%
Aorto-Iliaco	3	6.52
Femoro-Poplíteo	20	43.47
Poplíteo-Distal	23	50
Total	46	100

Fuente: Historia Clínica

La tabla número 2 muestra la distribución de los pacientes según el patrón vascular afectado donde la mayoría de los pacientes presentaron lesiones de tipo poplíteo-distal

con un total del 23 pacientes lo que representó el 50% de la muestra, le siguieron las del sector femoro-poplíteo con un 43.47%.

Al compararlo con investigaciones de otros autores se pudo apreciar resultados diversos. En el estudio realizado por Alain F. M. y cols. INACV en La Habana, sobre la caracterización de los pacientes revascularizados con pie diabético isquémico se observó al analizar el patrón topográfico según el examen físico, que el sector más afectado fue el fémoro-poplíteo con (75%) respectivamente.⁽¹⁰⁴⁾

Y según el estudio realizado por Romay B. R. y cols. sobre las vasculopatías periféricas en el paciente diabético, mostró que el sector arterial periférico más lesionado fueron las arterias plantares bilateralmente en un (52.17%).⁽¹¹¹⁾

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 la afección vascular caracterizada por la lesión anatómica producida por la calcificación de la pared arterial. El daño acierta en las arterias de pequeño y gran calibre ya que en el paciente diabético, la enfermedad fémoro-poplíteo suele estar asociada con la enfermedad de la trifurcación, lo que complica el tratamiento de revascularización.

Tabla 3. Distribución de pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico y el grado de enfermedad arterial periférica según índice de presiones tobillo/brazo.

Grado IT/B	No	%
Moderado (0.51 a 0.69)	24	52.17
Severo (0.41 a 0.50)	4	8.69

Calcificado (> 1.31)	18	39.13
Total	46	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla número 3 se muestra la distribución de pacientes de acuerdo al grado de insuficiencia arterial según el I/TB donde se constata que el mayor por ciento (52.17%) se encontraba en una insuficiencia arterial moderada y el 39.13% correspondió a una significativa calcificación de la capa media lo que limitó el valor de la prueba.

Al respecto, en el estudio realizado por Alain F. M. y cols. INACV en La Habana, sobre la caracterización de los pacientes revascularizados con pie diabético isquémico observó que el 75 % de los casos presentaban una insuficiencia arterial severa según el IT/B.⁽¹⁰⁴⁾

Por otra parte el realizado por Prompers y cols. ratifica que uno de los principales problemas de la presión sistólica maleolar es que frecuentemente en los pacientes diabéticos se encuentra falsamente elevado. Así, en aproximadamente un 32% el ITB no era compresible. Igualmente, en el estudio de Andrews K.L. y cols, se demostró que en el 53% no eran compresibles, objetivando que la sensibilidad del ITB empeoraba conforme el paciente presentaba mayor enfermedad.⁽¹¹²⁻¹¹³⁾

Además, en el estudio realizado por Silvestro y cols. se concluyó que en los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores la calcificación arterial extrema es por sí sola un factor pronóstico de pérdida de la extremidad.⁽¹¹⁴⁾

Tabla 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico según estadía hospitalaria bajo tratamiento.

ESTADIO HOSPITALARIO	No	%
----------------------	----	---

De 0 días	1	2.17
De 1 - 10 días	1	2.17
De 11 - 21 días	19	41.30
Más de 21 días	25	54.34
Total	46	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla número 4 se observa la estadía hospitalaria de los pacientes de la muestra constatándose que el mayor por ciento (54.34%) presentaron una estadía hospitalaria superior a los 21 días mientras que el 41.3% lo hicieron entre 11 y 21 días.

En el estudio similar realizado por Amirelia Fabelo M. y cols. en el INACV en La Habana, encontraron que los pacientes con pie diabético tratados con el Heberprot-P y ozonoterapia tuvieron una buena respuesta al tratamiento con predominio de la estadía hospitalaria de 1 a 21 días.⁽¹¹⁵⁾

Por otra parte, en la investigación realizada por Álvarez Duarte y cols. se analizó el comportamiento del tiempo promedio de hospitalización de los pacientes a los que se les suministró solamente ozono y fue de 32 días.⁽¹¹⁶⁾

Igualmente, en la revisión de Liu y cols. realizada en 2015 en China, se evaluaron los efectos de la ozonoterapia en la curación de las úlceras del pie diabético. Se comparó la ozonoterapia con antibióticos para las úlceras del pie diabético con un seguimiento de 20 días. Este estudio mostró que la ozonoterapia se asoció con una mayor reducción en el área de la úlcera desde el inicio hasta el final del estudio que el tratamiento con antibióticos y una duración más corta de hospitalización.⁽¹¹⁷⁾

Tabla 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico según tiempo de granulación.

TIEMPO DE GRANULACIÓN	N o	%
Menos de 3 semanas	2	4.34
De 3 a 6 semanas	19	41.3
De 7 a 9 semanas	17	36.95
Más de 9 semanas	8	17.39
Total	46	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla número 5 se muestra el comportamiento del tiempo de granulación, observándose que el mayor por ciento de los casos granularon entre 3 a 6 semanas con el 41.30%, seguidos de los que lo hicieron entre 7 y 9 semanas con un 36.95%.

Al respecto, en el estudio realizado por Amirelia Fabelo M. y cols. en el INACV en La Habana, sobre evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P y ozonoterapia se muestra el comportamiento del tiempo de granulación, el cual fue de 2 a 4 semanas en los pacientes con tratamiento mixto con el 55,6% mientras que en los que recibieron ozonoterapia solamente, el 60,4% granuló en más de 4 semanas.⁽¹¹⁵⁾

Así mismo, en el estudio de Izadi y cols. realizado en 2019 en Irán, se analizaron 200 pacientes, entre 18 y 85 años de edad, con úlceras de pie diabético que variaban del grado 1 al 4 según la clasificación de Wagner. El tiempo promedio de granulación y curación en el grupo de ozono fue de 69.44% $\pm$ 36,055 días, en más de 4 semanas (rango 15-180 días).⁽¹¹⁸⁾

En el estudio realizado por Álvarez Duarte y cols. en el INACV en La Habana, sobre los beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético

neuroinfeccioso se analizan los efectos de la ozonoterapia en úlceras de pie diabético en 150 pacientes que fueron divididos en tres grupos: grupo I: tratado con ozonoterapia, grupo II: tratado con antibióticos y grupo III: tratado con ozonoterapia combinada con antibióticos. Los resultados mostraron que la mejoría en las úlceras fue superior con una granulación mayor en los que recibieron el tratamiento combinado (86%). Por tanto concluye que resulta beneficiosa como una variante terapéutica en el tratamiento de pacientes con úlceras de pie diabético.⁽¹¹⁶⁾

También el estudio de Wainstein J. y cols. reportó que en úlceras de pie diabético con Wagner: 2,3 y 4, se observó un mayor índice de cierre completo de herida en el grupo tratado con ozono (81%). Además de cierre del 55.5% del área de cicatrización en el grupo con ozono vs el grupo placebo.⁽¹¹⁹⁾

Otro estudio realizado por Fiallo Cobos R. y cols. titulado Heberprot-P: efectividad terapéutica en pacientes con ulcera de pie diabético, se ratifica la efectividad, eficacia y seguridad del Heberprot-P de 75 µg, fue satisfactoria en el 98% de los pacientes que lograron granulación el 27,5% y cicatrización completa de la lesión, el 70,5%, al final del tratamiento en un plazo de 50 días.⁽¹²⁰⁾

Tabla 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico según amputaciones mayores.

A M P U T A C I O N E S M A Y O R E S	N o	%
No amputados	38	82.60
Amputados	8	17.39
T o t a l	46	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla número 6 se muestra la distribución del comportamiento de las amputaciones mayores, proceder quirúrgico realizado durante el tratamiento, donde se aprecia que solo el 17.39% de los pacientes tratados con Heberprot P y Ozonoterapia requirieron del mismo, mientras que el 82,60% evolucionaron satisfactoriamente sin necesidad de una cirugía mayor.

En la búsqueda de estudios realizados donde se tuviera en cuenta esta variable se constató que el realizado por Álvarez Duarte y cols.en el INACV en La Habana, sobre los beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético

neuroinfeccioso se observó que la frecuencia de amputación fue baja pues no superó el 9% en la muestra en investigación. Al analizar dicha variable por separado en los tres grupos de tratamiento utilizados, se comprobó que entre los pacientes que recibieron ozono, solo el 6% requirió de amputación, valor que no tuvo diferencias significativas respecto al obtenido de los que recibieron la terapia combinada, quienes experimentaron la menor frecuencia de amputaciones con el 4% respectivamente.⁽¹¹⁶⁾

Igualmente en el estudio realizado por Amirelia Fabelo M. y cols. en el INACV en La Habana, sobre evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P y ozonoterapia, ya referenciado anteriormente, se apreciaron resultados alentadores por la baja tasa en la necesidad de realizar proceder quirúrgico una vez comenzado el tratamiento. Ningún paciente que usó la terapia mixta necesitó ninguna intervención y si lo necesitó el 24,2% de los pacientes tratados con ozono solamente y un 7,5% de los pacientes que utilizaron solo el Heberprot-P.⁽¹¹⁵⁾

Por otra parte, en el estudio realizado por Içer M. y cols. (Diyarbakır-Turquía), titulado "Factores que influyen en las amputaciones en pacientes con úlcera del pie diabético", se observa que de 58 pacientes incluidos en este estudio, no se realizó amputación de extremidades en 34 pacientes (58.6%), mientras que 24 (41.4%) sufrió una amputación. Se concluyó que los factores cruciales para la amputación del miembro afectado por pie diabético con úlceras son la presencia de enfermedad arterial periférica, el tiempo de extensión de la hospitalización y la existencia de osteomielitis.⁽¹⁰⁸⁾

En otro estudio realizado por Vatankhah N. y cols. (Portland-Estados Unidos, titulado "Valor predictivo de la proporción de neutrófilos a linfocitos en la cicatrización de heridas diabéticas", en 120 pacientes diagnosticados con úlceras por pie diabético, se observó el resultado final de amputación menor en 58 pacientes (48%) y de amputación mayor en 16 (13%).⁽¹²¹⁾

Además, en el estudio realizado por Merel J.C. Betman y cols. en su estudio "Amputation in diabetic foot patients: a prediction model", determina que las úlceras del pie diabético en estadio 3 a 5 de Wagner constituyen lesiones crónicas avanzadas con deterioro vascular y predicen riesgo de amputación alto.⁽¹²²⁾

Y en el estudio realizado por Montequin y cols. titulado "El Heberprot P es una alternativa eficaz en el tratamiento del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner" en una muestra de 70 pacientes clasificados en el grado 5 de Wagner, observó que 20 pacientes (1.71%) fueron amputados, y 28 pacientes (40%) salvaron su extremidad, concluye que hasta este momento el Heberprot-P, constituye una buena respuesta para los pacientes diabéticos con pie diabético isquémico.⁽¹²³⁾

CONCLUSIONES

- Prevalció el sexo masculino sobre el femenino y el periodo de edad más frecuente en ambos estuvo entre los 51 y 65 años.
- La mayoría de los pacientes presentaron un patrón vascular de tipo poplíteo-distal.
- El mayor por ciento de los casos presentó estadía hospitalaria superior a los 21 días.
- Prepondero el grado de insuficiencia arterial moderado.
- Al recibir tratamiento con Heberprot-P y ozonoterapia, el mayor porcentaje granuló en un tiempo estimado de 3 y 6 semanas.
- Fueron poco frecuentes las amputaciones, la mayoría evolucionaron satisfactoriamente sin necesidad de una cirugía mayor.

RECOMENDACIONES

1. Hacer un diagnóstico precoz e intervención temprana en pacientes con pie diabético isquémico para prevenir la amputación y sus complicaciones.
2. Continuar realizando investigaciones con un enfoque experimental donde se emplee la ozonoterapia como tratamiento estandarizado a fin de acrecentar en

la práctica la validez de los resultados descritos por otros autores en la literatura consultada.

3. Los hallazgos encontrados podrán servir de pautas de referencia para otras investigaciones en función de evitar las complicaciones en pacientes con Diabetes mellitus y UPD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels: Belgium. (2019). Acceso: 12/09/2020. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. (2019). Acceso: 12/09/2020. Available at: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>
3. Ferreira, R. C. Diabetic Foot. Part 1: Ulcers and Infections. *Rev. bras. ortop.* (2020). 55(4), 389-396. Acceso: 12/09/2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7494373/>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2017. La Habana: MINSAP;2017. Acceso: 13/09/2018.
5. Verdaguer Pérez L, Muguercia Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades J, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. *MEDISAN.* 2017;21(8):1012-9. Acceso: 12/09/2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192017000800005

6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot problems: prevention and management. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015.
7. Damas-Casani V. Clasificación de pie en riesgo de ulceración según el Sistema IWGDF y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital. Rev Med Hered. 2017;28:5-12.
8. Colectivo de autores. Manual de promotores Heberprot-P. Una herramienta imprescindible para los heberpropistas. Editorial Elfos Scientiae. 2011; 7-8.
9. Castillo Tirado RA, Fernández López JA, Castillo Tirado FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. Archivos de medicina. 201;10(2):1. doi: 10.3823/1211.
10. Llanes Barrios JA, Acosta Ravelo Y, Martínez Díaz Y, Melgarejo Rivero B, Torres Zaldivar A. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. Rev Cubana de Angiol Cir Vasc. 2015; 16 (2):139-153.
11. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. Rev Cuban Angiol Cir Vasc. 2014;15(1). Acceso: 14/09/2018. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_1_14/ang03114.htm
12. Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia gana evidencias científicas en el campo clínico [editorial]. Rev Cubana Farm. 2013;47(1.) Acceso: 13/09/2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152013000100001

13. Díaz J, Macías C, Menéndez S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol. 2012;29(2).

Acceso: 13/08/2018. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200005

14. León O. Ozonoterapia el condicionamiento oxidativo, fundamento de su eficacia clínica. República de Cuba: O drei publishers, 1ra Edición; 2014.

15. Bladinieres-Camara JE, Uhthoff-Brito S, Alcalá-Duran R, Anaya-Prado R, LaraRamírez EE. Pie diabético neuroisquémico tratado con ozonoterapia. Cirujano General. 2015;37(1-2):44-8.

16. Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Games F. Definitions and criteria for diabetic foot disease. Diab Metab Res Rev. 2020 [Access 03/01/2020];36(S1):e3268. Disponible en:

https://iwgdfguidelines.org/wpcontent/uploads/2020/03/van-Netten_et_al-2020-definitions-and-criteria.pdf

17. Ruiz Guanter A. Papel de la revascularización en pie diabético ¿funciona realmente? Radiología. 2016 [acceso 03/02/2020];58(Espec Cong):623. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-congresos-33-congresonacional-seram-24-sesion-vascular-intervencionista-tecnicas-en-rxvi-2382-comunicacion-papel-revascularizacion-pie-diabetico-funciona-24730-pdf>

18. Landrove-Rodríguez O, Morejón-Giraldoni A, Venero-Fernández S, SuárezMedina R, Almaguer-López M, Pallarols-Mariño E, et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2018 [acceso 03/01/2020];42:e23. Disponible en:

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34897/v42e232018.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

19. F. Brutsaert Erika, M D. 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>
20. 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 Esp Septiembre 2018, pp. 429-457. [citado el 15 de mayo 2021] Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es>
21. Cañarte-Baque, Giancarlo 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://dominodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/856>.
22. Sanchez 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
23. 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
24. Barrio Castellanos Raquel, Ros Pérez Purificación. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia. Protocdiagnterpediatr. 2019 [Internet].; 1:77-89. [citado 15 de mayo 2021]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_insulinoterapia.pdf

25. 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: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862748/>

26. 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. *Rev Ciencias Médicas* [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

27. 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/>

28. Roca Goderich Reinaldo. Temas de medicina interna. 4ta edición. La Habana 2002.

29. 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>

30. Gomez 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>

31. Chica Barrera, Norma Stefania. 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>.

32. 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>.

33. 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://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1399>.

34. 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>.

35. 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: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/32950>.

36. Moreno Castillo María Angeles. Tratamiento multidisciplinar del pie diabético : evaluación y resultados. Tesis [Internet] Fecha de Publicación: 21-dic-2018. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/65680>.

37. MeloCañari, 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: <http://repositorio.upt.edu.pe/handle/UPT/653>.

38. Martínez-Conde FA y cols. Neuropatía diabética. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González [Internet] 2002;5(1-2):7-23. [citado 18 May 2021]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com>.

39. 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>.

40. Pérez Prada Krystel Johana. Efectividad de una nueva propuesta en el tratamiento antimicrobiano de la infección del pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2017 jun. [citado 18 May 2021] ;18(1):43-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168200372017000100005&lng=es

41. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, Cárdenas Valladolid J, Abánades-Herranz JC, Carrillo de Santa Pau E, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (the DIADEMA Study): results from the MADIABETES cohort. BMJ Open. 2018;8(9). doi: 10.1136/bmjopen-2017-020768.

42. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Diabets.es Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93.

43. Nyanzi R, Wamala R, Atuhaire L. Diabetes and Quality of life: a Ugandan Perspective. J Diabetes Res. 2014; 402012. doi: 10.1155/2014/402012.

44. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. Nat Rev Cardiol. 2016;14(3):156-70.

45. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Vinas M, Lopez-Lopez J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. 2017;22(5):e586-94.

46. Viadé J. Pie Diabético. Guía para la práctica clínica. Barcelona: Panamericana;2013.

47. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(4):355-69.

48. Valdés Ramos E, Bencosme Rodríguez N. Las complicaciones macrovasculares y su relación con algunas variables clínicas y bioquímicas en diabéticos tipo 2. Rev Cuba Endocrinol. 2010;21(3):256-68

49. Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, Rivière L, Sebré C, Dohan A, et al. Diabetic microangiopathy: Impact of impaired cerebral vasoreactivity and delayed angiogenesis after permanent middle cerebral artery occlusion on stroke damage and cerebral repair in mice. Diabetes. 2015;64(3):999-1010.

50. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2016;14(3):156-70.

51. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26.

52. 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/>.

53. 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 May 2021]. Disponible en: <http://repositorio.upse.edu.ec:8080/jspui/handle/46000/4533>

54. Romero Gamboa Milagros Caridad, Sández López Máximo. Evolution of the diabetic foot graded 4 and 5 in Wagner's classification scale. *Rev Cubana AngiolCircVasc* [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.

55. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. 2019 [citado: 18 may 2021]; 15(1): 134-147. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/583>.

56. Ogrin R, Sci B, Hons BP. Review of podiatry relevant aspects of peripheral arterial disease in people with diabetes: part one – risk factors and assessment. AJPM. 2006;40(3):47-52.

57. Herranz L. Índice tobillo brazo para la evaluación de la Enfermedad Arterial Periférica. Av Diabetol. 2005;21(3):224-6.

58. Mathias JR, Dodd ME, Walters KB, Yoo SK, Erik A, Huttenlocher A. The six minutes walk is better outcome measure than treadmill walking test in Therapeutics trials of patients with Peripheral arterial disease. NIH Public Access. 2010;33(11):1212-7.

59. Hernández Cañete Carlos Manuel. Tratamiento médico del mal perforante plantar. Segunda Parte. MediCiego[Internet]. 2005 [citado 19 May 2021]; 11(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/art>.

60. Carro Gabriela, Carlucci Elsa, Priore Graciela, Gette Fernando, Llanos María de los Angeles, Dicatarina Losada María Victoria, et al. Infecciones en pie diabético. Elección del tratamiento antibiótico empírico. MEDICINA [Internet]. 2019 [citado 19 may 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+EMP%2C%20DRICO+&btnG=

61. 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 may 2021] Disponible en: <http://www.scielo.org.pe>

62. 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 may 2021]. Disponible en: <http://www.d-foot.org>.

63. 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 - N° 4 Octubre - Noviembre - Diciembre 2017 / Pag. 387-394. [citado 19 may 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922017000500009>

64. Seidel R, Moy RL.Reduced Appearance of Under-eye BagsWith Twice-daily Application of Epidermal Growth Factor(EGF) Serum: A Pilot Study. J DrugsDermatology [Internet]. 2015;14(4):405–10. [citado 19 may 2021]. Disponible en: <http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961615P0405X>.

65. Fiallo Cobos Rodrigo, Gómez LeyvaBerlis,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 may 2021]; 24(1):16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm201h.pdf>

66. 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

67. 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 CirVasc [Internet]. 10(1) 2009; [citado el 19 may 2021]; Disponible en: <http://pesquisa.bvsaud.org>

68. 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 may 2021]; Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

69. 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 may 2021]; Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

70. Casanova-Moreno María de la Caridad y cols. Guía para evaluar protocolo y uso del Heberprot-P® en el nivel primario de atención. Archméd Camagüey [Internet]. 2020; 24(1):e6977 Artículo original ISSN 1025-0255. [citado el 19 may 2021]; Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/>

71. Bio CIGB Heberprot-P. [Internet]. [citado el 19 may 2021]; Disponible en: <http://www.paho.org>

72. Resumen de las características del Heberprot-P. CECMED [Internet]. Fecha de aprobación: 2019-07-12. [citado el 19 may 2021]; Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu>

73. Viebahn-Hänsler, R., The use of ozone in medicine, Germany, ODREI, 2007: 1-176; Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/use-of-ozone-in-medicine/oclc/968936583?referer=di&ht=edition>

74. Re, L. and Martínez-Sánchez, G., Emerging therapies: ozone. What the patient should know and how the doctor must act. , In, Aracne Editrice, Roma, 2012. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/27465/M%C3%A1rquez%20L%C3%B3pez%20Daniel%20Mart%C3%ADn%202019%20DC%20en%20IQ.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

75. Schwartz, A., Martínez-Sánchez, G. and Re, L. et al, Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones, Madrid, 2011; Disponible en: <https://formacionmedizeus.com/producto/guia-para-el-uso-medico-del-ozono-fundamentos-terapeuticos-e-indicaciones-version-online/>

76. Menéndez, S., González, R. and Ledea, O., Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas, La Habana, CENIC, 2008; Disponible en: <https://docplayer.es/26126247-El-ozono-aspectos-basicos-y-sus-aplicaciones-clinicas.html>

77. Schulz, S., The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*), Lab Anim, 1986, 20: 41-48; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/002367786781062160>

78. Carpendale, M. T., Freeberg, J. and Griffiss, J. M., Does ozone alleviate AIDS diarrhea?, J. Clin Gastroenterol, 1993, 17: 142-145. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8409316/>

79. Wells, K. H., Latino, J., Gavalchin, J. and Poiesz, B. J., Inactivation of human

immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro, Blood, 1991, 78: 1882-1890;

Disponible en:

<https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.503.6260&rep=rep1&type=pdf>

80. Bocci, V., Ozone A New Medical Drug, Dordrecht, The Netherlands, Springer, 2005: 295. Disponible en:

https://www.academia.edu/13091557/OZONE_A_New_Medical_Drug_OZONE_A_New_Medical_Drug

81. Bocci, V., General mechanism of action of ozone therapy and mechanism in pain treatment, Rev. Soc. Esp. Dolor, 2005, 12: 24-36.[citado Rev. Soc. Esp. del

Dolor, Vol. 27, N.º 2, Marzo-Abril 2020]; Disponible en:

<https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n2/1134-8046-dolor-27-02-00069.pdf>

82. Halliwell, B., Clement, M. V. and Long, L. H., Hydrogen peroxide in the human body, FEBS Lett, 2000, 486: 10-13; Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579300021979>

83. Martinez-Sanchez, G., Al-Dalain, S. M., Menendez, S., Re, L., Giuliani, A., Candelario-Jalil, E., Alvarez, H., Fernandez-Montequin, J. I. and Leon, O. S., Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot, Eur J Pharmacol, 2005, 523: 151-161; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198334/>

84. Ajamieh, H. H., Menendez, S., Martinez-Sanchez, G., Candelario-Jalil, E., Re, L., Giuliani, A. and Fernandez, O. S., Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion, Liver Int, 2004, 24: 55-62; Disponible

en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15102001/>

85. Hernandez Rosales, F. A., Calunga Fernandez, J. L., Turrent Figueras, J., Menendez Cepero, S. and Montenegro Perdomo, A., Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma, Arch Med Res, 2005, 36: 549-554;

Disponible en:

<https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.586.6125&rep=rep1&type=pdf>

86. Larini, A. and Bocci, V., Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells, Toxicol In Vitro, 2005, 19: 55-61; Disponible en:

<https://europepmc.org/article/med/15582356>

87. Ajamieh, H. H., Berlanga, J., Merino, N., Martínez-Sánchez, G., Carmona, A. M., Cepero, S. M., Giuliani, A., Re, L. and Leon, O. S., Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion, Transpl Int, 2005, 18: 604-612; Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/16/4009/htm>

88. Babior, B. M., Takeuchi, C., Ruedi, J., Gutierrez, A. and Wentworth, P., Jr., Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils, Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100: 3031-3034; Disponible en:

<https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.0530251100>

89. Wentworth, P., Jr., Nieva, J., Takeuchi, C., Galve, R., Wentworth, A. D., Dilley, R. B., DeLaria, G. A., Saven, A., Babior, B. M., Janda, K. D., Eschenmoser, A. and Lerner, R. A., Evidence for ozone formation in human atherosclerotic arteries, Science, 2003, 302: 1053-1056; Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=40500>

90. Bocci, V. and Paulesu, L., Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferongamma on human leucocytes, Haematologica, 1990, 75: 510-515; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2129118/>

91. Bocci, V., Luzzi, E., Corradeschi, F. and Paulesu, L., Studies on the biological effects of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy, Biotherapy, 1993, 7: 83-90; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7803194/>

92. Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F. and Fanetti, G., Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production, Mediators Inflamm, 1998, 7: 313-317; Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Studies-on-the-biological-effects-of-ozone%3A8.-on-Bocci-Valacchi/b3bdf4a894e63069074acc77fcfa7db407de76ce>

93. Lamberto, R., Gregorio, M. and Nabil, M., Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators, Saudi Med J 2011, 32: 1363-1367; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/49662464_Clinical_evidence_of_ozone_interaction_with_pain_mediators

94. Baeza J., Cabo JR., Gómez M., Menéndez S., Re L. Revisión W F O T sobre ozonoterapia basada en evidencias. [Internet]. Versión 1. New Delhi: 2015. [citado 19 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.wfoot.org/wp-content/uploads/2016/01/W F O T -O Z O N E -2015-ESP.pdf>

95. Schwartz A. Formas de administración del ozono. Aepromo; 2015 pp. 1–16. [citado 31 mayo 2020]. Disponible en: https://www.aepromo.org/declaracion_madrid/final2015/DM_es.pdf

96. Viebahn Haensler R. El uso del ozono en medicina [Internet]. 4ª edición. Alemania. Medicina Biológica; 2002 [citado 31 mayo 2020]. Disponible en: <https://1library.co/article/therapy-with-ozone-bibliographic-revision.y8gw1grr>

97. Cámara Peña R., Cámara Valdés R., Valdés Fonseca O. Ozonoterapia [Internet]. 1ª edición. Cuba: Libros en Red; 2016. [citado 30 mayo 2020]. Disponible en: https://books.google.es/books?id=HIRHDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

98. Cevallos A.: Tratamiento de la osteoartritis con ozono. Revista CENIC Ciencias Biológicas. Habana – Cuba, 20: 151-153, 1989; Disponible en: <https://rm.edicina.ucsg.edu.ec/archivo/12.2/RM.12.2.12.pdf>

99. Wong R, Ceballos A, Menéndez S, Gómez M.: Ozonoterapia analgésica. Revista CENIC Ciencias Biológicas. Habana-Cuba, 20: 139-142,1989. <https://rm.edicina.ucsg.edu.ec/archivo/completo/12.2.pdf>

100. AEPROMO, MADRID DECLARATION ON OZONE THERAPY, In, International Meeting of Ozone Therapy Schools, Madrid, Spain, 2010; Disponible en: <https://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozone-therapy-isco3-3rd-edition-2020-103-pages/>

101. Hernández F.: Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. Free. Radic. Biol. Med., 19: 115-119,1995; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/089158499400201T>

102. Rosendo A.: Ozonoterapia, curación a través del ozono. 3ra ed, Ed Tlahui, México 15-16, 2002; Disponible en: <https://docplayer.es/amp/54351395-A-ozonoterapia-revision-bibliografica.html>

103. Bocci, V., Borrelli, E., Travagli, V. and Zanardi, I., The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug, Med Res Rev, 2009, 29: 646-682; Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-ozone-paradox%3A-Ozone-is-a-strong-oxidant-as-as-Bocci-Borrelli/94f01381f1ad49b47493622e97ee448a535890cd>

104. Figueroa MA, Fabelo MA, Sosa VOR. Caracterización de los pacientes revascularizados con pie diabético isquémico. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular. 2021;22(1):e214 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100305>

105. 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>

106. Bravo Yépez CV, Savigne Gutiérrez WO, Aldama Figueroa A. Efectividad de la cirugía arterial en pacientes diabéticos en un período de cinco años. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2019 [acceso 03/01/2020];20(1):e377]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1682-00372019000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

107. Verdaguer Pérez L, Muguercia Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades J, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. MEDISAN. 2017 [acceso 12/09/2018];21(8):1012-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n8/san05218.pdf>

108. Içer M, Durgun H. Factors affecting amputations in patients with diabetic foot ulcer referring to the emergency units. Dicle Medic Journal [Internet]. 2017 Feb [citado 13 de octubre de 2020]; 44(1):91-97. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dicletip/issue/28113/298615>

109. Han Cho N, Kirigia J, Mbanya JC, Ogurstova K, Guariguata L, Rathmann W, *et al.* IDF Diabetes Atlas. 8 Ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Disponible en: <http://fm.diabetes.org/wpcontent/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>

110. Guía de actuación. Pie diabético en Canarias. EDICIÓN 2017. 2017. Disponible en: https://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ab4b102d-a49f-11ea-95e5-c7a3604aeb45/Canarias_2018.pdf

111. Romay Buitrago Raúl, del Risco Turiño Carlos, Ferrer Padrón Alejandro, González González Félix, Pila Pérez Rafael. Vasculopatías periféricas en el paciente diabético con disfunción sexual eréctil. AMC [Internet]. 1998 Jun [citado 2022 Oct 01]; 2(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502551998000300004&lng=es

112. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008;51:747---55.

113. Andrews KL, Dib MY, Shives TC, Hoskin TL, Liedl DA, Boon AJ. Noninvasive arterial studies including transcutaneous oxygen pressure measurements with the limbs elevated or dependent to predict healing after partial foot amputation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92:385---92.

114. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vögele J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2006;11:69---74.

115. 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 Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2019 [Consultado el 19 de mayo de 2021];20(1): 14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2019/cac191c.pdf>.

116. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2014 [acceso: 29/06/2020];15(1):12-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372014000100003&lng=es.

117. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 [acceso:

29/06/2020];(10):CD008474.

Disponible

en:

https://www.cochrane.org/CD008474/WOUNDS_ozone-therapy-treatmentfoot-ulcers-people-diabetes

118. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):822-5.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>

119. Wainstein J, Zeev F, Boaz M, Harman I. Efficacy of Ozone Oxygen Therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetics Technology and Therapeutics*. 2011; 13(12):1255-60.

120. Fiallo Cobos Rodrigo, Gómez Leyva Berlis, Diaz Armas María Tereza. Heberprot-P: efectividad terapéutica en pacientes con ulcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador. *ccm [Internet]* 2020 Mar [citado 2022 Oct 01]; 24(1):100-116

Disponible

en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151643812020000100100&lng=es. Epub 01-Mar-2020

121. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, McLafferty RB, Alkayed NJ, Moneta GL, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. *J Vasc Surg [Internet]*. 2017 Feb [citado 8 de octubre de 2020]; 65(2):478-483. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521416312459>

122. Betman MJC, Hulst I, van Dijk LC et al (2018) Amputation in diabetic foot patients: a prediction model. *The Diabetic Foot Journal* 21(2): 127–37

123. [J.I. Fernández Montequín](#), [G. Mena](#), [L.I. Santiesteban Bonaachea](#). El Heberprot P es una alternativa eficaz en el tratamiento del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner. [Revista española de investigaciones quirúrgicas](#), ISSN 1139-8264, [Vol. 12, N.º. 4, 2009](#), págs. 165-168

