

**REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA**

**HOSPITAL GENERAL DOCENTE “ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ”
MORÓN**

TÍTULO: Correlación clínica y de comorbilidad en la evolución de pacientes con
úlceras de pie diabético.

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

AUTOR: Dr. Yoelkys Pérez Valido.

MORÓN, 2017

**REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE ÁVILA**

**HOSPITAL GENERAL DOCENTE “ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ”
MORÓN**

TÍTULO: Correlación clínica y de comorbilidad en la evolución de pacientes con
úlceras de pie diabético.

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

AUTOR: Dr. Yoelkys Pérez Valido. Residente de Angiología y Cirugía Vascular.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital General 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 Instructor.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital General Docente “Roberto Rodríguez
Fernández”.

MORÓN, 2017

AGRADECIMIENTOS

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

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.

A mis compañeros de trabajo que sin su ayuda no fuese posible la realización de esta investigación.

A mis colegas del hospital de Ciego de Ávila por su apoyo 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.

DEDICATORIA

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

A mi padre por su apoyo incondicional.

A Yane mi niña por su preocupación constante por esta investigación.

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

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal con el objetivo de establecer la posible correlación entre aspectos clínicos y de morbilidad que inciden en la evolución satisfactoria en pacientes con úlcera de pie diabético pertenecientes al Hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, Ciego de Ávila, durante el periodo de estudio del 1 de Noviembre de 2013 al 31 de Enero de 2017. La muestra se conformó por 183 pacientes de ambos sexos, portadores de algún tipo de lesiones compatibles con úlceras de pie diabético, tributaria de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico y a los cuales se les aplicó la terapéutica de Heberprot-P. Se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas. Se realizó para la comparación de medias en variables cuantitativas la técnica T student. Predominaron los varones de la séptima década de la vida con media de edades significativamente mayor en las féminas. Todos los pacientes con factores de riesgo asociados, presentaron estadía hospitalaria significativamente mayor. En los que también resultaron significativamente mayores, los porcentajes de pie diabético isquémico infectado, la neuropatía diabética mixta y la macroangiopatía femoropoplítea. La microangiopatía diabética se presentó asociada a los pacientes con infección y anemia, no así a los que presentaron hiperglucemia. La categoría de no amputación en general, resultó significativamente mayor en los pacientes con cualquiera de los tres factores de riesgo estudiados, con resultados satisfactorios en el tratamiento del pie diabético.

Palabras claves: Pie diabético/diagnóstico, Pie diabético/cirugía; Pie diabético/Amputación, Factor de crecimiento epidérmico recombinante, Heberprot-P.

ÍNDICE

Contenido	<i>Páginas</i>
✚ Introducción.....	1
✚ Marco teórico.....	5
✚ Materiales y Métodos	27
✚ Análisis y discusión de los resultados.....	34
✚ Conclusiones.....	48
✚ Recomendaciones.....	49
✚ Referencias bibliográficas.....	50
✚ Anexos.....	57

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema sanitario con una repercusión importante tanto en ámbito social como en el económico a nivel mundial. Se estima que alrededor de 415 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo, teniendo la mayoría un promedio de edad entre 40 y 59 años de edad, donde el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos, sin embargo la diabetes tipo 2 representa el 85% y 95% del total de la diabetes en los países de ingresos altos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica que para el 2040 esta enfermedad afecte a 642 millones de personas, lo que constituye un gran impacto para los sistemas de salud (1).

Con más de 138 millones de personas afectadas, el Pacífico Occidental tiene más personas con diabetes que cualquier otra región. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, al finalizar el 2015, países como China con 109 millones de enfermos, India (69, 2 millones), Estados Unidos (29, 3 millones), Brasil (14, 3 millones) y Rusia (12, 1 millones) encabezan la lista de países con mayor número de diabéticos. En España se estima que entre el 10 y 15% de la población tiene la enfermedad, en el resto de la Unión Europea la prevalencia se calcula en 7,5% del total de la población (1-3).

El gasto sanitario mundial para tratar la diabetes y prevenir complicaciones totalizó al menos 548.000 millones de USD en 2013 y para el 2035, se prevé que este número supere los 627.000 millones de USD, con una mortalidad de 5,1 millones de diabéticos al año. Cada seis segundos una persona muere de diabetes. (4).

En Cuba más de un millón de personas viven con DM, y se estima que en los próximos años se incremente esta cifra, siendo la diabetes la octava causa de muerte en el país. En los últimos cinco años la mortalidad se ha mantenido estable, y oscila alrededor de 20 fallecidos por 100 000 habitantes, por esta causa directa. Sin embargo, ello contrasta con el aumento permanente de la prevalencia, que se ha duplicado con respecto a hace una década. Según la dispensarización del año 2015 padece diabetes un 5,7 % de la población, lo cual indica que aún hay un subregistro de la enfermedad ya que existe un grupo de personas que no sabe que son diabéticos, mientras que el 30 % de las personas con diabetes mellitus no se diagnostican oportunamente (5).

La conexión entre la diabetes y la ulceración del pie se declaró por primera vez en 1887 por el cirujano Pryce (2). Se estima que el 15% de pacientes diabéticos desarrollará en algún momento de su vida úlceras en sus pies que afectan con mayor frecuencia a la población de 45-65 años, y alrededor del 10% - 30% de estos pacientes con úlceras progresaran hasta la amputación, solo un 7% de pacientes diabéticos no desarrollará ningún tipo de alteración. La presencia de infección es un factor que contribuye de manera importante a este evento, y se ha reportado que aproximadamente el 60% de las amputaciones están precedidas de úlceras infectadas. La mortalidad a los 5 años a los pacientes que se les practica una amputación de miembros inferiores es de 50%-60%. Según las estadísticas, cada 30 segundos, alguien pierde una pierna en algún lugar del mundo debido a la diabetes; se calcula que el costo directo de una amputación asociada al pie diabético está entre los 30 000 y los 60 000 USD. Las altas tasas de amputaciones causan un importante grado de invalidez con un elevado costo económico y social (6-10).

En Río de Janeiro, Brasil, la incidencia anual de amputaciones alcanza la cifra de 180 x 100 000 habitantes, la alta frecuencia con la que se presenta esta complicación de la diabetes ha sido reconocida a nivel mundial por su impacto sobre el sistema de salud. Los problemas de cicatrización de las heridas tienen una importancia clínica máxima y su costo económico alcanza los miles de millones de dólares, en Europa y Estados Unidos el tratamiento del pie diabético alcanza la cifra de un billón de dólares anual, y el 25% de los ingresos hospitalarios son por pie diabético (11-15).

Se ha estimado que en Cuba se les realiza amputación a más 1000 personas cada año y el 60% de las amputaciones no traumáticas son por esta causa, gracias al Programa de Atención Integral al Paciente con Ulcera de Pie Diabético que incluye el uso del medicamento Heberprot-P. Cuba redujo en más del 78% el riesgo de amputación por úlceras del pie diabético, con el cual se han beneficiado más de 43 mil cubanos, que de no existir en el país enfrentaría anualmente unas 4100 amputaciones aproximadamente, cantidad que se ha reducido a menos de 900 en la actualidad y puede mejorarse, aún más, en la medida en que la Atención Primaria reciba a más pacientes (Hoy en día hoy recibe al 75%), además del elevado coste, tanto para la familia como para el enfermo y el sistema de salud (16,17).

Se puede definir el PD como la alteración clínica de origen preferentemente neuropático e inducida por la hiperglucemia mantenida, que en presencia de isquemia o no, y previo desencadenamiento traumático, produce lesión y/o ulceración del pie. Las principales causas que determinan la aparición/evolución del pie diabético son las siguientes: neuropatía, la isquemia y la infección (18).

.Pese a encontrarse por debajo de la media nacional, el número de diabéticos detectados en Ciego de Ávila casi se duplicó en ocho años, al ascender a 20 000 pacientes, lo que representa un poco más del cuatro por ciento de la población residente en la provincia. De acuerdo con datos del Anuario Estadístico de Salud del 2015, la media nacional se ubicaba en 56, 7 diabéticos por cada mil habitantes, mientras Ciego de Ávila se posicionaba en un grupo por debajo de ese promedio con 44, 5 pacientes por millar de avileños, acompañada de provincias como Holguín (36, 7), Granma (47, 6), Las Tunas (39, 3) y Guantánamo (40, 1) respectivamente, señala además que la DM causó la muerte de 100 personas en Ciego de Ávila durante el 2015 (19,20).

Hasta la fecha en el Hospital de Morón se han atendido decenas de pacientes con úlceras de pie diabético que tiene gran repercusión e importancia por su impacto en la disminución de las tasas de amputaciones después del uso del Heberprot-P, en el Hospital Docente de Morón, las tasas oscilaban en un 40%, constituyendo esta patología la 1ra causa de morbi – mortalidad en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular (21). Actualmente el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular carece de estadísticas que permitan igualar resultados teniendo en cuenta la identificación y el manejo de sus factores de riesgo.

La presente propuesta investigativa constituye una prioridad en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular además que permitirá, identificar los factores de riesgo asociadas a pacientes con úlceras del pie diabético y su evolución clínica satisfactoria con la administración del Heberprot-P.

Problema: Se desconoce la posible relación de variables clínicas y factores pre-mórbidos en las úlceras del pie diabético y su evolución satisfactoria en pacientes del Hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, Ciego de Ávila.

Objetivos

Objetivo general: Establecer la correlación entre las características clínicas y de morbilidad en la evolución satisfactoria en pacientes con úlceras de pie diabético pertenecientes al Hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar algunas variables sociodemográficas en los pacientes del estudio.
2. Identificar el tipo de pie diabético diagnosticado en los pacientes del estudio.
3. Evaluar la posible correlación entre variables clínicas y de morbilidad asociada a los pacientes del estudio según estadía hospitalaria y procedimiento quirúrgico en la muestra de estudio.

Hipótesis: El adecuado análisis de variables clínicas y de morbilidad asociadas en pacientes afectados con úlceras del pie diabético pudiera evidenciar la asociación entre dicho factores de comorbilidad y la evolución satisfactoria pudiendo disminuir significativamente el tiempo de cicatrización y por consiguiente el riesgo de amputaciones, estadía hospitalaria, medicamentos concomitantes en el Hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

1. Conceptualización

El llamado pie diabético es considerado como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, produce lesión o ulceración del pie. Por tanto bajo esta denominación han quedado reunidos distintos tipos de fenómenos patológicos que aunque obedeciendo a variados mecanismos etiopatogénicos, tienen en común la localización del pie de estos pacientes. Sus factores determinantes son la macroangiopatía, la microangiopatía, la neuropatía y la infección (22).

Desde tiempos muy remotos ya se venía hablando de algunas lesiones que se presentaban a nivel de los pies de pacientes con diabetes mellitus y fue Avicena (980-1037 d de C) médico árabe, quien introdujo el conocimiento de algunas complicaciones como la gangrena, pero Oakley et al (1956) fueron quienes primero prestaron atención a la enfermedad arterial, neuropatía y al infección, así como a su interrelación con factores causales o etiológicos en el surgimiento de la lesión de la extremidad inferior del diabético (23).

Martorell (1967) plantea que la enfermedad arterial periférica del paciente diabético se produce por lesión de las arteriolas y arterias de pequeño calibre (23).

Rosendalh (1972): plantea que la neuropatía diabética al favorecer la infección y destrucción del antepié causa un 20 % de las gangrenas diabéticas, mientras que el 80 % se deben a insuficiencia arterial (23).

La enfermedad vascular se presenta en el paciente diabético bajo dos formas distintas: la macroangiopatía, que afecta a las arterias de grande y mediano tamaño, y la microangiopatía, circunscrita a los capilares y arteriolas. La macroangiopatía ocurre más comúnmente en pacientes con diabetes iniciada en la edad madura y raramente produce enfermedad clínica en el niño o adolescente. La macroangiopatía en el paciente diabético es morfológicamente indistinguible de la arteriosclerosis que pueda producirse en el no diabético. Típicamente produce lesiones en las arterias coronarias, cerebrales y en las de los miembros inferiores (enfermedad arterial periférica -EAP-) (25).

La microangiopatía diabética es un proceso que se da casi exclusivamente en diabéticos y más frecuentemente afecta a los insulino dependientes y los diabéticos juveniles. El proceso asienta en la pared de los capilares, arteriolas precapilares y vénulas. postcapilares. Microscópicamente, se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal de los vasos afectados pero que nunca llega a ocluir la luz del vaso. A nivel clínico, la microangiopatía produce enfermedad progresiva en tres sistemas u órganos: riñón, ojo y sistema nervioso; aunque también puede afectar la piel y la microcirculación del corazón (24,25).

La microangiopatía diabética, clásicamente representada por la retinopatía, la nefropatía y la necrobiosis lipóidica, es una verdadera enfermedad de sistema, generalizada, remarcadamente precoz; de ahí que Buerger la denominara "microangiopatía diabética universal" (24,25).

2. Etiopatogenia.

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

de factores: los predisponentes, que sitúan a un enfermo diabético en situación de riesgo de presentar una lesión; los desencadenantes o precipitantes, que inician la lesión; y los agravantes o perpetuantes, que retrasan la cicatrización y facilitan las complicaciones. Los factores predisponentes son aquellos que dan lugar a un pie vulnerable, de alto riesgo de desarrollar complicaciones. Pueden ser de tipo primario neuropatía y macroangiopatía o secundario microangiopatía (24).

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 (24).

Una vez aparecida ésta, pasan a ejercer su acción los factores agravantes, entre los que se encuentran la infección y la propia isquemia. La primera puede provocar un daño tisular extenso, favorecida por la segunda que, además, actúa retrasando la cicatrización. Finalmente, la neuropatía evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante (24).

2.1. Factores predisponentes.

a) Neuropatía

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

y debido a la glucosilación no enzimática de las proteínas del colágeno, las fibras se engrosan y aumentan su entrecruzamiento, dando lugar a una piel gruesa y firme, y a una restricción en la movilidad articular. La afectación del sistema nervioso autónomo también contribuye a la aparición del síndrome, al disminuir la sudoración local, constituyéndose una piel seca, donde con facilidad se producen fisuras que pueden ser el inicio de úlceras e infecciones. Las úlceras neuropáticas son consecuencia de estímulos lesivos, no percibidos por el paciente, debido a la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Estos estímulos suelen ser mecánicos, aunque también pueden ser térmicos y químicos. La ubicación más prevalente de las úlceras son las zonas de callosidades, secundarias a la presión plantar en la zona (26).

b) Macroangiopatía

La isquemia es consecuencia de una macroangiopatía que afecta a las arterias de mediano y gran calibre. La enfermedad macrovascular arteriosclerosis no es cuantitativamente distinta en el enfermo diabético respecto al no diabético, en lo que respecta al depósito de calcio, colesterol, lípidos, papel de las plaquetas y emigración de las células musculares lisas, como ya se ha mencionado. No obstante, sí es una característica propia de la arterioesclerosis en el enfermo diabético la calcificación de la capa media arterial, que se interpreta secundariamente a la denervación simpática de la vasa vasorum, causada por la neuropatía autonómica. Cuando aparece esta calcificación, se altera la forma de la onda del pulso y eleva falsamente la presión en las arterias tibiales a nivel del tobillo. La arteriopatía en la DM muestra predilección por las arterias infrageniculares de la pierna, y tiende a ser bilateral y multisegmentaria. La prevalencia de la isquemia en los miembros inferiores por macroangiopatía es cuatro veces superior en el hombre y ocho veces superior en la mujer diabéticos respecto a la población general (27)

c) Microangiopatía

La microangiopatía diabética afecta a los capilares, arteriolas y vénulas de todo el organismo. Esencialmente la lesión consiste en hipertrofia y proliferación de su capa endotelial sin estrechamiento de la luz vascular. La membrana basal está engrosada y contiene ácido pergódico de Shif (PAS) positiva. Existe evidencia de que la aparición de la microangiopatía guarda relación con la duración y el control metabólico de la Diabetes Mellitus, ya que la hiperglucemia mantenida durante años sería la

responsable de la biosíntesis de proteínas específicas que integran la membrana basal engrosada (27).

La gangrena digital en presencia de pulsos dístales se interpretaba como secundaria a la microangiopatía. Pero es debida a trombosis de arterias digitales producida por toxinas necrotizantes liberadas por distintos gérmenes, sobre todo *Staphilococcus aureus* (27).

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

El engrosamiento de la membrana basal provoca el paso de albúmina al intersticio celular y la alteración en el intercambio de moléculas nutrientes, aspecto que puede interferir en el proceso de cicatrización, y tiene una causa plurifactorial. Por un lado, la hiperglucemia, por medio de glucosilación no enzimática del colágeno y de proteinglicanos. Por otro, la susceptibilidad genética y las alteraciones endoteliales producidas por los cambios de flujo y presión a nivel de la microcirculación debido a la neuropatía autonómica. Las alteraciones hemodinámicas consisten en la hiperemia microvascular reducida, es decir, en la vasodilatación reactiva reducida, que conduce a una disminución de la respuesta inflamatoria ante un traumatismo o una infección y en la disminución de la vasoconstricción inducida posturalmente, que comporta la distribución deficiente del flujo sanguíneo. Por tanto, la microangiopatía en el enfermo diabético, si bien tiene una importancia fisiopatológica demostrada en la lesión de la retina y del glomérulo renal, y asociada a hiperglucemia mantenida, en la instauración y proceso evolutivo de la neuropatía, tiene un papel secundario, todavía incierto, en la producción de las úlceras en el pie (28).

2.2. Factores precipitantes o desencadenantes.

Sobre el pie de riesgo desarrollado por los factores predisponentes, para que se inicie una lesión, deben actuar los de tipo precipitante o desencadenante, siendo el más frecuente el traumatismo mecánico cuando actúa de forma mantenida, provocando la rotura de la piel y la úlcera o la necrosis secundaria. Ambas se producen, pues, por la interacción anormal y mantenida en un determinado período evolutivo, entre un estrés ambiental, que puede ser de mínima magnitud, y la respuesta de unos tejidos condicionados en su adaptación al mismo. En el caso del pie diabético, los factores clave que influyen en su patogenia son (26,27):

- El nivel de respuesta sensitiva protectora o umbral de protección.
- El tipo, magnitud y duración del estrés aplicado.
- La capacidad de los tejidos para resistirlo.

Si en un pie neuropático con sensibilidad alterada se aplica un estrés de tipo normal y moderado, pero reiterativo en un intervalo evolutivo prolongado y concentrado sobre una zona de aumento de la presión plantar condicionada por una deformidad como puede ser el hallux valgus o una callosidad, el proceso va a determinar la autólisis inflamatoria seguida de necrosis, al no existir una respuesta dolorosa defensiva. En un pie isquémico, la capacidad de los tejidos para resistir el fracaso es menor, y un estrés ligero y mantenido, como puede ser el de un zapato mal ajustado, es suficiente para iniciar la lesión (26,27).

Los factores desencadenantes pueden ser de tipo extrínseco o intrínseco:

a) Factores extrínsecos.

Son de tipo traumático, y pueden ser mecánicos, térmicos o químicos. El traumatismo mecánico se produce habitualmente a causa de calzados mal ajustados, y constituye el factor precipitante más frecuente para la aparición de úlceras (26,27).

El traumatismo térmico es directo y lesiona la piel. Habitualmente se produce al introducir el pie en agua a temperatura excesivamente elevada; utilizar bolsas de agua caliente; descansar muy cerca de una estufa o radiador; andar descalzo por arena caliente o no proteger adecuadamente el pie de temperaturas muy bajas. El traumatismo químico suele producirse por aplicación inadecuada de agentes queratolíticos. Por ejemplo, con ácido salicílico (29).

b) Factores intrínsecos

Cualquier deformidad del pie, como los dedos en martillo y en garra; el hallux valgus; la artropatía de Charcot, o la limitación de la movilidad articular, condicionan un aumento de la presión plantar máxima en la zona, provocando la formación de callosidades, que constituyen lesiones preulcerosas, hecho confirmado por la práctica clínica, porque en estas zonas es donde la mayoría de los enfermos desarrollan las lesiones ulcerosas (29).

2.3. Factores agravantes.

Aunque de una forma secundaria, la infección es determinante en el desarrollo de la úlcera, y adquiere un papel relevante en el mantenimiento de la misma, no es responsable del inicio de la úlcera, excepto en aquellas situaciones en que la ruptura de la piel causada de forma directa por infecciones fúngicas, pero sí interviene en la evolución de las mismas una vez iniciadas. Cuando se asocia a la isquemia, la infección es el factor que va a establecer el pronóstico evolutivo de la lesión. En este sentido, se puede afirmar que no existen úlceras infecciosas en el pie diabético, sino infectadas. La mayor sensibilidad a la infección en los enfermos diabéticos se debe a diferentes causas, entre las que cabe mencionar como más prevalentes, la ausencia de dolor, que favorece el desarrollo insidioso de una celulitis extensa o de un absceso; la hiperglucemia, que altera los mecanismos inmunitarios, fundamentalmente la inmunidad celular y la isquemia, que compromete la perfusión arterial y el aporte de oxígeno. La alteración sensitiva interviene demorando la percepción de la lesión y, por tanto, es un factor coadyuvante de la instauración de la infección. Las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas suelen estar sobreinfectadas por microorganismos diversos, que en su mayoría son saprófitos estafilococos, estreptococos, aunque también pueden detectarse aerobios y anaerobios facultativos E.coli o anaerobios estrictos Bacterioides y Clostridium perfringens si las úlceras son profundas (29).

2.4. Mecanismo de producción

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

- Un impacto intenso con un objeto pequeño provocará una fuerza muy localizada que lesionará la piel. Esto ocurre, por ejemplo, cuando un pie insensible pisa una chincheta o un clavo.
- Una presión ligera pero sostenida por un período evolutivo largo provocará la necrosis isquémica. Esta situación se produce cuando se viste un zapato ajustado durante todo un día. Es la causa más frecuente de úlcera en el pie neuroisquémico.

- Un estrés normal y moderado, pero reiterado, durante un período prolongado de tiempo, provoca una autólisis inflamatoria y necrosis. Es quizá la causa más frecuente de úlcera en el pie neuropático en el que se pierde la sensación de alarma que supone el dolor (29,30).

Una vez iniciada la úlcera, la persistencia del apoyo en un pie insensible es el factor que facilita no únicamente la aparición de la infección, sino el que ésta difunda a tejidos más profundos y proximales. Las úlceras más frecuentes son las neuropáticas: de entre un 45% y un 60%. Las neuroisquémicas suponen entre un 25%, y un 45% y las puramente isquémicas, entre un 10% y un 15%. Por tanto, la neuropatía está implicada en un 85%-90% de las úlceras del pie diabético (29,30).

Esta secuencia de situaciones fisiopatológicas, asociadas a las alteraciones hemorreológicas de la Diabetes Mellitus, implica que la acción de uno o varios de los factores desencadenantes descritos pueda provocar una necrosis tisular, que suele complicarse además por la disminución de la sensibilidad por la neuropatía generalmente asociada. La isquemia, asimismo, provoca una disminución de la capacidad de cicatrización. Sea cual sea la causa de la lesión, la pérdida de la protección cutánea favorece la infección, que puede agravarse por la propia isquemia, en función de la disminución del aporte de oxígeno, que actúa condicionando, por un lado, la difusión de la infección y el crecimiento de gérmenes anaerobios y, por otro, la neuropatía, con pérdida de sensibilidad (29,30).

2.5. Fisiopatología del pie diabético.

Existe un consenso que, establece que, el conocimiento de la fisiopatología del pie diabético es esencial para obtener resultados no tan sólo eficaces, sino también eficientes en su prevención y tratamiento. Cuando un enfermo diabético desarrolla una úlcera en el pie, ésta tiene en principio limitadas probabilidades de cicatrizar con facilidad; más de infectarse y que esta infección difunda y que, con relativa facilidad, conduzca a una gangrena que suponga finalmente la amputación. En la fisiopatología del pie diabético existen tres factores fundamentales: la neuropatía, la isquemia y la infección. La neuropatía predispone a los microtraumatismos inadvertidos. La isquemia es secundaria a las lesiones arterioescleróticas. Desde el punto de vista fisiopatológico, la ateromatosis arterial en el enfermo diabético no presenta elementos diferenciables con respecto al no diabético, pero sí una determinada mayor prevalencia en su

morfología y topografía: frecuentemente las lesiones son multisegmentarias y afectan al sector fémoro-poplíteo y tibio-peroneo de forma bilateral. El tercer factor, la infección, es secundaria a las alteraciones inmunológicas y a la situación de isquemia descrita (29,30).

Neuropatía:

La neuropatía es, de todos los aspectos degenerativos de la diabetes, probablemente la menos conocida y la peor estudiada. Con una evolución de veinticinco años de la Diabetes Mellitus, más del 50% de éstos presentan signos clínicos de neuropatía. Datos procedentes de la experimentación básica y clínica sugieren que, en la secuencia de los procesos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de la neuropatía, el metabólico es el inicial; el vascular funcional interviene a continuación y, finalmente, la microangiopatía se halla implicada en períodos evolutivos más avanzados (31).

-Alteraciones metabólicas

Las principales anormalidades metabólicas evidenciadas son:

- a).- Acumulación de sorbitol
- b).- Déficit de mioinositol
- c).- Disminución de la actividad ATP-asa de la membrana
- d).- Glicosilación no enzimática de las proteínas

-Alteraciones vasculares

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

frente a personas no diabéticas como grupo control. Algunos investigadores han evidenciado cambios microvasculares en los ganglios y nervios autonómicos periféricos, aunque otros autores no han podido confirmar tales cambios (32).

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 (32).

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 dislipemia, 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 (31,32).

Infección:

El desarrollo de infecciones en el pie diabético es multifactorial. A la predisposición de los enfermos diabéticos a desarrollar úlceras de causa neuropática y a la propia macroangiopática, se asocia, como consecuencia de las alteraciones metabólicas, la alteración de la flora microbiana "fisiológica" de origen endógeno y el descenso en la eficacia de los mecanismos de resistencia a la infección (28,33-35).

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

3. Cuadro clínico y diagnóstico.

El pie diabético es especialmente susceptible de desarrollar lesiones, fundamentalmente de tipo neuropático e isquémico, y cómo ambas pueden, de forma secundaria, complicarse por una infección con relativa facilidad. Por tanto, una valoración clínica correcta del pie en un enfermo diabético debe plantearse en términos de neuropatía, de isquemia y de infección, si bien, y como se ha descrito, pueden

concurrir los tres factores en una misma lesión. La mayoría de los enfermos diabéticos que consultan por lesiones en el pie lo hacen debido a una úlcera provocada por un traumatismo indoloro, y sólo en un porcentaje muy bajo la consulta está motivada exclusivamente por dolor en reposo isquémico. El efecto más importante de la neuropatía periférica en el pie diabético es la pérdida de la sensibilidad, haciendo que el pie sea vulnerable al más mínimo traumatismo. La rotura de la piel, por leve que ésta sea, puede convertirse en una puerta de entrada bacteriana. Una infección tratada sin éxito puede provocar la gangrena y suponer una amputación. Una neuropatía severa puede implicar que un pie isquémico no presente dolor (35).

Si existe isquemia, cualquier pequeño procedimiento podológico puede provocar una gangrena. Por ello, es conveniente diferenciar las características generales de los tres factores que influyen en la aparición y desarrollo de las úlceras del pie diabético (34,35).

En la inspección del pie diabético debemos valorar el estado de los tejidos, la coloración, la temperatura y la replección capilar. Para la exploración clínica del pie somos partidarios de seguir una sistemática, iniciando ésta por la región acromélica (34,35):

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

3.1. Clasificación de las lesiones del pie diabético.

El interés básico de disponer de una clasificación clínica de los estadios en que cursa el pie diabético responde, de una parte, a la conveniencia de articular los protocolos terapéuticos adecuados y, por otra, a la necesidad de establecer su valor predictivo en cuanto a la cicatrización de la úlcera. Una de las primeras clasificaciones propuestas fue la de Williams, publicada en 1974. Utilizaba la temperatura cutánea del pie afectado para categorizar las lesiones necróticas (36).

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 (36).

Clasificaciones mundialmente aceptadas, dentro de las cuales se incluye la de Wagner, Texas, PEDIS, San Elián, Gibbons, Pecoraro y Relber, Liverpool, Brodsky, DEPA entre otras; desde el punto de vista práctico en nuestro país se utilizan las clasificaciones de Wagner y de Mc Cook (37,38).

Clasificación de Wagner:

- Grado 0 Ausencia de úlcera. Pie en riesgo (deformidad, hiperqueratosis)
- Grado 1 Úlcera superficial
- Grado 2 Úlcera profunda que incluye tendón y cápsula articular
- Grado 3 Úlcera profunda con abscesos, osteomielitis o sepsis articular
- Grado 4 Gangrena localizada (antepié o talón)
- Grado 5 Gangrena extensa

Establece seis categorías o grados. En la fase inicial o grado 0, la piel está intacta sin lesiones abiertas. Se trata del pie de riesgo. Existen zonas potenciales de úlcera como son los dedos en martillo, el hallux valgus, la prominencia de las cabezas de los metatarsianos o la deformidad de Charcot. Las lesiones hiperqueratósicas indican áreas de aumento de presión y deben considerarse como zonas preulcerosas en enfermos neuropáticos. Se incluye la presencia de neuropatía o isquemia aun sin deformidades. Cada subsiguiente grado de lesión indica una progresión en severidad. Un grado 0 puede progresar a grado 5 si no se instaura la pauta de profilaxis correcta o no se trata adecuadamente. Debe evaluarse la presencia y el grado de isquemia pues va a determinar el pronóstico y el tratamiento a realizar. En general los grados del 0 al 3 suelen ser neuropáticos y del 4 al 5 neuroisquémicos, orientación que no debe presuponer que en los grados de 0 al 3 no pueda existir isquemia, ni que en los grados 4 y 5 tenga necesariamente que haberla. El objetivo del protocolo de tratamiento es revertir el grado de lesión, con excepción del estadio quinto al cero (37,38).

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 (37-39).

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 (39,40).

4. Tratamiento.

Las bases generales para el tratamiento de la diabetes mellitus son citadas por varios autores. Se basan sobre todo en:

1. Educación diabetológica.
2. Dieta.
3. Ejercicios.
4. Autocontrol.
5. Medicamentos.
6. Tratamiento de otras condiciones asociadas.

El pie diabético constituye una complicación crónica en el paciente diabético y para su resolución se invocan varios factores (40).

Existen varios esquemas de tratamiento el siguiente se realiza en base a la clasificación de Wagner (35).

Grado 0: Es un "pie de riesgo". No existe lesión y por tanto la actitud terapéutica es preventiva. Tratamiento de la hiperqueratosis (callos y durezas) o grietas con crema hidratante con crema de lanolina o urea después de un correcto lavado y secado de los pies una o dos veces al día. También el uso de Vaselina salicilica al 10%. Usos de la piedra Pómez, en las fisuras antisépticos suaves que no tiñan la piel (38-40).

-Deformidades podálicas (valorar cirugía ortopédica).

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

-Micosis, pie de atleta, suele aparecer entre los dedos como una zona enrojecida con maceración y ruptura de la piel, se trata con antimicóticos tópicos, hemorreológicos y evitar la humedad. Tratamiento de la neuropatía diabética: Vitaminoterapia B en sueros antineuríticos a base de Solución Salina Fisiológica 1000cc, Heparina Sódica 50mg=2cc, Vit B1 1cc, Vit B6 1cc, Vit B12 1cc, Lidocaína 2% 2cc, Gangliósidos Neurolépticos (Carbamazepina 100-300mg 8h v/o), Antidepresivos Tricíclicos (Amitripilina 50mg en 24h v/o), Clonacepán 0,5-3mg en 24h v/o, Difenhidramina 50mg mas Sulfato de Quinina 50mg al acostarse sobre todo si hay solor nocturno v/o, Trifluoperacina, antioxidantes, antiagregantes plaquetarios,etc (38-40).

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

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

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.

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 Amoxicilina con Ácido Clavulánico 500mg cada 8 horas o Ciprofloxacino 750mg cada 12 horas. Si la lesión presenta tejido necrótico o aspecto fétido se asocia a cualquiera de los anteriores la Clindamicina 300mg cada 6 u 8 horas, o el Metronidazol 500mg cada 8 horas. 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 hormorreológicos. Tratamiento de la neuropatía diabética (38-40).

En el Hospital se deben realizar estas acciones:

Grado 3: Se caracteriza por la existencia de una infección profunda con formación de abscesos y a menudo de osteítis. La indicación quirúrgica suele ser necesaria. Ante zona de celulitis, absceso u osteomielitis, o signos de sepsis, el paciente debe ser hospitalizado, de forma urgente para desbridamiento quirúrgico y tratamiento con antibióticos. Los antibióticos que se utilizaran son: Cefalosporinas de tercera generación asociado a un Aminoglucósido a dosis renal, además Metronidazol y fomentos. Tratamiento de la neuropatía diabética (35).

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

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

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

Múltiples y variados han sido los tratamientos usados en el pie diabético, tanto médicos como quirúrgicos, sin embargo, hasta el momento no se pueda hablar de que esto es un problema resuelto en medicina (35).

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 (39).

Muchos han sido los productos con efecto cicatrizante sobre las úlceras. Una de estos fue el Apligraf® , un sustituto de piel bicapa obtenido por biotecnología, simula la piel y contiene una capa exterior de queratinocitos humanos alogénicos, sobre una capa interna termal de fibroblastos humanos sobre colágeno tipo I dispersado en la matriz, no contiene vasos, folículos, ni glándulas sudoríparas. Actúa igual que la piel humana, produciendo todas las citoquinas y factores de crecimiento en la cicatrización. El componente celular (fibroblastos y queratinocitos) se obtiene de una pequeña biopsia de piel en los autoinjertos y del prepucio de los recién nacidos en los aloinjertos (descartando todas las enfermedades posibles, SIDA, hepatitis, etc.) La matriz extracelular se obtiene a partir de colágeno bovino, geles de fibrina o suero humano pero no se han obtenido resultados esperados. Este sustituto de piel ha sido utilizado en las úlceras diabéticas y a lo largo de 6 meses solo curaron el 49 % de ellas lo que aboga a favor del Heberprot-P (39).

El Alograft®, que fue utilizado por G. T. Richter, es un injerto obtenido de piel de cadáveres al que se le hace un tratamiento químico para evitar el rechazo, es utilizado en el pie diabético con úlceras (39).

El Dermagraft® se produce sembrando fibroblastos de dermis humana sobre un soporte sintético de material bioabsorbible (39).

Es bueno señalar que estos productos y sustitutos de piel son mayormente usados en las úlceras grado 1 y 2 de Wagner y casi nunca en los otros grados pues no son útiles cuando hay un componente isquémico; sucede lo contrario con este producto cubano, el Heberprot-P (41).

Se estudió el efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhrec) sobre la restauración de daños en los nervios periféricos sometidos a traumas severos. La infiltración local del FCEhrec demostró ser eficaz en la atenuación de las consecuencias de la isquemia neurogénica y la protección del tejido blando periférico. Estas evidencias preclínicas permitieron el desarrollo de un producto,

Heberprot-P, basado en el FCEhrec; una formulación inyectable que administrada a través de infiltración peri e intralesional, constituye un tratamiento adyuvante para acelerar la cicatrización de úlceras profundas, complejas, derivadas de este desorden metabólico, tanto neuropáticas como neuroisquémicas (42).

A partir de la demostración de que el Heberprot-P contribuía al restablecimiento del tejido de granulación, que es el material de soldadura de los tejidos ante los traumas abiertos, el CIGB y el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV) emplearon el Heberprot-P con éxito en un estudio clínico piloto entre los años 2001-02, en 29 pacientes diabéticos tipo 2 con micro y/o macroangiopatías vasculares, incluidos pacientes con episodios neuropáticos e isquémicos infecciosos, con úlceras mayores de 20 cm² (grados 3 y 4 de la clasificación de Wagner). Como resultado de este primer estudio, el 58% de estos pacientes logró salvar la extremidad y el número de recurrencias (nuevos episodios de amputación) fue notablemente bajo. A finales del 2005 se concluyó un estudio clínico Fase I-II en 41 pacientes, con resultados aún superiores de eficacia del producto, medido por el cierre total de la herida (cicatrización) en el 50% de los pacientes tratados y preservación de la extremidad en el 66% de éstos (43-45).

La terapia con Heberprot-P llena el espacio de una necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético, desde 1 hasta 80 cm². de extensión, en pacientes neuropáticos o neuroisquémicos (43).

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

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

Este resultado de la biotecnología cubana, por su novedad y fortaleza de propiedad intelectual (“Empleo de una formulación novedosa y un método de tratamiento para prevenir las amputaciones debido a la úlcera del pie diabético”). Presentada en: Argentina, Brasil, Canadá, Indonesia, Japón, Malasia, México, Tailandia y Chile. Otorgada en: Australia, China, Corea del Sur, Cuba, Europa, EEUU, Hong Kong, India, Rusia, Singapur, Sudáfrica y Ucrania), reúne todas las posibilidades para ser introducido, no sólo en nuestro sistema de salud, sino también en países donde la diabetes y sus complicaciones constituyen un peligroso flagelo, con un impacto directo en la cicatrización y cura de estas heridas complejas (43).

4.1. Farmacocinética.

El efecto del Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) ha sido ampliamente estudiado en el proceso de cicatrización. Desde el punto de vista químico el FCE es una molécula proteica pequeña de solo 53 aminoácidos, de una simple cadena plegada en sí misma y formando un lazo mediante tres puentes disulfuro entre residuos de cisteínas, que tiene un peso molecular de 6045 daltons, un punto isoeléctrico de 4,6. Estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales. Sus funciones de manera general se pueden resumir como: agente mitogénico, agente motogénico, agente inductor de la diferenciación celular y por último citoprotector (46).

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 (46).

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 ^{125}I 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 (46).

En seres humanos, por vía intralesional, tanto 25 μg 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 (46).

4.2. Farmacodinamia.

Existen dos investigaciones sobre la farmacodinamia del efecto terapéutico principal, el primero de ellos se refiere al efecto de diferentes concentraciones del FCEhrec sobre la cicatrización de heridas de grosor total en ratas. Un estudio más reciente evaluó el efecto de la frecuencia de aplicación de dicha formulación sobre la cicatrización de lesiones controladas de grosor total en cerdos. El estudio de dosis demostró que concentraciones de FCEhrec entre 5 y 10 $\mu\text{g/g}$ 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 (47,48).

Modo de aplicación Heberprot-P:

Heberprot-P debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas. Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la infección de la úlcera previo al uso del medicamento. Se administrará a razón de 75 μg , diluido en 5mL de agua para inyección, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento. Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión

o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm². Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1½" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1½" (43,49).

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.

Dentro de los resultados que esperamos obtener tenemos que reducir el índice de amputaciones por pie diabético será lo primero pues lograremos acelerar el proceso de cicatrización en estos pacientes. Disminuirán los costos hospitalarios y el paciente se incorporará a su vida y su trabajo en buena forma (43,49).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte transversal con el objetivo de establecer la posible correlación entre aspectos clínicos y de morbilidad que inciden en la evolución satisfactoria en pacientes con úlcera de pie diabético pertenecientes al Hospital General Docente “Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, Ciego de Ávila, durante el periodo de estudio del 1 de Noviembre de 2013 al 31 de Enero de 2017.

Universo y muestra

El universo de estudio se conformó por 183 pacientes de ambos sexos, portadores de algún tipo de lesiones compatibles con úlceras de pié diabético, tributaria de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico y a los cuales se les aplicó la terapéutica de Heberprot-P, pertenecientes al Hospital General Docente “Roberto Rodríguez” de Morón, Ciego de Ávila, durante el periodo de estudio antes señalado, el tipo de muestreo realizado fue probabilístico intencional. La muestra quedó conformada por todos los pacientes del universo por cumplir con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años de edad y que firmen el consentimiento informado (ver anexo I).
2. Pacientes con diagnóstico de pie diabético, según la clasificación de Mc Cook.
3. Pacientes con lesiones de más de 1 cm².

Criterios de exclusión:

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

Criterios de salida:

1. Pacientes que interrumpieran definitivamente el tratamiento por abandono voluntario.

2. Pacientes que presenten reacciones adversas graves al tratamiento del Heberprot-P.
3. Pacientes a los que se les realizara una amputación mayor y/o fallecieran.

Métodos de obtención de información:

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

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

Se realizó una observación para: recoger en forma sistemática y planificada evidencias empíricas acerca del estado inicial de cada paciente de forma tal que permita tener un criterio inicial de su enfermedad, permitiendo establecer el estado comparativo evolutivo de estos pacientes sujetos al tratamiento que involucre la aplicación del Heberprot-P.

Para la realización del estudio y de manera de controlar los sesgos de la investigación, esta se dividió en varias etapas de trabajo:

I- Diseño y Validación: Luego de analizar a profundidad la correlación clínica y de comorbilidad existente, en la evolución de las úlceras en pacientes con pie diabético en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General Docente de Morón, además de diferentes instituciones del país que utilizan este tipo de proceder, los recursos humanos y materiales con que cuenta el Hospital General Docente de Morón, se realizaron adaptaciones pertinentes para dicha aplicaciones, con las posibilidades existentes en el Hospital General Docente de Morón. Este proceder fue aprobado previamente por el Consejo Científico y Comité de Expertos.

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

efectuado por el equipo de profesionales que integran el staff de trabajo del proyecto y el residente involucrado en el mismo.

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

IV- Etapa de Evaluación. Se realizó evaluación semestralmente de la aplicación la aplicación del Heberprot-P y se estableció la correlación clínica y de comorbilidad en la evolución de las úlceras en pacientes con pie diabético en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General Docente de Morón.

Tratamiento electivo.

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, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento. Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm². Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1½" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1½". (34)

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.

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, a continuación se estructuró la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Se procesaron estadísticamente los datos obtenidos buscando generalizar la información que a través de un muestreo holístico incluya a todos pacientes con pie diabético, en la que se busca la relación entre la enfermedad en cuestión y las variables clínicas y de causalidad, así como la posible relación con la evolución satisfactoria.

Por último se procedió al análisis de los resultados dando salida a los objetivos a través de las conclusiones.

Definición operacional de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central.	Según años cumplidos.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica.	Masculino Femenino	Según sexo de pertenencia.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Tipo de pie diabético	Cualitativa nominal politómica.	Neuropático. Isquémico. Isquémico infestado.	Según clasificación cubana de Mc Cook.(50-52).	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Neuropatía diabética	Cualitativa nominal politómica.	Sensitiva. Autonómica. Motora. Mixta. No presenta.	Según Síntomas y signos correspondientes a la neuropatía presente al diagnóstico.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Macroangiopatía	Cualitativa nominal politómica.	Aortoiliaco. Iliofemoral. Femoropoplíteo. Distal. No presenta.	Según nivel de oclusión arterial en los miembros inferiores.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Microangiopatía	Cualitativa nominal dicotómica.	Si No	Según lesiones isquémicas distales en pacientes con patrón vascular normal.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Factores asociados.	Cualitativa nominal politómica.	Hiperglucemia. Infección. Anemia.	Según factores de causalidad que atentan contra la buena evolución del pie diabético.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia

Estadía hospitalaria.	Cuantitativa continúa.	De 1 – 10 días De 11 – 20 días De 21 – 30 días De 31 – 40 días De 41 – 50 días	Según distribución de los pacientes en cuanto a estadía hospitalaria.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Amputaciones.	Cualitativa nominal Politómica.	Amputación de artejos. Amputación trasmetatarsiana. Amputación infracondílea. Amputación supracondílea. Sin amputación.	Según realización de amputaciones mayores.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia

Plan de análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel para sintetizar toda la información y será resumida en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis de las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva de mediana y desviación estándar

Para describir la relación entre el pie diabético y su evolución satisfactoria se realizó además una tabla de contingencia de todos los factores clínicos-epidemiológicos asociados o no en la aparición de la patología estudiada. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Statistic, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación de $p \leq 0,05$, para esto se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas. Se realizó para la comparación de medias en variables cuantitativas la técnica T student.

Aspectos Éticos

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético del Hospital General Docente “Roberto Rodríguez” de Morón, Ciego de Ávila.

Se aplicaron los principios de beneficencia y no maleficencia al procurar el bienestar de todos los participantes, sin establecer distinciones ni prioridades por lo que la justicia formó parte de toda la práctica médica implicada.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Participantes según las medias de edades y sexo. Hospital "Roberto Rodríguez" de Morón. 2017.

Sexo	N	%	Edad			
			Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Masculino	101	55,2	62,3	12,6	23	86
Femenino	82	44,8	66,1	11,4	31	90
Total	183	100,0	64,0	12,2	23	90

Prueba T para la igualdad de medias $p = 0,034$

Fuente: Registro de pacientes.

La tabla 1 muestra la distribución de participantes según el sexo y las medidas de tendencia central y de dispersión de las edades de los mismos.

Se pudo observar que predominó el sexo masculino con 101 participantes, lo que representa el 55,2% del total, mientras que 82 resultaron ser féminas para un 44,8% del total.

Asimismo, los participantes presentaron una media de edades de 64,0 años, con una dispersión promedio de los datos respecto a su media de 12,2 años, con valores mínimos y máximos de 23 y 90 años respectivamente.

Los participantes del sexo masculino presentaron una media ligeramente inferior a la media de la serie con 62,3 años, con los datos un poco más dispersos (12,6 años), mientras que los del sexo femenino presentaban 66,1 años como promedio y una desviación típica ligeramente menor (11,4 años).

El análisis de la prueba T para igualdad de medias en muestras independientes, indicó que las medias de edades entre ambos sexos son significativamente diferentes entre sí.

En un estudio realizado en el Hospital Clínico quirúrgico "Lucía Íñiguez Landín", en la provincia de Holguín, Cuba; por González Expósito y col. (53), este refiere que en la distribución por sexo y edades, predomina el sexo femenino en el 69,5 % de los pacientes y la mayor incidencia es en los mayores de 51 años donde se agrupa el 87 %, la media de la edad es de 60,6 años.

Por otro lado Hernández Rivero y col. (54), reporta en su estudio realizado en La Habana que, el género masculino predominó sobre el femenino 61,5 vs. 38,5, y los valores de mediana para edad fueron 55 años; similar resultado encontró Iribarren y colaboradores en Chile (55).

Tabla 2. Participantes según factores asociados y estadía hospitalaria. Hospital “Roberto Rodríguez” de Morón. 2017.

Factores asociados	N	%	Estadía	p*
--------------------	---	---	---------	----

				hospitalaria		
				Media	Desv. típ.	
Hiperglucemia	Si	73	39,9	14,8	3,5	0,000
	No	110	60,1	10,2	2,6	
Infección	Si	41	22,4	15,1	3,8	0,000
	No	142	77,6	11,1	3,3	
Anemia	Si	83	45,4	14,3	3,5	0,000
	No	100	54,6	10,1	2,8	

*Prueba T para la igualdad de medias

La tabla 2 muestra la distribución de participantes según las medidas de tendencia central y de dispersión de la estadía hospitalaria de los mismos y la presencia de factores asociados.

Se pudo observar que 73 participantes presentaron la hiperglucemia como factor asociado, lo que representa el 39,9% de total, así como una media de estadía hospitalaria de 14,8 días, con una dispersión promedio de los datos respecto a su media de 3,5 días. Asimismo, 41 participantes resultaron tener infección como factor asociado, lo que representa el 22,4% del total, con una media de estadía hospitalaria ligeramente superior al resto de 15,1 días y una dispersión promedio de los datos respecto a su media ligeramente mayor de 3,8 días. Por su parte, 83 participantes resultaron anémicos, para un 45,4% del total, siendo la media de estadía hospitalaria de 14,3 días y una dispersión promedio de 3,5 días.

El análisis de la prueba T para igualdad de medias en muestras independientes, indicó que las medias de estadía hospitalaria entre cada uno de los factores asociados son significativamente diferentes entre sí.

González Expósito (53), reporta que el total de pacientes ingresados por pie diabético durante los 10 meses que duró el estudio fue de 131 lo que representa el 25 % del total de ingresos en ese período en el servicio, con una estadía media de 11,2 días.

En estudios sobre los factores asociados con amputación en diabéticos de alto riesgo que presentaban ulceración son de forma independiente la presencia infección grave

(persistencia de supuración y celulitis > 2 cm de diámetro durante una semana tras antibiòticoterapia empírica), y la vasculopatía periférica grave (claudicación intermitente < 100 e índice tobillo/brazo < 0,6), siendo dependientes los antecedentes de amputación, el desarrollo de osteomielitis y la retinopatía proliferativa. Los pacientes diabéticos con lesiones agudas en pie que presenten antecedentes de amputación, signos clínicos e vasculopatía periférica, infección grave que no evoluciona correctamente con antibiòticoterapia empírica, evolución hacia la osteomielitis o con retinopatía avanzada son de alto riesgo para la amputación y en ellos se deben instaurar precozmente medidas terapéuticas y preventivas intensas (56).

Tabla 3. Participantes según el tipo de pie diabético y factores asociados. Hospital “Roberto Rodríguez” de Morón. 2017.

Tipo de pie diabético	Factores asociados						p*
	Si		No		Total		
	No.	%	No.	%	No.	%	
	Hiperglucemia						0,000
Neuropático	24	32,9	65	59,1	89	48,6	
Isquémico	32	43,8	45	40,9	77	42,1	
Isquémico infectado	17	23,3	0	0,0	17	9,3	
	Infección						0,000
Neuropático	22	53,7	67	47,2	89	48,6	
Isquémico	2	4,9	75	52,8	77	42,1	
Isquémico infectado	17	41,5	0	0,0	17	9,3	
	Anemia						0,000
Neuropático	28	33,7	61	61,0	89	48,6	
Isquémico	39	47,0	38	38,0	77	42,1	
Isquémico infectado	16	19,3	1	1,0	17	9,3	

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 3 muestra la distribución de participantes según el tipo de pie diabético que presentan y la presencia de hiperglucemia, infección y anemia como factores asociados.

Se pudo observar, de manera general, que el tipo de pie diabético predominante fue el neuropático, presente en 89 participantes, lo que representa el 48,6%, seguido por el isquémico y el isquémico infectado con 77 y 17 participantes respectivamente, para un 42,1% y 9,3% del total.

Con respecto a la hiperglucemia, las mayores diferencias se encontraron en el pie isquémico infectado, donde 17 participantes presentaban este factor, para un 23,3% en este grupo, mientras que en el grupo de los que no manifestaron este factor no se reportó ningún caso. De igual manera se comportó al analizar la infección como factor

asociado, donde la totalidad de los que presentaban este factor padecían el tipo de pie antes mencionado, con 17 casos igual para un 41,5% en este grupo, sin embargo también resultó de interés las diferencias encontradas en los participantes con pie isquémico, con 2 participantes que lo manifestaron para un 4,9% en este grupo mientras que 75, para un 52,8%, no presentaban dicho factor. Con respecto a la anemia, de igual forma el pie isquémico infectado fue el de mayor diferencia, con 16 participantes que presentaban dicho factor, lo que representa el 19,3% en este grupo y solo 1 no lo padecía, para un 1,0% en este último.

Al analizar el resultado de la prueba estadística empleada, se encontraron diferencias significativas, por lo que existe asociación entre el tipo de pie diabético y los factores asociados.

Según refiere González Expósito, (53) el 60 % de estos pacientes ingresan con pie neuroinfeccioso, sin compromiso de la circulación arterial. Para los pacientes que tienen pie isquémico, que son el 40 %, el patrón topográfico para este último se comporta con una distribución similar entre los 3 sectores sin diferencias entre ellos. Continúa Hernández Rivero, (54) que en relación con la modalidad del tipo de pie diabético, el 84,6 % estuvo representado por el pie diabético neuroinfeccioso.

Tabla 4. Participantes según neuropatía diabética y factores asociados. Hospital “Roberto Rodríguez” de Morón. 2017.

Neuropatía diabética	Factores asociados						p*
	Si		No		Total		
	No.	%	No.	%	No.	%	
	Hiperglucemia						0,021
No presenta	11	15,1	22	20,0	33	18,0	
Sensitiva	2	2,7	16	14,5	18	9,8	
Motora	1	1,4	0	0,0	1	0,5	
Mixta	59	80,8	72	65,5	131	71,6	
	Infección						0,003
No presenta	2	4,9	31	21,8	33	18,0	
Sensitiva	1	2,4	17	12,0	18	9,8	
Motora	1	2,4	0	0,0	1	0,5	
Mixta	37	90,2	94	66,2	131	71,6	
	Anemia						0,000

No presenta	10	12,0	23	23,0	33	18,0
Sensitiva	0	0,0	18	18,0	18	9,8
Motora	1	1,2	0	0,0	1	0,5
Mixta	72	86,7	59	59,0	131	71,6

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 4 muestra la distribución de participantes según la presencia de neuropatía diabética y la presencia de hiperglucemia, infección y anemia como factores asociados.

Se pudo observar como tendencia general que existió un predominio de participantes con neuropatía diabética mixta, con 131 lo que representa un 71,6% del total, seguidos por los que no la presentaban con 33 para un 18,0%, le siguen en ese mismo orden, la neuropatía sensitiva y la motora, con 18 y 1 participantes para un 9,8% y 0,5% respectivamente.

Con respecto a los participantes que presentaban hiperglucemia, se pudo observar que 59 tenían neuropatía mixta para un 80,8% en este grupo, 11 no presentaban ningún tipo de neuropatía para un 15,1%, solo 2 participantes con neuropatía sensitiva con para un 2,7 % así como la totalidad de los participantes con neuropatía diabética motora siendo 1 caso, lo que constituye el 1,4%.

Asimismo, de los participantes que presentaron infección, 37 padecían una neuropatía mixta para unos 90,2% en este grupo, seguidos por los que no presentaban ningún tipo de neuropatía con 2 participantes para un 4,9%, mientras que solo 1 se presentó en los que padecían neuropatía sensitiva y motora, con un 2,4% en casa caso.

La anemia se comportó de manera similar, existiendo un predominio de los participantes con neuropatía mixta con 72 casos para unos 86,7%, seguidos por los que no presentan neuropatía con 10 participantes para un 12,0% y 1 motora representando el 1,2% en este grupo, siendo la totalidad de los participantes estudiados con este tipo de neuropatía. Ningún participante con neuropatía sensitiva presentó anemia como afecto asociado.

Los resultados obtenidos en las pruebas estadísticas evidenciaron que existe asociación estadística entre el tipo de neuropatía diabética y la presencia de la anemia, la hiperglicemia y la infección como factores de riesgo asociados.

Reporta en su estudio Osvaldo Iribarren, (55) que el origen del pie diabético se calificó como predominantemente neuropático en 52 pacientes (43%), predominantemente isquémico en 44 casos (36,4%) y mixto en 25 casos (20,6%).

La neuropatía diabética tiene 3 componentes: sensitivo, motor y autonómico y afectó a más del 50 % de estos pacientes. La fisiopatología es multifactorial y el resultado final es la pérdida de la sensibilidad protectora, la atrofia muscular, las deformidades óseas y biomecánicas del pie, el cambio de los puntos de presión en diferentes áreas e incremento del estrés mecánico, todo esto, unido a los trastornos derivados de la neuropatía autonómica (por ejemplo, el fracaso de los mecanismos de regulación de la sudoración) determina la formación de hiperqueratosis o callos y ulceración (57-59).

Estudios muestran una asociación y predicción de mala evolución y amputación con factores como el control metabólico, duración de la diabetes, mala educación diabetológica y falta de cuidado en los pies y los signos de neuropatía avanzada (60-64).

Tabla 5. Participantes según macroangiopatía y factores asociados. Hospital “Roberto Rodríguez” de Morón. 2017.

Macroangiopatía	Factores asociados						p*
	Si		No		Total		
	No.	%	No.	%	No.	%	
	Hiperglucemia						0,000
No presenta	25	34,2	65	59,1	90	49,2	
Aortoiliaco	1	1,4	0	0,0	1	0,5	
Iliofemoral	3	4,1	0	0,0	3	1,6	
Femoropoplítea	15	20,5	3	2,7	18	9,8	
Distal	29	39,7	42	38,2	71	38,8	
	Infección						0,001
No presenta	23	56,1	67	47,2	90	49,2	
Aortoiliaco	1	2,4	0	0,0	1	0,5	
Iliofemoral	2	4,9	1	0,7	3	1,6	
Femoropoplítea	8	19,5	10	7,0	18	9,8	
Distal	7	17,1	64	45,1	71	38,8	
	Anemia						0,001
No presenta	29	34,9	61	61,0	90	49,2	
Aortoiliaco	1	1,2	0	0,0	1	0,5	
Iliofemoral	3	3,6	0	0,0	3	1,6	
Femoropoplítea	14	16,9	4	4,0	18	9,8	
Distal	36	43,4	35	35,0	71	38,8	

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 5 muestra la distribución de participantes según la presencia de macroangiopatía y la hiperglicemia, la infección y la anemia como factores de riesgo asociados.

Se pudo observar que, con respecto a la presencia de macroangiopatía, 90 participantes no la padecían, lo que representa unos 49,2%, seguidos por los que presentaban macroangiopatía distal con 71 participantes para un 38,8%, le siguen en ese orden la femoropoplítea con 18 participantes para un 9,8% así como la iliofemoral y la aortoiliaco con 3 y 1 participantes respectivamente, lo que constituye el 1,6% y 0,5% en cada caso.

Con respecto a los participantes con hiperglucemia, las mayores diferencias se encontraron en los que padecían macroangiopatía distal con 29 casos para unos 39,7%, seguidos por los que no presentaban con 25 y por los que padecían femoropoplítea con 15 participantes para un 34,2% y 20,5% respectivamente.

De los participantes que presentaron infección, las mayores diferencias se evidenciaron en los que no presentaron macroangiopatía con 23 participantes para un 56,1%, así como los que padecían distal con solo 7 participantes para un 17,1%.

Por último, de los participantes que resultaron anémicos las mayores diferencias fueron aportadas por los que padecían macroangiopatía distal con 36 participantes para unos 43,4%, seguidos por los que no presentaban con 29 casos, lo que representa el 34,9% y por los que presentaban femoropoplítea con 14 participantes para un 16,9%.

El resultado de la prueba empleada indica que las diferencias encontradas resultaron significativas, encontrándose asociación entre la macroangiopatía y los factores asociados, con un valor de la p calculada muy inferior a 0,05 en cada caso.

Según reporta González Expósito, (53) el patrón topográfico en el pie isquémico que encontró distribuciones similares entre los diferentes patrones de distal, femoropoplíteo y aortoiliaco.

Tabla 6. Participantes según microangiopatía diabética y factores asociados. Hospital “Roberto Rodríguez” de Morón. 2017.

Microangiopatía diabética	Factores asociados						p*
	Si		No		Total		
	No.	%	No.	%	No.	%	
	Hiperglucemia						0,480
Si	12	16,4	24	21,8	36	19,7	
No	61	83,6	86	78,2	147	80,3	
	Infección						0,000
Si	17	41,5	19	13,4	36	19,7	
No	24	58,5	123	86,6	147	80,3	
	Anemia						0,001
Si	27	32,5	9	9,0	36	19,7	
No	56	67,5	91	91,0	147	80,3	

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 6 muestra la distribución de participantes según la presencia de microangiopatía diabética y la hiperglicemia, la infección y la anemia como factores de riesgo asociados.

Se pudo observar que de los 36 participantes con microangiopatía diabética, 12 presentaban hiperglicemia como factor asociado, lo que representa el 16,4% en este grupo, mientras que 24 no padecían dicho factor, para un 2,8% en este último. Con respecto a la infección, 17 participantes que padecían la antes mencionada microangiopatía presentaban este factor, para un 41,5% en este grupo y 27 padecían de anemia, lo que constituye el 32,5% en este último.

Los resultados de las técnicas estadísticas empleadas permitieron concluir la presencia de asociación estadística entre la microangiopatía diabética y la infección y la anemia como factores asociados, no así con la presencia de hiperglucemia.

Los pacientes con diabetes mellitus, al igual que los no diabéticos pueden desarrollar una enfermedad arterial periférica (el segmento infrapoplíteo es en el que tienen el daño más significativo), las diferencias estriban en que esta enfermedad en los diabéticos es más constante, más precoz, más invalidante, más difusa o multisegmentaria, de progresión más rápida, acompañada de calcificaciones y mayor fragilidad de la pared; un aparte para las lesiones conocidas como microangiopatía que aunque no se reconocen como causa básica de las úlceras sí tienen un papel de primer orden en el desenlace final de estas (65-67).

Estos factores de conjunto unidos a los traumas predisponen a estos pacientes a padecer de lesiones en los pies o úlceras. El efecto de la hiperglicemia sobre la función leucocitaria más el mal funcionamiento de las citoquinas, la síntesis de colágeno y de otros factores implicados en la cicatrización los hace susceptibles a infecciones cuyos síntomas y signos clásicos pueden estar ausentes, enmascarando este diagnóstico, lo que puede desencadenar una gangrena y/o amputación.

Tabla 7. Participantes según amputaciones y factores asociados. Hospital “Roberto Rodríguez” de Morón. 2017.

Amputaciones	Factores asociados						p*
	Si		No		Total		
	No.	%	No.	%	No.	%	
	Hiperglucemia						0,000
Sin amputación	44	60,3	110	100,0	154	84,2	
Amputación de artejos	8	11,0	0	0,0	8	4,4	
Amputación trasmetatarsiana	6	8,2	0	0,0	6	3,3	
Amputación infracondílea	3	4,1	0	0,0	3	1,6	
Amputación supracondílea	12	16,4	0	0,0	12	6,6	
	Infección						0,000
Sin amputación	17	41,5	137	96,5	154	84,2	
Amputación de artejos	7	17,1	1	0,7	8	4,4	
Amputación trasmetatarsiana	4	9,8	2	1,4	6	3,3	
Amputación infracondílea	3	7,3	0	0,0	3	1,6	
Amputación supracondílea	10	24,4	2	1,4	12	6,6	
	Anemia						0,001
Sin amputación	60	72,3	94	94,0	154	84,2	
Amputación de artejos	5	6,0	3	3,0	8	4,4	
Amputación trasmetatarsiana	4	4,8	2	2,0	6	3,3	
Amputación infracondílea	2	2,4	1	1,0	3	1,6	
Amputación supracondílea	12	14,5	0	0,0	12	6,6	

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 7 muestra la distribución de participantes según la presencia de amputaciones y la hiperglicemia, la infección y la anemia como factores de riesgo asociados.

Se pudo observar que las muestras se distribuyeron de manera similar en cada caso. Con respecto a cada uno de los factores asociados, existió un predominio de los participantes que no recibieron amputación, con 44 casos en los que presentaban la hiperglucemia, 17 en los que padecían infección y 60 en los que tenían anemia, lo que representa en 60,3%, 51,5% y 72,3% respectivamente. La amputación supracondílea fue la más empleada, con un 16,4%, 17,1% y 14,5% siguiendo el orden anterior respectivamente, resultando la menos empleada la amputación infracondílea, efectuada en 3 participantes con hiperglucemia e infección en cada caso, y en 2 con anemia, lo que representa el 4,1%, 7,3% y 2,4% respectivamente.

Al analizar el resultado de la prueba estadística correspondiente, se demuestra que las diferencias porcentuales encontradas entre las amputaciones y los factores asociados, resultaron significativas en cada caso.

En el estudio de Hernández Rivero, (54) se obtuvieron frecuencias elevadas de prevención de amputación con el uso del Heberprot-P, resultados similares se aprecian en el estudio piloto, y en la investigación clínica fase I-II publicada en el año 2007 (68,69).

En diferentes estudios revisados sobre el Becaplermin (factor de crecimiento plaquetario), aprobado por la FDA y el Apligraf (un sustituto de piel obtenido por biotecnología), el rango de resultados satisfactorios en el tratamiento del pie diabético oscila del 40 al 50 %, resultados muy inferiores al obtenido en este estudio. Estas tecnologías de avanzada, contrariamente al criterio diagnóstico de nuestra investigación y de los 2 estudios publicados sobre eficacia del Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético, son solo recomendadas en los primeros grados de la clasificación de Wagner y en úlceras neuropáticas, no isquémicas (70-76).

Se concluye que las características de la muestra objeto de estudio fueron de forma general similares a las descritas en otros trabajos, con metodologías parecidas a la nuestra. El presente estudio ratificó al Heberprot-P como un fármaco eficaz y seguro para acelerar la curación de las úlceras del pie diabético y prevenir la necesidad de amputación.

CONCLUSIONES

Predominaron los varones de la séptima década de la vida con media de edades significativamente mayor en las féminas. Todos los pacientes con factores de riesgo asociados, presentaron estadía hospitalaria significativamente mayor. En los que también resultaron significativamente mayores, los porcentajes de pie diabético isquémico infectado, la neuropatía diabética mixta y la macroangiopatía femoropoplítea. La microangiopatía diabética se presentó asociada a los pacientes con infección y anemia, no así a los que presentaron hiperglucemia. La categoría de no amputación en general, resultó significativamente mayor en los pacientes con cualquiera de los tres factores de riesgo estudiados, con resultados satisfactorios en el tratamiento del pie diabético.

RECOMENDACIONES

- A todo paciente con úlceras de pie diabéticos debe administrarse Heberprot-P siempre y cuando no exista ninguna contraindicación.
- Se debe actuar sobre todos aquellos factores agravantes que influyen en la evolución satisfactoria de los pacientes con úlceras de pie diabético.
- Realizar estudios que relacione otros factores agravantes del pie diabético con su evolución y la aplicación de Heberprot-P.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standard of medical Care for patients with diabetes mellitus. Position statements Diabetes Care 1998; 21: s23.
2. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, López-Saura P, Nieto GG, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2012;5:530-39.
3. Torres HO. Diabetes mellitus. Tipos y etapas de esta enfermedad. En: Torres HO. *Controlar su diabetes.* La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2012. p. 2-16.
4. Perich AP, Gonzales RM, Valdés E, Arsanz MC. Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada: Seguimiento de 18 años. *Rev. Cubana Endocrinal* 2012; 13 (2).
5. Valenciaga JL. Día Mundial de la Diabetes. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2015;21:3-4.
6. García HAL, Fernández MJ. Generalidades del pie diabético. En: García HAL, Fernández MJ, Rodríguez FR. *El pie diabético.* Madrid: Elsevier; 2014. p. 1-27.
7. Frykberg GR, Armstrong GD, Giurini J, Edward A, Kravettle M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline: for the American collage of foot and ankle surgeons and the American collage of foot and ankle orthopedic and medicine. *The Journal of Foot & Ankle Surgery.* 2012;39(5):1-60.
8. Fritschi C. Preventive care of the diabetic foot. *Nursing clinics of North America.* 2014 June;36(2):303-20.
9. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin. A human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 2014;24:290-5.

10. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962;237:1555-62.
11. American College of foot and Ankle Surgeons. Problemas y tratamientos del pie diabético [consultado 12/6/2013]. Disponible en: www.acfas.org/brdiabfp.html
12. Datos epidemiológicos y morbimortalidad del pie diabético. En: Prevalencia de diabetes mellitus [consultado 21/7/2013]. Disponible en: www.seacv.org/revista/consensodiabetes.htm
13. El podólogo en la prevención y tratamiento del pie diabético [consultado 9/6/2003]. Chile, 2012. Disponible en: www.aurasalud.com
14. Recasens Gracia A. El pie diabético. *Medicina Integral* 1995; 26:74-86.
15. Póveda M. Más de la mitad de las amputaciones no traumáticas se deben al pie diabético [consultado 12/6/2013]. Disponible en: www.diariomedico.com/edicion/noticia0%2c245844%2,c00. Html
16. Pie diabético [consultado 12/6/2013]. Disponible en: www.novalab.es/diab_2.html
17. Cabrera Agüera MJ. Plan de actuación en pacientes con pie diabético. *Sensus* 2003;4:11-5.
18. Berlanga J, Parts P, Ramirez D, Gonzales R, Lopez Saura P, Aguiar J, et al prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia / reperfusion intestinal damage. *Am J pathology* 2002 Aug; 16 (2): 373-9.
19. R. Daniel, G. Armando Caracterización de pacientes con pie diabético: Vol. 42 no.2. Ciudad de la Habana; Rev. Cubana de Medicina; 2013.
20. Alleyne G. La diabetes: Una declaración para las América. *Boletín of thepanamerican Health organization.* 1996, 30 (3) 261.
21. American Diabetes Association. Consensus development conference on Diabetic foot Wound care. *Diabetes care.* 1999, 22: 135-60.
22. Ibáñez V, Marinel Lo Roura J. Epidemiología. En: Marinel Lo Roura J dir. *Tratado de pie diabético.* 2ª edición. Madrid: Barcelona; 2002. p. 11-17.

23. Gallardo Pérez U. Especialista de 1. Grado en Higiene y Epidemiología. Instituto *Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. CUBA.S/F. Obregón O.* "X Congreso de Medicina Interna. Mayo. 1998.
24. Vuolo J. Why people with diabetes suffer foot ulceration? *Nurs Times.* 2012; 103(15):44-6.
25. Craig J, Currie BSC, y cols. The Epidemiology and cost of patient Care for Peripheral Vascular Disease, Infection, Neuropathy and Ulceration in Diabetes. *Diabetes Care,* 1998; 21: 42-52.
26. Fernández Montequín, J: Macroangiopatía diabética. Actualización. *Actualidad en Angiología.* CNICM, Marzo de 2012.
27. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML Graftskin. A human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 2012;24:290-5.
28. Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH eds. *The diabetic foot.* 7th ed. St. Louis. Mosby. 2009.
29. Marguerite J, Mcneely y cols. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 2012; 18: 216-219
30. Álvarez Duarte HT, Lima Santana B, Fernández Montequín JI, Savigne Gutiérrez W. La cirugía revascularizadora en el paciente diabético: análisis de sus resultados. *Rev Cuba Angiol y Cir Vasc* 2012 ene-jun; 1(1):53-7.
31. Town JB. Management of foot lesions in the diabetic patient. En Rutherford R. y cols. *Vascular surgery.* Quinta edición. Saunders. 2000.
32. Kosak GP, Campbell DR, Frykberg RG, Habeshaw GM. Management of diabetic foot problems. Segunda edición. W.B. Saunders company, 2011.
33. Martín Gorgoy, Tania. Comportamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en cinco consultorios del área Norte de Morón. Trabajo de Terminación para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. 2006.

34. Wagner F.W. Jr. The dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981. 2: 64-122.
35. Boulton A, Cavanagh PR, Rayman G. *Pie diabético. Manual Moderno.* México 2011.
36. Giurini J, Lyons T. Diabetic Foot Complications: Diagnosis and Management. In *J Low Extrem* 2012;4:171-182.
37. Karthikesalingam A, Holt PJ, Moxey P, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2010; 27: 544-9
38. González de la Torre H, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo ML. Clasificaciones de lesiones en pie diabético. Un problema no resuelto. *Gerokomos* 2012; 23 (2): 75-87.
39. Organización Panamericana de la Salud. La diabetes en Las Américas. *Boletín Epidemiológico.* 2013;22(2):1-3.
40. Organización panamericana de la salud (OPS), abordaje de infección de pie diabético, 2013 19. Protocolo de manejo clínico Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt, Guatemala primera edición 2014.
41. Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lapera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* [serie en Internet]. 2009;10(1):3-11. [citado 2012 Sep 10]; Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.pdf
42. Wilson DJ. Amputation and the diabetic foot: learning from a case study. *Brit J Comm Nurs.* 2015; 10 (Suppl12):S18-S24.
43. Zacca Peña E. Prevención de enfermedades y otros daños a la salud. Cap. 20, Sección 5. En: *Fundamentos de la Salud Pública.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
44. Marinello RJ, Blanes MJL, Escudero RJR, Ibáñez EV, Rodríguez OJ. Consenso sobre pie diabético. *Angiología.* 1997 sept-oct;49(5):193-230.
45. García Herrera AL. Comportamiento de la diabetes mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del diabético. *Rev Méd Electrón.* [serie en

Internet] 2007 sept-oct [citado 12 septiembre 2014]; 29(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol5%202007/tema02.htm>

46. Fernández Montequín JI, Berlanga Acosta J y col. Heberprot-P un tratamiento eficaz para la úlcera de pie diabético. Editorial Elfos Scientiae, 2009: 1,p 4-5.
47. Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJ. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(Suppl 7):193S-209S.
48. Wagner FW. The diabetic foot. *Orthopedics.* 1987 January;10(1):163-71.
49. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000;23(Suppl 1):S4-19.
50. McCook J, Montalvo DJ, Alíosa C MC, Fernández HP. Hacia una clasificación etiopatogénica del llamado Pie diabético. *Angiología.* 1979;31(1): 7-11.
51. González Expósito A y colaboradores. Morbilidad por el síndrome de pie diabético. Hospital Clínicoquirúrgico "Lucía Íñiguez Landín". Holguín. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2003;4.
52. Guías de la Infectious Diseases Society of America, abordaje sobre el tratamiento de infección de pie diabético, año 2012 Lehto S, Ronnema T, Pyörala, K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputation in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 607-12
53. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. *Can Fam Physician* 2011;47:1007-16.
54. Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3): CD002302.
55. Kantor J. Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Dermatol Surg* 2012;27(4):347-51.

56. Widmer L. Course of occlusive peripheral artery disease in early detected patients . Basel study 11 years follow up. En Maurer PC ed. Whats new in angiology?. Munich Strano ed, 1986; 13-5.
57. L. Mandell, Bennet Jonh, Doli Rafael. Enfermedades Infecciosas, principios y prácticas, septima edicion. _ 2012 Elsevier España, S.L. Travessera de Gracia, 17-21 – 08021 Barcelona, España.
58. Humphrey AR, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ. Diabetes and non traumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors and prevention a 12 year follow up study in Naru. Diabetes Care 1996; 19: 710-4.
59. Flores-Rivera AR. Risk factors for lower amputation in diabetic patients: a case- control study. Arch Med Res 1998; 29: 179-84.
60. Iribarren O,E. et.al. Pie diabético: Evolución en una serie de 121 pacientes. Rev. Chilena de Cirugía. Vol 59 - N° 5, Octubre 2013; págs. 337-341. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000500005>.
61. Vayssairat M. Diabetic angiopathy: the role of microvascular exploration in routine practice. Consequences of a new algorithm for care of the diabetic foot. J Mal Vasc 2013;26(2):126-9.
62. Hill SL. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. Am J Surg 1999;177(4):282-6.
63. Kovská A. Care of patients with the diabetic foot syndrome based on an international consensus. Cas Lek Cesk 2012;140(8):230-3.
64. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Río A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations c an prevent amputation in patient with advanced diabetic foot wounds. Int Wound J. 2012;3:231-9.
65. Montequín FJI, Infante CE, Valenzuela SC, Franco PN, Savigne GW, Artaza SH, et al. Intralesional injections of Citoprot -P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic footulcers with risk of a mputation. International Wound Journal. 2012;4(4):333-43.
66. Frykberg GR, Armstrong GD, Giurini J, Edward A, Kravettle M, Kravitz S, et al. Diabet ic foot disorders. A c linic al prac t ic e guidel ine: for t he Americ

an collage of foot and ankle surgeons and the American collage of foot and ankle orthopedic and medicine. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. 2011;39(5):1-60.

67. Fritschi C. Preventive care of the diabetic foot. *Nursing Clinics of North America*. 2012 June;36(2):303-20.
68. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin. A human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2012;24:290-5.
69. Wieman TJ, Smiel JM, Su Y. Efficacy and safety of atopic gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21(5).
70. Hardikar JV, et al. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based gel in diabetic foot ulcers: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. *Wounds*. 2012;17(6):141-52.
71. Curran MP, Plosker GL. Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *BioDrugs*. 2012;16(6):439-55.
72. Cavorsi J, Vicari F, Wirthlin DJ, Ennis W, Kirsner R, O'Connell SM, et al. Best practice algorithms for the use of a bilayered living cell therapy (Apligraf) in the treatment of lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen*. 2013;14(2):102-9.

ANEXOS

Anexo I

CONSENTIMIENTO INFORMADO **Hospital General Provincial Docente de Morón** **Servicio de Angiología y Cirugía Vascular**

El (la) que suscribe _____ estoy de acuerdo con participar en el estudio de referencia sobre correlación de variables clínicas y de causalidad de úlceras de pie diabético. De manera que autorizo a que se me realicen todas las pruebas necesarias. Para dar este consentimiento he recibido una explicación amplia del Dr. Yoelkys Pérez Valido, quien me ha informado que:

Esta aprobación es totalmente voluntaria, y no representa ningún compromiso, pues estoy en plena libertad de no aceptarla o de retirarme cuando lo desee, con la garantía de recibir la atención médica adecuada.

En el estudio se le realizarán los siguientes procedimientos: Entrevista, recogida de datos personales.

En caso de que alguna de estas pruebas resulte positiva se realizará el tratamiento adecuado. Se mantendrá la confidencialidad de los datos personales.

Por tanto al firmar este documento, autorizo a que se me incluya en el estudio. Consentimiento que doy a los ___ días, del mes de _____ del año ____.

Firma sujeto: _____

Firma del médico: _____

