

Eficacia de la aplicación de microcorrientes en la cicatrización de úlceras neuroisquémicas en el pie diabético

Sara Nunes Hernández

Universidad Complutense de Madrid. Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología.
Facultad de Medicina. Pabellón II. Av Complutense s/n. Ciudad Universitaria. 28040. Madrid.
gupiz@hotmail.com

Tutores

Juan Vicente Beneit Montesinos. José Luis Lázaro Martínez.

Universidad Complutense de Madrid. Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología.
Facultad de Medicina. Pabellón II. Av Complutense s/n. Ciudad Universitaria. 28040. Madrid.
jvbeneit@enf.ucm.es diabetes@enf.ucm.es

Resumen: la Diabetes Mellitus es una enfermedad caracterizada por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre. La aparición de úlceras en los pies es muy frecuente y se conoce como "Síndrome de Pie Diabético", constituyendo la complicación tardía más incapacitante de esta enfermedad. En las úlceras neuroisquémicas se produce un descenso de óxido nítrico (NO) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que están directamente relacionados con la cicatrización. La estimulación eléctrica con el dispositivo PhyBack PBK-2C emplea microcorrientes que producen un aumento de NO y VEGF y se aumenta la microcirculación local. El presente estudio pretende evaluar la eficacia de las microcorrientes correlacionándolo con parámetros bioquímicos (niveles de NO y VEGF), clínicos, histológicos y de flujo vascular. Con este estudio se trata de acelerar la cicatrización de las úlceras de los pacientes diabéticos y de este modo evitar así las complicaciones derivadas de las úlceras.

Palabras clave: Pie diabético - Úlceras. Cicatrices - Tratamiento. Estimulación eléctrica.

Abstract: Diabetes Mellitus is defined as a set of diseases characterized by the presence of high levels of glucose in blood. The appearance of ulcers in the feet is very frequent and it is known as "Diabetic Foot Syndrome" and constitutes the most disabling late complication of this disease. In neuroischemic ulcers it is produced a decrease of nitric oxide (NO) and vascular endothelial growth factor (VEGF) that are directly related to the process of healing. Electrical stimulation with the PhyBack PBK-2C device uses microcurrents that produce an increase of NO and VEGF and consequently the local microcirculation increases too. In the current study the microcurrents efficiency is going to be evaluated relating biochemical parameters (levels of NO and VEGF), clinical ones, histological ones and vascular flow. With this

study we try to accelerate ulcer healing in diabetic patients and thus to avoid complications derived from ulcers.

Keywords: Ulcers diabetic foot. Scars - Treatment. Electric stimulation.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un importante problema de salud pública debido a la alta prevalencia y a las enormes consecuencias sociales y económicas que origina. Se estima que la prevalencia mundial es un 2,1%. En España, los últimos datos publicados por la Encuesta Nacional de Salud de 2006, establece la prevalencia en un 6,05%.

La alta prevalencia de DM y el aumento de la supervivencia de los pacientes diabéticos hace que sea más frecuente el desarrollo de complicaciones crónicas como es el caso de síndrome conocido como "Pie Diabético" que constituye la complicación tardía más incapacitante de esta enfermedad. Tanto es así que el 15% de los pacientes diabéticos desarrollan una o más úlceras en el pie a lo largo de su vida y el 15-25% de ellos requerirán amputación⁽¹⁾. Se considera que del 40% al 70% de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores están relacionadas con la diabetes, siendo el precipitante en un 85% de los casos una úlcera en el pie⁽²⁾.

Si la úlcera del paciente llega a cicatrizar, no acaba el problema: tras 1, 3 y 5 años de seguimiento, el 34%, 61% y 70% de los pacientes cuyas úlceras cicatrizaron desarrollan una nueva úlcera⁽³⁾. Pero todavía es más preocupante el hecho de que la supervivencia a los 3 años después de haber sufrido una amputación mayor es sólo del 50% y a los 5 años del 40%⁽⁴⁾ si bien hay cifras más decepcionantes en la literatura como un 80%, 59% y 27% a 1, 3 y 5 años de seguimiento respectivamente. El síndrome del Pie Diabético se va produciendo como consecuencia de la asociación de la neuropatía, la enfermedad vascular periférica y la inmunopatía, dando lugar a la aparición de úlceras de distinta evolución.

La infección en el Pie Diabético es sumamente importante por 2 motivos; por un lado, es casi diez veces más frecuente que en los pacientes no diabéticos y es la causa principal de hospitalización en estos pacientes⁽⁵⁾; por otro lado, aumenta considerablemente el riesgo de amputación, ya que entre el 25 y el 50% de estas infecciones conducen a una amputación menor, y entre un 10 y un 40% requieren una amputación mayor⁽⁶⁾. El factor más importante que predispone a la infección en el pie de los pacientes diabéticos es la pérdida de la integridad de la barrera cutánea.

Como consecuencia de la neuropatía diabética, se pierde la sensación protectora, lo que favorece la aparición de lesiones en la piel, principalmente de origen traumático, con lo que se rompe la barrera cutánea y puede producirse la penetración

de microorganismos. Junto a la neuropatía, con frecuencia hay un factor isquémico que contribuye a dificultar la curación de la herida y de la infección. Las alteraciones en la función leucocitaria, secundarias a la hiperglucemia, pueden conducir a un polinuclear “tolerante” o “quemado” que responde menos vigorosamente de lo normal frente a los estímulos patógenos, lo que aumenta el riesgo de infección. Se ha encontrado una significativa correlación negativa entre la concentración de hemoglobina glicosilada y la actividad bactericida de los polinucleares, y hay datos que indican que un buen control de la glucemia normaliza algunas de estas deficiencias en la inmunidad celular⁽⁷⁾.

En un pie ulcerado, el factor precipitante de la amputación es la infección, y en ausencia de la misma, cuanto mayor sea la afectación vascular menos posibilidades de cicatrización existen y, en los casos más avanzados, será necesaria la opción quirúrgica de revascularización⁽⁸⁾. Sin embargo, cuanto mayor sea el componente neuropático más fácilmente se contempla la posibilidad de cicatrización^(9,10).

Dependiendo de la etiología implicada en el síndrome de Pie Diabético podemos encontrarnos con diferentes lesiones cuyo diagnóstico es esencial de cara al establecimiento de un tratamiento y un pronóstico adecuado de las mismas. En este sentido las lesiones de Pie Diabético pueden ser neuropáticas, isquémicas o neuroisquémicas dependiendo del factor etiológico implicado en su desarrollo. La existencia de isquemia y/o infección influyen significativamente en la evolución y pronóstico de la úlcera; siendo este tipo de lesiones las que se asocian en mayor medida a la amputación.

Las heridas agudas sufren procesos de coagulación e inflamación con presencia marcada de plaquetas, neutrófilos y mediadores proinflamatorios, seguidos rápidamente de una fase de granulación o proliferativa (de matriz, vasos, tejido conectivo y epitelio) en que predominan macrófagos, fibroblastos y células endoteliales en un medio rico en factores de crecimiento, para terminar en una fase de epitelización y remodelación que determina una cicatrización con mínima fibrosis y máxima recuperación funcional.

Las úlceras de etiología neuroisquémica son aquellas en las que existe un componente neuropático y un componente isquémico. Estas úlceras no siguen un proceso de cicatrización normal. A diferencia de las lesiones agudas, las fases no se suceden en forma armónica y el proceso se perpetúa en su fase inflamatoria-proliferativa⁽¹¹⁾, llevando a la torpidez de la úlcera. La inflamación origina un descenso de óxido nítrico (NO) perilesional que dificulta el proceso de neoangiogénesis y por ende la cicatrización. La angiogénesis es un proceso complejo en el que los vasos sanguíneos inactivos generan nuevos vasos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) estimula la producción de NO en las células endoteliales⁽¹²⁻¹⁴⁾. Estos dos factores tienen acción vasodilatadora en el sistema vascular y además son capaces de estimular otras funciones protectoras de los vasos sanguíneos, como la inhibición de la proliferación de células musculares lisas y la activación plaquetaria^(15,16), que se

encuentra aumentada en los pacientes con vasculopatía periférica y juega un papel fundamental en el desarrollo de aterosclerosis y procesos trombóticos. El NO, a su vez, estimula la formación de VEGF, que en modelos animales de DM, se encuentra disminuido. Además las proteínas glicosiladas originadas por la hiperglucemia crónica secuestran el NO, cuya función es la de orquestar la vasodilatación, la fibroplastia y la neovascularización⁽¹⁷⁾.

La expresión génica de VEGF está regulada por varios factores; entre ellos se piensa que la hipoxia es el estímulo más importante para la producción de VEGF^(14,18). Existen otros factores como las citocinas, el estiramiento de la célula muscular lisa, el mantenimiento del flujo sanguíneo o la liberación de NO que también contribuyen a la puesta en marcha de la cascada angiogénica^(15,16).

Actualmente, se están llevando a cabo estudios de ingeniería genética en los que se pretende aumentar el proceso de angiogénesis. Sin embargo, los nuevos vasos generados no son funcionales ya que no establecen conexiones con los vasos antiguos.

Masaki y cols⁽¹⁹⁾ revelaron que la estimulación eléctrica a bajo voltaje en el músculo esquelético induce la neosíntesis de la proteína VEGF, aumenta la angiogénesis local y restaura el flujo sanguíneo en el área isquémica. Por otra parte, los estudios de Resch y cols⁽²⁰⁾ revelan que mediante estimulación eléctrica se consigue la contracción de los vasos sanguíneos y posteriormente, una relajación fisiológica de los mismos, mediada por NO.

Tradicionalmente, la electroterapia se ha utilizado durante décadas como tratamiento para las heridas crónicas, aunque no está claro su papel en la promoción de la cicatrización de la úlcera. El papel de la electricidad en la cicatrización de heridas ha sido un tema de investigación desde la década de 1940. La electroterapia empleada para el tratamiento de úlceras de origen isquémico ha consistido en corrientes continuas diadinámicas monofásicas y la estimulación eléctrica transcutánea (TENS), cuyo efecto es el aumento de la fase inflamatoria como precursora del proceso de cicatrización. Sin embargo, la eficacia de estas corrientes es un tema controvertido y no existen estudios de calidad que demuestren su eficacia. El uso de ultrasonidos o láser no ha proporcionado tampoco buenos resultados, al igual que la terapia electromagnética. No obstante, estos resultados corresponden a úlceras venosas y no han sido estudiados los efectos sobre las úlceras neuroisquémicas de Pie Diabético.

En el estudio de Resch y cols⁽²⁰⁾ se recomiendan frecuencias de estimulación bajas para provocar el menor estrés posible sobre el tejido vascular. En este estudio empleaban intensidades que superaban el umbral de contractilidad. Esto quiere decir que por cada impulso eléctrico había una respuesta mecánica del tejido. Esta respuesta genera estrés en los vasos sanguíneos. Si el estrés es alto y el tejido muscular del vaso no es capaz de cumplir con las demandas mecánicas que se le exigen, entra en metabolismo anaeróbico, mucho más eficaz, pero poco duradero. Además el metabolismo anaeróbico produce una deplección de las reservas de

glucógeno y genera ácido láctico como deshecho. Este mecanismo hace que el pH descienda rápidamente, produciendo inflamación de los tejidos y la propia acidosis interrumpe el sistema. Por tanto, cuanto menor sea la frecuencia de estimulación menor estrés físico. El dispositivo PhyBack PBK-2C se usa a intensidad sensitiva, por tanto no hay contracción de ninguna clase, evitando así el estrés tisular y la respuesta inflamatoria⁽²¹⁾. El tratamiento convencional para un paciente diabético ulcerado consiste en una pauta de curas locales, antibioterapia en caso de signos de infección y descarga de las zonas de lesión. Por último, la educación terapéutica es el pilar fundamental para el tratamiento de la DM y sus complicaciones, cuyo objetivo fundamental es lograr un adecuado cumplimiento terapéutico en relación con los hábitos saludables que minimicen la incidencia de úlceras y así evitar largos periodos de ulceración, dolor, infecciones, gangrena y en los casos más extremos la amputación del pie, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Anexo 1).

En la actualidad, un nuevo dispositivo de electroterapia denominado PhyBack PBK-2C emplea microcorrientes con anchuras de pulso de 1-9 μ s, frecuencias de 1-420 Hz, con voltaje de 30-120 V y amplitudes máximas de 100 mA. Este tipo de corrientes aumentan la liberación de VEGF en humanos en la región perilesional y estimulan la microcirculación local^(22,23), por lo que se plantea como posible opción terapéutica en úlceras neuroisquémicas.

Agne y cols⁽²⁴⁾ aplicaron este tipo de corrientes a ratas diabéticas con resultados muy alentadores que impulsan a seguir investigando en esta línea, tanto en laboratorio como en la clínica. Estas investigaciones pueden proporcionar los fundamentos que permitirán en el futuro utilizar sistemas bioeléctricos endógenos asociados al proceso de cicatrización y de reparación tisular, y así alcanzar los objetivos terapéuticos deseados.

En el estudio de Ferroni y cols⁽²³⁾ se aplicó este dispositivo a nueve pacientes con úlceras distróficas de origen vascular, sin embargo el diagnóstico de DM tipo 2 era criterio de exclusión para participar en el estudio. A los sujetos se les aplicaron las corrientes según el protocolo que recomienda el fabricante y se les extrajo sangre venosa periférica antes, durante y después de la aplicación de las microcorrientes. Se obtuvieron niveles séricos y plasmáticos elevados de VEGF durante la aplicación, con picos máximos a los 7 minutos, que volvían a valores basales o ligeramente inferiores tras finalizar la aplicación. Por el contrario, en la concentración de NO se observaban niveles aumentados un día después de la aplicación.

La investigación de nuevas terapias que favorezcan la cicatrización de lesiones con componente isquémico ayudará a reducir el número de amputaciones que sufren estos pacientes y, por tanto, a reducir los costes sanitarios y sociales asociados a este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv Wound Care*. 1999;12:139-41.
2. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990;13(5):313-21.
3. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med*. 1993;233(6):485-91.
4. American Diabetes Association. Preventive food care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2178-9.
5. Boyko EJ, Lipsky BA. Infection and diabetes mellitus. In: Harris MI, editor. *Diabetes in America. Diabetes data compiled 1995*. 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 1995; 1395-1468.
6. International Working Group on the Diabetic Foot. *International Consensus on the Diabetic Foot*. Amsterdam; 1999.
7. Geerlings SE, Hoepelman A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26:259.
8. Serrano FJ, Martín A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):969-82.
9. Silva SY, Rueda LC, Márquez GA, López M, Smith DJ, Calderón CA, et al. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial for the treatment of diabetic foot ulcers, using a nitric oxide releasing patch: PATHON Trials. 2007;8(1):26.
10. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1162-7.
11. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care*. 1999;22 (8):1354-60.
12. Petreaca ML, Yao M, Liu M, Defea K, Martins-Green M. Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability. *Mol Biol Cell*. 2007;10.

13. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The wiggers award lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):H985-1002.
14. Milkiewicz M, Ispanovic E, Doyle JL, Haas TL. Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(3):333-57.
15. Matsui A, Okigaki M, Amano K, Adachi Y, Jin D, Takai S, et al. Central role of calcium-dependent tyrosine kinase PYK2 in endothelial nitric oxide synthase-mediated angiogenic response and vascular function. *Circulation*. 2007;116(9):1041-51.
16. Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, Sata S, Tanii M, Komori K, et al. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of vascular endothelial growth factor 165 but not of fibroblast growth factor-2. *Circ Res*. 2002;90:966-73.
17. Goldman R, Rosen M, Brewley B, Golden M. Electrotherapy promotes healing and microcirculation of infrapopliteal ischemic wounds: a prospective pilot study. *Adv Skin Wound Care*. 2004;17(6):284-94.
18. Kanno S, Oda N, Abe M, Saito S, Hori K, Handa Y, et al. Establishment of a simple and practical procedure applicable to therapeutic angiogenesis. *Circulation*. 1999;99:2682-7.
19. Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, Sata S, Tanii M, Komori K, et al. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of vascular endothelial growth factor 165 but not of fibroblast growth factor-2. *Circ Res*. 2002;90:966-73.
20. Resch BE, Gaspar R, Falkay G. Application of electric field stimulation for investigations of human placental blood vessels. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):297-304.
21. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*. 2001;114:853-65.
22. Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(1):23-44.
23. Ferroni P, Roselli M, Guadagni F, Martini F, Mariotti S, Marchitelli E, et al. Biological effects of a software-controlled voltage pulse generator (PhyBack PBK-2C) on the release of vascular endothelial growth factor (VEGF). *In vivo*. 2005;19:949-58.

24. Agne JE, Lorenzini S, Bechman L, Hamerski C, Casagrande R, Rodríguez G. Uso de microcorrientes en ratones Wistar con úlceras diabéticas: resultados histológicos. Fisioterapia. 2004;26(3):164-9.

HIPÓTESIS

El uso de microcorrientes en las úlceras neuroisquémicas de pacientes diabéticos produce mejoría clínica de las mismas por el aumento de los niveles plasmáticos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de óxido nítrico (NO).

OBJETIVOS

- Evaluar el efecto clínico del PhyBack PBK-2C sobre las úlceras neuroisquémicas en pacientes diabéticos comparados con placebo a través de la medición de:
 - ✓ Tamaño de la úlcera.
 - ✓ Presión transcutánea de oxígeno.
 - ✓ Índice Tobillo-Brazo.
- Determinar la liberación y el efecto del NO producido por la acción del PhyBack PBK-2C sobre las úlceras neuroisquémicas en pacientes diabéticos.
- Determinar la liberación y el efecto del VEGF producido por la acción del PhyBack PBK-2C sobre las úlceras neuroisquémicas en pacientes diabéticos.
- Establecer la relación de los niveles séricos de VEGF y NO con la clínica de las úlceras neuroisquémicas, a través de la medición de la úlcera, la presión transcutánea de oxígeno, la palpación de los pulsos pedio y tibial posterior y el índice Tobillo-Brazo.

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Tipo de estudio

Estudio experimental, triple ciego, aleatorio, controlado con placebo en el que se pretender analizar dos grupos de pacientes diabéticos con úlceras neuroisquémicas (unos tratados con microcorrientes y otros tratados con placebo).

Población diana

Pacientes con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus con úlceras neuroisquémicas.

Muestra

La determinación del tamaño muestral está definida acorde a las muestras diseñadas en otros estudios relacionados con la cicatrización de úlceras de Pie Diabético, ya que los estudios previos en este campo solo se han desarrollado en fase experimental o in-vitro. Se incluyen un total de 60 pacientes de la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus con úlceras neuroisquémicas, que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ningún criterio de exclusión. La asignación al grupo experimental o control se realizará mediante métodos de aleatorización simple con una tabla de números aleatorios (Anexo 2).

Criterios de inclusión

- Pacientes diabéticos de ambos sexos y mayores de edad.
- Pacientes con úlceras de etiología neuroisquémica.
- Pacientes que presenten heridas o úlceras con un tiempo mínimo de padecimiento de 4 semanas.
- Úlceras menores de 15 cm de diámetro.
- Úlceras con un score inferior o igual a 2 según la clasificación de Texas.
- Aceptación a participar en el estudio mediante la firma previa del consentimiento informado (Anexo 3).
- Capacidad del paciente para acudir a la consulta según las estipulaciones y duración del estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten criterios de isquemia crítica, descritos por Fontaine.
- Pacientes con un índice tobillo brazo (ITB) menor a 0.5.
- Pacientes con una presión transcutánea de oxígeno (T_{cp}O₂) menor a 20 mmHg.

- Pacientes que presenten signos de infección de partes blandas con celulitis superior a 2 cm alrededor del área perilesional.
- Pacientes con osteomielitis asociada a la úlcera objeto del tratamiento.
- Úlceras con tejido necrótico en una proporción superior al 50% de su área.
- Sospecha clínica de insuficiencia venosa del miembro en el que se presenta la úlcera.
- Lesiones localizadas por encima de los maleolos.
- Mujeres embarazadas o en sospecha de poder estarlo.
- Enfermedades mentales que impidan la comprensión por parte del paciente del tratamiento propuesto, o que por cualquier otra circunstancia, desaconsejen su inclusión.
- Rechazo a participar en el estudio.

Se definirán como pacientes isquémicos aquellos que presenten la combinación de al menos 2 de las circunstancias que se describen a continuación:

- Ausencia de latido en la palpación de pulsos distales tibial posterior y pedio.
- Índice tobillo brazo (ITB) menor de 0.5.
- Presión transcutánea de oxígeno (T_{cp}O₂) inferior a 20 mmHg.

La afectación nerviosa se evalúa a través de pruebas de sensibilidad con los filamentos de Semmes-Weinstein. La falta de sensibilidad en 4 de los 10 sitios del test tiene un 97% de sensibilidad y un 83% de especificidad para identificar la pérdida de la sensación protectora⁽²⁵⁾. Para valorar la sensibilidad vibratoria se emplea el biotensiómetro: voltajes superiores a 25 voltios indica un déficit en la sensibilidad vibratoria.

Se definirán como pacientes neuropáticos aquellos que presenten las siguientes características:

- Insensibilidad a más de 4 puntos en la exploración mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 10 g. de un total de 10 puntos explorados.
- Insensibilidad al biotensiómetro a voltajes superiores a 25 voltios (>25 v.)

Variables

- **Pulsos pedio y tibial posterior:** los pulsos serán palpados digitalmente. Esta variable solamente podrá tomar los valores: presente o ausente. Es un indicador muy efectivo para el diagnóstico de EVP en el paciente diabético⁽²⁶⁾.
- **Presión transcutánea de oxígeno:** la presión de oxígeno transcutáneo (TcPO₂) constituye un método indirecto de valoración de la perfusión sanguínea cutánea⁽²⁷⁾. Para conseguir valores fiables, el propio captor realiza de forma previa una hiperemia en la zona de medición mediante una elevación de la temperatura cutánea a 44 grados centígrados. La TcPO₂ ha podido correlacionarse con los índices tensionales Doppler, y con la presencia o ausencia de pulso tibial. Además, se le atribuye un valor pronóstico en el Pie Diabético infectado. La TcPO₂ tiene gran valor predictivo en la cicatrización de úlceras en el Pie Diabético, afirmando que la probabilidad de curación de la úlcera es baja cuando TcPO₂ es menor de 25 mmHg, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 92%⁽²⁸⁻³⁰⁾.
- **Índice tobillo-brazo:** el índice tobillo-brazo (ITB) es el resultado de dividir la presión arterial sistólica de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la presión arterial sistólica más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así, se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Valores <0,5 indican isquemia crítica; entre 0,5 y 0,8 corresponde a isquemia moderada; valores entre 0,8 y 1,1 son considerados normales; y valores por encima de 1,1 indican calcificación arterial.

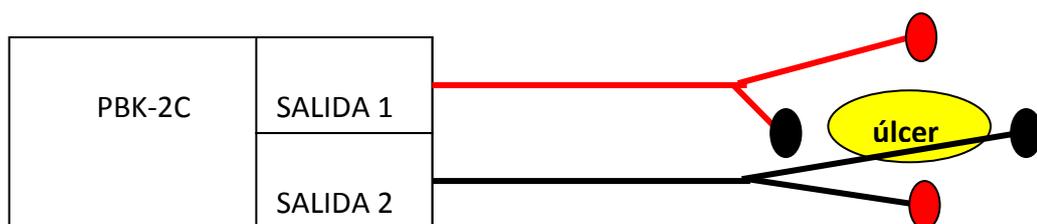
Esta prueba, en sujetos con valores inferiores a 0,9, tiene una alta sensibilidad (95%) y especificidad (casi el 100%)⁽³¹⁾. Sin embargo, en pacientes diabéticos es frecuente obtener valores anormalmente altos, es decir, falsos negativos, debido a la coexistencia de la enfermedad de Mönckeberg⁽³¹⁾, que consiste en la calcificación de la capa media muscular de los vasos sanguíneos.

- **VEGF Y NO EN SANGRE:** el Kit ELISA de R&D Systems (Human VEGF, Quantikine, Catalog Number DVE00) sirve para realizar determinaciones cuantitativas de VEGF en muestras de suero, plasma y sobrenadante de cultivo de células endoteliales y utiliza 100 uL de muestra. Para este estudio realizaremos las mediciones en suero; para ello, se procederá a la extracción de sangre periférica y posteriormente al centrifugado de los tubos. Tras el recuento, los valores obtenidos expresados en pg/ml se compararán con los niveles séricos basales obtenidos en personas sanas que establecen un rango de 242-258 pg/ml de VEGF⁽³²⁾. La determinación de NO se hace indirectamente, a través de los niveles de nitritos y nitratos (NO₂-/NO₃-) en el suero obtenido tras la extracción de sangre y posterior centrifugado de los tubos. Según algunos estudios⁽³³⁾, los niveles basales de NO determinado indirectamente a través de

niveles de nitritos y nitratos en diabéticos sin historia de ulceración fue de $23,7 \pm 14,1$ de $\mu\text{m/L}$. La extracción de sangre será de 5-10 ml por cada tubo, cantidad suficiente para realizar las dos mediciones.

El número de historia será codificado para preservar el ciego (Anexo 4). El grupo A será el grupo control, a los que se les aplicará placebo. Por el contrario, el grupo B será el experimental y recibirán microcorrientes según el protocolo. El único investigador que sabrá a qué grupo está asignado cada paciente será el que se encargue de la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C.

- **Tamaño de la úlcera:** PictZar® CDM Calibrated Digital Measurement es un software de planimetría digital que mide las úlceras⁽³⁴⁾.
- **Aplicación del dispositivo PHYBACK PBK-2C:** este sistema está equipado con broches para electrodos de electrocardiografía (ECG). El fabricante⁽³⁵⁾ recomienda la disposición de los cuatro electrodos alrededor de la úlcera, enfrentados dos a dos según polaridad. El dispositivo PhyBack PBK-2C posee un software específico para Pie Diabético con tipos de pulso controlados; frecuencias de 0,1 a 999 Hz, con resolución de 0,1 Hz; duración del impulso entre 0,1 y 499 microsegundos (μs), con resolución de 0,1 μs ; y amplitudes entre 1 y 215 voltios (V), con resolución de 1 V. El protocolo estándar⁽³⁵⁾ indica la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C durante cuatro semanas:
 - ✓ primera semana: cinco días seguidos (L-M-X-J-V).
 - ✓ siguientes tres semanas: tres días alternos a la semana (L-X-V).



- **Dolor:** en cada visita el paciente cuantificará su dolor a través de una escala continua visual analógica graduada⁽³⁶⁾, sin ver sus respuestas previas (Anexo 5).
- **Métodos de recogida de información:** la recogida de datos se realizará mediante la cumplimentación de un formulario (Anexo 6). Una vez recogidas en el formulario las variables a estudio, se introducirán en el paquete estadístico SPSS v.15.0. junto con datos relativos a la patología y la filiación del paciente.

- **Métodos estadísticos:** se realizará un análisis estadístico descriptivo a través del Software SPSS v15.0. Se describirán las variables cualitativas mediante la distribución de frecuencias y las cuantitativas mediante su media, desviación estándar y tamaño muestral. Para estudiar la asociación de variables cualitativas se utilizará el método del Chi-cuadrado y se empleará la t de Student para comparar las medias de las variables cuantitativas y para definir el grado de participación en la cicatrización de las diferentes variables independientes estudiadas se realizará un estudio de regresión lineal múltiple. Para todos estos test se asumen diferencias significativas en valores de $p < 0.05$ para un intervalo de confianza del 95%.

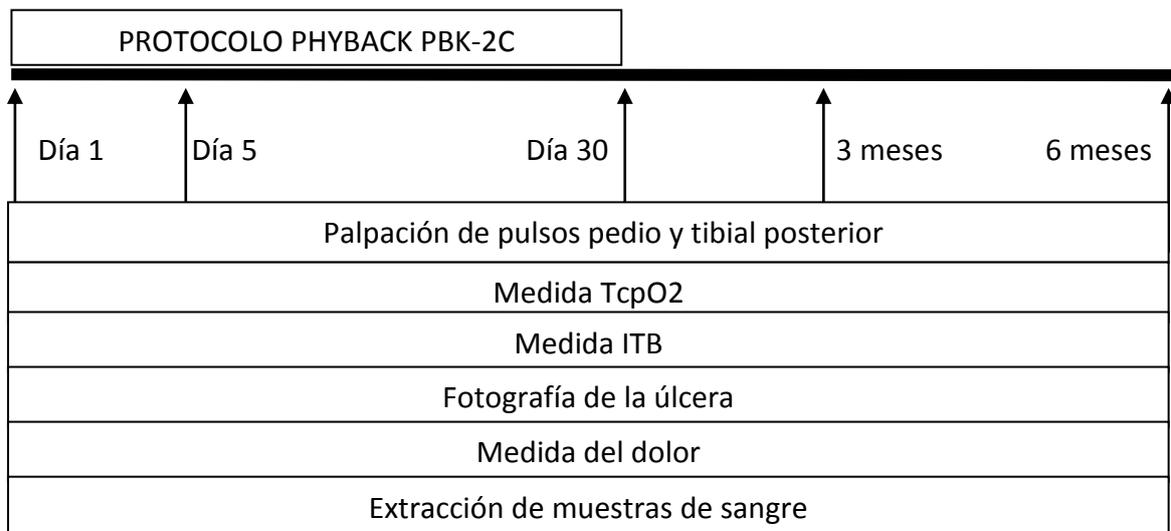
Tras el registro de la fecha y las variables anteriores se procederá a la aplicación del PhyBack PBK-2C. A través de una palomilla se tomarán muestras de sangre en tiempo 0, a los 7 minutos del comienzo de la aplicación (momento en el que se obtienen picos de liberación máximos) y al finalizar como se muestra en la figura.



Durante cuatro semanas se aplicará el PhyBack PBK-2C según el protocolo. El quinto día de estimulación se volverán a obtener muestras de sangre en tiempo 0, 7 y al finalizar la aplicación del dispositivo y se volverán a registrar las variables: pulsos pedio y tibial posterior, TcpO₂, ITB, tamaño de la úlcera y dolor.

A los 30 días, habiendo ya finalizado el protocolo, el paciente se volverá a someter a la palpación de los pulsos pedio y tibial posterior, la medida de TcpO₂, la medida del ITB, la fotografía de la úlcera para calcular el tamaño y la medida del dolor.

Decimosexta visita: a los 3 y 6 meses el paciente se volverá a someter a la palpación de los pulsos pedio y tibial posterior, la medida de TcpO₂, la medida del ITB, la fotografía de la úlcera para calcular el tamaño y la medida del dolor.



Cronograma

El calendario de reuniones del equipo investigador para el análisis de los resultados y revisión y discusión de los informes realizados será el siguiente:

- Semanalmente, reunión del investigador principal y los investigadores colaboradores de campo.
- Mensualmente, revisión de los formularios de recogida de datos y comprobación de concordancias en el registro del SPSS.
- A los 6 meses, primer análisis estadístico para identificar y valorar el desarrollo del estudio y sesgo de los pacientes. Se realizará una primera publicación incluyendo los resultados de los estudios preliminares de cara a crear expectativas nuevas en publicaciones internacionales y comparación con guías internacionales previas.
- A los 24 meses, finalización del proyecto realizándose la memoria final donde se incluirán título del proyecto, objetivos, métodos, resultados, discusión y conclusiones, así como la justificación económica.
- De los 24 a los 36 meses, divulgación y publicación de resultados, asistencia a congresos y jornadas.

Actividades/tareas	Primer año	Segundo año	Tercer año
Coordinación y dirección del proyecto de investigación. Asesoramiento en cualquier fase del estudio.	x x x x x x x x x x x x	x x x x x x x x x x x x	x x x x x x x x x x x x
Reclutamiento de pacientes, palpación de pulsos pedio y tibial posterior, medición de TcpO2, ITB y dolor, codificación del número de historia.	x x x x x x x x x x x x	x x x x x x 	
Fotografía de la úlcera y análisis con el software PictZar® CDM Calibrated Digital Measurement, asignación a grupo control o experimental, aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C.	x x x x x x x x x x x x	x x x x x x x x x x x x	
Extracción de sangre venosa periférica según protocolo y etiquetado de los tubos.	x x x x x x x x x x x x	x x x x x x x x x x x x	
Procesamiento y análisis de las muestras de sangre. Determinación de niveles de VEGF y NO.	x x x x x x x x x x x x	x x x x x x x x x x x x	
Divulgación y explotación de resultados.	 	 	x x x x x x x x x x x x

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

25. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R. Prevalence of lower extremity disease in the US adult population >40 years of age with and without diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1591-7.
26. Aragón FJ, Lázaro JL, Ortíz PP, Rivera G, San Martín C, Romero E. Utilidad de la palpación de pulsos en el diagnóstico de la enfermedad vascular periférica en el paciente diabético. Podol Clin. 2003;monográfico:14-18.
27. Lázaro JL, Ramos L, García E. Utilidad de la medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcpO2) en el salvamento de miembros isquémicos en el pie diabético: caso clínico. Podol Clin. 2006;7(1):19-24.
28. Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, et al. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. Diabet Med. 2005;22(4):460-5.

29. Fife CE, Buyukcakilir C, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen.* 2002;10(4):98-207.
30. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jorneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22(1):147-51.
31. Serrano FJ, Martín A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(9):969-82.
32. Salcedo X, Sanz-Cameno P, Medina J, Martín-Vílchez S, García-Buey L, Borque MJ, et al. Association between angiogenesis soluble factors and disease progression markers in chronic hepatitis C patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(10):699-706.
33. Jude E, Tentolouris N, Appleton I, Anderson S, Boulton A. Role of neuropathy and plasma nitric oxide in recurrent neuropathic and ischaemic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2001;9,353-59.
34. PictZar® CDM Calibrated Digital Measurement [sede web]. Canadá: Medline Industries, Inc. 2007 [acceso 3 de diciembre de 2007]. Disponible en: <http://www.medline.com/Woundcare/pictzar/>
35. Impulse Medical Systems. PhyBack PBK-2C System User Manual [CD ROM]. Londres: MJ Murphy; 2006.
36. Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002;20(4):287-90.

PRESUPUESTO

GASTOS DE PERSONAL:	
<ul style="list-style-type: none"> • 3 becarios con dedicación parcial: 400€/mes x 3 años. 	43.200 €
GASTOS DE EJECUCIÓN:	
<ul style="list-style-type: none"> • Kit ELISA determinación cuantitativa VEGF y NO para analizar todas las muestras por duplicado: 14 placas de 96 pocillos x 150€. 	2.100 €
<ul style="list-style-type: none"> • Electrodo para fijación del dispositivo PhyBack PBK-2C. 3500 unidades x 0,056€. 	200 €
<ul style="list-style-type: none"> • Gel conductor para Doppler. 5 unidades x 10 €. 	50 €
<ul style="list-style-type: none"> • Kit fijación para electrodos de TcpO2. 4 unidades x 625 €: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Anillos TcpO2 ✓ Líquido conductor 	2.500 €
<ul style="list-style-type: none"> • Kit membranas para electrodos TcpO2. 4 unidades x 445 €. 	1.780 €
<ul style="list-style-type: none"> • Tubos para extracción sanguínea. 660 unidades. 	100 €
<ul style="list-style-type: none"> • Licencia software de planimetría digital para medición de úlceras. 	1.900 €
<ul style="list-style-type: none"> • Preparación y traducción para la publicación de artículos. 	2.500 €
<ul style="list-style-type: none"> • Inscripción 3 Congresos Nacionales. 3 x 400 €. 	1.200 €
<ul style="list-style-type: none"> • Alojamiento 3 Congresos Nacionales. 3 x 200 €. 	600 €
<ul style="list-style-type: none"> • Desplazamiento 3 Congresos Nacionales. 3 x 200 €. 	600 €
<ul style="list-style-type: none"> • Inscripción 1 Congreso Internacional. 	550 €
<ul style="list-style-type: none"> • Alojamiento 1 Congreso Internacional. 	400 €
<ul style="list-style-type: none"> • Desplazamiento 1 Congreso Internacional. 	400 €
TOTAL	58.080 €

ANEXO I

EDUCACIÓN TERAPÉUTICA EN DM

Objetivos

- Mejorar el control metabólico en pacientes diabéticos:
 - ✓ Normalizar los niveles de glucosa basales y posprandiales.
 - ✓ Normalizar los niveles de hemoglobina.
 - ✓ Normalizar los niveles de HDL, LDL y triglicéridos.
 - ✓ Mejorar la alimentación.

- Mejorar la higiene de los pies:
 - ✓ Lavado.
 - ✓ Hidratación.
 - ✓ Corte de uñas.

- Favorecer los cuidados de los pies:
 - ✓ Adaptar el calzado y los complementos a las necesidades de los pies.
 - ✓ Realizar actividad física moderada.

- Inspección y autoexploración de los pies.

- Mejorar la adhesión farmacológica:
 - ✓ Insulina e hipoglucemiantes orales.
 - ✓ Antibioterapia.
 - ✓ Tratamientos coadyuvantes.

ANEXO II

TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

124	158	192	174	173
197	199	112	167	124
121	152	102	182	164
146	170	103	144	136
103	134	182	130	103
192	109	162	126	142
147	158	104	158	180
142	160	168	151	196
107	194	168	171	198
134	115	161	177	107
104	126	121	200	176
199	162	117	168	140

ANEXO III

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del protocolo: Uso de microcorrientes en la evolución clínica de úlceras neuroisquémicas en pacientes Diabéticos

- Investigador principal: Juan Vicente Beneit Montesinos.
- Sede donde se realizará el estudio: Clínica Universitaria de Podología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Nombre del paciente: _____, DNI: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este impreso de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Justificación del estudio

La Diabetes Mellitus constituye un importante problema de salud pública debido a que es cada vez más frecuente y a las enormes consecuencias sociales y económicas que origina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Diabetes Mellitus como un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre. La aparición de úlceras en los pies es muy frecuente en los pacientes diabéticos; esta complicación se conoce como "síndrome de pie diabético", y constituye la complicación tardía más incapacitante de esta enfermedad. Según estimaciones de la OMS el 15% de los pacientes diabéticos desarrollarán una o más úlceras en el pie a lo largo de su vida, y el 15-25% de ellos requerirán amputación. En los diabéticos el riesgo de amputaciones supera 15 veces el de la población general y el 85% de las amputaciones en diabéticos son precedidas por una úlcera.

Objetivo del estudio

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos.

- Evaluar el efecto clínico del PhyBack PBK-2C sobre las úlceras neuroisquémicas en pacientes diabéticos comparados con placebo.
- Determinar el efecto del óxido nítrico producido por la acción del PhyBack PBK-2C sobre las úlceras neuroisquémicas en pacientes diabéticos.
- Determinar el efecto del factor de crecimiento endotelial producido por la acción del PhyBack PBK-2C sobre las úlceras neuroisquémicas en pacientes diabéticos.

Beneficios del estudio

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que tras la estimulación eléctrica con microcorrientes se produce un aumento de óxido nítrico y factor de crecimiento endotelial. Estas sustancias están íntimamente relacionadas con el proceso de cicatrización de úlceras.

Con este estudio se pretende acelerar la cicatrización de las úlceras de los pacientes diabéticos y de este modo evitar así las complicaciones derivadas de las úlceras (dolor, infección, restricción de la movilidad, amputación, etc.).

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y minimizar el número de amputaciones en pacientes diabéticos.

Procedimientos del estudio

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos y se obtendrán muestras de sangre venosa y se tomarán medidas de la úlcera. Se procederá a incluirle en uno de los grupos de estudio y según el grupo al que pertenezca recibirá la aplicación de microcorrientes o placebo. Placebo quiere decir que se simulará la aplicación de corriente (colocación de electrodos, encendido del aparato) pero en ningún caso el dispositivo emitirá señal eléctrica alguna.

Riesgos asociados con el estudio

Este estudio consta de las siguientes fases:

- La primera implica la recogida de datos, medición de la úlcera, toma de sangre el primer día.
- Posteriormente, se aplicarán microcorrientes o placebo por un periodo de 4 semanas.

- Durante la primera semana se aplicará 5 días seguidos, las tres semanas restantes de aplicará 3 días en semana (lunes, miércoles y viernes).
- Posterior a la aplicación de las microcorrientes, se puede presentar enrojecimiento de la zona.
- La segunda parte del estudio, a los 30 días, se le volverá a extraer sangre y tomar medidas de la úlcera.
- La última parte fase del estudio será a los 3 meses, momento en el que se le volverán a tomar muestras de sangre y medidas de la úlcera.

En estudios anteriores no se ha descrito ningún caso de efecto adverso o secundario; no obstante, puede haber efectos secundarios por la aplicación de las microcorrientes que nosotros desconozcamos. También puede haber riesgos impredecibles que escapan a nuestro conocimiento.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

Aclaraciones

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando de las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores con arreglo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD 15/1999, de 13 de diciembre).

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

La utilización de los datos que estos estudios aporten tiene como fin exclusivo la investigación de la eficacia terapéutica de las microcorrientes en úlceras neuroisquémicas de Pie Diabético. Los resultados se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico; publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos.

Asimismo, los profesionales encargados de este estudio, realizarán fotografías de pies y piernas, siempre excluyendo en la imagen el rostro o cualquier otro matiz que pudiera quebrantar el derecho a la intimidad y al secreto profesional, y con el fin único de su uso docente o investigador, no pudiendo las mismas ser vendidas o cedidas a ninguna otra persona o institución sin el conocimiento y autorización expresa del sujeto.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo investigador principal es el Prof. Dr. Juan Vicente Beneit Montesinos, Catedrático de la Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante:

Fecha:

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador:

Fecha:

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: uso de microcorrientes en la evolución clínica de úlceras neuroisquémicas en pacientes Diabéticos

- Investigador principal: Juan Vicente Beneit Montesinos.
- Sede donde se realizará el estudio: Clínica Universitaria de Podología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Nombre del participante: _____

Por este conducto, deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

Firma del participante:

Fecha:

ANEXO IV

CODIFICACIÓN ALFANUMÉRICA

0	H
1	K
2	J
3	W
4	F
5	M
6	L
7	N
8	P
9	Q

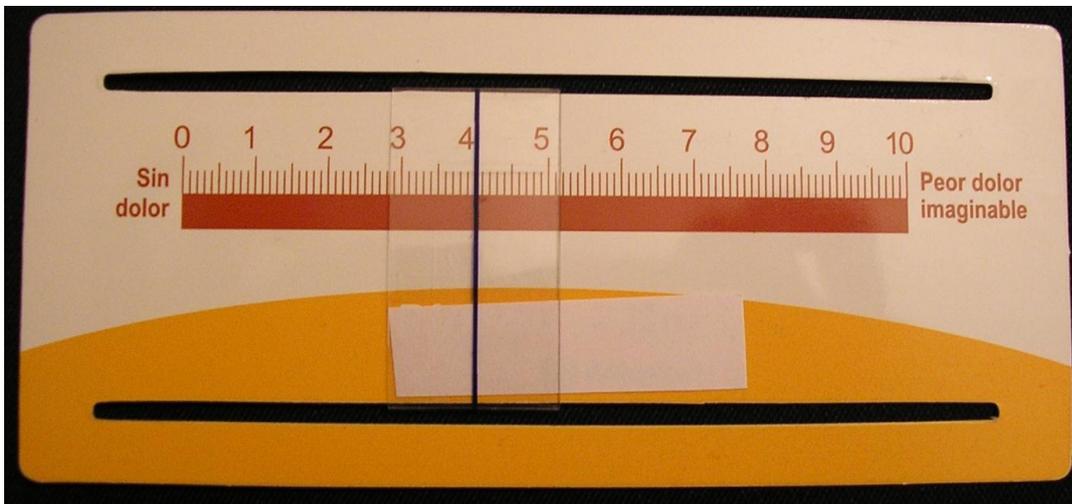
ANEXO V

ESCALA DE VALORACIÓN DEL DOLOR

Anverso



Reverso



ANEXO VI

FORMULARIO RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Nº Historia (codificada):

Fecha inicio: / /

Grupo:

Nº visita	1	2	3	4	5	6	7	8
Pulso pedio								
Pulso tibial post								
TcpO2								
ITB								
Extracción sangre (0' 7' 15')								
Fotografía								
EVA								
PBK								

Nº visita	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Pulso pedio									
Pulso tibial post									
TcpO2									
ITB									
Extracción sangre									
Fotografía									
EVA									
PBK									

Determinación bioquímica

	VEGF	NO
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Fotografía de la úlcera

Nº visita	1	5	15	16	17
Longitud (cm)					
Anchura (cm)					
Área (cm ²)					

Recibido: 7 mayo 2011.
Aceptado: 24 agosto 2011