

## Efecto de los ácidos grasos hiperoxigenados en la microcirculación de pacientes con pie diabético

Juan Pedro Sánchez Ríos

Tutores

Prof. José Luis Lázaro Martínez

Prof. Dr. Juan Vicente Beneit Montesinos

Clínica Universitaria de Podología. Ciudad Universitaria, s/n. 28040 Madrid.

[jpsanchezrios@yahoo.es](mailto:jpsanchezrios@yahoo.es)

**Resumen:** La Diabetes Mellitus es una pandemia mundial. Actualmente se estima que la prevalencia de la Diabetes en el mundo es del 4.5%. Aproximadamente el 15% de los diabéticos desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo de su vida. En la prevención y tratamiento de úlceras en Pie Diabético es importante también considerar, la integridad física y funcional de la piel del paciente para que pueda ejercer su acción protectora ante agresiones externas. Los ácidos grasos hiperoxigenados (AGHO) son productos usados en tratamiento de úlceras de diferente etiología por su capacidad para aumentar la microcirculación sanguínea, impulsar la renovación celular epidérmica y mejorar el estado de hidratación de la piel. Estos productos han demostrado tener eficacia en el cuidado de la piel pre y postulcerosa y en el tratamiento de la piel perilesional. Este estudio tiene como objeto demostrar la eficacia de este producto en la prevención y el tratamiento de la piel en pacientes con Pie Diabético estableciendo una valoración de la Presión Transcutánea de Oxígeno (TcPo<sub>2</sub>) antes y después de la aplicación de Mepentol® Leche durante 2 veces al día, ejecutándose de esta forma mediciones de TcPo<sub>2</sub> 1 vez al mes durante los tres meses que durará el estudio y comparándolos con los resultados obtenidos antes del tratamiento.

**Palabras Clave:** Pie Diabético. Microangiopatía. Presión Transcutánea de Oxígeno. Ácidos Grasos Hiperoxigenados.

**Abstract:** Diabetes mellitus is a global pandemic. It is currently estimated that the prevalence of diabetes in the world is 4.5%. Approximately 15% of diabetics will develop an ulcer on the foot over their lives. In the prevention and treatment of Diabetic foot ulcers is also important to consider the physical and functional integrity of the patient's skin to enable him to exercise his protective to external aggression. The hyper-oxygenated fatty acids (AGHO) are products used in treating ulcers of different etiology for its ability to increase blood microcirculation, boosting epidermal cell renewal and restore hydration of the skin. These products have proven to be effective in skin care pre and postulcer and in the treatment of perilesional skin. This study is designed to demonstrate the efficacy of this product in the prevention and

treatment of the skin in patients with Diabetic Foot setting an assessment of the Transcutaneous oxygen tension (TcPo<sub>2</sub>) before and after applying Mepentol<sup>®</sup> Leche during twice a day, doing this way measurements TcPo<sub>2</sub> 1 time per month over the last three months studying and comparing them with the results obtained with the basic data before the treatment.

**Key Words:** Diabetic foot. Microangiopathy. Transcutaneous oxygen tension. Hyperoxygenated fatty acids.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una pandemia mundial, sobre todo en los países desarrollados. Actualmente se estima que la prevalencia de la Diabetes en el mundo es del 4.5% y que puede llegar a cifras en torno al 6.5% en el año 2010, pasando de 162 millones de personas a 339 millones <sup>(1)</sup>. Europa es la región del mundo con mayor prevalencia de esta enfermedad, un 3% más que el Norte de América, cifrándose un total de 25 millones de diabéticos repartidos en los 52 países que la conforman <sup>(2)</sup>. La prevalencia media total en España está entre el 5.6% y el 10% dependiendo del género y los grupos de edad. A partir de los 70 años se estima que la prevalencia puede llegar al 25%. El coste de la diabetes en España representa un gasto anual medio por cada diabético tipo 2 de alrededor de 1305.15 euros, casi duplicándose (2132.78 euros), en el caso de pacientes con complicaciones macro y microvasculares, como es el caso del pie diabético <sup>(3)</sup>.

La prevalencia del pie diabético se estima entre el 1.3% al 4.8% del total de los diabéticos a nivel mundial <sup>(4)</sup>. Aproximadamente el 15% de los diabéticos desarrollaran una úlcera en el pie a lo largo de su vida, circunstancia que en ocasiones puede llevar a la amputación del pie o de la pierna. La Diabetes Mellitus es la primera causa de amputación no traumática en España, y en ocasiones representa en torno al 60%-80% de las amputaciones del miembro inferior. En el 85% de los casos, la amputación está precedida de una úlcera en el pie <sup>(5,6)</sup>.

El proceso etiopatogénico del síndrome de Pie Diabético comprende una triada de afectación neuropática, vascular e infecciosa. La polineuropatía periférica es el mayor factor de riesgo de ulceración, presentándose ésta con afectación sensitiva, motora y autonómica.

La arteriopatía de MMII en el paciente diabético es una afectación aterosclerótica en todo igual e indistinguible de la del paciente no diabético, si bien, deberemos valorar algunas características propias a ésta. Inicialmente, debemos tener en cuenta que la afectación isquémica de MMII en el diabético es mas frecuente, precoz, extensa y rápidamente progresiva que en el paciente no diabético. Se sabe que el paciente diabético tiene 3 veces más riesgo que el no diabético de desarrollar afectación arterial periférica, que además se presentará de 5 a 10 años antes. Además,

existirá una pérdida de la preponderancia masculina en la distribución de la enfermedad, siendo similar la prevalencia de este proceso en hombres y mujeres. Clínicamente, se manifestará como un síndrome de isquemia crónica de MMII, si bien en el paciente diabético existirá una mayor tendencia a presentar lesiones trófica o gangrena distal que en el no diabético (40% vs. 9%). Además, la coexistencia de la ya señalada neuropatía sensitiva ocasionará la presencia de dichas lesiones distales sin asociar dolor de reposo o dolor local distal.

Topográficamente, el patrón de afectación en el diabético será una extensa afectación oclusiva de las arterias tibiales y de la arteria femoral profunda, sobre todo en su porción más proximal. En general, las arterias femoral superficial y poplítea estarán respetadas. Igualmente, las arterias peronéa distal y pedia, así como las arcadas plantares van a estar igualmente preservadas. Será característico observar una extensa calcificación de la media arterial, lo que con frecuencia ocasiona que se puedan observar las arterias del pie en una radiografía simple. Sin embargo, esta importante calcificación arterial se asociará, por regla general, con la permeabilidad de dichas arterias, como se ha señalado. Sí tendrá una importante repercusión de cara al diagnóstico, ya que falseará el valor de la presión arterial distal y por tanto del índice tobillo/brazo, dificultando la correcta valoración de la repercusión hemodinámica del cuadro oclusivo <sup>(7)</sup>. Por tanto, a la vista de todos estos datos, es importante recalcar que no existe una microangiopatía oclusiva distal en el paciente diabético que limite las posibilidades técnicas y resultados de la revascularización de estas extremidades. La microangiopatía del paciente diabético es un trastorno no oclusivo, sino funcional, caracterizado por un engrosamiento difuso de las membranas basales capilares, con preservación de la luz vascular, ocasionando un aumento de la permeabilidad capilar, con alteración de los mecanismos de transporte y el metabolismo tisular. La microangiopatía, por tanto, no estará implicada en la génesis de la isquemia de MMII, sino que tendrá un papel fundamental en el desarrollo de la retinopatía y la nefropatía diabéticas <sup>(7)</sup>.

No obstante pese a que ha quedado demostrado que la microangiopatía en el paciente diabético no participa como un factor etiológico primario en la úlcera de Pie Diabético, es importante tener el cuenta que ésta si influye en los mecanismos de nutrición tisular, y que por lo tanto modifica el trofismo de la piel y las características clínicas y mecánicas de la misma, exponiendo a éstos pacientes a un mayor riesgo de lesión.

La exploración del estado vascular del paciente diabético se fundamenta en la exploración clínica de los pulsos distales, la realización del índice tobillo/brazo y la determinación de la presión transcutánea de oxígeno <sup>(7)</sup>.

La palpación de pulsos pedio y tibial posterior ha demostrado ser una prueba altamente efectiva en la detección de la EVP en el diabético <sup>(9)</sup>.

Otra prueba que se realiza frecuentemente para evaluar el estado vascular del paciente diabético es el Índice tobillo/brazo (ITB). Se trata de un valor que obtiene como resultado de dividir la presión arterial sistólica del tobillo entre la presión arterial sistólica del brazo <sup>(17)</sup>, asumiéndose como normal los valores comprendidos entre 0,9-1,2.

En algunas ocasiones la medición del índice tobillo/brazo no aporta un valor fiable, sobre todo cuando las arterias están calcificadas y es imposible establecer la presión arterial del tobillo, o nos ofrece un valor muy alto que va a representar un índice tobillo/brazo por encima de 1,2 <sup>(7)</sup>.

La medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPo<sub>2</sub>) consiste en la medición del aporte de oxígeno desde el sistema respiratorio hasta los tejidos a través del flujo sanguíneo. Además, investiga el estado de la macrocirculación regional y el de la microcirculación. La medición de la TcPo<sub>2</sub> se puede usar para el diagnóstico de la EVP, o la determinación de isquemia crítica en miembros inferiores (MMII) <sup>(8, 18)</sup>.

Existen varios estudios publicados acerca de la utilidad de la TcPo<sub>2</sub> en la valoración de la eficacia de los tratamientos con oxigenoterapia hiperbárica <sup>(8)</sup>, y en la evolución tras revascularizaciones distales <sup>(10)</sup>, pero pocos son los que demuestran la efectividad de este método diagnóstico en la viabilidad de cicatrización de ulceraciones o en la recuperación funcional del trofismo de la piel <sup>(18)</sup>.

Dentro de los factores intrínsecos que intervienen en la etiopatogenia del Pie Diabético es importante considerar de igual forma, la integridad de la piel del paciente y su estado funcional para ejercer una acción de barrera protectora ante las agresiones externas. Por lo tanto, una piel en óptimas condiciones va a ser más resistente a determinadas situaciones externas de estrés como pueden ser la fricción del calzado, la excesiva presión en la deambulación, etc. Existen estudios publicados que sugieren que los pacientes con la piel seca o agrietada, tienen una probabilidad hasta 2,5 veces mayor de desarrollar ulceraciones que los pacientes del grupo control <sup>(11)</sup>.

El efecto beneficioso de los compuestos que contienen ácidos grasos esenciales (AGE) para el cuidado de la piel y la cicatrización, tanto por vía oral como por vía tópica, ha sido ampliamente referido en la literatura <sup>(14)</sup>.

Los AGE, por sí mismos, presentan una gran absorción por vía cutánea e incrementan la cohesión entre los corneocitos, previniendo de esta forma la pérdida transcutánea de agua y la descamación de la piel. Además son precursores de los mediadores metabólicos del ácido nítrico (NO) <sup>(12)</sup> muy importante en el proceso de cicatrización, del ácido araquidónico y de las prostaglandinas (PGE) <sup>(13)</sup>.

Los ácidos grasos hiperoxigenados (AGHO) son productos compuestos por AGE que han sido sometidos a un proceso de hiperoxigenación y que presentan las siguientes propiedades: aumentan la microcirculación sanguínea, impulsan la

renovación celular epidérmica reparando la troficidad cutánea y mejoran el estado de hidratación de la piel <sup>(16)</sup>. Estas características les confieren a los AGHO un gran abanico de posibilidades dentro del tratamiento de pacientes con Pie Diabético previniendo la aparición de úlceras y el tratamiento de la piel perilesional en úlceras ya instauradas.

Las PGE desempeñan una importante función de regulación en la división celular así como en la diferenciación de la epidermis disminuyendo de esta forma la descamación cutánea. Las PGE juegan un rol muy importante en el proceso inflamatorio ya que han demostrado tener capacidad para incrementar la síntesis de ADN epidérmico cuando se suministran de manera exógena. Cuando en la piel no existe la presencia de AGE, a nivel cutáneo se produce una tendencia a la disrupción en la producción de las PGE y, secundariamente, a un estatus hiperproliferativo (descamación) <sup>(16)</sup>.

En el proceso inflamatorio, los radicales libres de oxígeno tienen una importante función dentro del proceso isquémico. Un exceso de radicales daña el endotelio, al atraer a plaquetas y granulocitos, estimulan la estasis de flujo sanguíneo y producen una microtrombosis, para posteriormente disminuir el flujo sanguíneo y estimular el desarrollo de tejido necrótico <sup>(15)</sup>. Se ha descrito que la hiperoxigenación de los ácidos grasos facilita la actividad antirradicales en el proceso de estrés oxidativo antes mencionado <sup>(16)</sup>.

En la actualidad existen evidencias científicas de que los AGHO son efectivos en todo este tipo de procesos descritos anteriormente: prevención de lesiones en la piel (ulceraciones), revierten las molestias y las condiciones que hacen la piel más frágil ante los estímulos externos que puedan causar nuevas lesiones, también en piel perilesional, y además mejoran la microcirculación en el área sometida a tratamiento. También se encuentra en estudio el posible efecto de los AGE en el proceso de cicatrización <sup>(16)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-53.
2. Sicree R, Shaw J, Zimmet P, Tapp R. The global burden of Diabetes. In *Diabetes Atlas*, second edition, Ed. Allgot B, Gan D, King H, P L, Mbanya J-C, Silink M, et al. Brussels: International Diabetes Federation 2003: 15-71.
3. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002; 16(6):511-20.
4. Boulton AJM, Vilekeite L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.

5. Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, Vaucher J, Tschopp O, Lacraz A, Vischer UM. Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab.* 2005 Nov;31(5):449-54.
6. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1998 Jul;21(7):1071-5.
7. Rivera San Martín G, Lázaro Martínez JL, March García JR. Capítulo 03: Exploración vascular en el Pie Diabético. En: Aragón Sánchez J, Lázaro Martínez JL. *Atlas de manejo práctico del pie diabético.* 2004: 29-39.
8. Fife CE, Buyukcakil C, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL, Mader J. 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 Jul-Aug;10(4):198-207.
9. Cobb J, Claremont D. Noninvasive measurement techniques for monitoring of microvascular function in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds.* 2002 Sep;1(3):161-9.
10. Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, Uccioli L. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabet Med.* 2005 Apr;22(4):460-5.
11. Gulralnick JM, Harris TB, White LR, et al. Occurrence and predictors of pressure sores in the national health and nutrition examination survey follow-up. *JAGS* 1988; 36:807-812.
12. Jude EB, Tentolouris N, Appleton I, Anderson S, Boulton AJM. Role of neuropathy and plasma nitric oxide in recurrent neuropathic and neurosichemic diabetic foot ulcers. *Wound Rep Reg* 2001; 9(5):353-9.
13. Prottey C, Hartop PJ, Press M. Correction of the cutaneous manifestation of essential fatty acid in man by application of sun flower-seed oil to skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 228-34.
14. Baker J. Essential oils: a complimentary therapy in wound management. *J Wound Care* 1998; 7:355-60.
15. Houwing R, Ovregoor M, Kon M et al. Pressure induced skin lesions in pigs: reperfusion injury and the effects of vitamin E. *J Wound Care* 2000; 9 (1):36-40.

16. Segovia Gómez T, Javares Curto T, Barahona M, Verdú Soriano J. Cuidados en piel perilesional o con riesgo de lesión: resultados de la aplicación de ácidos grasos hiperoxigenados con aloe barbadensis y mimosa tenuiflora (Mepentol® Leche). Revista ROL de Enfermería 2007; 30 (10): 683-88.
17. Mc Gee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: acritical review. Arch Intern Med 1998; 158:1357-64.
18. Lázaro Martínez, J.L.; Ramos Blanco, L.; García Morales, E.; Utilidad de la medición de la presión transcutánea de oxígeno (TCP02) en el salvamento de miembros isquémicos en el pie diabético: caso clínico. Podología clínica 2006; 7(1): 19-24.

### **HIPÓTESIS**

Los Ácidos Grasos Hiperóxigenados incrementan la microcirculación en los pacientes con Pie Diabético.

### **OBJETIVOS**

- Determinar la TcPo2 en el pie de los pacientes con síndrome de Pie Diabético sin lesión.
- Determinar la TcPo2 en el pie de los pacientes con síndrome de Pie Diabético sin lesión tras la aplicación de AGHO
- Comparar los resultados obtenidos en la determinación de la TcPo2 en el pie, tras la aplicación de AGHO en el primer, segundo y tercer mes de seguimiento.

### **METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO**

#### **Tipo de Estudio**

Estudio analítico prospectivo de seguimiento longitudinal con muestras pareadas.

#### **Población Diana**

Se pretenden incluir en el presente estudio un total de 60 pacientes de la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, que se incluirían en el estudio siguiendo los siguientes criterios:

- Pacientes diabéticos Tipo 1 ó 2 independientemente del tratamiento farmacológico que reciban.

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad.
- Pacientes que no presenten heridas o úlceras en el momento de la inclusión al estudio.
- Aceptación a participar en el estudio mediante la firma previa del consentimiento informado (Anexo 1).
- Capacidad del paciente para acudir a la consulta según las estipulaciones y duración del estudio.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que presenten úlcera por debajo de los maleolos en el momento de la inclusión.
- Pacientes que presenten criterios de isquemia crítica, descrito por Fontaine<sup>(2)</sup> (Pacientes con un índice tobillo brazo (ITB) menor a 0.5. Pacientes con una presión transcutánea de oxígeno (TcPo<sub>2</sub>) menor a 20 mmHg. Dolor en reposo o presencia de úlceras en pacientes con ausencia de pulsos distales).
- Pacientes encamados o con dificultades para la deambulaci3n.
- Pacientes que rechacen participar en el estudio una vez leído el consentimiento informado.

#### **Descripci3n de variables a analizar y métodos de recogida de la informaci3n**

La TcPo<sub>2</sub> constituye un método indirecto de valoraci3n de la perfusi3n sanguínea cutánea, en el cual los niveles de saturaci3n de oxígeno en sangre se miden de forma amperimétrica en funci3n del diferencial de la reducci3n en un cátodo de platino polarizado negativamente, con respecto a un electrodo argéntico de referencia. La corriente medida es proporcional a la presi3n parcial de oxígeno<sup>(5)</sup>.

El aparato de medici3n consta de un electrodo con un ánodo de cloruro de plata que rodea un cátodo de platino. Este electrodo debe colocarse en la zona dorsal del pie lo más cercano posible a la lesi3n. El oxígeno que difunde a la piel se reduce en el cátodo para producir una corriente, siendo la fuerza de esta corriente proporcional a la cantidad de oxígeno reducido. La cantidad de oxígeno disponible para la difusi3n es igual a la diferencia entre lo que es entregado por el riego sanguíneo y lo que los tejidos utilizan para encontrar las demandas metabólicas locales<sup>(1,3)</sup>.

En cuanto a la medici3n de la TcPo<sub>2</sub>, en la piel a temperatura normal, la tensi3n de oxígeno medido en la superficie de la misma utilizando un electrodo de tipo Clark de platino modificado, oscila alrededor de 1 a 2 mmHg. Sin embargo, si la piel aumenta la temperatura de 37° C a 45° C, los valores de TcPo<sub>2</sub> aumentan considerablemente. Esto ocurre como resultado de un aumento del riego sanguíneo cutáneo evidenciado por una hiperemia local. Por lo tanto, para conseguir valores fiables, el propio captor realiza de forma previa una hiperemia en la zona de medici3n mediante una elevaci3n de la temperatura cutánea a 44° C. Por este motivo esta prueba puede ser inexacta en

presencia de celulitis, disminución de la temperatura corporal, o un aumento del tono simpático <sup>(4,5)</sup>.

La piel engrosada, como puede ser la de la planta del pie, también puede ser inapropiada para este tipo de examen, lo que obliga a que se utilice como punto de referencia el dorso del pie, para obtener las mediciones en el pie del paciente. Cuando la úlcera se localiza en la planta del pie, no es fiable colocar el electrodo cercano a los límites de la herida, ya que a este nivel los valores de la prueba están disminuidos.

Después de un período de estabilización que durará de 15 a 20 minutos, se alcanza un equilibrio y es en esta situación, cuando la presión capilar, la tasa de cambio capilar, la respiración celular y la resistencia de la piel a la difusión del oxígeno, están en un equilibrio fijo. Entonces, en principio, los valores TcPo<sub>2</sub> medidos se podrán comparar con los rangos normales proporcionándonos datos acerca del estado nutricional de los tejidos <sup>(5)</sup>.

Para demostrar la hipótesis “Los Ácidos Grasos Hiperóxigenados incrementan la microcirculación en los pacientes con Pie Diabético” se ha diseñado este estudio analítico prospectivo de seguimiento longitudinal que tiene como objeto demostrar esta hipótesis mediante la medición de la Presión Transcutánea de Oxígeno (TcPo<sub>2</sub>) antes y después de la aplicación del producto Mepentol® Leche durante periodos de revisión de un mes (30 días), dos meses (60 días) y tres meses (90 días) de utilización del tratamiento.

Una vez seleccionados los pacientes según los criterios de inclusión anteriormente descritos se realizará el reparto de éstos en los días señalados mensualmente para la consecución del estudio. Se citarán de forma previa a 15 pacientes semanales. Una vez citados, ese mismo día se le recogerán los datos generales recogidos en la ficha de seguimiento (Anexo 2), éstos son:

- fecha de inclusión en el estudio, localidad del paciente, Centro donde se realiza el estudio, Servicio del Centro donde se realizará el estudio, Responsable del seguimiento de este paciente a lo largo de todo este estudio.

Seguidamente, se procederá a la recogida de los datos específicos del paciente, siendo éstos:

- Nombre (iniciales), Edad, Sexo, Patología de base, Patología asociada, Medicación actual e Historia de ulceración / amputación y otros tratamientos dérmicos utilizados.

También se realizará toma de fotografías de la piel del pie del paciente en el inicio y en cada una de las revisiones mensuales (30, 60 y 90 días) que se realizarán y que se explicarán de forma detallada posteriormente, para valorar su evolución y obtener una prueba física y valorable del pie a estudio. Éstas fotografías se

conservarán junto con la ficha de seguimiento de cada paciente y se respetará, igualmente que en ésta, la confidencialidad de las mismas.

Posteriormente, se recogerán los datos semiológicos de la piel del paciente puntuados de 1 a 4 dependiendo de la gravedad, esto es, 1: ausente, 2: moderado, 3: intenso y 4: muy intenso valorando los siguientes datos:

- Molestias: prurito, escozor, dolor, otros. (datos subjetivos del paciente).
- Condiciones de la piel: coloración de la piel: (1: muy pálida, 2: pálida, 3: normal 4: sonrosada), sequedad, edema, maceración, eritema y descamación.

Tras la realización de la recogida de datos del paciente completa, se procederá a la ejecución de la primera medición de TcPo2 que corresponderá al registro inicio dentro de la tabla recogida medición de datos TcPo2 que se encuentra en la ficha de seguimiento de cada paciente (Anexo 2).

Para la consecución de la medición de TcPo2 se realizará el siguiente protocolo (en medición inicio y revisiones 30, 60 y 90 días):

- Se procederá al encendido del aparato, con ambos electrodos en su posición inicial para que el mismo sistema pueda calibrar adecuadamente los sensores.
- Se pedirá al paciente que se tumben en decúbito supino en la camilla con el tronco ligeramente elevado sobre la altura de las caderas. Previamente el paciente se habrá descalzado completamente de ambos pies.
- Una vez tumbado el paciente, se procederá a retirar el vello que se encuentre en la zona del dorso del pie a estudio para mejorar el contacto del electrodo con respecto a la piel a valorar.
- Seguidamente se colocará la membrana para la adaptación del electrodo a la piel del paciente (siempre se intentará escoger la zona dorsal del pie más cercana a la úlcera). Deberá asegurarse que el electrodo estará situado en una zona de contacto pleno con la piel, para evitar que éste se pueda despegar o mover impidiendo así que la medición pueda resultar falseada por una inadecuada captación de oxígeno.
- A continuación, se aplicará en la zona de contacto de la piel con el electrodo el líquido conductor.
- Una vez se haya calibrado el electrodo (se reconoce porque la pantalla de medición se activa), se procederá a colocar el electrodo en la zona de medición deseada.
- Se ajustará el tiempo de medida en 10 minutos y se pedirá al paciente que no se mueva y no hable, la medición tiene que realizarse de la forma más relajada posible. En esos 10 minutos es muy importante que nadie pueda molestar al paciente.
- Cuando finalizan los 10 minutos estipulados para la medida de la TcPo2, el aparato avisa con un pitido característico y esa medición que resulte en la

pantalla, es el dato que se debe recoger en la hoja recogida medición de datos TcPo2.

Tras realizar la primera recogida de datos tras la medición inicio de la TcPo2, se procederá a la explicación, al paciente y/o al profesional encargado de su seguimiento a lo largo del estudio, del protocolo para la utilización del producto objeto de estudio, Mepentol® Leche.

Este protocolo explicará que la aplicación de Mepentol Leche debe realizarse siempre sobre piel íntegra del pie del paciente. El paciente y/o profesional que emplee el producto debe recordar como protocolo de aplicación durante los 90 días que dura el estudio esta sencilla fórmula:

- Aplicar la cantidad necesaria de Mepentol® Leche sobre la zona deseada, en este caso sobre el pie.
- Extender suavemente para favorecer su absorción.
- Repetir la operación 2 veces al día<sup>(6)</sup>.

El período de aplicación de Mepentol® Leche según protocolo explicado, será de tres meses (90 días) a contar desde la realización de la medición inicio de TcPo2.

Tras la medición inicio de TcPo2, se realizarán tres mediciones más en diferentes períodos siguiendo en cada una de ellas el mismo protocolo explicado anteriormente:

- Al mes de tratamiento aplicación Mepentol® Leche (30 días).
- A los dos meses de tratamiento aplicación Mepentol® Leche (60 días).
- A los tres meses de tratamiento aplicación Mepentol® Leche (90 días).

En estas tres revisiones realizadas mensualmente además de anotar los resultados de las mediciones de TcPo2 (según protocolo) en la hoja recogida medición de datos TcPo2, también se recogerán los datos correspondientes a los parámetros semiológicos para valorar su evolución: molestias (prurito, escozor, dolor, otros) y condiciones de la piel (coloración de la piel, sequedad, edema, maceración, eritema y descamación). El contenido de las acciones a realizar en cada una de estas tres revisiones (30, 60 y 90 días) será exactamente igual que el efectuado en la medición inicio, excepto la toma de datos generales del paciente ya anotados en la hoja de registro que no se repetirán en ninguna de las tres revisiones.

A lo largo de la realización del estudio también se recogerán datos relativos a nuevas ulceraciones en el caso de que hayan aparecido en ese transcurso de tiempo, circunstancia que supondrá la exclusión del paciente del estudio.

Al finalizar el estudio, tras la revisión en la que se realice la medición de la TcPo2 a los tres meses (90 días) de instauración del tratamiento Mepentol® Leche, se pedirá

a los pacientes incluidos en este estudio que rellenen la tabla 6: Valoración del tratamiento, que se encuentra en la ficha de seguimiento de cada paciente (Anexo 2).

### **Análisis estadístico**

Para el estudio de los datos se realizará un análisis estadístico a través del software SPSS® v15.0. Las variables cualitativas se describirán mediante la distribución de frecuencias y las variables cuantitativas mediante su media, desviación estándar, máximo y mínimo. Para la comparación de medias de las variables cuantitativas se empleará el test de la “t-Student” para muestras relacionadas. La asociación de variables cualitativas se determinará mediante el test “Chi<sup>2</sup>” para la comparación de proporciones. Se asumen diferencias significativas en valores de  $\alpha$  del 5%, es decir, de  $p < 0.05$  para un intervalo de confianza del 95% y valores de  $\beta$  que establecen una potencia del estudio del 80%.

### **Cronograma y Plan de trabajo**

Se pretende reclutar el total de la muestra definida para el estudio en un período de tres meses analizando 15 pacientes a la semana, siguiendo la metodología descrita en el apartado anterior.

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

- Semanalmente reunión del equipo investigador.
- Mensualmente revisión de los formularios de recogida de datos y comprobación de concordancias en el registro del SPSS.
- Al recoger todos los datos tras el primer mes de tratamiento realizar el primer análisis estadístico para identificar y valorar el desarrollo del estudio y sesgo de los pacientes.
- A los 5 meses finalización del proyecto obteniéndose en ese tiempo los resultados estadísticos del estudio.
- Realización de la memoria final donde se incluirán resultados, discusión y conclusiones del proyecto.

### **Presupuesto**

El presupuesto económico necesario para la total realización del estudio es el siguiente:

- Aparato medición TcPo2.
- 240 membranas desechables para la toma de la TcPo2. (una unidad por paciente, cada vez que se realice la determinación de TcPo2, esto es, 4 unidades por paciente a lo largo del estudio).

- Material fungible de apoyo técnico (guantes, gasas, alcohol, algodón, maquinillas de rasurado , etc.)
- Cámara Digital.
- Muestras de producto Mepentol Leche® necesarias para cubrir las demandas terapéuticas del estudio.
- Honorarios de los investigadores.

## **ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **PROTOCOLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Le pedimos que participe voluntariamente en un proyecto de investigación. Este estudio pretende determinar si Mepentol® Leche mejora el estado de su piel y/o facilitar la cicatrización de su lesión.

Este protocolo de consentimiento informado contiene información importante que deberá asimilar antes de decidir si está dispuesto o no a participar en el estudio. Asegúrese de leerlo atentamente, comente la información con su enfermera o médico y compruebe que le han contestado a todas sus preguntas antes de tomar la decisión de participar.

#### **Sobre Mepentol® Leche**

El producto Mepentol® Leche es un emulsión de aplicación tópica compuesto por ácidos grasos hiperoxigenados, mimosa tenuiflora, aloe barbadensis y excipientes, que como efectos principales presenta aumento de la microcirculación sanguínea, favorece la renovación celular epidérmica y mejora notablemente el estado de hidratación de la piel.

#### **Información para los participantes en el estudio**

Si decide participar en este estudio le administraremos Mepentol® Leche según el protocolo habitual de aplicación terapéutica determinada por los investigadores.

Previamente a la aplicación del tratamiento registraremos la oxigenación de los tejidos de sus pies, en las zonas en las que se aplicará la loción de tratamiento. Posteriormente le repetiremos esta previa al mes, los dos meses y al finalizar el estudio al tercer mes desde el inicio del tratamiento. Éste es un método indirecto no invasivo que mide el oxígeno que llega a sus tejidos a través de la sangre. No le provocará ningún dolor o molestia y tan solo necesitaremos aplicarle un anillo adhesivo en la piel, semejante al que se utiliza en un electrocardiograma. En ningún momento la piel sufrirá punciones (pinchazos) o laceraciones (heridas) que pueden suponer un riesgo para sus pies o provocar empeoramiento de sus heridas si las tuviera.

El producto a estudio es un producto autorizado y comercializado actualmente en Farmacias, Clínicas y Hospitales. No se trata de un estudio para probar el producto (ensayo clínico) ni para comprobar efectos adversos o contraindicaciones. Tan sólo queremos medir los beneficios que esta terapia puede aportar a pacientes que sufren de lesiones o problemas similares a los suyos.

### **Duración del estudio**

Oficialmente, será incorporado al estudio el primer día que acuda al hospital para recibir tratamiento. A partir de ese momento el estudio durará 12 semanas.

### **Posibles efectos beneficiosos derivados de la participación en el ensayo**

No puede garantizarse ninguno.

### **Riesgo para el paciente**

Necesitamos saber, si existe alguno de los componentes anteriormente citados, a los que usted piensa que pueda ser alérgico. No existe riesgo alguno de efecto adverso tales como infección, gangrena, dolor, fiebre, empeoramiento de la lesión o amputación relacionados con el producto a estudio.

### **Tratamientos alternativos**

Si accede a participar en este estudio, se le aplicará Mepentol® Leche además del tratamiento normal.

### **Procedimientos y registro de datos**

Registraremos información sobre su estado y la evolución de su herida y la TcPo2 en las distintas mediciones que realicemos. Todos los datos se trasladarán a un registro en papel y otro informático del que los investigadores principales se comprometen a salvaguardar para garantizar la confidencialidad de sus datos clínicos y personales de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Protección de Datos).

### **Daños imputables al estudio**

Si sufre algún efecto adverso relacionado directamente con su participación en este estudio, deberá comunicarlo inmediatamente al hospital.

### **Confidencialidad**

Le identificaremos exclusivamente mediante sus iniciales y un número único. No escribiremos su nombre en ningún protocolo del estudio y no se le identificará cuando publiquemos los resultados. Sin embargo, su historia clínica sí podría ser revisada por personal de Bama-Geve S.L., la compañía que patrocina este estudio, para comprobar que la información que se obtiene y anota es exacta. También cabe la posibilidad de que su historia clínica sea revisada por las autoridades internacionales competentes en materia de regulación. El objetivo de estas revisiones también será comprobar la exactitud de la información que se obtiene y anota.

## Sus derechos

Su participación en este ensayo es voluntaria. Si no desea participar en el ensayo, le trataremos según el protocolo habitual y su negativa no influirá en modo alguno en su tratamiento. Si decide participar y después no desea continuar, podrá retirarse del estudio. No le exigiremos un motivo, aunque nos ayudaría saber por qué.

Si tiene alguna pregunta ahora, o si le surge alguna en el futuro, por favor diríjase a nosotros. Si, antes de que usted se incorpore al ensayo, obtenemos con los pacientes ya en tratamiento algún tipo de información que pudiese modificar su deseo de seguir participando en el ensayo, dicha información será transmitida a su médico para que pueda comentarla con usted.

### **Protocolo 1 de consentimiento / autorización escrita (a incluir en el CRF)**

Estudio para evaluar el efecto de Mepentol® Leche en la microcirculación de pacientes con Pie Diabético.

- Se me ha explicado en qué consiste el estudio y accedo voluntariamente a participar en él.
- Consiento que la empresa patrocinadora tenga acceso a mi historia clínica con objeto de verificar la información anotada. Mi identidad seguirá siendo confidencial.
- Comprendo que, si lo deseo, puedo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esta decisión afecte en modo alguno a mi tratamiento. He leído y comprendido la información relativa al estudio.

Firma del paciente  
Nombre del paciente

fecha: / /

Firma del investigador  
Nombre del investigador

fecha: / /

(Este impreso debe quedar firmado y en poder del investigador antes de que el paciente se incorpore al ensayo. El paciente debe recibir copia).

### **Protocolo 2 de consentimiento/autorización escrita (a incluir en el diario del paciente)**

Estudio para evaluar el efecto de Mepentol® Leche en la microcirculación de pacientes con Pie Diabético.

- Se me ha explicado en qué consiste el estudio y accedo voluntariamente a participar en él

- Consiento que la empresa patrocinadora tenga acceso a mi historia clínica con objeto de verificar la información anotada. Mi identidad seguirá siendo confidencial
- Comprendo que, si lo deseo, puedo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esta decisión afecte en modo alguno a mi tratamiento. He leído y comprendido la información relativa al estudio.

Firma del paciente

fecha: / /

Nombre del paciente

Firma del investigador

fecha: / /

Nombre del investigador

(Este impreso debe quedar firmado y en poder del investigador antes de que el paciente se incorpore al ensayo. El paciente debe recibir copia).



<b>4. Valoración de los siguientes parámetros al inicio y a diferentes tiempos desde la aplicación de MEPENTOL® LECHE:</b> (1 – ausente, 2 – moderado, 3 – intenso, 4 – muy intenso)					
		Inicio	1 mes	2 meses	3 meses
<b>Molestias</b>	Prurito				
	Escozor				
	Dolor				
	Otros				
<b>Condiciones de la piel</b>	Coloración de la piel 1 – muy pálida 2 – pálida 3 – normal 4 – sonrosada				
	Sequedad				
		Inicio	1 mes	2 meses	3 meses
<b>Condiciones de la piel</b>	Edema				
	Maceración				
	Eritema				
	Descamación				
<b>5. Aparición de nuevas úlceras:</b> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> (cumplimentar) <b>6. Valoración del tratamiento:</b> (marcar con una cruz la casilla correspondiente) Nº de aplicaciones / día:					
		Malo	Regular	Bueno	Muy bueno
Comodidad					
Tolerabilidad					
Absorción					
Facilidad de aplicación					
Compatibilidad con otras medidas utilizadas (medias, vendas...)					
En general					
Observaciones:					

**7. Finalización del estudio:**

Fecha:

Motivo:  Finalización estudio  Exclusión  Abandono

Motivo de exclusión

- Aparición de nueva lesión.
- Efectos Adversos
- Otros

Fecha y Firma del investigador:

Fdo:

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kalani M, Brismar K, Fargrell B, Östergren J, Jörneskog G. "Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers". *Diabetes Care* 22: 147-151, 1999.
2. Rivera San Martín G, Lázaro Martínez JL, March García JR. Capítulo 03: Exploración vascular en el Pie Diabético. En: Aragón Sánchez J, Lázaro Martínez JL. Atlas de manejo práctico del pie diabético. 2004: 29-39.
3. Gaylarde PM, Fonseca VA, Llewellyn G, Sarkany I, Thomas PK, Dandona P. Transcutaneous oxygen tension in legs and feet of diabetic patients. *Diabetes*. 1988 Jun;37(6): 714-6.
4. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Smith DG, Davignon DR, Pecoraro RE. Predictors of transcutaneous oxygen tension in the lower limbs of diabetic subjects. *Diabet Med*. 1996 Jun;13(6): 549-54.
5. Lázaro Martínez, JL.; Ramos Blanco, L; García Morales, E. Utilidad de la medición de la presión transcutánea de oxígeno (TCP02) en el salvamento de miembros isquémicos en el pie diabético: caso clínico. *Podología clínica* 2006; 7(1): 19-24.
6. Mepentol. Dossier científico. Barcelona: Laboratorios Bama-Geve SA; 2002.

Recibido: 6 mayo 2009.

Aceptado: 8 mayo 2009.