

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA



**USO DE INJERTOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DE PIE
DIABÉTICO. Revisión bibliográfica.**

AUTOR: BONET TORRES, LUCÍA

TUTOR: ZÚNICA GARCÍA, SARA

**Departamento de Ciencias del Comportamiento y de la Salud. Área de
Enfermería. Curso académico 2023- 2024**

Convocatoria de junio

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS DEL ESTUDIOS	10
Pregunta de investigación	10
Objetivo principal	10
Objetivos secundarios	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio	11
Protocolo de búsqueda	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Estrategia de búsqueda	12
Herramienta de valoración de la calidad metodológica	12
RESULTADOS	13
Diagrama de flujo	13
Valoración de la metodología	14
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	48

ABREVIATURAS

BSA, por sus siglas en inglés	Aloinjerto de piel de espesor parcial bioactivo criopreservado
COIR	Código de Investigación Responsable
DAMA, por sus siglas en inglés	Membrana Amniótica Deshidratada
dHACA, por sus siglas en inglés	Injerto de amnión y corion deshidratados
dHACM, por sus siglas en inglés	Aloinjerto de membrana corion/amnios humano deshidratado
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DT	Desviación típica
EEAA	Efectos adversos
EAG	Evento adverso grave
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
F	Femenino
FID	Federación Internacional de Diabetes
FSG, por sus siglas en inglés	Injerto de piel de pescado de espesor Completo
GC	Grupo control
GI	Grupo intervención
Hb1Ac	Hemoglobina glicosilada
HR-ADM, por sus siglas en inglés	Matriz de Dermis Acelular Reticular Humana de Estructura Abierta
HVWM, por sus siglas en inglés	Matriz Viable Humana
IMC	Índice de masa corporal
M	Masculino
OMS	Organización Mundial de la Salud
PD	Pie Diabético

PMVT, por sus siglas en inglés	Aloinjerto de tejido microvascular procesado
ReCell	Células cutáneas autólogas no cuidadas
SF	Suero fisiológico
SPD	Síndrome de pie diabético
STGU, por sus siglas en inglés	Injerto de piel ultrafino
TCC, por sus siglas en inglés	Yeso de contacto total
UPD	Úlceras de pie diabético



RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus puede causar complicaciones graves como el pie diabético, que a menudo lleva a úlceras difíciles de tratar y, en muchos casos, a amputaciones. Los injertos de piel y los reemplazos de tejidos han surgido como tratamientos prometedores para estas úlceras de pie diabético. El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la eficacia del uso de injertos en el tratamiento de las úlceras de pie diabético y su impacto en la reducción de complicaciones asociadas.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Medline (PubMed), Scopus y Cochrane Library. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos y estudios piloto realizados en humanos y publicados en los últimos 10 años. Estos estudios debían comparar el uso de injertos con el tratamiento estándar en úlceras de pie diabético. La calidad metodológica de los estudios seleccionados se evaluó utilizando la escala PEDro.

Resultados: Se incluyeron un total de 14 estudios en la revisión, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados. Se analizaron las características de los pacientes, de las úlceras, las tasas de cicatrización, el tiempo promedio hasta el cierre de las úlceras de pie diabético, los efectos adversos y los costos asociados al uso de injertos en su tratamiento.

Conclusión: El uso de injertos es eficaz en el tratamiento de úlceras de pie diabético, aumentando la tasa de cicatrización y reduciendo el tiempo de curación. Su coste inicial puede ser mayor que el de los tratamientos estándar. Sin embargo, puede reducir los costos totales a largo plazo debido a la reducción de hospitalizaciones, tratamientos adicionales y complicaciones. Los efectos adversos son mínimos, con solo un estudio reportando un caso en el grupo de intervención.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus can lead to severe complications such as diabetic foot, often resulting in hard-to-treat ulcers and, in many cases, amputations. Skin grafts and tissue replacements have emerged as promising treatments for these diabetic foot ulcers. The primary objective of this research was to evaluate the efficacy of using grafts in the treatment of diabetic foot ulcers and their impact on reducing associated complications.

Methods: A literature review was conducted using the Medline (PubMed), Scopus, and Cochrane Library databases. Randomized controlled trials, clinical trials, and pilot studies conducted in humans and published in the last 10 years were included. These studies had to compare the use of grafts with standard treatment in diabetic foot ulcers. The methodological quality of the selected studies was assessed using the PEDro scale.

Results: A total of 14 studies were included in the review, all of which were randomized clinical trials. The analysis focused on the general characteristics of the interventions, patient characteristics, features of the ulcers, healing rates, the average time to diabetic foot ulcers closure, adverse events, and the costs associated with the use of grafts in diabetic foot ulcers treatment.

Conclusion: The use of grafts is effective in the treatment of diabetic foot ulcers, increasing the healing rate and reducing the healing time. Its initial cost may be higher than standard treatments. However, it can reduce overall long-term costs due to decreased hospitalizations, additional treatments, and complications. Adverse events are minimal, with only one study reporting a case in the intervention group.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) se describe como un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por niveles elevados de glucosa en sangre debido a anomalías en la producción o acción de la insulina. Esta condición puede estar vinculada a complicaciones agudas, las cuales, si no se tratan, pueden resultar en complicaciones graves. La hiperglucemia crónica asociada con la DM puede provocar lesiones que causan disfunción y eventual fallo de varios órganos, incluyendo los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa alrededor del 90-95% de los casos de diabetes a nivel mundial (1).

En 2021, la Federación Internacional de Diabetes (FID) informó que la prevalencia mundial de la DM en personas de 20 a 79 años era del 10,5%. Se proyecta que esta cifra aumentará al 12,2% en 2045, lo que implicaría un aumento de 536.6 millones a 738.2 millones de personas afectadas. Es relevante señalar que, en Europa, aproximadamente 1 de cada 11 adultos vive con DM, con una prevalencia del 9,2%. En este continente, España ocupa la segunda posición en cuanto a la mayor prevalencia de esta patología (1).

Las complicaciones asociadas al Pie Diabético (PD) emergen como la causa más frecuente de problemas y hospitalizaciones en la población diabética, dentro del conjunto de complicaciones derivadas de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el síndrome del pie diabético (SPD) como la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociado a la neuropatía diabética y diferentes grados de enfermedad vascular periférica resultado de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida (2).

La prevalencia global del PD es del 6,3%, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (4,5% y 3,5%, respectivamente) y en pacientes con DM2 (6,4%) en comparación con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) (5,5%) (3).

Entre el 20% y el 40% de los recursos destinados al tratamiento de la DM se enfocan en abordar problemas relacionados con los pies (4). El tratamiento de las UPD, herida de espesor total que penetran a través de la dermis y se encuentran ubicadas debajo del tobillo en un paciente con DM (5), representan una carga socioeconómica cada vez más pronunciada. Las personas con DM presentan una probabilidad del 15-25% de desarrollar UPD a lo largo de la vida con una tasa de recurrencia del 50 al 70% en los siguientes 5 años (6).

Además, cerca del 20% de las personas diagnosticadas con SPD presenta lesiones sin cicatrizar después de un año con una tasa de recurrencia situada en alrededor del 40%. El desarrollo de una UPD es una afección médica significativa que, de no tratarse de manera inmediata, podría resultar en la necesidad de realizar una amputación. En efecto, el 85% de todas las amputaciones en pacientes diabéticos se deben a la infección severa de una UPD (7).

Respecto a la mortalidad asociada a las complicaciones a nivel del pie de la DM, las UPD se asocian con una tasa de mortalidad del 5% durante el primer año, incrementándose notablemente hasta alcanzar el 42% a los 5 años después de la primera aparición. Por otro lado, la mortalidad asociada a las amputaciones del miembro inferior en estos pacientes supera la del cáncer (8).

Por tanto, las UPD suponen una gran carga económica para la sociedad, tanto para el sistema sanitario como debido a la pérdida de productividad, ya que las complicaciones del PD son una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo (9,10). Además, aproximadamente la mitad de los pacientes con UPD muestran síntomas depresivos (11).

El tratamiento de las UPD se basa en los siguientes pilares: descarga de la presión, desbridamiento (eliminación del tejido), control de la infección, uso de apósitos que promuevan un ambiente húmedo, regulación de la glucosa en sangre y, en el caso de isquemia, revascularización (12). Es fundamental destacar que el abordaje multidisciplinario en el tratamiento del PD está adquiriendo una importancia central (13). Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos no es totalmente

satisfactoria, ya que la tasa de curación de las UPD varía entre el 24% y el 30% en un intervalo de 12 a 20 semanas (14), tratándose de lesiones caracterizadas por una curación lenta y un alto riesgo de amputación.

En la actualidad, se han desarrollado diversos tratamientos adyuvantes para ayudar al cierre completo de la UPD, entre los que se encuentran el uso de injertos de piel y el reemplazo de tejidos para reconstruir el defecto cutáneo.

Existen diversos tipos de injertos de piel y reemplazos de tejidos, clasificados como (12):

- Autoinjertos: consiste en la obtención de piel del propio paciente y su colocación directa en el lecho de la úlcera objetivo.
- Aloinjertos y xenoinjertos: implican la utilización de piel extraída de otros seres humanos o animales con una estructura cutánea similar, que se coloca directamente en la ubicación de la úlcera objetivo.
- Piel artificial o producida por bioingeniería: hace referencia a productos de reemplazo cutáneo generados en laboratorio a partir de cultivos de componentes y células de la piel, como fibroblastos o queratinocitos, que posteriormente se colocan en el lecho de la úlcera objetivo.

Estos sustitutos cutáneos se aplican en una base de la UPD preparada para asegurar la conexión adecuada, asumiendo las funciones de la capa de piel faltante, previa limpieza y desbridamiento de las UPD con el fin de eliminar el tejido hiperqueratinizado o necrótico. La técnica de aplicación y la frecuencia dependen del producto específico. Además, algunos sustitutos son temporales, mientras que otros actúan como reemplazos permanentes (12).

OBJETIVOS DEL ESTUDIOS

Pregunta de investigación

¿El uso de injertos mejora la cicatrización de las UPD comparado con el tratamiento estándar?

Objetivo principal

- Valorar la eficacia del uso de injertos en el tratamiento de las UPD.

Objetivos secundarios

- Analizar los efectos que se obtienen con el uso de injertos en el tratamiento de las UPD.
- Determinar los posibles eventos adversos del uso de injertos en el tratamiento de las UPD.
- Valorar los costos asociados al empleo de injertos en el tratamiento de UPD.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica aprobada bajo el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GPO.SZG.LBT.240127.

Protocolo de búsqueda

- **P (Pacientes):** Pacientes con UPD.
- **I (Intervención):** Uso de injertos para el tratamiento de las UPD.
- **C (Comparación):** Tratamiento estándar de las UPD.
- **O (Resultado):** Cicatrización de las úlceras.

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), ensayos clínicos y estudios piloto.
- Estudios llevados a cabo en seres humanos.
- Pacientes que presentan al menos una UPD.
- Publicados en los últimos 10 años.
- Estudios que comparan con el tratamiento estándar de la UPD.
- Estudios con medida de resultado.

Criterios de exclusión

- Estudios que analicen el efecto de los injertos combinado con otro tratamiento que puedan enmascarar los resultados.
- Estudios que comparen con otros tratamientos distintos al tratamiento estándar de las UPD.
- Estudios que traten otras patologías, otra población o que analicen otras terapias que no son objeto de estudio en esta revisión bibliográfica.

- Revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Estrategia de búsqueda

Se consultaron las siguientes bases de datos informatizadas para identificar estudios desde diciembre de 2023 hasta agosto de 2024: Medline (Pubmed), Scopus y Cochrane Library. Se emplearon las siguientes palabras clave: "diabetic foot", "diabetic foot ulcer", "tissue transplantation", "skin transplantation"; "skin graft", "graft", "tissue graft", "bioengineered skin", "allograft", "heterografts" y "wound healing". En Cochrane Library se utilizaron únicamente los términos MESH: "diabetic foot", "allografts", "heterografts", "skin transplantation", "tissue transplantation" y "wound healing".

Herramienta de valoración de la calidad metodológica

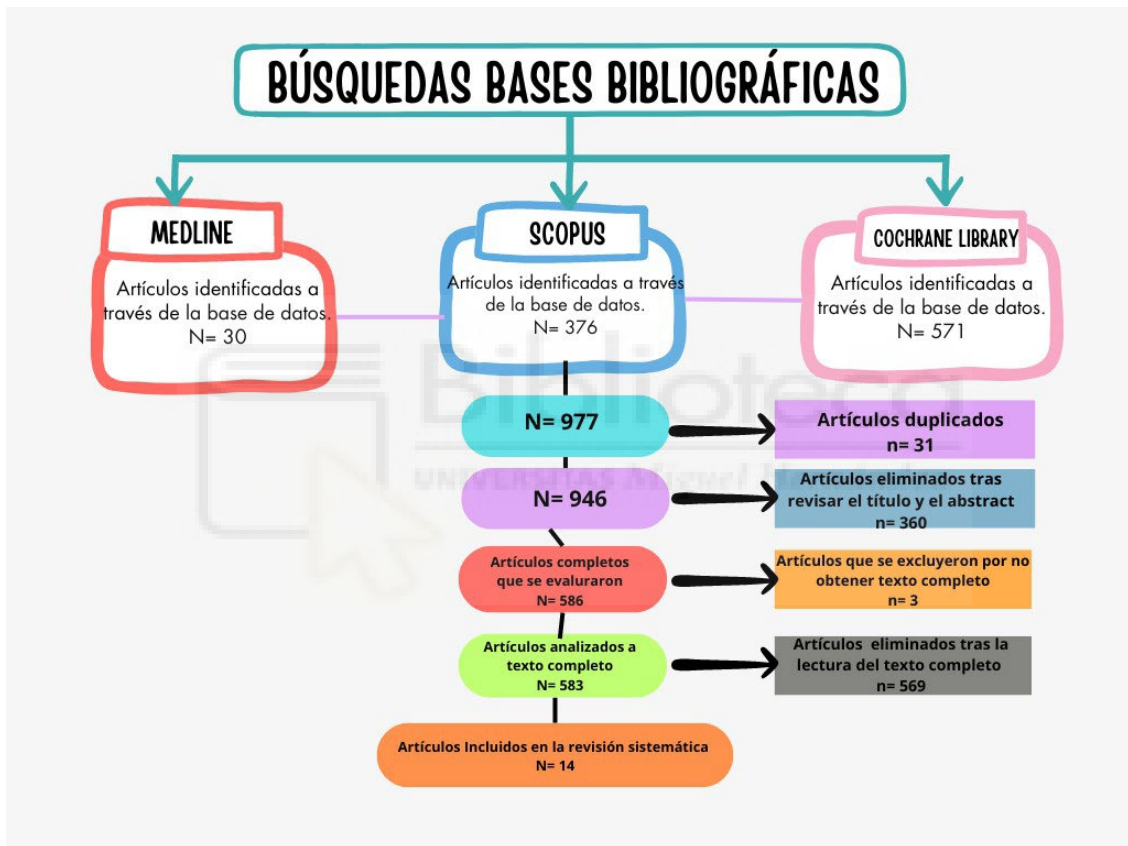
Se empleó la escala PEDro para evaluar la calidad metodológica de los ECA incluidos en el estudio. Esta escala consta de un total de 11 ítems. El ítem 1 evalúa la validez externa del estudio, mientras que los ítems 2-9 evalúan la validez interna. Los ítems 10 y 11 determinan si la información estadística proporcionada por los autores permite una interpretación adecuada de los resultados. Cada ítem respondido afirmativamente suma un punto, mientras que los ítems respondidos negativamente o aquellos para los que no se proporciona información no reciben puntos. Los estudios que alcanzaron una puntuación de 9-10 en la escala PEDro fueron considerados de excelente calidad metodológica. Aquellos con una puntuación entre 6-8 se clasificaron como de buena calidad metodológica, mientras que los que obtuvieron entre 4-5 fueron considerados de calidad metodológica regular. Los estudios con una puntuación inferior a 4 se clasificaron como de baja calidad metodológica.

RESULTADOS

Diagrama de flujo

Se seleccionaron un total de 14 estudios para esta revisión. En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo que ilustra el proceso de cribado utilizado para la selección de estos artículos.

Figura 1. Diagrama de flujo. Proceso de selección de los estudios.



Valoración de la metodología

Se obtuvieron puntuaciones entre 6 y 8 puntos sobre un total de 10. Los puntos se otorgaron únicamente cuando el criterio se cumplía claramente. Solo dos de los estudios, Lavery et al. (15) y Didomenico et al. (16) mostraron cegamiento por parte de los evaluadores, y solo el estudio de Lavery et al. (15) presentó cegamiento triple. Los resultados obtenidos en la escala de PEDro se detallan en la tabla 1.

Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica son ECAs. Estos estudios comparan la efectividad del tratamiento estándar (grupo control, GC) frente a la intervención con injerto (grupo intervención, GI) en el tratamiento de UPD. Los artículos seleccionados son recientes, abarcando un periodo de publicación entre 2014 y 2023, siendo el más reciente el de Lantis et al. (17), publicado en 2023.

Características de la muestra

La Tabla 2 presenta detalladamente el tamaño de la muestra, la edad promedio, el sexo de los participantes, el IMC medio, la raza y la media Hb1Ac (%). En los artículos seleccionados, los participantes se dividieron en dos grupos: el GI, donde recibieron un tipo de injerto, y el GC, que recibieron el tratamiento estándar.

La edad promedio entre 55,1 y 73 años según los diferentes estudios, lo que indica que todos ellos abordan una población de adultos mayores. En la mayoría de los estudios, la muestra incluye tanto a hombres como a mujeres. Sin embargo, en las publicaciones de Carter et al. (18) y Lullove et al. (19) (20), no se especifica el sexo de los participantes.

Las características de las UPD se detallan en la Tabla 3.

Las características de la intervención recibida en cada uno de los grupos, GI y GC, se manifiesta en la Tabla 4.

Resultados e instrumentos de valoración de los estudios individuales

En esta revisión, nos centramos en las tasas de cicatrización y el tiempo medio hasta el cierre de las UPD, los cuales se detallan en la Tabla 5. Los efectos adversos (EEAA) en la Tabla 6 y los costos asociados al uso de injertos en el tratamiento de las UPD se encuentran en la Tabla 7.



Tabla 1. Valoración de la Escala de PEDro de los estudios incluidos en la revisión.

Escala de PEDro												
Autores	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Puntuación
Lavery et al. (15)	X	X	X		X	X			X	X	X	7
Snyder et al. (21)	X	X	X		X	X			X	X	X	7
Zelen et al. (22)	X	X	X	X	X	X			X	X	X	8
Zelen et al. (23)	X	X	X	X	X			X	X	X	X	8
Didomenico et al. (16)	X	X	X	X		X	X	X		X	X	8
Tettelbach et al. (24)	X	X	X	X				X	X	X	X	7
Carter et al. (18)	X	X	X	X				X	X	X	X	7
Manning et al. (25)	X	X		X					X	X	X	5
Lullove et al. (19)	X	X	X					X	X	X	X	6
Gould et al. (26)	X	X	X	X				X	X	X	X	7
Armstrong et al. (27)	X	X	X	X	X				X	X	X	7
Shetty et al. (28)	X	X	X	X				X	X	X	X	7
Lullove et al. (20)	X	X	X	X	X			X	X	X	X	8
Lantis et al. (17)	X	X	X	X	X			X	X	X	X	8

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en los estudios de la revisión.

Autor	Año	Tamaño	Edad (años)	Sexo	IMC (kg/m ²)	Raza	Hb1Ac (%)
		n	Media ± dt	n (%)	Media ± dt	n (%)	Media ± dt
Lavery et al. (15)	2014	97 GI: 50 GC: 47	GI: 55,5 ± 11,5 GC: 55,1 ± 12	GI: M: 33 (66) F: 17 (34) GC: M: 35 (74,5) F: 12 (25,5)	GI: 33,5 ± 7,7 GC: 32,2 ± 7,9	GI: Caucásico: 35 (70) Negro: 13 (26) Indio: 1 (2) Otro: 1 (2) GC: Caucásico: 32 (68,1) Negro: 12 (25,5) Indio: 1 (2,1) Otro: 2 (4,3)	GI: 8 ± 1,6 GC: 7,8 ± 1,5
Snyder et al. (21)	2016	29 GI:14 GC:15	GI: 57,9 ± 12,49 GC: 58,6 ± 6,97	GI: M: 12 (80) F: 2 (20) GC: M: 13 (92,9) F: 2 (7,1)	GI: 34,9 ± 5,9 GC: 35,1 ± 8,1	GI: Caucásico: 11 (78,6) Negro: 2 (14,3) Indio: 0 (0) Otro: 1 (7,1) GC: Caucásico: 8 (53,3) Negro: 3 (20) Indio: 1 (6,7) Otro: 3 (20)	-

Zelen et al. (22)	2017	40 GI: 20 GC: 20	GI: 61,5 ± 10,85 GC: 57,1 ± 10,65	GI: M:16 (80) F:4 (20) GC: M: 12 (60) F:8 (40)	GI: 33,9±8,72 GC: 32,3±6,9	GI: Caucásico: 20 (100) Afroamericano: 0 (0) GC: Caucásico: 19 (95) Afroamericano: 1 (5)	GI: 7,9 ± 1,56 GC: 7,8 ± 1,77
Zelen et al. (23)	2018	80 GI: 40 GC: 40	GI: 59 ± 12 GC: 62 ± 13	GI: M: 28 (70) F:12 (30) GC: M: 24 (60) F: 16 (40)	GI: 35 ± 7,9 GC: 34 ± 8,8	GI: Blanco: 36 (90) Afroamericano: 4 (10) GC: Blanco: 38 (95) Afroamericano: 2 (5)	GI: 7,8 ± 1,5 GC: 7,6 ± 1,4
DiDomenico et al. (16)	2018	80 GI: 40 GC: 40	GI: 60,1 ± 11,77 GC: 61,0 ± 10,66	GI: M: 23 (58) F: 17 (42) GC: M: 31 (78) F: 9 (22)	GI: 34,0 ± 9,30 GC: 34,5 ± 9,42	GI: Caucásico:38 (95) Afroamericano: 2 (5) Hispano:0 (0) GC: Caucásico:37 (93) Afroamericano:2 (5) Hispano:1 (2)	GI: 7,6 ± 1,47 GC: 7,9 ± 1,48
Tettelbach et al. (24)	2018	155 GI: 101 GC:54	GI: 58,3 ± 10,9 GC: 56,3 ± 10,2	GI: M: 82 (81,2) GC: M: 44 (81,5)	GI: 58,3 ± 10,9 GC: 56,3 ± 10,2	GI: Caucásico:81 (80,2) Afroamericano: 12 (11,9) GC: Caucásico:44 (81,5) Afroamericano:8 (14,8)	-
Carter et al. (18)	2020	GI: 40 GC: 40	-	-	-	-	GI: 8,1± 1,5 GC: 7,9 ± 1,3
Manning et al. (25)	2021	49	GI: 61,5 ± 14,3	GI:	GI: 30,9 ± 6,2	-	GI: 7,6 (6,6-9,2)

		GI: 24 GC:25	GC: 58,1 ± 12,5	M: 19 (79,2) F: 5 (20,8) GC: M: 21 (84) F: 4 (16)	GC: 32,7 ± 7,6		GC: 8,4 (7,5-9,4)
Lullove et al. (19)	2021	49 GI: 24 GC:25	GI: 56,67 ± 11,18 GC: 60,68 ± 11,87	-	GI: 33,08 ± 8,6 GC: 34,57 ± 6,17	-	GI: 13,16 ± 20,41 GC: 7,83 ± 2,0
Gould et al. (26)	2021	100 GI: 50 GC:50	GI: 59,4 ± 13,22 GC: 61,2 ± 9,79	GI: M: 32 (64) F: 18 (36) GC: M: 34 (68) F: 16 (32)	GI: 34,3 ± 8,79 GC: 32,5 ± 6,65	GI: Caucásico: 44 (88) Afroamericano: 6 (12) GC: Caucásico: 46 (92) Afroamericano: 6 (8)	GI: 8,1 ± 1,65* GC: 7,4 ± 1,50*
Armstrong et al. (27)	2022	100 GI: 50 GC:50	GI: 61,2 ± 12,55 GC: 60,0 ± 10,99	GI: M: 26 (52) F: 24 (48) GC: M: 27 (54) F: 23 (46)	GI: 31,1 ± 5,69* GC: 34,5 ± 6,91*	GI: Blanco no hispano: 35 (70) Negro/Africano: 10 (20) Americano: 3 (6) Hispano:2 (4) GC: Blanco no hispano: 38 (76) Negro/Africano: 5 (10) Americano: 6 (12) Hispano: 1 (2)	GI: 7,1 ± 1,65* GC: 7,9 ± 1,86*
Shetty et al. (28)	2022	52 GI: 26 GC:26	GI: 56,92 GC: 57,79	GI: M: 11 F: 15 GC: M: 14 F: 12	-	-	-
Lullove et al. (20)	2022	94 GI: 49 GC:45	GI: 61 GC: 61	-	GI: 33 GC: 33	-	GI: 8,3 GC: 8,3

Lantis et al. (17)	2023	102 GI: 51 GC:51	GI: 57,8 ± 10,8 GC: 62,8 ± 13,7	GI: M: 36 (70,59) F: 15 (29,41) GC: M: 34 (66,67) F: 17 (33,33)	GI: 33,4 ± 8,5 GC: 33,4 ± 8,0	GI: Blanco: 4 Hispano: 3 Blanco no hispano:39 Otro: 5 GC: Blanco: 3 Hispano: 0 Blanco no hispano: 43 Otro: 5	GI: 10,3 ± 13,0 GC: 7,8 ± 1,9
--------------------	------	------------------------	------------------------------------	--	----------------------------------	---	----------------------------------

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; Hb1Ac, hemoglobina glicosilada; M, masculino; F, femenino; GI, grupo intervención; GC, grupo control; dt, desviación típica.

*Significación estadística p<0,05.

Tabla 3. Características de las UPD de los estudios incluidos en la revisión.

Autor	Año	Área (cm ²)	Profundidad (mm)	Localización en el pie	Tipo de UPD
		Media ± dt	n (%)	n (%)	
Lavery et al. (15)	2014	GI: 3,41 ± 3,23 GC: 3,93 ± 3,22	-	85 plantares y 12 dorsales GI: 8 dorsales GC: 4 dorsales	Úlcera neuropática crónica
Snyder et al. (21)	2016	GI: 4,7 ± 5,43 GC: 6,9 ± 6,75	-	GI:14 Antepié: 9 (60) Mediopié: 3 (20) Retropié: 2 (13,3) Metatarsianos: 0 (0) Falanges: 1 (6,7) GC: 15 Antepié: 6 (42,9) Mediopié: 4 (28,6) Retropié: 3 (21,4) Metatarsianos: 1 (7,1) Falanges: 0 (0)	Wagner grado 1 o 2 superficial
Zelen et al. (22)	2017	GI: 3,2 ± 4 GC: 2,7 ± 2,4	-	GI: Dedos del pie: 11 (28) Antepié: 18 (45) Mediopié: 8 (20) Talón, tobillo o retropié: 3 (7) GC: Dedos del pie: 13 (33) Antepié: 13 (32) Mediopié: 6 (15) Talón, tobillo o retropié: 8 (20)	Úlcera neuropática grado 0A, IA o IIA de Texas

Zelen et al. (23)	2018	GI: $1,7 \pm 0,61$ GC: $2,6 \pm 2,7$	-	GI Dedos del pie: 5 (25) Antepié: 13 (65) Mediopié: 1 (5) Talón, tobillo o retropié: 1 (5) GC: Dedos del pie: 6 (30) Antepié: 6 (30) Mediopié: 4 (20) Talón, tobillo o retropié: 4 (20)	Úlcera neuropática grado 0A, IA o IIA de Texas
DiDomenico et al. (16)	2018	GI: $2,1 \pm 1,46$ GC: $3,1 \pm 3,58$	-	GI Dedos del pie: 10 (25) Antepié: 16 (40) Mediopié: 12 (30) Talón, tobillo o retropié: 2 (5) GC: Dedos del pie: 9 (23) Antepié: 14 (35) Mediopié: 12 (30) Talón, tobillo o retropié: 5 (12)	Úlcera neuropática grado 0A, IA o IIA de Texas
Tettelbach et al. (24)	2018	GI: $2,6 \pm 2,2$ GC: $2,8 \pm 2,6$	-	Dedos del pie: 12 (11,9) Antepié: 58 (57,4) Mediopié: 20 (19,8) Retropié: 9 (8,9) GC: Dedos del pie: 12 (22,6) Antepié: 27 (50,9) Mediopié: 9 (17,0) Retropié: 3 (5,7)	Úlcera neuropática
Carter et al. (18)	2020	GI: 0,6 GC: 0,7	-	-	Wagner grado 1 (úlceras del tejido superficial o subcutáneo)

Manning et al. (25)	2021	GI: 11 (8,4-15,3) GC: 15,3 (9-23,8)	-	GI: Antepié: 79,2 Mediopié: 4,2 Retropié: 16,7 GC: Antepié: 72 Mediopié: 16 Retropié: 12	-
Lullove et al. (19)	2021	GI: 3,5 GC: 3,5	-	-	UPD Grado 1A, 1B o 1C de Texas, una duración de 4 semanas a 1 año y un tamaño de 1 a 25 cm ²
Gould et al. (26)	2021	-	GI: <1mm: 14 (28)* 1mm: 27 (54)* 2mm: 5 (10)* >2mm: 4 (8)* GC: <1mm: 10 (20)* 1mm: 19 (38)* 2mm: 12 (24)* >2mm: 9 (18)*	GI Dedos del pie: 13 (26)* Antepié: 17 (34)* Mediopié: 10 (20)* Retropié: 1 (2)* Tobillo: 1 (2)* GC: Dedos del pie: 7 (14)* Antepié: 14 (28)* Mediopié: 13 (26)* Retropié: 2 (4)* Tacón: 8 (16)* Tobillo: 6 (12)*	Úlceras neuropáticas crónicas de grado 1 y 2 de Wagner
Armstrong et al. (27)	2022	GI: 4,2 ± 7,8 GC: 3,9 ± 5,2	GI: 1mm: 26 (52) 2mm: 15 (30) >2mm: 9 (18) GC: 1mm: 30 (60) 2mm: 8 (16)	GI: Plantar: 35 (70)* Dorsal: 15 (30)* - Dedos del pie: 10 (25) Antepié: 16 (40) Mediopié: 12 (30)	UPD Wagner 1 con más de 4 semanas de duración.

			>2mm: 12 (24)	Talón, tobillo o retropié: 2 (5) GC: Plantar 45 (90)* Dorsal: 5 (10)* - Dedos del pie: 9 (23) Antepié: 14 (35) Mediopié: 12 (30) Talón, tobillo o retropié: 5 (12)	
Shetty et al. (28)	2022	GI: 54,85 ± 47* GC: 39,38 ± 17,58*	-	-	UPD aguda de menos de 3 meses de duración grado I o II de Wagner
Lullove et al. (20)	2022	-	-	-	UPD Grado 1A, 1B o 1C de Texas, una duración de 4 semanas a 1 año y un tamaño de 1 a 25 cm ²
Lantis et al. (17)	2023	GI: 3,92 GC: 4,90	-	GI: Dedos del pie: 17 Antepié: 16 Mediopié: 16 Retropié: 1 Tobillo: 1 GC: Dedos del pie: 11 Antepié: 20 Mediopié: 15 Retropié: 4 Tobillo: 1	UPD Grado 1A, 1B o 1C de Texas, una duración de 4 semanas a 1 año y un tamaño de 1 a 25 cm ² .

Abreviaturas: UPD, úlcera de pie diabético; dt, desviación típica; GC, grupo control; GI, grupo intervención.

*Significación estadística p<0,05.

Tabla 4. Características de la intervención de los estudios incluidos en la revisión.

Artículo	Año	GI	GC	Duración
Lavery et al. (15)	2014	Se aplicó una matriz viable humana para UPD (HVWM, Grafix®) asegurando su contacto completo con la UPD y sus bordes + cuidado estándar de las UPD.	El cuidado estándar de las UPD incluyó desbridamiento quirúrgico, descarga y aplicación de apósitos no adherentes. Se utilizó vendaje no adherente (Adaptic®) y gasa humedecida con suero fisiológico (SF) o apósitos Allevyn® para las UPD con drenaje moderado. Se proporcionaron botas ortopédicas para las UPD ubicadas en la planta del pie, o zapatos postoperatorios en caso de UPD en el dorso del pie o en el tobillo.	24 semanas.
Snyder et al. (21)	2016	Aplicación de un aloinjerto de membrana amniótica deshidratada (DAMA) recortado para adaptarse al lecho de la UPD + cuidado estándar de las UPD.	El cuidado estándar incluyó desbridamiento del tejido necrótico o no viable, control de la hemostasia, aplicación de apósitos húmedos y descarga de presión mediante una bota Walker cuando fuera necesario. se aplicó un apósito no adhesivo de espuma XTRASORB. La UPD se envolvió con una venda sintética conformable, asegurándola suavemente, y se completó con un vendaje compresivo cohesivo como apósito de cobertura.	6 semanas.

Zelen et al. (22)	2017	Se aplicó una matriz de dermis acelular reticular humana de estructura abierta (HR-ADM, AlloPatch®), preparación de un corte reticular de dermis humana procesada asépticamente para preservar el tejido nativo y retener la cantidad estándar de colágenos y elastinas presentes normalmente. Se recortó con tijeras esterilizadas para ajustarlo a la UPD previo a un lavado con SF + cuidado estándar de la UPD.	El cuidado estándar incluyó desbridamiento quirúrgico para eliminar todo el tejido necrótico, seguido de vendajes con colágeno-alginato y gasa. Se aplicó descarga mediante un yeso de contacto total (TTC) o removible, y se proporcionaron suministros para que los pacientes realizaran cambios de vendaje diarios.	12 semanas.
Zelen et al. (23)	2018	Se aplicó una matriz de dermis acelular reticular humana de estructura abierta (HR-ADM, AlloPatch®), preparación de un corte reticular de dermis humana procesada asépticamente para preservar el tejido nativo y retener la cantidad estándar de colágenos y elastinas presentes normalmente. Se recortó con tijeras esterilizadas para ajustarlo a la UPD previo a un lavado con SF + cuidado estándar de la UPD.	El cuidado estándar de la UPD consistió en desbridamiento quirúrgico para eliminar todo el tejido necrótico, limpieza semanal con SF estéril, y la aplicación diaria de apósitos de alginato de colágeno por parte de los pacientes o sus cuidadores, seis días a la semana en casa. Además, el investigador realizó cambios de apósito una vez a la semana.	12 semanas.
DiDomenico et al. (16)	2018	El injerto de amnión y corion deshidratados y procesados asépticamente (dHACA) se cortó para ajustarse al tamaño de la UPD. Se realizaron pequeñas incisiones, se enjuagó con SF estéril y se colocó sobre	El cuidado estándar de la UPD consistió en desbridamiento quirúrgico para eliminar todo el tejido necrótico, limpieza semanal con SF estéril, y la aplicación diaria de apósitos de alginato de colágeno	12 semanas.

		la UPD, asegurando que cubriera y se adhiriera uniformemente a toda su superficie + cuidado estándar de las UPD. Las UPD se cubrieron con un apósito no adherente, cubierto con un apósito que retiene la humedad y un apósito acolchado de 3 capas (Dynaflex).	por parte de los pacientes o sus cuidadores, seis días a la semana en casa. Además, el investigador realizó cambios de apósito una vez a la semana.	
Tettelbach et al. (24)	2018	Se aplicó un aloinjerto de membrana corion/amnios humano deshidratado (dHACM) adecuado al tamaño de la UPD sobre el lecho desbridado y se hidrató con varias gotas de SF estéril + cuidado estándar de la UPD.	Las UPD fueron limpiadas y desbridadas, y luego se cubrieron con un apósito de alginato estándar, seguido de un apósito secundario de hidropolímero absorbente no adhesivo. A continuación, se envolvieron con gasa y se realizó la descarga correspondiente.	12 semanas.
Manning et al. (25)	2021	Se aplicaron células cutáneas autólogas no cultivadas (piel "aerosol"; ReCell) sobre la UPD y esta se cubrió con un apósito primario Surfsoft durante un mínimo de 5 días sin interrupciones. Los apósitos absorbentes secundarios se cambiaron según fuera necesario, sin modificar la capa de Surfsoft.	Cuidado estándar de la UPD. Se proporcionó un plan de descarga de presión a todos los participantes: TTC, dispositivo removible debajo de la rodilla, zapato de suela rígida debajo del tobillo o silla de ruedas.	6 meses.
Lullove et al.(19)	2021	Los pacientes recibieron piel de pescado rica en Omega-3 (Kerecis) fue aplicada directamente sobre las UPD. Se utilizó un apósito no adhesivo de gasa Mepilex con una capa secundaria de espuma para cubrir la UPD en el grupo de intervención. Las	Recibieron un cuidado estándar, que incluyó desbridamiento, limpieza, y el uso de apósitos de gasa cubierto con un apósito de espuma. Además, se incluyó en uso de botas de descarga.	12 semanas.

		aplicaciones se realizaron semanalmente durante todo el período del estudio.		
Gould et al.(26)	2021	Aloinjerto de tejido microvascular procesado (PMVT), cubierto con un apósito no adherente + cuidado estándar de la UPD.	Limpieza de la UPD, desbridamiento focal, apósito primario de alginato de calcio y colágeno, apósito secundario de tres capas con relleno de fieltro y descarga.	12 semanas.
Armstrong et al. (27)	2022	Aloinjerto de piel de espesor parcial bioactivo criopreservado (BSA) seguido de un apósito no adherente + cuidado estándar de la UPD.	Desbridamiento quirúrgico o cortante adecuado, apósito de alginato de calcio, seguido de un apósito no adherente y un apósito acolchado de tres capas compuesto por gasas 4x4, rollo suave, vendaje compresivo y descarga de la DFU (botas CAM o TTC).	12 semanas.
Shetty et al.(28)	2022	El injerto de piel ultrafino (STGU) se fijó con múltiples grapas para asegurar el contacto entre el injerto y el lecho de la UPD. Se cubrió con gasas impregnadas en petrolato, seguidas de un apósito no adherente y se utilizó una férula de yeso para inmovilizar la articulación del tobillo. Previo a la colocación del injerto, se desbridó la UPD, se extirparon las placas necróticas y esfacelos, se renovó el borde de la UPD y se realizó una irrigación con SF exhaustiva. Tras lograr la hemostasia completa, se procedió a una irrigación adicional y exhaustiva para asegurar una limpieza total.	Desbridamiento inicial y a múltiples apósitos de gasa con SF. En caso de ser necesario, se realizó un desbridamiento local de los esfacelos de forma ambulatoria en cada visita.	12 semanas.

Lullove et al. (20)	2022	Aplicación de injerto de piel de pescado de espesor completo (FSG) asegurado con tiras adhesivas quirúrgicas y cubierto con un apósito no adherente + cuidado estándar de la UPD.	El cuidado de la UPD incluyó desbridamiento, aplicación de un apósito de alginato de colágeno para cubrir la UPD, seguido de un apósito acolchado compuesto por gasas de 4 × 4 pulgadas, gasa elástica y un vendaje autoadherente y descarga de la UPD con una bota de control de movimiento del tobillo.	12 semanas.
Lantis et al. (17)	2023	El FSG se rehidrató con SF estándar antes de aplicarlo directamente sobre la UPD. El producto se aseguró con tiras adhesivas quirúrgicas, suturas o grapas y se cubrió con un apósito no adherente cubierto con un apósito de espuma + cuidado estándar de la UPD.	El cuidado de la UPD incluyó desbridamiento, aplicación de un apósito de alginato de colágeno para cubrir la UPD, seguido de un apósito acolchado compuesto por gasas de 4 × 4 pulgadas, gasa elástica y un vendaje autoadherente y descarga de la UPD con una bota de control de movimiento del tobillo.	12 semanas.

Abreviaturas: BSA, aloinjerto de piel de espesor parcial bioactivo criopreservado; DAMA, membrana Amniótica Deshidratada; dhACA, injerto de amnión y corion deshidratado; dhACM, aloinjerto de membrana corion/amnios humano deshidratado; FSG, injerto de piel de pescado de espesor completo; GC, grupo control; GI, grupo intervención; HR-ADM, matriz de dermis acelular reticular humana de estructura abierta; HVWM, matriz viable humana; PMVT, aloinjerto de tejido microvascular procesado; ReCell, células cutáneas autólogas no cuidadas; SF, suero fisiológico; STGU, injerto de piel ultrafino; TCC, yeso de contacto total; UPD, úlcera de pie diabético.

Tabla 5 . Tasas de cicatrización y tiempo medio hasta el cierre de las UPD de los estudios incluidos en la revisión.

Autor	Año	Tasa de cicatrización	Tiempo medio hasta el cierre completo
Lavery et al. (15)	2014	El 62% (n=31) de las UPD cicatrizaron en el GI frente al 21% (n=10) que lo hicieron en el GC a las 6 semanas.*	El tiempo promedio de cierre de la UPD fue 4 días en el GI y 69,5 días en el GC.*
Snyder et al. (21)	2016	A las 6 semanas, el 33,3% (n=5) de las UPD en el GI cicatrizaron, frente a ninguna en el GC.*	El GI logró el cierre de la UPD más rápidamente que aquellos asignados al GC.*
Zelen et al. (22)	2017	El 65% (n=13) de las UPD del GI había cicatrizado frente al 59% (n=1) en el GC a las 6 semanas.* El 80% (n=16) de las UPD del GI había cicatrizado frente al 20% (n=4) en el GC a las 12 semanas.*	El tiempo promedio de cierre de UPD fue de 28 días (IC 95% 22-35) en GI y de 41 días (IC 95% 40-43) en GC a las 6 semanas. A las 12 semanas, fue de 40 días (IC 95% 27-52) en GI y de 77 días (IC 95% 70-85) en GC.*
Zelen et al. (23)	2018	A las 6 semanas, el 68% (n=27) de las UPD en el GI cicatrizaron, en contraste con solo el 15% (n=6) en el GC. A las 12 semanas, la cicatrización de las UPD en el GI aumentó al 80% (n=32), mientras que en el GC fue del 30% (n=21).*	El tiempo promedio de cierre de UPD fue de 27 días (IC 95% 23-32) en GI y de 41 días (IC 95% 39-42) en GC a las 6 semanas. A las 12 semanas, fue de 38 días (IC 95% 29-47) en GI y de 72 días (IC 95% 66-78) en GC.*
DiDomenico et al. (16)	2018	A las 6 semanas, el 68% (n=27) de las UPD cicatrizaron en el GI, en comparación con el 20% (n=8) en el GC. Posteriormente, la cicatrización ascendió al 85% (n=34) en el GI y al 33% (n=13) en el GC a las 12 semanas.*	El tiempo promedio de cierre de UPD fue de 29,2 días (IC 95%: 25,1-33,4) en GI y de 39,5 días (IC 95%: 37,4-41,5) en GC a las 6 semanas. A las 12 semanas, fue de 37,0 días (IC 95%: 29,5-44,4) en GI y de 67,3 días (IC 95%: 59-79,6) en GC.*

Tettelbach et al. (24)	2018	El 81% (n=70) y el 54% (n=26) de las UPD en el GI y GC respectivamente cicatrización a las 12 semanas.* El 96% (n=68) de las UPD permanecieron cerradas en la semana 16 de seguimiento en el GI frente al 85% (n=22) en el GC.*	El GI logró el cierre de la UPD más rápidamente que aquellos asignados al GC.*
Carter et al. (18)	2020	A las 12 semanas, el 85% (n=34) de las UPD cicatrizaron en el GI, en comparación con el 33% (n=13) en GC.*	-
Manning et al. (25)	2021	A las 12 semanas, el 66,7% (n=16) de las UPD cicatrizaron en el GI, frente al 64% (n=16) que lo hicieron en el GC.*	A las 12 semanas, el tiempo promedio de cierre de UPD fue de $17,0 \pm 8,6$ días en GI y de $18,0 \pm 9,6$ días en GC.*
Lullove et al. (19)	2021	El 63% (n=29) de las UPD cicatrizaron en el GI frente al 31,3% (n=15) en el GC a las 12 semanas.* En las UPD que no cicatrizaron, la reducción media del área de la UPD fue del 69,3% en el GI comparado con el 44,2% en el GC a las 6 semanas y del 87,1% en el GI y del 54% en el GC a las 12 semanas.*	El tiempo medio de curación fue de 7 semanas en ambos grupos.
Gould et al. (26)	2021	A las 12 semanas, el 74% (n=38) de las UPD en el GI había cicatrizado frente al 38% (n=19) que lo habían hecho en el GC.*	A las 12 semanas, el tiempo promedio de cierre de UPD fue de 54 días (IC 95% 46–61) en GI y de 64 días (IC 95% 57–72) en GC.*
Armstrong et al. (27)	2022	A las 12 semanas, la cicatrización completa de la UPD fue del 76% (n=38) en el GI, en comparación con el 36% (n=18) en el GC.*	El tiempo promedio para el cierre a las 12 semanas fue de 46,9 días (IC 95%: 38,7-55,1) en el grupo BSA (GI) frente a 65,3 días (IC 95%: 57,7-72,9) en el GC.*

Shetty et al. (28)	2022	A las 12 semanas, el 84,61% (n=22) de las UPD tratadas con el GI sanaron completamente, mientras que sólo el 53,84% (n=14) de las UPD del GC lograron una curación completa.* El tamaño promedio de la UPD se redujo $9,08 \pm 27,62 \text{ cm}^2$ en el GI frente al $27,68 \pm 16,88 \text{ cm}^2$ en el GC.*	En la semana 12, el tamaño medio de la UPD se había reducido a $9,08 \text{ cm} \pm 27,62 \text{ cm}^2$ en el GI y $27,6 \pm 16,88 \text{ cm}^2$ en el GC.*
Lullove et al. (20)	2022	A las 12 semanas de seguimiento, se logró la curación del 63% de las UPD (n=29) en el GI frente al 31,3 % en el GC (n=15).* Para las UPD que no cicatrizaron, la reducción media del área de la UPD a las 6 semanas fue del 69,3 % en GI y del 44,2 % en GC.* Esta diferencia significativa persistió hasta las 12 semanas de seguimiento, donde la reducción del área de la UPD fue del 87,1 % en GI y del 54% en GC.*	El tiempo medio de curación fue de 7 semanas en ambos grupos.
Lantis et al. (17)	2023	A las 12 semanas, el 56,9% (n=29) de las UPD del GI había cicatrizado frente al 64% (n=16) de las UPD del GC, es decir, un 25,5% (1,8 veces) más UPD cicatrizaron en el GI .*	El tiempo medio hasta la curación fue 7,17 semanas \pm 2,9 semanas en el grupo FSG (GI) y $7,31 \pm 3,05$ semanas en el GC.*

Abreviaturas: GI, grupo intervención; GC, grupo control; UPD, úlcera de pie diabético.

*Significación estadística $p < 0,05$.

Tabla 6. EEAA de los pacientes incluidos en los estudios de la revisión.

Autor	Año	EEAA
Lavery et al. (15)	2014	<p>Se observó que menos pacientes tratados del GI (Grafix®) experimentaron al menos un EA en comparación con los pacientes del GC (44% vs 66%).*</p> <p>Entre los pacientes del GI (Grafix®), se registraron menos casos de infecciones relacionadas con la UPD (18% vs 36,2%), así como menos hospitalizaciones relacionadas con infecciones en comparación con el GC (6% vs 15%,).*</p>
Synder et al. (21)	2016	<p>En el GC, 6 sujetos experimentaron EEAA que incluyeron lesión del tendón, úlcera cutánea, infección del PD, celulitis y trombosis venosa profunda.</p> <p>En el GI, 4 sujetos experimentaron EEAA como infección de la UPD, infección localizada, osteomielitis, sangrado prolongado, celulitis y fibrilación auricular. La incidencia de EEAA no mostró diferencias significativas entre los grupos. Dado el contexto de la enfermedad diabética subyacente y las comorbilidades asociadas, estos eventos no fueron inesperados.</p>
Zelen et al. (22)	2017	Ningún paciente experimentó EEAA durante el tratamiento.
Zelen et al. (23)	2018	<p>Se produjeron 16 EEAA, de los cuales 9 fueron EAG. Ninguno de estos eventos estuvo vinculado con el tratamiento del estudio.</p> <p>En el GI, se reportaron 8 EEAA, de los cuales 3 fueron infecciones del PD que demandaron hospitalización y terapia antibiótica intravenosa, clasificadas como EAG.</p> <p>En el GC, se registraron un total de 8 EEAA, de los cuales 6 fueron catalogados como EAG. 5 de estos estuvieron asociados con infecciones que requirieron hospitalización y terapia antibiótica intravenosa, mientras que 1 estuvo relacionado con un caso de pie de Charcot agudo.</p>

Didomenico et al. (16)	2018	<p>Se registraron un total de 11 EEAA, con 3 ocurriendo en el GI (8%) y 8 en el GC (20%). Todos los EEAA estuvieron asociados con infecciones pedal localizadas, que inicialmente fueron tratadas con antibióticos. se observaron 4 EAG, 1 en el GI (3%) y 3 en el GC (8%).</p> <p>Las complicaciones graves relacionadas con infecciones en el pie requirieron hospitalización y la mayoría evolucionó hacia osteomielitis, siendo tratadas con antibióticos intravenosos y desbridamiento quirúrgico según fuera necesario. No se identificaron EEAA relacionados con el injerto.</p>
Tettelbach et al. (24)	2018	<p>75 sujetos experimentaron al menos un EA (42% en el GI y 61% en el GC), con un total de 160 EEAA registrados (94 en el GI y 66 en el GC). De estos, 25 fueron EAG, 15 en el GI y 10 en el control. Sin embargo, no se encontraron EEAA relacionados con EpiCord ni con apósitos de alginato.</p>
Manning et al. (25)	2021	<p>En el GI, se registraron 3 fallecimientos, 1 amputación mayor de extremidades, 7 infecciones de la UPD y 3 amputaciones menores en el pie y 1 retraso en la cicatrización del sitio donante.</p> <p>En el GC, se reportó 1 amputación mayor de extremidades, 2 infecciones de la UPD y 1 amputación menor en el pie. No se reportaron EAG en el sitio de extracción. Un participante experimentó una cicatrización tardía del sitio de extracción, sin infección.</p>
Lullove et al. (25)	2021	<p>4 de los 24 pacientes (16.7%) experimentaron EEAA pero no relacionados con el injerto (infecciones locales en el sitio de la UPD, reacciones inflamatorias, maceración en la piel circundante, edema y dolor).</p> <p>En el GC, 3 de los 25 pacientes (12%) presentaron EEAA (infecciones locales y reacciones inflamatorias, retardo en la curación, formación de cicatrices anormales y dolor) pero no hubo ningún EEAA relacionado con el cuidado estándar.</p>
Gould et al. (26)	2021	<p>No se informaron EEAA relacionados con el tratamiento del estudio.</p>

		<p>Se registraron un total de 3 EA en el GI y 8 en el GC relacionados con la UPD. Aunque el total de EEAA en el GC supera al del GI, todos son típicos de pacientes con UPD y ninguno fue considerado por los investigadores como resultado directo del tratamiento tópico.</p> <p>Otros EEAA no relacionados con la UPD del estudio fueron típicos de esta población de pacientes. En total, 1 del GI y 7 sujetos del GC fueron hospitalizados durante la fase de tratamiento del estudio, aunque con la excepción de 1 sujeto GC hospitalizado debido a una infección de la UPD que llevó a una amputación, todas las hospitalizaciones fueron debido a problemas no relacionados con UPD del estudio.</p>
Armstrong et al. (27)	2022	<p>En el GI hubo 12 infecciones relacionadas con el injerto. Estas infecciones se clasificaron como EEAA . 8 casos de rechazo del injerto, donde el injerto no se integró. También hubo reacciones alérgicas y problemas de adherencia pero no se dieron cifras específicas.</p> <p>En el GC, hubo 15 infecciones (lo que muestra una mayoría de infecciones respecto al GI). El retraso de cicatrización causó un problema pero no se dieron cifras exactas al igual que las EEAA de tratamientos tópicos.</p>
Shetty et al. (28)	2022	<p>No se observaron complicaciones significativas en la UPD del sitio de extracción del injerto. 2 pacientes experimentaron una cicatrización espontánea tardía.</p>
Lullove et al. (20)	2022	<p>Los resultados indicaron que hubo una incidencia baja de EEAA relacionados con el uso del injerto de piel de pescado. Solo 1 paciente experimentó un EEAA grave relacionado con el injerto y fue una infección.</p>

Lantis et al. (17)	2023	<p>Se registraron un total de 8 EAG, 3 en el GI y 5 en el GC.</p> <p>1 EAG en el GI requirió cirugía de incisión y drenaje debido a la presencia de exudado en la UPD en la semana 4 y un aumento del tamaño de esta, por lo que se clasificó como potencialmente relacionado con el producto o el procedimiento.</p> <p>En el GC, los 5 EAG consistieron en infección de las UPD, requiriendo 1 de ellos amputación.</p> <p>En general, en cuanto a los EAG relacionados con el producto o el estudio, hubo 1 infección GI y 5 infecciones (1 requiriendo amputación) en el GC.</p>
--------------------	------	--

Abreviaturas: EA, evento adverso; EAG, evento adverso grave; GI, grupo intervención; GC, grupo control; UPD, úlcera de pie diabético.

*Significación estadística $p < 0,05$.



Tabla 7. Costos asociados al uso de injertos en el tratamiento de las UPD.

Autor	Año	Costos del tratamiento	Número de injertos empleados
Lavery et al. (15)	2014	-	-
Snyder et al. (21)	2016	-	Los sujetos del GI tuvieron una media de $4,3 \pm 1,7$ piezas aplicadas, con 1 pieza aplicada semanalmente (cada $7,3 \pm 0,6$ días). No hubo diferencia en el uso de DAMA entre los sujetos que lograron el cierre de la UPD ($4,6 \pm 1,34$ piezas) y aquellos que no lo lograron ($4,2 \pm 1,93$ piezas).
Zelen et al. (22)	2017	El costo medio del injerto utilizado para el cierre fue de \$800 \pm 790.	-
Zelen et al. (23)	2018	El costo medio y mediano del producto HR-ADM fue de \$680 y \$1200 a las 6 y 12 semanas respectivamente.	El número medio de injertos HR-ADM aplicados por UPD para lograr el cierre en 6 semanas fue de $3,4 \pm 2,1$ y en 12 semanas fue de $4,7 \pm 3,4$.
Didomenico et al. (16)	2018	El costo promedio del GI necesario para curar una UPD fue de $\$1701 \pm 1261$ y $1771 \pm \$1375$ a las 6 y 12 semanas respectivamente.	El número promedio de injertos utilizados por UPD en el GI fue de $3,7 \pm 1,97$ y $4 \pm 2,56$ a las 6 y 12 semanas respectivamente. Con un desperdicio promedio del $34,4 \pm 18,8\%$ y $35,3 \pm 18,8$ a las 6 y 12 semanas respectivamente.

Tettelbach et al. (24)	2018	El costo promedio por úlcera tratada con EpiCord fue de 3250,99 ± 2898,48\$.	El número mediano de aloinjertos de EpiCord aplicados por UPD curada fue de 7 (rango 2-12).
Manning et al. (25)	2021	El costo mediano en el GI fue de \$1421 (\$1002-2223) en comparación con \$2256 (\$1563-3837) en el GC.* Esto no incluyó los costos del dispositivo ReCell.	-
Lullove et al. (25)	2021	El costo medio en el G1 fue de \$1,200 a \$1,500 por paciente y en el GC el coste fue inferior \$100 a \$200 por paciente	Cada paciente del GI recibió un promedio de 3 a 4 injertos de piel de pescado rica en Omega-3. La frecuencia de cambio del injerto dependía del estado de la UPD y la respuesta al tratamiento.
Gould et al. (26)	2021	-	-
Armstrong et al. (27)	2022	-	-
Shetty et al. (28)	2022	El costo total de la intervención fue inferior a \$198 para 11 sujetos en el GC y 9 en el GI y de \$198 a \$397 para 9 en el GI y 5 en el GC y superior a \$397 para 6 pacientes en el GI y 12 en el GC.* Hubo menos visitas al hospital para el GI que en el GC (9,2 vs 11,07), lo que indica que esta técnica de injerto fue más rentable que la del grupo de control.	-

Lullove et al. (20)	2022	-	El número mediano de aplicaciones del injerto de piel de pescado necesario para lograr la cicatrización fue de 6.
Lantis et al. (17)	2023	<p>En el GI, el costo del producto fue de \$45,00 a la semana. Además, los pacientes en este grupo incurren en costos adicionales de \$177,53 por visita de enfermería a domicilio y \$57,45 por visita ambulatoria, lo que lleva el costo total semanal por aplicación a \$279,98. El costo total de cierre de UPD con FSG fue \$213,557.35.</p> <p>En el GI (FSG) el costo del producto por fueron \$509,00 por semana, y aunque no tienen visitas de enfermería a domicilio, sí incluyen un costo de \$57,45 por visita ambulatoria y \$164,38 por aplicación del sustituto de piel, resultando en un costo total semanal de \$673.38. Ambos grupos tienen un costo adicional de \$49.21 para la bota de descarga. El costo total de cierre de UPD en el GC fue \$213,55.35.</p>	

Abreviaturas: GC, grupo control; GI, grupo intervención; RIQ, rango intercuartílico; UPD, úlcera de pie diabético; DAMA, membrana Amniótica Deshidratada; FSG, injerto de piel de pescado de espesor completo; HR-ADM, matriz de dermis acelular reticular humana de estructura abierta; ReCell, células cutáneas autólogas no cuidadas.

*Significación estadística $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

En la presente revisión sobre el uso de injertos en el tratamiento de las UPD, se demostró que estos son una intervención eficaz al mejorar significativamente la tasa de cicatrización y reducir el tiempo necesario para alcanzar la curación. La mayoría de los estudios revisados reportaron una notable disminución en el tiempo de cicatrización en el grupo que recibió injertos. Sin embargo, los estudios de Lullove et al. (19,20) mostraron que, aunque el tiempo promedio de cicatrización fue de 7 semanas en ambos grupos, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Respecto al sexo de los pacientes incluidos en los estudios, en su mayoría se incluyeron tanto hombres como mujeres, lo que proporciona una visión más completa de la eficacia de las intervenciones. Sin embargo, las publicaciones de Carter et al. (18) y Lullove et al. (19,20) no especificaron el sexo de los participantes. La variabilidad en la distribución de sexo entre los estudios podría influir significativamente en los resultados obtenidos. Las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, como las variaciones hormonales y metabólicas, pueden afectar tanto la cicatrización de UPD como la respuesta a los tratamientos. Estas diferencias pueden llevar a variaciones en la eficacia de las intervenciones y en las tasas de cicatrización, lo que puede sesgar los resultados si no se consideran adecuadamente.

Armstrong et al. (27) revelaron diferencias significativas en los valores de HbA1c entre los grupos de pacientes. En su estudio, los pacientes del GC presentaron valores de HbA1c más altos en comparación con el GI ($7,9 \pm 1,86$ frente a $7,1 \pm 1,65$). Esta discrepancia en los niveles de HbA1c podrían haber influido en los resultados de los estudios, ya que el control glucémico es un factor importante en la cicatrización de las úlceras y en la respuesta al tratamiento.

La profundidad de las UPD es un factor crucial en la respuesta al tratamiento y en las tasas de cicatrización. Los estudios de Armstrong et al. (27) y Gould et al. (17) fueron los únicos que

consideraron este factor en su análisis. En particular, Gould et al. (17), encontraron diferencias significativas en la profundidad de las UPD entre el GI y el GC, con este último presentando úlceras de mayor profundidad. Esta diferencia podría haber influido en los resultados, ya que las úlceras más profundas tienden a ser más difíciles de tratar y cicatrizar, lo que podría haber sesgado los resultados a favor del GI. Por lo tanto, es fundamental que futuros estudios controlen mejor este factor o realicen un análisis estratificado según la profundidad de las úlceras, para evitar interpretaciones sesgadas y proporcionar una evaluación más precisa de la efectividad de las intervenciones.

En cuanto a los EEAA, solo el estudio de Lantis et al. (17) identificó y clasificó un EA específico en el GI que se caracterizó por la presencia de exudado y un aumento en el tamaño del área de la úlcera, lo que requirió un procedimiento adicional de incisión y drenaje. Lantis et al. atribuyeron este problema directamente al producto o al procedimiento utilizado (FSG). Este caso resalta la importancia de monitorear y clasificar los EEAA relacionados con las intervenciones específicas.

Aunque el costo inicial de los injertos puede ser considerablemente mayor en comparación con los tratamientos estándar, los resultados de este estudio sugieren que la inversión puede estar justificada a largo plazo. La reducción en las tasas de hospitalización, la disminución de la necesidad de procedimientos adicionales, y la menor incidencia de complicaciones graves podrían traducirse en un ahorro significativo de costos a lo largo del tiempo. Esta relación costo-beneficio sugiere que los injertos podrían ser una opción terapéutica viable desde un punto de vista económico, especialmente en pacientes con riesgo elevado de complicaciones.

Una de las principales limitaciones de esta revisión es la heterogeneidad en el diseño de los estudios incluidos, particularmente en cuanto a la profundidad de las úlceras tratadas y la variabilidad en los protocolos de tratamiento. Esta falta de uniformidad dificulta la comparación directa de los resultados y podría introducir sesgos que afectan la interpretación de la efectividad de los injertos. Además, varios estudios presentaron un tamaño muestral reducido y un

seguimiento post-tratamiento limitado, lo que limita la generalización de los hallazgos y subraya la necesidad de estudios futuros con un diseño metodológico más riguroso.

Otra limitación importante es que la comparación se ha centrado exclusivamente en el tratamiento de UPD con diversos tipos de injertos frente al tratamiento estándar. No se han incluido estudios que comparen estas intervenciones con otras técnicas, como la terapia de presión negativa, lo que limita la capacidad de evaluar la efectividad relativa de los injertos en un contexto más amplio de opciones terapéuticas.



CONCLUSIONES

1. Los estudios muestran que el uso de injertos es eficaz en el tratamiento de UPD.
2. Los efectos obtenidos con el uso de injertos en el tratamiento de las UPD incluyen una mayor tasa de cicatrización y una reducción en el tiempo medio de cicatrización de las UPD.
3. El uso de injertos en el tratamiento de las UPD se muestra como una opción segura en términos de la incidencia de EA. Solo un estudio notificó un EA asociado, que no resultó significativo. Los demás estudios no reportaron ningún EA relacionado con el uso de injertos, sino que estaban vinculados a complicaciones propias de las UPD o de la DM.
4. El coste inicial de los injertos puede ser superior en comparación con algunos tratamientos estándar. No obstante, la eficacia y el tiempo de cicatrización reducido pueden llevar a una disminución de los costos totales a largo plazo, debido a la reducción de hospitalizaciones, tratamientos adicionales y complicaciones asociadas con las UPD.

BIBLIOGRAFÍA

1. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org
2. Castro G, Liceaga G, Arrijoja A, Calleja JM, Espejel A, Flores J, et al. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético [Internet]. Vol. 25, Medicina Interna de México. 2009. Available from: www.nietoeditores.com.mx
3. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. Vol. 2020, Journal of Diabetes Research. Hindawi Limited; 2020.
4. Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine*. 2019 Aug 1;98(35):e16877.
5. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, Schaper NC. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: Development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan 1;32:2–6.
6. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. Vol. 70, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2014. p. 1.e1-1.e18.
7. Stancu B, Ilyés T, Farcas M, Coman HF, Chiş BA, Andercou OA. Diabetic Foot Complications: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 1;20(1).
8. Armstrong DG, Swerdlow M, Armstrong AIA, Conte MS, Padula W, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020 Mar 24;13(1):16.
9. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. Vol. 35, *Diabetic Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1297–9.

10. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020 May 1;43(5):964–74.
11. Jiang FH, Liu XM, Yu HR, Qian Y, Chen HL. The Incidence of Depression in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJLEW*. 2022 Jun 1;21(2):161–73.
12. Santema TB, Poyck PPC, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
13. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. Vol. 1411, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 153–65.
14. Zhang Y, Deng H, Tang Z. Efficacy of Cellular Therapy for Diabetic Foot Ulcer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Cell Transplant*. 2017 Dec 1;26(12):1931–9.
15. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: Results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J*. 2014 Oct 1;11(5):554–60.
16. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, Serena TE, Carter MJ, Kaufman JP, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *Int Wound J*. 2018 Dec 1;15(6):950–7.
17. Lantis JC, Lullove EJ, Liden B, McEneaney P, Raphael A, Klein R, et al. Final Efficacy and Cost Analysis of a Fish Skin Graft vs Standard of Care in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. *Wounds*. 2023 Apr 1;35(4):71–9.
18. Carter MJ. Dehydrated human amnion and chorion allograft versus standard of care alone in treatment of Wagner 1 diabetic foot ulcers: a trial-based health economics study. *J Med Econ*. 2020 Nov 1;23(11):1273–83.

19. Lullove EJ, Liden B, Winters C, McEneaney P, Raphael A, Lantis JC. A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Omega-3–Rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2021 Jul 1;33(7):169–77.
20. Lullove EJ, Liden B, McEneaney P, Raphael A, Klein R, Winters C, et al. Evaluating the Effect of Omega-3-rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers: Penultimate Analysis of a Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial. *Wounds*. 2022 Apr 1;34(4):E34–6.
21. Snyder RJ, Shimozaki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcers [Internet]. Vol. 28, *Wounds*. 2016. Available from: www.woundsresearch.com
22. Zelen CM, Orgill DP, Serena T, Galiano R, Carter MJ, DiDomenico LA, et al. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2017 Apr 1;14(2):307–15.
23. Zelen CM, Orgill DP, Serena TE, Galiano RE, Carter MJ, DiDomenico LA, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. *Int Wound J*. 2018 Oct 1;15(5):731–9.
24. Tettelbach W, Cazzell S, Reyzelman AM, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: A prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *Int Wound J*. 2018 Feb 1;16(1):19–29.
25. Manning L, Ferreira IB, Gittings P, Hiew J, Ryan E, Baba M, et al. Wound healing with “spray-on” autologous skin grafting (ReCell) compared with standard care in patients with

- large diabetes-related foot wounds: an open-label randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2022 Mar 1;19(3):470–81.
26. Gould LJ, Orgill DP, Armstrong DG, Galiano RD, Glat PM, Zelen CM, et al. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *Int Wound J.* 2021 May 1;19(4):811–25.
27. Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, et al. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2022 May 1;19(4):932–44.
28. Shetty R, Giridhar BS, Potphode A. Role of Ultrathin Skin Graft in Early Healing of Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial in Comparison With Conventional Methods. *Wounds.* 2022 Feb 1;34(2):57–67.



ANEXOS

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 27/01/2024

Nombre del tutor/a	Sara Zunica García
Nombre del alumno/a	Lucía Bonet Torres
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Uso de injertos en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Revisión bibliográfica
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240127090220
Código de autorización COIR	TFG.GPO.SZG.LBT.240127
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Uso de injertos en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Revisión bibliográfica** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente

actividad. Atentamente,



Alberto Pastor Campos

Jefe de la Oficina de Investigación Responsable Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

