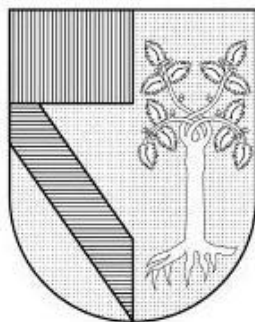


# UNIVERSIDAD PANAMERICANA

---

**Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Enfermería**



**“USO DE INSULINA INTRALESIONAL COMO TRATAMIENTO PARA  
ULCERAS VENOSAS DE DIFÍCIL CICATRIZACIÓN”**

## **PROYECTO TERMINAL**

Q U E P R E S E N T A

LIC. EN ENF. CHRISTOPHER OSUNA ALTAMIRANO.

P A R A O B T E N E R E L G R A D O D E :

**MAESTRO EN TERAPIA DE HERIDAS, ESTOMAS Y  
QUEMADURAS**

**DIRECTOR DEL TRABAJO:**

DR. JORGE ULISES BLÁSQUEZ MARTÍNEZ

**ASESORA:** DRA. ADRIANA LOZANO PLATONOF

## **Agradecimientos.**

*Agradezco primero a mi esposa Lorena Hernández Taboada por su paciencia y apoyo ya que sin ella nada de esto hubiese sido posible.*

*Dra. Adriana Lozano Platonof, catedrática y asesora durante la maestría y tesis, ya que sin su apoyo el estudio no hubiese podido realizarse, agradezco su tolerancia y paciencia así como sus consejos y puntos de vista.*

*Dr. Jorge Ulises Blásquez Martínez por su apoyo y asesoría en la construcción del presente estudio.*

## Índice.

I.	Titulo. ....	5
II.	Resumen. ....	6
III.	Marco Teórico. ....	7
IV.	Antecedentes. ....	19
V.	Planteamiento del problema y pregunta de investigación. ....	25
VI.	Justificación. ....	27
VII.	Objetivos. ....	28
	a. Objetivo general ....	28
	b. Objetivos específicos. ....	28
VIII.	Hipótesis. ....	29
IX.	Material y métodos. ....	30
	a. Diseño del estudio. ....	30
	b. Universo o población objetivo. ....	30
	c. Criterios de exclusión ....	31
	d. Criterios de eliminación. ....	31
	e. Tamaño de la muestra. ....	32
	f. Descripción de variables. ....	32
	Dependientes. ....	32
	Independientes. ....	35
	g. Instrumentos. ....	36
	h. Procedimiento de recolección de datos. ....	37
	i. Plan de análisis estadístico ....	38
	j. Aspectos éticos. ....	38
	h. Recursos. ....	38
	Humanos: ....	38
X.	Resultados. ....	40
XI.	Discusión. ....	49
XII.	Conclusiones. ....	50
XIII.	Limitaciones. ....	51
XIV.	Referencias. ....	52
XV.	Anexos. ....	56

1. Carta de consentimiento informado.....	56
2. Hoja de valoración. ....	59

I. Título.

Aplicación de insulina intralesional en úlceras venosas de difícil cicatrización.

## II. Resumen.

Las úlceras venosas se caracterizan por ser heridas crónicas de difícil cicatrización, son el resultado de la hipertensión venosa, originando un estado inflamatorio crónico, lo que genera fuga de presión capilar con deterioro de la nutrición de la piel, cambios cutáneos y eventual ulceración. La insulina es capaz de regular la respuesta inflamatoria cambiando la expresión fenotípica de los macrófagos y estimula la angiogénesis, favoreciendo a la cicatrización de las heridas.

**Objetivo:** Comprobar si la aplicación de insulina de forma intralesional tiene algún beneficio sobre las úlceras venosas de difícil cicatrización. **Material y métodos:** Estudio cuantitativo, prospectivo, longitudinal y experimental realizado a una muestra de pacientes con úlceras venosas en donde se aplicó 2 UI de insulina de acción intermedia en 5 puntos de su herida. El tratamiento duró 25 días con 10 aplicaciones y las variables fueron medidas cada 48 horas.

**Resultados:** Se obtuvieron cuatro pacientes, dos masculinos y dos femeninos con un promedio de edad de 69 años, un paciente con hipertensión y los demás sin antecedentes de comorbilidades. El tiempo de evolución de las úlceras fue de tres meses a 37 años. Se eliminaron dos casos (ambos femeninos) la primera por presentar datos de hipoglucemia desde la primera aplicación de insulina y la segunda por presentar datos clínicos de infección. Se realizaron 2 análisis, el primero consistió en un análisis estadístico descriptivo y el segundo consistió en un análisis estadístico inferencial. Se demostró que el caso que obtuvo mayor beneficio del tratamiento fue el caso con una úlcera de 15 años evolución (caso número dos). Se observó una relación bastante relevante entre la reducción del área de la herida y el tejido de granulación; los coeficientes de variación para el caso con úlcera de 37 años de evolución (caso uno) fue de **6.9%** y **786.5%** para el caso dos.

**Conclusión:** La hipótesis planteada para el estudio fue confirmada a través del análisis clínico y estadístico descriptivo e inferencial, ya que se obtuvieron beneficios como reducción del área de la herida y formación de tejido de granulación en 3 semanas de tratamiento.

### III. Marco Teórico.

Las úlceras venosas se caracterizan por ser heridas crónicas de difícil cicatrización, son el resultado de la hipertensión venosa originada por la insuficiencia de estos vasos sanguíneos. Para entender este proceso ulcerativo y el porqué del fallo en su cicatrización, debemos comprender en primera instancia los principios de la cicatrización normal y discernirlos de los procesos que interfieren en esta misma, que dan como resultado la no curación de la herida.

#### Cicatrización normal.

La cicatrización es un proceso dinámico y cambiante, constituido por una serie de fases que se presentan de forma ordenada y en la mayoría de los casos de manera simultánea con un predominio cronológico en sus componentes. La cicatrización comienza después de haberse perdido la continuidad de la piel y la integridad de la misma; se divide en cuatro fases o etapas mediadas por reguladores específicos para su presentación; estas etapas son las siguientes:

#### *Hemostasia.*

Es la primera fase de la cicatrización e inicia justo después de haberse llevado a cabo la lesión y de haberse dañado los vasos sanguíneos. Su objetivo es hacer llegar al sitio de la herida pequeños fragmentos citoplasmáticos denominadas plaquetas, estas contribuirán a la detención de la pérdida de sanguínea.

Los eventos que se presentan en esta fase son; vasoconstricción, agregación plaquetaria, y activación de la cascada de coagulación, todos ellos regulados por mediadores a nivel orgánico producidos en su mayoría por las plaquetas; estas se agregan y adhieren al endotelio dañado, ayudadas por una proteína denominada fibrinógeno, esta al descomponerse da origen a la fibrina quien es la que contribuye a la formación de un trombo sanguíneo.

A su vez la plaquetas tiene la capacidad de liberar factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) el cual estimula el depósito de una matriz extracelular provisional que ayudara a la migración celular, esta

migración celular es inducida también por las plaquetas ya que al activarse liberan citoquinas y quimosinas proinflamatorias como interleucinas 1 (IL-1), HMGB1, Serotonina (que favorece la vasoconstricción, la permeabilidad vascular y el reclutamiento de neutrófilos), P- selectina (favorece la adhesión leucocitaria), entre otros.

### *Inflamación.*

Esta es la segunda fase de la cicatrización y es fundamentalmente una respuesta protectora, diseñada para librar al organismo de la causa inicial de una lesión inicial, (agente lesivo, p. ej., microbios, toxinas, etc.) y de las consecuencias de estas lesiones (p. ej., células y tejidos necróticos), básicamente es una reacción tisular compleja que consiste en: reacciones de los vasos y reacciones de los leucocitos, favorecida o estimulada por una variedad de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), y Leucotrienos, y regulada por citoquinas antiinflamatorias, como lipoxinas, factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) e IL-10 que con ayuda de mediadores lipídicos antiinflamatorios, llamados resolvinas y protectinas, originados en los ácidos grasos poliinsaturados e impulsos neurales (descarga colinérgica), inhiben la producción de TNF en los macrófagos favoreciendo a su vez a la atenuación de la respuesta. La inflamación se inicia inmediatamente después de la lesión casi en paralelo con la fase de hemostasia, la misión de la inflamación es llevar las células circundantes de la sangre y proteínas al sitio de la lesión. Las primeras células en llegar al sitio de la lesión son los leucocitos en especial los neutrófilos, estas llegan gracias a la reacción de los vasos sanguíneos los cuales aumentan su diámetro (vasodilatación), inducida por las histaminas y el óxido nítrico, lo que provoca un aumento del flujo sanguíneo (observándose en la herida eritema y aumento de la temperatura), esto a su vez genera un aumento en la permeabilidad de los micro vasos produciendo estasis sanguínea y por lo consiguiente trasudado; la estasis sanguínea favorece el reclutamiento y la marginación leucocitaria, esta última inducida a su vez por atracción de las quimosinas, que ayudadas por las P-selectinas y las E-selectinas, inician el rodamiento de los leucocitos por el endotelio vascular hasta que las integrinas como la ICAM-1 generan la adherencia leucocitaria al endotelio para iniciar así la trans migración favorecida por los quimosinas PECAM-1 Y CD31 hasta lograr la diapédesis celular.

Los neutrófilos al ser los primeros en llegar al sitio de la lesión desempeñan un papel importante en el control de infecciones y el desbridamiento de tejidos, también participan en el proceso de curación de heridas produciendo factores de crecimiento que promueven la proliferación celular y proteasas que degradan la matriz extracelular, los monocitos circulantes se diferencian rápidamente en macrófagos maduros a medida que entran en el espacio del tejido. Los macrófagos activados o proinflamatorios (macrófagos M1) eliminan bacterias, cuerpos extraños, neutrófilos apoptóticos y componentes de tejidos dañados de la herida a través de la fagocitosis, también liberan una variedad de mediadores y citoquinas proinflamatorias. Los mastocitos residentes por otro lado también responden rápidamente a la lesión tisular, liberando citoquinas que inducen el reclutamiento de neutrófilos, así como proteasas que degradan la matriz extracelular. Por último los linfocitos T ingresan al sitio de la herida en la fase inflamatoria tardía y parecen tener actividad moduladora en la remodelación tisular. (Dimitrios , Aristidis , & Loanna , 2014)

### *Proliferación.*

Esta fase, al igual que la de la inflamación es de crucial importancia ya que son las que favorecen en su mayoría a la cicatrización de las heridas. A medida que la inflamación se va atenuando o resolviendo, macrófagos antiinflamatorio (M2) liberan una variedad importante de proteasas e inhibidores de proteasas, así como factores de crecimiento como: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el TGF- $\beta$  que promueven la proliferación celular y la síntesis de proteínas. (TJ & LA , 2011)

La matriz extracelular provisional empieza a ser sustituida por tejido de granulación, los fibroblastos estimulados por los factores de crecimiento comienza a emigrar hacia la herida utilizando la matriz provisional como andamio, de ahí comienzan a proliferar y a producir colágeno que va a generar la fibroplasia. (Dimitrios , Ioanna Eleftheriadou, & Aristidis, 2014)

La angiogénesis de nuevos capilares mantiene la proliferación de fibroblastos. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de una red capilar preexistente provee oxígeno y nutrientes a las

células que proliferan rápidamente dentro de la herida favoreciendo a su curación. Esta vasculogénesis es el resultado de la formación de nuevos vasos sanguíneos, mediante el reclutamiento de células precursoras como las progenitoras endoteliales (EPC) provenientes de la médula ósea, estas son células madres adultas cuya capacidad principal es diferenciarse en células epiteliales y proveer la regeneración endotelial y la neo vascularización en respuesta a la isquemia tisular (Fadini, Sartore, Agostini, & Avogaro, 2007). El factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), regulan finamente el proceso dinámico de la angiogénesis como factores pro-angiogénicos; el FGF-2 se libera secundario a la ruptura del tejido durante los primeros 3 días de la cicatrización, mientras que la liberación del VEGF se debe principalmente a la hipoxia tisular después de los primeros 3 días (Drela, Stankowska, Kulwas, & Rosc, 2012). La organización de los nuevos capilares a lo largo del tejido de granulación se observa durante la fase proliferativa temprana formando una nueva y organizada red micro vascular, esta densidad de nuevos vasos sanguíneos disminuye en la última fase de la cicatrización (remodelación), disminuyendo el riego sanguíneo en la zona donde se localiza la lesión y ahora se encuentra una cicatriz.

El tejido de granulación llamado así por su aspecto granular, es el tejido conectivo que crece de la base de las heridas como resultado de la formación de nuevos vasos capilares, así como de células inflamatorias, componentes de la matriz extra celular, fibroblastos y células endoteliales. Dimitrios, Ioanna Eleftheriadou, & Aristidis dicen que al mismo tiempo que se forma el tejido de granulación los queratinocitos migran desde los bordes de la herida, o alrededor de los apéndices de la piel sobre la nueva matriz, cubriendo al tejido de granulación generando la epitelización. Esta proliferación epitelial es estimulada también por factores de crecimiento liberados de la dermis lesionada, como el factor de crecimiento endotelial (EGF), el factor de crecimiento de los queratinocitos y el FGF-2. (2014, págs. 817 - 836)

#### *Remodelación.*

Esta es la cuarta y última fase de la cicatrización, inicia entre la 2ª y 3ª semana después de la lesión inicial y puede durar hasta 2 años. Una vez que el tejido de granulación es transformado en tejido

cicatrizal maduro, la densidad de los vasos sanguíneos disminuye y el colágeno se remodela y organiza.

No cicatrización.

Generalmente el proceso normal o fisiológico de la cicatrización, se observa en aquellas heridas denominadas agudas, las cuales se presentan de forma accidental y duran un periodo de tiempo determinado; estas lesiones tienen la capacidad de reestablecerse por sí mismas. Ruiz J C, señala que aquellas heridas que no siguen el proceso de cicatrización normal y que tardan en producir integridad anatómica y funcional son denominadas heridas crónicas, y refiere que algunos autores definen a las heridas crónicas como toda lesión que no epitelizan en un periodo de tiempo de 21 días. Sin embargo esta definición se modificó debido a que existen factores que pueden causar el proceso normal de cicatrización haciendo que éste se torne más lento, además de que existen heridas agudas que tardan poco más de 21 días en cerrar. Así pues, para diferenciar entre una herida aguda y crónica deben ser considerados diversos factores propios de la lesión, el paciente y la de la cicatrización en sí. (2013).

Las heridas crónicas, suelen ser todo un reto clínico para los especialistas, y se han convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. El motivo del porque algunas heridas no cicatrizan, aun no se logra responder con certeza; pero se sabe que existen múltiples factores que contribuyen en la cronicidad y/o no cicatrización de las heridas como por ejemplo la edad, traumas repetitivos, abuso de tabaco, estrés, obesidad desnutrición, infecciones recurrentes, presencia de biofilms, insuficiencia venosa, insuficiencia arterial, neuropatías, falta o dificultad para la movilidad, patologías crónicas como diabetes, vasculitis, inmunosupresión, pioderma gangrenoso u otras enfermedades que causen isquemia, etc. Muchos de estos factores son capaces de perpetuar la respuesta inflamatoria; esta es capaz de interferir el proceso de la cicatrización de las herida, tal como lo demostró Elliott, Forbes, Andrew, & Hamilton en su estudio nombrado “*Inflammatory microenvironment and tumor necrosis factor alpha as modulators of periostin and CCN2 expression in human non-healing skin wounds and dermal fibroblasts*”, en donde primero definieron el fenotipo de las heridas que no cicatrizan y los patrones de expresión de periostina

(proteína de matriz extracelular, crucial en la fibrosis subepitelial y en el remodelado de tejidos) y CCN2 (factor de crecimiento del tejido conectivo, [promueve la adhesión celular a través de integrinas y proteoglicanos]) en humanos, y posterior la regulación de su expresión en fibroblastos mediante el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$  [citoquina proinflamatoria]) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1 [citoquina profibrotica]). Encontraron que en la heridas que no cicatrizaban habia una sobre expresion de TNF $\alpha$  y de forma inversa las expresiones de proteinas matrizales (en este caso periostina) se encontraban en menor cantidad, al igual que el CCN2; lo que le daba un fenotipo inflamatorio a estas heridas; demostraron que esto se revertia cuando invitro aplicaron TGF- $\beta$ 1, ya que este reducía la expresion de TNF $\alpha$  favoreciendo el aumento de periostina y CCN2, lo que facilito la proliferacion de fibroblastos dermicos. Concluyeron que el TNF $\alpha$  favorece al microambiente proinflamatorio suprimiendo las proteinas matrizales, interfiriendo en la cicatrizacion durante la fase proliferativa. (Elliott, Forbes, Andrew, & Hamilton, 2015).

#### Úlceras venosas

“Las úlceras se originan por la elevación de la presión venosa al estar de pie, conocida como hipertensión venosa ambulatoria”. (Roldán et al, 2017).

#### *Anatomía patológica*

Dentro de la anatomía de los miembros inferiores se encuentran dos divisiones; Una superficial y otra profunda. Ambas están separadas por un envoltorio llamado fascia muscular. En el espacio superficial, por fuera del músculo, se encuentra un repliegue fascial llamado fascia safena por donde circula la safena mayor y la menor. Existen algunas venas que atraviesan la fascia safena, las cuales reciben el nombre de perforantes.

Las venas poseen tres capas: la capa más externa llamada túnica adventicia o túnica externa es gruesa y está hecha de tejido conectivo; la capa media llamada túnica media está compuesta por capas de músculo liso; la capa más interna llamada túnica íntima está tapizada por células endoteliales. En su mayoría, las venas están constituidas por válvulas, mismas que les confieren la

función de retornar la sangre hacia al corazón e impiden que ésta se acumule por efecto de gravedad. Estas válvulas son pliegues que se presentan de manera unidireccional y forman parte de la túnica íntima. Entre el 60% y el 70% del volumen sanguíneo del sistema cardiovascular se almacena en la porción venosa. (Roldán et al, 2017).

### *Fisiopatología*

Para comprender la aparición de las úlceras venosas se debe analizar el factor principal que desencadena la presencia de las mismas el cual se describe a continuación.

Hipertensión venosa asociado a Insuficiencia venosa: El factor que desencadena la insuficiencia venosa es la incompetencia de las válvulas venosas. Este proceso tiene dos causas; la alteración de las válvulas y el defecto idiopático estructural de la pared venosa o incluso pueden presentarse ambas entidades provocando así la dilatación venosa con fallos en el cierre de sus válvulas. “La hipertensión venosa se asocia con inflamación crónica afectando no solo a la pared venosa sino también a la microcirculación produciendo excesiva fuga de presión capilar con deterioro de la nutrición de la piel, cambios cutáneos y eventual ulceración.” (Roldán et al, 2017).

### *Factores de riesgo*

Existen factores que se asocian directamente con la presencia de úlceras venosas. Los factores de riesgo pueden clasificarse de la siguiente manera.

- Predisponentes: Padecer insuficiencia venosa o antecedentes familiares de EVC.
- Determinantes: Embarazos o alteraciones en los factores de coagulación.
- Agravantes: Aumenta el riesgo con la edad, antecedentes de trombosis venosa profunda, intervenciones de riesgo, quemaduras o traumatismos donde se ha comprometido el sistema vascular, profesiones con periodos prolongados en bipedestación o sedestación, obesidad, estreñimiento, enfermedades que dificulten la marcha, edema, trastorno del drenado linfático por mencionar algunos. (Roldán et al, 2017).

## Clasificación

La clasificación CEAP ha sido la más aceptada y revisada por consensos internacionales, ya que permite y facilita la descripción de todas las alteraciones que se relacionan con dicha patología. CEAP significa: Clínica, Etiología, Anatomía y Pato fisiología. A continuación se describe el acrónimo y los elementos que constituyen cada letra.

Clasificación CEAP	
C: (Grado clínico).	C0: No hay signos visibles o palpables de enfermedad venosa. C1: Telangiectasias o venas reticulares C2: Varices; se distinguen de las venas reticulares por tener un diámetro de 3 mm o más. C3: Edema C4: Cambios en la piel y tejido celular subcutáneo C4a: Pigmentación o eczema C4b: Lipodermatosclerosis o atrofia blanca C5: úlcera venosa curada
E: Etiología.	Congénita, primaria, secundaria o sin causa identificada
A: Extensión Anatómica	Sistema venoso superficial, perforante, profundo o sin Identificar.
P: Fisiopatología	Reflujo, obstrucción, ambos, sin Identificar.

Clasificación CEAP. (Roldán et al, 2017).

## *Tratamiento*

Son múltiples los tratamientos para tratar la insuficiencia venosa, cada uno con sus indicaciones y especificaciones correspondientes a la etiología que ocasiono tal entidad. Por su parte, el Gold Estándar para las úlceras venosas es la terapia de compresión. A continuación se describirán los tipos de tratamiento tanto local como sistémicos que en conjunto y con buen apego pueden generar buenos resultados en los pacientes que presenten este tipo de lesiones.

1. Tratamiento farmacológico: Flavonoides purificados micronizados, oxerutina y glucosaminoglucanos. Entre los fármacos que disminuyen la viscosidad sanguínea se encuentra la pentoxifilina, esta se indica por encima de 400 mgs diarios. El tratamiento farmacológico debe complementarse con las medidas locales y de compresión para obtener mejores resultados. (Roldán et al, 2017).
2. Tratamiento de compresión: La compresión de la extremidad afectada es considerada el tratamiento de oro para el manejo de las úlceras venosas y debe recomendarse de por vida. Dentro de los beneficios que aporta la compresión destacan los siguientes: favorece el retorno, reduce la presión venosa, potencia la función de las válvulas y de la bomba gemelar de la pierna y elimina el líquido intersticial. Los sistemas de compresión se clasifican de la siguiente manera:
  - a. Elástica: “Al colocarse alrededor de la extremidad, la venda trata de regresar a su estado normal provocando presión de afuera hacia adentro. Cuando el paciente está en reposo la presión es muy alta y cuando camina los músculos gastrocnemios se contraen contra el vendaje, lo estiran de nuevo y la presión continúa pero es menor.” (Contreras, J. R., 2013).
  - b. Inelástica: “La compresión inelástica consiste en aplicar un vendaje de muy baja o nula elasticidad, pero de alta resistencia alrededor de la pierna. Cuando el paciente camina, la bomba gemelar de la pierna queda atrapada produciendo un aumento de volumen y presión dentro de ese compartimiento cerrado.” (Contreras, J. R., 2013).

3. Tratamiento local (Cuidado de las heridas): Se basa en el acrónimo DICTA, que conlleva a realizar los siguientes pasos de forma secuencial y organizada.
- a. Desbridamiento: Consiste en eliminar el tejido necrótico, restos extraños y elementos de bacterias del lecho de una herida mismos que inhiben y retrasan el proceso de cicatrización. (Contreras, J. R., 2013).
  - b. Manejo de la infección de la herida: Las úlceras venosas suelen presentar infección local o colonización crítica. Si se sospecha de infección tomando de referencias los signos clínicos que caracterizan la misma o si los márgenes de la herida no están avanzando, se debe tomar un cultivo para corroborar su presencia y determinar el microorganismo que la está ocasionando para posteriormente dar el tratamiento antibiótico adecuado. La limpieza de la herida debe realizarse con soluciones no tóxicas y no irritantes. En el caso en donde clínicamente se sospecha de infección será necesario la utilización de apósitos antimicrobianos para controlar el proceso y disminuir la carga bacteriana. (Contreras, J. R., 2013).
  - c. Control del exudado (uso de apósitos): Las úlceras venosas suelen ser muy exudativas, motivo por el cual deben utilizarse apósitos que controlen el exceso de exudado y mantengan una humedad adecuada que favorezca el proceso de cicatrización. Dentro de la gama de apósitos que existen los más utilizados para el control de la humedad son los siguientes: Alginatos de calcio, hidrofibras, las espumas, los apósitos ultra absorbentes, los hidrocoloides y los hidrogeles. (Contreras, J. R., 2013).
  - d. Terapias adyuvantes y/o avanzadas: Se debe optar por estas terapias cuando el paciente no ha respondido al tratamiento convencional de la herida. “Este tipo de terapias suelen enfocarse a estimular el lecho de la herida, sustituir la dermis o epidermis defectuosa (Matrices biológicas a base de colágeno o ácido hialurónico) o bien emplear constructos con fibroblastos y/o queratinocitos para provocar la activación de la herida o proveer de un injerto cultivado”. (Contreras, J. R., 2013).

La insulina en el proceso de cicatrización.

La insulina es una hormona cuya acción principal es aumentar el grado de absorción de la glucosa en sangre hacia las células musculares y adipocitos, esto lo logra a través de receptores específicos localizados en la membrana celular, como el receptor de insulina (IR), que es una glucoproteína que pertenece a la familia de receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de kinasas. Una vez que la insulina interacciona con el IR en conjunto con sus isoformas IRS-1, IRS-2, e IRS, inician el encendido en cascada de señalizaciones que dependen de un ordenado número de interacciones proteicas. Varias proteínas son activadas por acción de la insulina como: la proteína fosfatidilinositol 3-Kinasa (PI3K), la proteína Kinasa activada por mitógenos (proteína MAP Kinasas o Erk), y la proteína kinasa B (Akt), entre otras. Todas ellas regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas a la regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y de efectos mitogénicos. (Reyes & Plancarte, 2008) estas mismas proteínas también se ven involucradas en el proceso de cicatrización como lo demostraron Lima et al., cuando investigaron la señalización de la insulina mediante inmunotransferencia durante la cicatrización de heridas en animales de control y diabéticos con y sin insulina tópica; encontraron que el Akt aumenta la producción de Factor 1 derivado de células estromales (SDF-1 $\alpha$ ) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEG); el primero favorece a la señalización y reclutamiento de células progenitoras endoteliales (EPC) al sitio de la lesión, y el segundo de fosforila Oxido nítrico endotelial (eNos) en la medula ósea, lo que favorece al movimiento de PECS, creando nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), incitando también el aumento de flujo sanguíneo, y la producción de tejido de granulación; lo que facilita el movimiento de queratinocitos desde los bordes de la herida que son los encargados de la formación de nuevo epitelio. Otro dato importante sobre los efectos de la señalización de la insulina es que el ERK estimula a los fibroblasto dermicos para adherirse al CCN2 (factor de crecimiento del tejido conectivo). El CCN2 se une directamente a la fibronectina y a los receptores de fibronectina: integrinas alfa4, beta1 y alfa5 y sindecán 4; lo que potencializa, la capacidad de los fibroblastos para propagarse en la fibronectina, lo que modula la adhesión de los fibroblastos a la matriz provisional durante el desarrollo del tejido y la cicatrización de la herida. (Yunliang, y otros, 2004)

También la insulina activa enzimas capaces de promover la transcripción del fenotipo macrófago (M1) encargado de la producción de factores pro inflamatorios como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a macrófago (M2) encargado de producir IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, arginasa 1, antagonista del receptor de Interleucina-1 (IL-1Ra), molécula CD-163 (captador de receptores), CD-206 (macrófago manosa receptor C tipo 1), que están involucrados en la inmunidad humoral y en la cicatrización de las heridas (Tianyi , y otros, 2018); es así como favorece a la atenuación y regulación del proceso inflamatorio.

#### IV. Antecedentes.

A continuación se muestra en orden cronológico el resumen de algunos estudios que se han realizado utilizando insulina como tratamiento para las heridas. Como podremos observar no es un tema del todo nuevo, ya que existen múltiples estudios que van desde reportes de casos, ensayos contralados aleatorizados y cegados, hasta revisiones sistemáticas que abordan este tema y proponen el uso de la insulina con diferentes métodos de aplicación, como una nueva opción terapéutica.

Niño, F. R en 1998 realizó una tesis a través de la facultad de ciencias biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León; cuyo objetivo fue la evaluación terapéutica del factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento epidérmico (FCE) e insulina sobre el proceso de cicatrización de lesiones producidas por la reacción de Shwartzman en la piel de conejos diabéticos. Utilizó conejos de raza Nueva Zelanda, a los que se les indujo la diabetes con aloxona y se les produjo lesiones en la piel utilizando lipopolisacárido (LPS) de *Klebsiella Pneumoniae*, el área de las lesiones fueron medidas a los 0, 3 y 7 días. Al día 0 se les aplicó el tratamiento en forma local (intradérmica) con una dosis de insulina de 1ug, FNT 0.01ug y FCE 1ug, los tratamientos se aplicaron en forma individual y en sus diferentes combinaciones. Concluyó que la mayoría de las combinaciones de los tratamientos utilizados redujeron el tiempo de cicatrización. Además, las lesiones tratadas con FNT mostraron migración celular en el sitio de la lesión, este número de células fue suficiente para mostrar a nivel de histopatología que la calidad de reparación era excelente y que a los 7 días mostraba un 100% de cicatrización. Es importante señalar que el FCE inhibe la acción del FNT cuando se aplica en forma conjunta y que el tratamiento a base de I+FCE e I+FNT produce una mayor cicatrización que la insulina cuando se aplica en forma individual. Además, al combinarse los tres tratamientos el efecto inhibitorio del FCE sobre el FNT queda suprimido por la presencia de la insulina. De este modo que sugirió la posibilidad de utilizar FNT o la combinación de I+FCE o I+FCE+FNT para poder acelerar el tiempo de cicatrización en pacientes humanos que sufren de diabetes y que presenten alteraciones en el proceso de

cicatrización. Este estudio puede ser considerado como el primero y único antecedente a nivel nacional sobre el uso de la insulina como tratamiento para la cicatrización.

SE, LE, & FL, en el año de 1999, llevaron a cabo dos estudios para evaluar los roles relativos de la insulina y el zinc en la aceleración de la cicatrización de heridas. En el primer estudio, seis voluntarios diabéticos y cinco no humanos diabéticos tuvieron dos cortes uniformes creados uno en cada antebrazo. Una herida en el antebrazo se trató con insulina regular tópica (Iletin-II) y la otra con solución salina normal cuatro veces al día hasta que se curó. El tratamiento fue doble ciego y los antebrazos fueron asignados al azar. Las heridas tratadas con insulina se curaron  $2.4 \pm 0.8$  días más rápido que las heridas tratadas con solución salina ( $P < 0.001$  por prueba t pareada). El segundo estudio utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con control de posición para comparar la eficacia de la insulina con la de una solución que contenía la misma cantidad de zinc para acelerar la curación de las heridas estandarizadas en ratas y humanos. Aunque estas investigaciones piloto no tuvieron el poder de definir con precisión los roles relativos de la insulina y el zinc, los resultados sugieren que el zinc desempeña un papel en el proceso de curación de la herida. Se concluye que la insulina tópica acelera la cicatrización de heridas en humanos.

Omid, R. MD. et al, en el 2009 publicaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar la seguridad y eficacia de la insulina tópica en la curación de 45 pacientes (29 hombres, edad media para ambos grupos de 40 a 62 años, con un rango de 12 a 71 años) heridas agudas y crónicas no infectada en las extremidades. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una aplicación tópica dos veces al día (pulverización) de 1 ml de solución salina al 0,9% por cada 10 cm<sup>2</sup> de herida con o sin 10 unidades (0,1 cc) de cristal de insulina e insulina. El punto final fue el cierre completo de la herida. Se midieron los niveles sistémicos de glucosa antes y 1 hora después de la aplicación del tratamiento. Ningún paciente desarrolló signos o síntomas de hipoglucemia y los niveles de glucosa antes y después de la aplicación no difirieron significativamente. Las tasas de curación se vieron afectadas por el área de la herida basal, la edad del paciente, el tipo de herida (aguda versus crónica) y el grupo de tratamiento. La tasa media de curación fue de 46.09 mm<sup>2</sup>/día en el grupo de tratamiento y de 32.24 mm<sup>2</sup>/día en el grupo control

( $P = 0.029$ ), independientemente del tamaño de la herida basal. En este estudio, la aplicación tópica de insulina fue segura y efectiva.

Christy, L. S. et al. en el 2010 publicaron un reporte de caso en donde combinaron terapia de presión negativa con instilación de una solución con insulina en un paciente de 71 años con antecedentes médicos de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica y con amputación metatarsiana. Después de la amputación, la herida se trató con terapia de presión negativa tradicional y posteriormente con una aplicación de injerto de piel de grosor parcial (IGP) en la cara lateral dorsal del pie derecho. Después de que el IGP fallara, se mantuvo varias semanas con terapia de presión negativa tradicional, pero también resultó infructuosa. El paciente fue remitido a la clínica del autor, con una historia de úlceras de cuatro meses en el sitio del injerto del pie derecho. Después del desbridamiento y la re aplicación de la terapia de presión negativa tradicional, la herida continuó mostrando maceración perilesional y colonización clínicamente aparente. Debido a eso optaron por utilizar la terapia de presión negativa junto con la infusión de insulina (usando la dosificación de 2u de insulina por 20 cc de solución salina). El goteo de infusión de insulina se inició a 40 ml/h durante 48 horas. Con tal tratamiento los resultados fueron los siguientes; la base de la herida presentaba 90% de tejido granular con solo una moderada maceración observada en la periferia de la herida distal, y el sitio donante estaba casi cicatrizada. Después de lograr un lecho de herida granular, se aplicó el injerto de piel de espesor completo. Los investigadores concluyeron que la terapia de presión negativa más la irrigación continua de solución con insulina puede ser un método prometedor para promover un entorno de herida saludable y que los informes preliminares parecen sugerir que la insulina se puede aplicar por vía tópica con efectos secundarios sistémicos mínimos, logrando así la disminución del tiempo de curación de la herida.

Michael Hrynyk, M., Martins, G. M., Barron, E. A., et al. en el año 2010 desarrollaron un vehículo de administración tópica capaz de liberar niveles terapéuticos de insulina bioactiva durante varias semanas con el potencial de estimular y mantener la curación. Al encapsular la forma cristalina de la insulina dentro de microesferas de poli (d, l-láctido-co-glicólido), lograron estabilizar y luego liberar insulina bioactiva durante 25 días. Para medir la bioactividad utilizaron miofibroblastos de

rata L6, los estimularon con insulina de liberación lenta y determinaron la activación de los receptores en la superficie celular mediante la cuantificación de la fosforilación de AKT. Hubo solo una disminución menor y gradual en la fosforilación de AKT a lo largo del tiempo. Para determinar si la insulina de liberación lenta podría estimular la migración de queratinocitos simulamos la herida raspando cultivos de queratinocitos humanos. La cobertura de las "heridas" de raspado fue significativamente más rápida en presencia de insulina liberada en microesferas que en el control sin insulina. El suministro tópico prolongado y sostenido de insulina a partir de un depósito estable a base de cristales de proteínas muestra la promesa de promover la cicatrización del tejido.

Chen, X., Liu, Y., y Zhang, X., en el 2012 utilizaron una variedad de enfoques para observar el efecto de la insulina en la respuesta inflamatoria de la herida, específicamente el efecto de la insulina en la función de los macrófagos de la herida. También investigaron si la respuesta inflamatoria regulada por insulina contribuía a la curación inducida por insulina. Los estudios in vitro que realizaron mostraron macrófagos, monocitos, monocitos facilitados por la insulina, pinocitosis, fagocitosis y secreción de mediadores inflamatorios. El estudio sugiere que la insulina es un potente acelerador de la curación. La regulación de la respuesta inflamatoria de la herida, especialmente la cantidad y función de los macrófagos, es uno de los mecanismos que explican la aceleración de la cicatrización de heridas inducida por la insulina.

Lima, H. M., et al en el mismo año publicaron un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, cuyo propósito fue investigar la regulación de la vía de señalización de insulina en la curación de heridas y reparación de la piel de ratas normales y diabéticas, y, paralelamente, el efecto de una crema de insulina tópica sobre la curación de heridas y sobre la activación de esta vía. Investigaron la señalización de la insulina mediante inmunotransferencia durante la cicatrización de la herida del control y los animales diabéticos con o sin insulina tópica. Los pacientes diabéticos con úlceras fueron aleatorizados para recibir insulina tópica o placebo para la curación de sus heridas. Obtuvieron como resultados y conclusiones, que la expresión de aumentan en el tejido de cicatrización de heridas en comparación con la piel intacta, lo que sugiere que la vía de señalización de insulina puede tener un papel importante en este proceso. Tras la aplicación

tópica de crema de insulina, el tiempo de cicatrización de la herida de los animales diabéticos se normalizó, seguido de una reversión de la transducción defectuosa de la señal de insulina. En pacientes diabéticos, la crema tópica con insulina mejoró marcadamente la cicatrización de heridas, lo que representó un método atractivo y sin costo para tratar esta devastadora complicación de la diabetes.

Sridharan & Gowri, en el año de 2017, publicaron una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios, a través de búsquedas en las bases de datos electrónicas, de ensayos controlados aleatorios que compararon la aplicación tópica de insulina en heridas con solución salina normal. Las diferencias de medias estandarizadas se calcularon para las siguientes medidas de resultado: tasa de cicatrización de úlceras / heridas, porcentaje de crecimiento de tejido de granulación, densidad de micro vasos, tiempo de cicatrización, área de la herida y puntaje de gravedad de la úlcera. Utilizaron la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para cada uno de los estudios y el software RevMan 5.3 para generar las estimaciones agrupadas y los diagramas de bosque. La calidad de la evidencia se evaluó mediante el enfoque del grupo de trabajo Grados de recomendación, evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE). Un total de 8 estudios fueron elegibles para ser incluidos en esta revisión y 7 para el metanálisis. Las estimaciones agrupadas fueron las siguientes: tasa de curación - 0.04 [-1.38, 1.46]; porcentaje de tejido de granulación: 10.99 [-10.07, 32.06], densidad de micro vasos: 3.01 [-1.67, 7.69] y área de la herida - -6.59 [-9.7, -3.48]. Solo hubo un estudio para cada una de las siguientes medidas de resultado: tiempo de cicatrización y puntuación de gravedad de la úlcera. Por lo tanto, la combinación de los resultados no se intentó para estas medidas de resultado. Concluyeron que los estudios realizados en este campo fueron preliminares y que fue difícil sacar conclusiones con respecto al uso tópico de la insulina para la cicatrización de heridas.

Jiménez, et al, en el año de 2017, publicaron un ensayo aleatorio, de parcelas divididas, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de investigar los efectos del uso local de insulina en la cicatrización de heridas en pacientes no diabéticos. Reclutaron diez pacientes no diabéticos con heridas agudas de espesor completo (5 por traumatismo, 3 por quemaduras y 2 por presión), todas las heridas recibieron tratamiento de cabecera estándar. Tomaron una muestra de biopsia de ambos

sitios en los días 0 y 14. Evaluaron la cantidad de crecimiento de los vasos sanguíneos y el porcentaje de fibrosis. Observaron una diferencia significativa en el número de nuevos vasos en el sitio tratado con insulina (70.6 [29.21]) en comparación con la solución salina solamente (26.5 [34.3];  $P < .04$ ). El porcentaje de fibrosis (insulina 34.7 [28.02] versus solución salina 27.8 [29.9]) no mostró diferencias significativas. No se produjeron eventos adversos relacionados con el estudio. Las implicaciones clínicas de este estudio son considerables en términos de formación de vasos sanguíneos pero no de fibrosis. Concluyeron que la administración local de insulina es una opción terapéutica segura para la angiogénesis en heridas de pacientes no diabéticos.

## V. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.

Las úlceras venosas son un tipo común y recurrente de herida compleja, volviéndose un problema crónico en muchos países como en estados unidos y el Norte de Europa, donde reportan una prevalencia general del 1% que se eleva a 3% en los mayores de 65 años. Estas heridas se han convertido en un desafío clínico, para muchos médicos y especialista en heridas, ya que son propensas a infecciones, y suelen tardar mucho en cicatrizar.

El tratamiento estándar que ha demostrado una elevada tasa de éxito para la cicatrización de estas úlceras es la terapia compresiva a través de vendajes multicapa, sin embargo, existe un grupo de úlceras venosas que tienden a no responder adecuadamente a este tratamiento, a las cuales diversos autores las han denominado úlceras de cicatrización lenta y úlceras de no cicatrización, para las cuales se les han atribuido diversas causas desde la actividad prolongada de las proteasa que degradan la proteína e interfieren en el proceso de cicatrización, hasta componentes genéticos asociadas a la no cicatrización.

Como lo demostró Charles, et al., en su estudio titulado A gene signature of nonhealing venous ulcers: Potential diagnostic markers (Una firma genética de las úlceras venosas que no sanan: marcadores diagnósticos potenciales), cuyo objetivo era identificar los perfiles de expresión genética de muestras de tejido de úlceras venosas no curativas y curativas a través de un microarrays de ADN. Para ello, obtuvieron muestras de biopsia por punción del borde de la herida y del lecho de la herida de todas las úlceras venosas ubicadas en pierna e informaron 15 genes principales con expresión diferencial más de 2 veces entre las dos poblaciones de heridas ( $p < 0,05$ ), esta colección de genes demostraron diferencias particulares, algunos grupos codificaban proteínas epidérmicas estructurales, y otros estaban asociadas a la hiperproliferación, lesión tisular y factores de transcripción.

Los autores concluyeron que existen diferencias significativas en la expresión genética entre las úlceras venosas que cicatrizan y las que no, y que estos hallazgos deberían ayudar a identificar los procesos fisiológicos asociados con la reparación tisular dañada en esta población de heridas.

Es un hecho que en la actualidad no existe un apósito ideal o agente tópico como tratamiento adyuvante que demuestre tener mayor efectividad para acelerar el tiempo de curación de las úlceras venosas, esto lo demostró Gill, et al., en un meta análisis que realizaron, en donde tuvieron como objetivo evaluar los efectos de los apósitos y de los agentes tópicos para curar las úlceras venosas en cualquier entorno de atención, así como clasificar los tratamientos por orden de efectividad, con evaluación de la incertidumbre y calidad de la evidencia; incluyeron 59 estudios (5156 participantes) y compararon 25 tratamientos diferentes, tales como apósitos impregnados con hidrocoloide y plata y una variedad de cremas y geles.

Obtuvieron como resultado que los apósitos de plata pueden aumentar la probabilidad de curación de la úlcera venosa de la pierna en comparación con los apósitos no adherentes (RR 2,43; IC del 95%: 1,58 a 3,74), sin embargo, la evidencia era de certeza baja, esto debido a la pequeña cantidad de personas involucradas en todos los estudios incluidos, la pequeña cantidad de estudios que se enfocaron en cada tratamiento y el alto riesgo de sesgo. Por lo tanto, no pudieron asegurar la efectividad de los tratamientos para las úlceras venosas y concluyeron en que se necesita más investigación para determinar si los apósitos particulares o los agentes tópicos mejoran la probabilidad de curación de las úlceras venosas.

En la actualidad no existen muchos estudios o reportes de casos de nuevos tratamientos que combinados con la terapias estándar de compresión favorezcan o ayuden a la cicatrización de las úlceras venosas de cierre lento o de difícil cicatrización, sin embargo, los pocos que existen apuntan a la utilización de factores de crecimiento o moduladores de proteasas como nuevas alternativas de tratamientos para estas heridas.

Por otra parte, ya son múltiples estudios que han demostrado que la aplicación de insulina de forma tópica en diversas heridas como úlceras de pie diabético y lesiones por presión han favorecido el cierre de estas heridas, acelerando la cicatrización de las mismas. Con base en lo anterior nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué beneficios tiene la aplicación de insulina intralesional en el tratamiento de úlceras venosas de difícil cicatrización?

## VI. Justificación.

“Las úlceras venosas son lesiones crónicas asociadas a hipertensión venosa de los miembros inferiores y corresponden a un porcentaje que varía aproximadamente entre el 80 y el 90% de las úlceras que aparecen en esa localización y configuran, en todo el mundo, un problema grave con considerable impacto socioeconómico” (Guimaraes, B. J., & Nogueira, L. C., 2010).

Las úlceras venosas constituyen la causa más frecuente de consulta en la mayoría de las clínicas de heridas en el mundo. Del 1 a 2 % de la población mundial y de 3 a 5 % de la población mayor de 65 años padecerá en algún momento de su vida esta entidad, en tanto que la prevalencia en mayores de 80 años es de alrededor de 20 por cada 1000 individuos. (Contreras, J. R., 2013).

En un estudio epidemiológico realizado en México durante el 2010, en el cual se incluyó alrededor de 5484 pacientes de 10 estados de la república Mexicana, se obtuvo por primera vez una prevalencia de la enfermedad venosa crónica para ambos sexos de (71.3%). En México el costo real por problemas de úlceras venosas aún no se conoce con exactitud; sin embargo, el estudio Vein Consult Program demostró que 7.7 % de los pacientes con enfermedad venosa se incapacitan entre una y tres veces al año. El 4.9 % de esta población perdió laboralmente entre 7 y 30 días, y 1.1 % perdió más de 30 días laborales como consecuencia de ello. (Contreras, J. R., 2013).

Con base en lo anterior resulta importante llevar a cabo investigaciones sobre la búsqueda de nuevas terapias que coadyuven con la terapia de compresión al cierre de las úlceras venosas, aumentando la gama de posibilidades terapéuticas para este tipo de lesiones.

## VII. Objetivos.

### *a. Objetivo general*

Comprobar si la aplicación de insulina de forma intralesional tiene algún beneficio sobre las úlceras venosas de difícil cicatrización.

### *b. Objetivos específicos.*

- Medir el tamaño de las lesiones antes y después de iniciar el tratamiento.
- Obtener el área de las heridas a través del método de planimetría utilizando el programa Image J.
- Aplicar de forma intralesional insulina sobre las úlceras venosas junto con el tratamiento de compresión.
- Describir y registrar el tipo y porcentaje de tejido observado en el lecho de la úlcera (epitelio, granulación, esfacelo, según sea el caso).
- Evaluar el progreso de la cicatrización mediante modelos estadísticos descriptivos e inferenciales.

## VIII. Hipótesis.

Si la aplicación de insulina intralesional tiene efectos positivos en las 3 semanas de tratamiento, generará reducción del tamaño y cambios en lecho de la herida, aumentando el porcentaje de tejido de granulación en las úlceras venosas.

## IX. Material y métodos.

### *a. Diseño del estudio.*

Estudio cuantitativo, prospectivo, longitudinal y experimental realizado a una muestra de pacientes con úlceras venosas de difícil cicatrización. En donde se combinó el vendaje compresivo de tres componentes (tratamiento estándar de oro para este tipo de lesión), mas el uso de apósitos que fueron seleccionados con base a las características de la úlcera y cantidad de exudado (alginato de calcio e hidrofibra con plata según fuese el caso), con la aplicación de 2 UI de insulina de acción intermedia (NPH) sin diluir en 5 puntos de la herida, 4 en la periferia y 1 en el centro.

El tratamiento se llevó a cabo del 22 de octubre al 16 de noviembre del 2018 con una duración total de 25 días, 10 aplicaciones. Las variables fueron medidas cada 48 horas y documentadas en una hoja de valoración de heridas conformada por: Fecha de inicio de tratamiento, datos de identificación del paciente, evolución, signos vitales, cifras de glucometría capilar (antes y posterior a la aplicación de la terapia), cifras del índice tobillo brazo (Se tomó sólo al inicio del estudio), datos de la morfología de las heridas como: forma, tamaño, características del borde, del lecho, de la piel perilesional y el dolor. El área fue calculada mediante el programa de planimetría “image J”, y el volumen se obtuvo multiplicando el área por la profundidad..

### *b. Universo o población objetivo.*

Pacientes con diagnóstico de úlcera venosa de difícil cicatrización cuyo tratamiento a base de terapia compresiva u otro tratamiento adyuvante no haya entregado beneficio en la cicatrización, y que se encuentren atendidos en la consulta externa de la “Clínica de Heridas y Estomas” (CDHE) del servicio de dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” (HGDMGG).

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico clínico de úlcera venosa cuya área sea igual o mayor a 5 cm<sup>2</sup>.
- Pacientes con índice tobillo brazo de 0.7 a 1.2 mm Hg.
- Pacientes que no hayan presentado mejoría pese al tratamiento adecuado por más de 3 meses.
- Pacientes de cualquier género mayores de 18 años.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado y acepten el tratamiento.

c. *Criterios de exclusión.*

- Pacientes bajo tratamiento con fármacos que modifiquen el proceso de cicatrización y que no sea posible suspenderlos durante la realización del estudio (ej. Inmunosupresores, AINES, etc).
- Pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Pacientes con insuficiencia arterial asociada.
- Pacientes con infección local de la herida.
- Pacientes embarazadas.

d. *Criterios de eliminación.*

- Pacientes que dejen de acudir a 2 citas consecutivas.
- Pacientes que no se apeguen al tratamiento.

- Pacientes que durante el estudio presenten datos clínicos de infección (dolor persistente, aumento del exudado, inflamación, aumento de la temperatura en el sitio de la lesión, fiebre), o resultados de cultivos hisopados positivos a infección.
- Pacientes que presenten reacción al tratamiento como hipoglucemia u otras no conocidas.

*e. Tamaño de la muestra.*

Muestra por conveniencia

*f. Descripción de variables.*

Dependientes.

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidades o categorías</b>
<b>Largo</b>	Longitud de determinada figura.	Largo más largo de la herida expresado en cm.	Razón	(cm)
<b>Ancho</b>	Dimensión de determinada figura plana.	Ancho más ancho de la herida perpendicular al largo y expresado en cm.	Razón	(cm)
<b>Profundidad</b>	Distancia entre el fondo de algo y el punto tomado como referencia.	Distancia que abarca del borde de la herida hasta el fondo de la misma. Se toma de referencia la parte más profunda.	Razón	(cm)
<b>Área</b>	Medida de la superficie encerrada por una figura.	Medida que se obtiene al multiplicar el largo y ancho de la herida.	Razón	(cm <sup>2</sup> )
<b>Volumen</b>	Medidas del espacio de tres dimensiones	Medida que se obtiene al multiplicar el largo, ancho y	Razón	(cm <sup>2</sup> )

	ocupado por un cuerpo.	profundidad de la herida.		
<b>Granulación</b>	Tejido normal que se produce en las primeras semanas de cicatrización de las heridas	Tejido que se forma durante la fase de proliferación. Se caracteriza por un aumento en la vascularidad, lo que le da al lecho un aspecto rojo o rosado y granular.	Razón	(%)
<b>Fibrina</b>	Proteína fibrilar con la capacidad de formar redes tridimensionales de vasos sanguíneos y tendones.	Se caracteriza por ser de color amarillo (como yema de huevo) en el lecho de la herida.	Razón	(%)
<b>Esfacelo</b>	Restos inflamatorios y de tejido muerto que se considera perjudicial para el proceso de cicatrización	Se caracteriza por ser de color amarillo opaco friable, de consistencia chiclosa. Se forma de células muertas y detritos celulares que se adhieren al lecho de la herida.	Razón	(%)
<b>Necrosis</b>	Degeneración de un tejido por la muerte de sus células.	Tejido deshidratado que se observa como una costra en la herida y que impide y retrasa el proceso de cicatrización.	Razón	(%)
<b>Islas de epitelio</b>	Cantidad de tejido que se encuentra dentro de una lesión con características específicas.	Epitelio que aparece en el centro de la herida proveniente de los folículos remanentes dentro del lecho.	Razón	(%)
<b>Otro tipo de tejido</b>	Conjunto complejo y organizado de determinadas células	Tipo de tejido que no cumple con las características de la herida antes descritas. Puede definirse como	Razón	(%)

		tejido limpio o tejido limpio no granulado.		
<b>Cantidad de exudado</b>	Líquido o sustancia que resulta de la exudación	Define el balance de humedad de la herida y puede alertar sobre problemas inflamatorios o infecciosos presentes en ella.	Ordinal	0= Nulo 1= Escaso 2= Moderado 3= Abundante
<b>Tipo de exudado</b>	Características del Líquido o sustancia que resulta de la exudación	Características físicas del tipo de líquido presente en el lecho de la úlcera venosa.	Nominal	1= Seroso 2= Sero-Hemático 3= Purulento 4= Fétido
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada al daño real o potencial de un tejido y descrita en términos de ese daño.	Síntoma nocivo o una experiencia desagradable directamente relacionada con la úlcera venosa.	Nominal dicotómica	Si= 1 No=2
<b>Intensidad del dolor</b>	Grado de fuerza o de energía con la que se presenta el dolor.	Grado de fuerza del dolor referida por el paciente.	Ordinal	0= sin dolor 1 – 2= leve 3 – 4= moderado 5 – 6= severo 7 – 8= muy severo 9–10= insoportable
<b>Características del dolor</b>	Cualidad o circunstancia que es propia o peculiar del dolor.	Circunstancia en la cual se presenta el dolor en los pacientes con úlceras venosas	Nominal	1= continuo 2= intermitente. 3= a la curación. 4= post curación 5= a la inyección de la insulina.

<b>Signos de infección</b>	Características clínicas que se presentan en el tejido debido a una invasión y multiplicación de agentes patógenos.	Características clínicas (Eritema perilesional, edema, aumento de la temperatura y dolor) que se presentan a nivel de la herida posterior a una invasión y multiplicación por agentes patógenos.	Nominal dicotómica	Si= 1 No=2
<b>Signos de hipoglucemia</b>	Características clínicas que se presentan posteriores a un descenso de los niveles de glucosa en sangre.	Características clínicas que se presentan posteriores a la aplicación de insulina intralesional.	Nominal dicotómica	Si= 1 No=2

Independientes.

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidades o categorías</b>
<b>Sexo</b>	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos.	Hombres o mujeres que presentan una úlcera venosa de difícil cicatrización.	Nominal dicotómica	Masculino= 1 Femenino=2
<b>Edad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Cantidad de años que tiene un individuo.	Cuantitativa discreta	(Años)
<b>Índice tobillo brazo</b>	Resultado de dividir la presión arterial sistólica del tobillo entre el valor de la presión arterial sistólica de la arteria braquial.	Resultado de dividir la presión arterial sistólica del tobillo entre el valor de la presión arterial sistólica de la arteria braquial.	Nominal dicotómica	1=0.9 – 1.2 normal 2=0.7 – 0.89 insuficiencia arterial leve
<b>Comorbilidades</b>	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades agregadas relacionadas o no a la presencia de úlcera venosa.	Nominal dicotómica	Si= 1 No=2

<b>Tiempo de evolución</b>	Modificaciones a medida que pasan los años o meses.	Tiempo transcurrido entre la aparición de la ulcera venosa hasta la fecha.	Razón	Meses
<b>Días de tratamiento</b>	Cantidad de días en las que se aplica determinado medicamento.	Cantidad de días en las que será aplicada la insulina en las úlceras venosas.	Razón	Días
<b>Número de aplicaciones</b>	Número de veces en donde se coloca una cosa sobre otra de modo que quede adherida o fijada o que ejerza alguna acción.	Número de veces en las que se aplicó la insulina intralesional en las úlceras venosas de los pacientes.	Razón	Numérico

*g. Instrumentos.*

Los instrumentos que se utilizaron en dicho estudio son los siguientes:

- Hoja de evaluación de heridas que incluye datos de identificación del paciente, datos de su evolución; signos vitales, cifras de glucometría capilar (antes y posterior a la aplicación de la terapia), cifras del índice de tobillo brazo (Se tomará sólo al inicio del estudio), datos de la morfología de las heridas como: Forma, tamaño, características del borde, del lecho, de la piel perilesional y el dolor. Fecha de inicio de tratamiento y evolución. (Ver anexo 2)
- Programa de planimetría “image J” para la medición del área de la herida.

*h. Procedimiento de recolección de datos.*

Se evaluaron datos como la edad, género, padecimientos de diabetes e hipertensión, tiempo de evolución de la herida, tratamientos previos, y tratamiento actual, se realizó toma de índice tobillo brazo, como parte del cumplimiento de los criterios de inclusión.

Una vez que los potenciales participantes cumplieran los criterios de inclusión, se les proporcionó toda la información con respecto al estudio, así como las posibles complicaciones del tratamiento. A los pacientes incluidos se les proporcionó una carta de consentimiento informado, misma que firmaron de conformidad, aceptando participar en el estudio; posterior se les citó para el inicio del tratamiento, previo a ello, se realizaron evaluaciones como toma de glucometría capilar (antes de la aplicación de insulina y una hora después de la misma), evaluación y medición de la ulcera, así como el registro fotográfico de la misma.

El tratamiento inició con la limpieza y desbridación de la herida, esta última de haber sido necesaria, posterior a ello se aplicarán 8 UI de insulina NPH en cuatro puntos periféricos de la herida (2 UI en cada punto) y una quinta aplicación en el centro, aplicando un total de 10 UI de insulina de acción intermedia (NPH). Después se cubrió la herida con un apósito secundario (Alginato de calcio o hidrofibra con plata según fue el caso), cabe mencionar que dichos apósitos fueron los que ya se les aplicaba a los pacientes previo al estudio. Finalmente se realizó un vendaje compresivo de 3 componentes y se le explicó al paciente sobre los cuidados que debiese llevar en casa.

Los datos sobre las mediciones de la herida y sus características fueron registrados en una hoja de valoración impresa, dicha hoja obtuvo los datos ya mencionados, más los datos de identificación del paciente, mismo que fueron vaciados en una base de datos electrónico para su posterior revisión y análisis. El registro fotográfico de las heridas se utilizó para evaluar la evolución de una forma más objetiva y para la obtención del área de la herida por planimetría utilizando el programa ImageJ.

El tiempo total de la terapia fue de 3 semanas (25 días), en el periodo comprendido del 22 de octubre al 16 de noviembre del 2018, durante ese tiempo se realizó la recolección de datos evaluando la morfología de las lesiones cada 48 horas. Se obtuvieron datos como forma, tamaño, características de los bordes, del lecho de la herida, piel perilesional y dolor, como parte de la evaluación de las heridas.

Se determinó el de cambio de área en cada visita y al final del seguimiento, y se compararon las mediciones obtenidas en ambos grupos. Durante cada evaluación se interrogó sobre la tolerancia al tratamiento.

Se protocolizó la técnica de curación previo a la aplicación del tratamiento, para utilizar la misma cantidad de insumos por cada paciente (Guantes, gasas, hisopos, hojas de bisturí, agua inyectable, antiséptico, apósitos y vendas)

*i. Plan de análisis estadístico*

Para el análisis de los datos obtenidos se usó la base de datos SPSS versión 25.0.0.0.

*j. Aspectos éticos.*

Este estudio estuvo apegado a los criterios éticos de Helsinki. Los participantes fueron voluntarios a participar y se les proporcionó una hoja de consentimiento informado que especificó el tiempo y el objetivo del estudio. (Ver anexo 1)

*h. Recursos.*

Humanos: Asesor metodológico, Asesor clínico, 2 pacientes, 3 licenciados en enfermería postulantes a la Maestría y Especialidad en Terapia de Heridas, Estomas y Quemaduras.

Materiales: Para realización de este estudio se utilizaron los siguientes insumos y equipos:

1. Insulina de acción intermedia.
2. Gasa estéril de 10 x 10 cm (suficientes para realizar curaciones y limpiezas de las heridas).
3. Vendas de huata acolchada.
4. Vendas elásticas de algodón.
5. Vendas elásticas Auto adheribles.
6. Vendas elásticas de alta compresión.
7. Vendas de zinc en caso necesario.
8. Antiséptico para la limpieza y desinfección de las heridas.
9. Agua inyectable.
10. Hisopos.
11. Saca bocados de 4 y 5 mm (punch).
12. Frasco de lidocaína al 2 %.
13. Reglas de papel.
14. Tijeras de iris.
15. Hojas de bisturí del #10.
16. Pinzas Kelly.
17. Jeringas estériles de insulina de 1 cc.
18. Jeringas estériles de 5 cc.
19. Guantes de exploración estériles.
20. Cubre bocas.
21. Bata.
22. Glucómetro y accesorios (Lancetas y tiras)
23. Torundas alcoholadas.
24. Cámara fotográfica.
25. Computadora portátil
26. Hojas de valoración de heridas impresas.
27. Lápices y bolígrafos

## X. Resultados.

Se incluyeron al estudio cuatro pacientes, dos hombres y dos mujeres con un promedio de edad de 69 años, un paciente con hipertensión y los demás sin antecedentes de comorbilidades. El tiempo de evolución de las úlceras fueron de tres meses a treinta y siete años.

Se eliminaron dos casos (ambos femeninos), una por presentar datos de hipoglucemia en la primera aplicación de insulina, y la segunda por presentar datos clínicos de infección (Eritema, hiperemia, aumento de dolor) y un cultivo positivo a *Citrobacter freundii*.

Para el análisis de los datos se tomaron dos casos, ambos con características similares en cuanto a edad, sexo, sin comorbilidades y sólo difiriendo en el tiempo de evolución de la úlcera venosa.

El caso uno presentaba una úlcera venosa multitratada con más de 37 años de evolución, cuyos tratamientos anteriores consistieron en la aplicación de corticoesteroides tópicos, rotación de injertos, aplicación de plasma rico en plaquetas y diversos apósitos. La reducción de su úlcera había sido de 1.1 cm<sup>2</sup> en los últimos 8 meses. El caso dos presentaba una úlcera venosa con un tiempo de evolución de más de 15 años, los tratamientos previos a los cuales estuvo sometido fueron alginatos de calcio y plata, sin presencia de reducción en los últimos 8 meses con un aumento del área en ese mismo tiempo de 7.75 cm<sup>2</sup>. Cabe mencionar que ambos casos mantuvieron terapia compresiva más los tratamientos antes mencionados.

Los tratamientos se completaron en el caso uno con 10 aplicaciones de insulina y 25 días de tratamiento; mientras que el caso dos sólo completó 9 aplicaciones y 23 días de tratamiento (tres semanas para ambos casos), tomándose como una aplicación y dos días perdidos. Esto debido a que el caso número dos se integró al estudio 48hrs después del caso uno, justo cuando a este se le realizaba la segunda aplicación.

Se realizaron 2 análisis, el primero consistió en un análisis estadístico descriptivo en donde obtuvimos el porcentaje de cambio en el área, la tasa de curación y el porcentaje de granulación final calculada, bajo los marcadores sustitutos de Margolis, Gelfand, Ole , & Berlin, usando sus fórmulas propuestas ( $[(\text{área}_i - \text{área}_t) / \text{área}_i] \times 100$ ;  $\text{área}_i - \text{área}_t / \text{días de tratamiento}$ ; [área con tejidos

de granulación/area;] x 100) para comprobar si el tratamiento generó o no cambios en ambos casos. El segundo consistió en un análisis estadístico inferencial a través de pruebas comparativas de medias con test de Bootstrap donde se observaban disparidades entre las significancias y entre las medias, posterior se realizaron pruebas de correlaciones no paramétricas bivariadas y obtuvimos niveles de significancia por debajo de 0.05 por lo que no se apreciaba de forma clara los efectos que entregaba el tratamiento a los casos y a la modificación de sus variables, la posible razón de que estos análisis no nos arrojaran datos claros era por que no contábamos con un caso control que pudiésemos utilizarse como marcador, y que lograra asociar bilateralmente a los demás casos, por otra parte uno de los casos era extremo (cronicidad de la lesión mayor a 37 años sin datos mejora), por lo que tendríamos que descartarlo. Por tal motivo se optó por realizar análisis de los clústeres y posterior a ello un análisis estadístico descriptivo de razón de medianas para observar la correlación entre las variables.

Análisis 1 estadístico descriptivo.

<b>Tabla 1 análisis de marcadores</b>					
	% de cambio de área previo al tratamiento	% de cambio posterior al tratamiento	Diferencia entre el % de cambio de área previo y posterior al tratamiento.	Tasa de curación	% de granulación final calculada
<b>Caso 1</b>	13.30	28.66	- 15.36	0.16	0.35
<b>Caso 2</b>	- 25.09	37.79	- 62.88	0.16	6.78

Podemos observar que en cuanto a porcentaje de cambio de área previo a la aplicación de insulina para el caso uno había sido menor que al porcentaje de cambio posterior a los 25 días de tratamiento existiendo un diferencia de -15.36 % entre ambas, en otras palabras hubo un 15.36% de reducción en el área de la herida posterior a las aplicaciones de insulina; de igual forma para el caso dos

observamos que previo a la aplicación no había existido una reducción en el área de la herida por lo contrario se observa un aumento en el área; en este caso en particular la diferencia entre el cambio de área previo al tratamiento y posterior a el, fue de -62.88%, es decir hubo un 62.88% de reducción en el área de la herida posterior a las aplicaciones de insulina, siendo este caso el que más se favoreció con el tratamiento.

En cuanto a la tasa de curación observamos que ambos casos mantuvieron una tasa de 0.16, lo que genera controversia, ya que al observar el porcentaje de tejido de granulación final este fue mayor en el caso numero 2 con un 6.78% frente al 0.35% que alcanzó el caso número uno, esto también no coincide del todo con lo observado clínicamente ya que en el caso número uno la presencia de tejido de granulación fluctuaba con el pasar de los días. Por lo que decidimos realizar el segundo análisis utilizando un modelo estadístico inferencial en el que se observara y explicara mejor este fenómeno.

Análisis 2 estadístico inferencial.

Se midieron los clústeres de las variables: área total de la herida y el volumen total de la herida para observar si existen cambios significativos entre ambas variables con forme a la administración del tratamiento.

<b>Tabla 2. Centros de clústeres iniciales</b>		
	<b>Clúster</b>	
	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Área total de la herida</b>	54.00	.00
<b>Volumen total de la herida</b>	27.00	.00

En la tabla 2 se puede observar que al inicio del tratamiento los centros de los clústeres se mueven inicialmente para el caso 1 mientras que para el caso 2 se mantienen estáticos.

<b>Tabla 3. Historial de iteraciones</b>		
<b>Iteración</b>	<b>Cambiar en centros de clústeres</b>	
	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	.000	9.175
<b>2</b>	.000	.000

Sin embargo, en la tabla 3 podemos observar el historial de cambios para cada centro de clústeres en donde obtenemos que el caso 2 fue el que mayor cambio obtuvo con la aplicación del tratamiento desde la primera iteración. Cabe mencionar que existe una convergencia conseguida debido a que no hay ningún cambio en los centros de clústeres. El cambio de la coordenada máxima absoluta para cualquier centro es .000. La iteración actual es 2. La distancia mínima entre los centros iniciales es 60.374.

<b>Tabla 4. Centros de clústeres finales</b>		
	<b>Clúster</b>	
	1	2
<b>Área total de la herida</b>	54.00	8.56
<b>Volumen total de la herida</b>	27.00	3.30

En la tabla 4 observamos que los centros finales de clústeres que tuvieron menos dispersión fueron los del caso numero 2, mientras que en el caso numero 1 la dispersión de centros fue mayor; esto se puede interpretar de la siguiente manera; la respuesta al tratamiento para el caso 2 fue contante y significativa mientras que para el caso 1 no lo fue, perdiéndose el efecto del tratamiento; se desconocen las causas del por que del fenómeno.

<b>Tabla 5. Número de casos en cada clúster</b>		
<b>Clúster</b>	<b>1</b>	1.000
	<b>2</b>	24.000
<b>Válidos</b>	25.000	
<b>Perdidos</b>	4.000	

Para este análisis se validaron 25 clústeres, 24 para el caso 2 y 1 para el caso 1, ratificando que el caso numero 2 obtuvo mayor respuesta. Se tuvo 4 clústeres perdidos por el número de aplicaciones y días de tratamientos que no se lograron por motivos de días feriados e inclusión tardía al estudio.

A continuación, se describe a detalle lo explicado anteriormente. Para ello utilizamos el análisis de razón de medias para observar los cambios que genera una variable con respecto a la otra.

<b>Tabla 6. Estadísticos de la razón para Días de tratamiento / Área total de la herida</b>					
<b>Grupo</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Rango</b>	<b>Diferencial relacionado con la evolución</b>	<b>Coefficiente de dispersión</b>	<b>Coefficiente de variación</b>
					<b>Mediana centrada</b>
<b>1.00</b>	.838	2.493	1.033	.503	62.6%
<b>2.00</b>	1.265	3.583	1.138	.577	<b>70.5%</b>
<b>Global</b>	1.060	3.583	1.105	.635	76.5%

Para la razón entre los días de tratamientos y el área total de la herida, observamos que la desviación estándar del caso dos, fue mayor que la del caso uno; esto debido que tuvo un coeficiente de variación entre medias centradas del 70.5% mientras que en el caso dos fue del 62.6%. Interpretado de otra manera las medias del área total de la herida del caso numero dos obtuvo un mayor movimiento por día tratamiento que el caso numero uno. En otras palabras, desde un punto de vista estadístico el caso numero uno obtuvo mayor reducción del área de la herida que el caso numero dos, esto se confirma con el análisis global ya que pareciera ser que los datos arrojados con tendencia al alta son movidos por los resultados del caso dos.

<b>Tabla 7. Estadísticos de la razón para Numero de aplicación / Área total de la herida</b>					
<b>Grupo</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Rango</b>	<b>Diferencial relacionado con la evolución</b>	<b>Coefficiente de dispersión</b>	<b>Coefficiente de variación</b>
					<b>Mediana centrada</b>
<b>1.00</b>	.307	.997	1.034	.469	61.2%
<b>2.00</b>	.467	1.402	1.111	.528	66.7%
<b>Global</b>	.389	1.402	1.090	.565	71.1%

<b>Tabla 8. Estadísticos de la razón para Numero de aplicación / Tejido de granulación en herida</b>					
<b>Grupo</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Rango</b>	<b>Diferencial relacionado con la evolución</b>	<b>Coefficiente de dispersión</b>	<b>Coefficiente de variación</b>
					<b>Mediana centrada</b>
<b>1.00</b>	.374	1.000	1.000	.200	24.9%
<b>2.00</b>	.194	.533	1.810	1.042	203.1%
<b>Global</b>	.721	1.933	3.656	1.230	153.8%

<b>Tabla 9. Estadísticos de la razón para Numero de aplicación / Volumen total de la herida</b>					
<b>Grupo</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Rango</b>	<b>Diferencial relacionado con la evolución</b>	<b>Coefficiente de dispersión</b>	<b>Coefficiente de variación</b>
					<b>Mediana centrada</b>
<b>1.00</b>	1.016	3.241	1.172	.704	91.9%
<b>2.00</b>	1.635	4.688	1.196	.759	96.0%
<b>Global</b>	1.368	4.688	1.260	.786	102.3%











En las tablas 7, 8 y 9 observamos las razones entre el numero de aplicaciones y las variables: área total de la herida, tejido de granulación y volumen de la herida; se obtuvo que en cada uno de los análisis mostrados el caso con mayor respuesta al tratamiento por días de aplicación fue el caso numero dos, mostrando coeficientes de variación entre medianas centradas superiores al del caso uno; en los análisis globales todas las tendencias al alta fueron promovidas por el caso dos. Dicho en otras palabras, el tratamiento genero mayor beneficio para este caso que el caso uno. Desconocemos el por que de este fenómeno.

Para finalizar en la siguiente tabla mostramos la razón de medias entre el área de la herida y el tejido de granulación formado para cada caso.

<b>Tabla 10. Estadísticos de la razón para Área total de la herida / Tejido de granulación en herida</b>					
<b>Grupo</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Rango</b>	<b>Diferencial relacionado con la evolución.</b>	<b>Coefficiente de dispersión</b>	<b>Coefficiente de variación</b>
					<b>Mediana centrada</b>
<b>1.00</b>	.134	.348	1.000	.048	6.9%
<b>2.00</b>	.823	1.828	3.635	3.760	<b>786.5%</b>
<b>Global</b>	1.007	2.262	4.228	.458	64.7%

Se demostró que el caso que siguió obteniendo mayor beneficio del tratamiento fue el caso dos. Se observa una relación bastante significativa entre la reducción del área de la herida y el tejido de granulación; la tendencia de coeficiente de variación entre las medianas centradas en este resultado fue superior a los análisis anteriores, esto adquiere sentido ya que se conoce que el tejido de granulación esta correlacionado con la reducción del área de las heridas, confirmándose una vez mas que el tratamiento fue significativo entregando beneficios a ambos casos.

La controversia se origina en el caso uno, ya que, a pesar de obtener respuesta, esta no fue representativa. Lo observado clínicamente coincide con el análisis estadístico, es decir, la formación de nuevo tejido se visualizó detenido en cualquier momento del tratamiento, pausando el proceso de cicatrización, mientras que en el caso dos continuo la formación de nuevo tejido y reducción del área. Lo anterior se demuestra en la tabla tomando como referencia los coeficientes de variación para el caso uno que fue de **6.9%** y **786.5%** para el caso dos.

<b>Evidencia fotográfica clínica.</b>			
<b>Paciente 1.</b>	<b>Respuesta y evolución.</b>	<b>Paciente 2.</b>	<b>Respuesta y evolución.</b>
<b>Herida inicial. 1.1</b> 	<p>En la fotografía 1.1, 1.3 y 1.5 se puede observar la existencia de un lecho con tejido limpio no granulado. Por su parte la imagen 1.2 y 1.4 muestran aumento en el tejido de granulación, por lo que podemos visualizar una variación no progresiva en cuanto a los cambios en el lecho de la herida, es decir, un avance y un retroceso en cuanto a las características de esta.</p>	<b>Herida inicial. 2.1</b> 	<p>En el registro fotográfico de la herida se puede visualizar un cambio en el área, volumen y tejido de granulación, esta última se hacía notar en mayor cantidad en los cinco puntos en donde se aplicaba la dosis de insulina. (4 puntos periféricos y 1 central).</p>
 <p>1.2</p>		 <p>2.2</p>	
 <p>1.3</p>		 <p>2.3</p>	
 <p>1.4</p>		 <p>2.4</p>	
 <p>Herida final. 1.5</p>		 <p>Herida final. 2.5</p>	

## XI. Discusión.

El objetivo fundamental de este estudio fue comprobar si la aplicación de insulina de forma intralesional tenía algún beneficio respecto a las úlceras venosas de difícil cicatrización y aportar una nueva alternativa terapéutica para abordar a pacientes que presentan tal padecimiento. Así pues, la aportación principal de este trabajo consiste en ampliar la gama terapéutica de tipo adyuvante en las úlceras venosas con antecedentes de tratamientos fallidos.

La información recabada en el estudio fue contrastada con otras investigaciones en donde muestran resultados similares a los que arrojó este estudio de investigación, difiriendo en tipo de herida y sujetos de estudio, así como variaciones en la edad, sexo y comorbilidades por mencionar algunos.

Reiterando que el tejido de granulación es el parteaguas fundamental para la generación de nuevo epitelio ya que sirve como andamio para que los fibroblastos y queratinocitos emigren de los bordes hacia el lecho de la herida, obteniendo la contracción y estrechamiento de la misma.

En este estudio se logró observar el crecimiento de tejido granulación, esto estimulado por la aplicación de insulina de forma intralesional, obteniéndose resultados semejantes a estudios anteriores, en donde evidencian que la insulina favorece a la angiogénesis aumenta el riego sanguíneo y por lo consiguiente el cierre total de las heridas como lo reportan Lima et al en su estudio realizado en año 2012, donde describen este beneficio de la insulina en el proceso de cicatrización.

Con respecto al caso que no obtuvo beneficios significativos con la aplicación de insulina, cabe señalar que es un caso excepcional, multitratado y estudiado por diferentes especialistas cuyo tiempo de evolución es de 37 años y aun no se le encuentra una respuesta al por que de su resistencia a la cicatrización; es importante recordar que el tiempo de evolución es un indicador pronóstico para la curación de las úlceras venosas, como lo demuestra Phillips et al, en su estudio llamado “*Prognostic indicators in venous ulcers*”, publicado en octubre del año 2000, donde analizaron los resultados de un ensayo multicéntrico para establecer retrospectivamente los factores pronósticos para la curación de las úlceras venosas; esto también lo explica Böhler en su artículo “*Das venöse Ulcus cruris*” (La úlcera venosa), donde refiere que la tasa de curación cae del 72% al 40% para

ulceras con áreas mayores de 5 cm<sup>2</sup> y al 29% para ulceras con un tiempo de evolución mayor a 2 años. Estadísticamente sea demostrado que a mayor tiempo de evolución menos posibilidades hay de curación de las ulceras, sin embargo los resultados de este estudio propone una posible alternativa de tratamiento para ulceras de mas de 15 años de evolución.

En lo que respecta a la seguridad del tratamiento, Stephe, Meenakshi, & Sukhpal justifican en su estudio publicado en junio del 2016, que el uso de la insulina es seguro y eficaz como tratamiento para la cicatrización de las heridas; dicho estudio consistió en un ensayo aleatorizado y controlado para evaluar el efecto de la insulina tópica frente a la solución salina en la curación de úlceras por presión (aplicado en pacientes no diabéticos), en donde no reportan variaciones significativas o de riesgo en la cifras de glucemia de los pacientes tratados; otro estudio con resultados y conclusiones similares fue el realizado por Rezvani, et al, en el año 2009; cabe mencionar que los rangos de edad que manejaban estos estudio oscilaban entre los 45 y 75 años edad. En nuestro estudio una de los cuatro pacientes, que habían sido incluidos en el estudio y cuya edad era de 87 años presento signos y síntomas propios de la hipoglucemia (criterio para la eliminación del estudio), hallazgo significativo para próximos ensayos, ya que es el primer caso de hipoglucemia que se reporta, sin de dejar de lado que estudios anteriores no tuvieron pacientes con edad similar a este caso.

## XII. Conclusiones.

La hipótesis planteada para el estudio fue confirmada a través del análisis clínico y estadístico descriptivo e inferencial, ya que se obtuvieron beneficios como reducción del área de la herida, y formación de tejido de granulación en 3 semanas de tratamiento. Concluyendo que la insulina podría aportar beneficios a las ulceras venosas de difícil cicatrización.

Por lo tanto, para sustentar este supuesto con evidencias de mayor valor, se recomienda realizar estudios con un número de pacientes más amplio (muestras más robustas), cuyo tratamiento se extienda hasta lograr el cierre de las heridas. De igual manera, realizar estudios que contemplen otros factores que afecten al proceso de cicatrización para estos tipos de casos, por ejemplo, factores psicológicos, de estrés, ambientales, nutricionales, genéticos, y realizar comparativos con grupos de control, tratamientos aleatorizados y cegados.

### XIII. Limitaciones.

Las limitaciones del estudio fueron el numero de pacientes incluidos y el tiempo para su realización, ya que por ser limitado no se pudo continuar con el tratamiento hasta el cierre de las úlceras.

#### XIV. Referencias.

- L. J., & L. A. (31 de Enero de 2013). Interventions that relieve pressure to treat diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev (en linea)*, 1(CD002302).
- Charles, C. A., Tomic, M. c., V. V., M. N., O. S., Eaglstein, W. H., & Kirsner, R. S. (2008). A gene signature of nonhealing venous ulcers: Potential diagnostic markers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 758–771.
- Lima, M. H. (25 de Mayo de 2012). Topical Insulin Accelerates Wound Healing in Diabetes by Enhancing the AKT and ERK Pathways: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Plos One*, 7(5).
- A. P., N. V., V. L., M. B., F. C., B. D., . . . Y. P. (Abril de 2014). Smart Diabetic Socks: Embedded device for diabetic foot prevention. *Innov Res Biomed Eng*, 35(2), 72 - 76.
- A. T., A. K., Leal, E. C., F. T., S. K., Auster, M. E., . . . A. V. (Febrero de 2013). Aumento de la inflamación de la piel y la densidad de los vasos sanguíneos en la diabetes humana y experimental. *Int J Heridas bajas extremas*, 12(1), 4 - 11.
- Böhler, K. (Junio de 2016). Das venöse Ulcus cruris. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 166(9), 287–292.
- D. B., A. V., & L. E. (Agosto de 2014). Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Advances in Therapy*, 31(8), 817 - 836.
- D. B., Ioanna Eleftheriadou, & A. V. (Agosto de 2014). Patogenesis y Tratamiento de cicatrización alterada en la diabetes mellitus: nuevas perspectivas. *Advances In Therapy*, 31(8), 817 - 836. Recuperado el Junio de 2018, de advances in therapy: [www.advancesintherapy.com](http://www.advancesintherapy.com)
- D. E., S. K., K. A., & R. D. (2012). Células progenitoras endotiales en el síndrome de pie diabético. *Adv Clin Exp Med*, 21(2), 249 -254.
- Elliott, C. G., Forbes, T. L., A. L., & Hamilton, D. W. (2015). Inflammatory microenvironment and tumor necrosis factor alpha as modulators of periostin and CCN2 expression in human non-healing skin wounds and dermal fibroblasts. *Matrix Biology*(43), 71-84.
- F. G., S. S., A. C., & A. A. (2007). Significación de las células progenitoras en sujetos con diabetes. *cuidado de la diabetes*, 30(5), 1305 - 13013.

- F. V. (12 de Noviembre de 2005). Cicatrizacion de heridas y su deterioro en el pie diabetico. *The lancet*, 366(9498), 1736 - 1743.
- G. N., Westby, M. J., Rithalia, A. D., N. S., Soares, M. O., & Dumville, J. C. (2018). Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Library*.
- G. V., Graham, A. D., & H. B. (5 de abril de 2013). A Tissue-Like Printed Material. *Science*, 340(6128), 48 - 52.
- Informe mundial sobre la diabetes, O. r. (2016). *Organizacion mundial de la salud*. Obtenido de who.int diabetes global-report: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?sequence=1)
- Jiménez, M. M., Castillo, F. V., Garcia, J. A., García, J. R., Gaona, F. G., Pérez, M. P., . . . Aguilar, J. S. (22 de Noviembre de 2017). Effects of Local Use of Insulin on Wound Healing in Non-diabetic Patients. *Plastic Sugery*, 26(2), 75-79.
- K.-A. k., Shi de Young-jun, J.-H. k., h. L., S.-Y. N., & S.-h. J. (Febrero de 2012). Disfunción de las células progenitoras endoteliales en condiciones diabéticas y sus mecanismos subyacentes. *Archives of Pharmacal Research*, 35(2), 223-234.
- Margolis, D. J., Gelfand, J. M., O. H., & Berlin, J. A. (Junio de 2003). Surrogate End Points for the Treatment of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers. *Diabetes Care, American Diabetes Association.*, 26(6), 1696-1700.
- Nabzdyk, L. P., K. s., G. P., & C. M. (2013). Expresión de neuropéptidos y citoquinas en un modelo de conejo de curación neuroísqica de heridas diabéticas. *Journal of Vascular*, 58(3), 766 - 775.
- Phillips , T. J., F. M., R. T., J. P., J. O., V. F., & The Venous Ulcer Study Group . (Octubre de 2000). Prognostic indicators in venous ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(4), 627-630.
- Pradhan, L., C. N., Anderson, N. D., Logerfo, F. W., & A. V. (Enero de 2009). Inflamacion y neuropeptidos: la conexion en la curacion de heridas diabeticas. *Experto Rev. Mol Med*, 11(2).

- R., B., & J. E. (febrero de 2006). The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet med*, 23(6).
- Reyes, J. O., & Plancarte, A. A. (13 de Mayo de 2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB*, 27(1), 9-18.
- Rezvani, O., E. S., A. A., R. B., M. J., & S. S. (Agosto de 2009). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Determine the Effects of Topical Insulin on Wound Healing. *Ostomy Wound Management*, 55(8).
- Rojas, R., Avila, M. H., Dommarco, J. R., Levy, T. S., Nasu, L. C., & Acosta, L. M. (31 de octubre de 2016). ENSANUT MC 2016. Ciudad de Mexico, Ciudad de Mexico, Mexico.
- Ruiz , J. C. (2013). *Abordaje y manejo de las Heridas* (1ª edición ed.). (J. C. Ruiz, Ed.) Ciudad de Mexico., Mexico Df, Mexico: Intersistemas S.A. de C.V.
- S. G., L. F., & F. G. (29 de noviembre de 1999). Topical insulin in wound healing: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of wound care*, 8(10), 526 - 528.
- S. M., H. S., C.-T. P., L. K., A. D., B. C., . . . K. R. (4 de Marzo de 2013). Tissue Engineered Skin Substitutes Created by Laser-Assisted Bioprinting Form Skin-Like Structures in the Dorsal Skin Fold Chamber in Mice. *Plos one*, 8(3).
- Sridharan, K., & G. S. (16 de Enero de 2017). Efficacy of topical insulin in wound healing: A preliminary systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair And Regeneration The International Journal of Tissue Repair And REgeneration*, 25(2), 279-287.
- Stephe, S., M. A., & S. K. (2016). A Randomized, Controlled Trial to Assess the Effect of Topical Insulin Versus Normal Saline in Pressure Ulcer Healing. *Ostomy Wound Management*, 62(6), 16 - 23.
- T. D., F. T., A. K., J. D., C. G., E. L., . . . A. V. (Octubre de 2012). Mecanismos implicados en el desarrollo y la curación de la ulceración del pie diabético. *La diabetes*, 61(11), 2937 - 2947.
- T. K., & L. D. (2011). Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert REv Mol Med*, 13 - 23.

- T. Y., M. G., P. Y., D. L., D. W., C. d., . . . Y. L. (21 de Agosto de 2018). Insulin promotes macrophage phenotype transition through PI3K/Akt and PPAR-  $\gamma$  signaling during diabetic wound healing. *Journal of cellular Physiology*, 1–15.
- Y. C., Abraham, D. J., X. S.-w., Pearson, J. D., Black, C. M., Lyons, K. M., & A. L. (2004). CCN2 (Connective Tissue Growth Factor) Promotes Fibroblast Adhesion to Fibronectin. *Molecular Biology of The Cell*, 15(12), 5635–5646.

XV. Anexos

1. *Carta de consentimiento informado*

**Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

De acuerdo con las disposiciones contenidas en la Ley General de Salud, Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, artículo 100, fracción IV; así como del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículo 13 que señala que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, artículos 14 fracción V, 20, 21 y 22 de dicho Reglamento; y, de conformidad con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, se me ha explicado e informado que:

I. Seré participe de este estudio titulado **Aplicación de insulina intralesional en úlceras venosas de difícil cicatrización**, debido a que tengo una herida en la pierna que no está sanando (cerrando) pese al tratamiento adecuado. Esta herida es causada porque las venas en mi pierna ya no pueden bombear suficiente sangre de regreso al corazón. El objetivo general de este estudio es determinar si el tratamiento con insulina ayuda a que mi herida cicatrice (cierre) más rápido.

II. Mi participación consiste en que el personal sanitario revisará mi historia clínica, me preguntará sobre los medicamentos que tomo, medirá y fotografiará mi herida y me realizará exámenes de rutina para confirmar que mi herida está libre de agentes infecciosos transmisibles.

III. Antes de iniciar con la terapia se le tomara una biopsia a mi úlcera con el objetivo de determinar las características histológicas de la lesión.

IV. Una vez que forme parte del estudio se me aplicará insulina intralesional. El personal sanitario cubrirá la herida, me colocará vendas de compresión de 3 componentes y me indicará cómo cuidarlas en casa.

V. En caso de presentar alguna reacción a los procedimientos durante el estudio, éstos serán resueltos por mi médico tratante del servicio y los gastos del tratamiento serán cubiertos por el patrocinador.

VI. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar si es seguro el tratamiento experimental.

VII. Me siento en la libertad de preguntar sobre el tratamiento que se me dará, así como todo lo relacionado con el estudio y mi participación en él.

VIII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital, sin embargo, adquiero el compromiso de informarlo a los médicos responsables de este estudio.

IX. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Se me aclaró que, al firmar esta carta de consentimiento informado, no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales ni estoy liberando al personal sanitario del estudio o al patrocinador de cualquiera de sus obligaciones legales y profesionales.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo \_\_\_\_\_, con número de expediente \_\_\_\_\_ acepto participar en el estudio titulado: **Aplicación de insulina intralesional en úlceras venosas de difícil cicatrización**

Nombre y firma del paciente o responsable legal:  
\_\_\_\_\_

Nombre, y firma del testigo 1:

---

Dirección:

---

Relación que guarda con el paciente \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Investigador Principal:

---

Nombre y firma de quien aplica el consentimiento informado:

---

*Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador, así mismo es obligatorio integrar al expediente clínico una copia de este, anexando una nota donde se especifique que el sujeto de estudio esta participando en el protocolo. Queda entendido que la Dirección de Investigación, o los Comités podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario. Este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años.*

*Para preguntas o comentarios comunicarse con la Dra. Adriana Lozano Platonof (01 55) 4000-3000 Ext. 1407.*

2. Hoja de valoración.



Hoja de Valoracion y evolucion.

Estudio de investigacion:

Uso de Insulina intralesional como tratamiento para heridas de dificil cicatrizacion



Nombre: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Alergias: \_\_\_\_\_  
 Diabetes: \_\_\_\_\_ HAS: \_\_\_\_\_ Tratamiento: \_\_\_\_\_  
 Tiempo de evolucion de la herida: \_\_\_\_\_ Indice tobillo - brazo: \_\_\_\_\_  
 Tratamientos previos en la herida: \_\_\_\_\_

Fecha:				
FC:				
T/A:				
FR:				
TEMP:				
SAT. O <sub>2</sub>				
Glicemia pre:				
Glicemia post:				
Nº de herida				
Diagnostico:				
Pulso palpable	( ) Si ( ) No	( ) Si ( ) No	( ) Si ( ) No	( ) Si ( ) No
Forma				
Largo				
Ancho				
Profundidad:				
Área calculada				
Area planimet				
Volumen:				
Socavamiento				
Túnel:				
Bordes	( ) Adheridos	( ) Adheridos	( ) Adheridos	( ) Adheridos
	( ) No adheridos	( ) No adheridos	( ) No adheridos	( ) No adheridos
	( ) Macerados	( ) Macerados	( ) Macerados	( ) Macerados
	( ) Edema	( ) Edema	( ) Edema	( ) Edema
	( ) Queratosis.	( ) Queratosis.	( ) Queratosis.	( ) Queratosis.
Lecho de la Herida	( %) Granulacion	( %) Granulacion	( %) Granulacion	( %) Granulacion
	( %) Fibrina	( %) Fibrina	( %) Fibrina	( %) Fibrina
	( %) Esfacelo	( %) Esfacelo	( %) Esfacelo	( %) Esfacelo
	( %) Necrosis	( %) Necrosis	( %) Necrosis	( %) Necrosis
	( %) Islas Epitelio	( %) Islas Epitelio	( %) Islas Epitelio	( %) Islas Epitelio
( %) otros:	( %) otros:	( %) otros:	( %) otros:	
Piel perilesional (macerada, edema, eritema, fragil, sana, ocre)				

Cantidad de exudado.	<input type="checkbox"/> Nulo	<input type="checkbox"/> Nulo	<input type="checkbox"/> Nulo	<input type="checkbox"/> Nulo
	<input type="checkbox"/> Escaso	<input type="checkbox"/> Escaso	<input type="checkbox"/> Escaso	<input type="checkbox"/> Escaso
	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado
	<input type="checkbox"/> Abundante.	<input type="checkbox"/> Abundante.	<input type="checkbox"/> Abundante.	<input type="checkbox"/> Abundante.
Tipo de exudado	<input type="checkbox"/> Seroso.	<input type="checkbox"/> Seroso.	<input type="checkbox"/> Seroso.	<input type="checkbox"/> Seroso.
	<input type="checkbox"/> Sero - Hematico	<input type="checkbox"/> Sero - Hematico	<input type="checkbox"/> Sero - Hematico	<input type="checkbox"/> Sero - Hematico
	<input type="checkbox"/> Purulento.	<input type="checkbox"/> Purulento.	<input type="checkbox"/> Purulento.	<input type="checkbox"/> Purulento.
	<input type="checkbox"/> Fetido.	<input type="checkbox"/> Fetido.	<input type="checkbox"/> Fetido.	<input type="checkbox"/> Fetido.
Dolor	_____ /10	_____ /10	_____ /10	_____ /10
	<input type="checkbox"/> Continuo	<input type="checkbox"/> Continuo	<input type="checkbox"/> Continuo	<input type="checkbox"/> Continuo
	<input type="checkbox"/> Intermitente.	<input type="checkbox"/> Intermitente.	<input type="checkbox"/> Intermitente.	<input type="checkbox"/> Intermitente.
	<input type="checkbox"/> A la curacion	<input type="checkbox"/> A la curacion	<input type="checkbox"/> A la curacion	<input type="checkbox"/> A la curacion
	<input type="checkbox"/> post curacion.	<input type="checkbox"/> post curacion.	<input type="checkbox"/> post curacion.	<input type="checkbox"/> post curacion.
	Otro: _____	Otro: _____	Otro: _____	Otro: _____
Signos de Infeccion local	<input type="checkbox"/> Celulitis.	<input type="checkbox"/> Celulitis.	<input type="checkbox"/> Celulitis.	<input type="checkbox"/> Celulitis.
	<input type="checkbox"/> Absceso/pus	<input type="checkbox"/> Absceso/pus	<input type="checkbox"/> Absceso/pus	<input type="checkbox"/> Absceso/pus
	<input type="checkbox"/> Aumento Dolor	<input type="checkbox"/> Aumento Dolor	<input type="checkbox"/> Aumento Dolor	<input type="checkbox"/> Aumento Dolor
	<input type="checkbox"/> Fetidez	<input type="checkbox"/> Fetidez	<input type="checkbox"/> Fetidez	<input type="checkbox"/> Fetidez
	<input type="checkbox"/> Cicatrizacion retardada.	<input type="checkbox"/> Cicatrizacion retardada.	<input type="checkbox"/> Cicatrizacion retardada.	<input type="checkbox"/> Cicatrizacion retardada.
	<input type="checkbox"/> Tejido Friable	<input type="checkbox"/> Tejido Friable	<input type="checkbox"/> Tejido Friable	<input type="checkbox"/> Tejido Friable
	<input type="checkbox"/> Hipergranulacion	<input type="checkbox"/> Hipergranulacion	<input type="checkbox"/> Hipergranulacion	<input type="checkbox"/> Hipergranulacion
Biopsia.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____
	No de vasos: _____	No de vasos: _____	No de vasos: _____	No de vasos: _____
	_____ % fibrosis	_____ % fibrosis	_____ % fibrosis	_____ % fibrosis
	otro: _____	otro: _____	otro: _____	otro: _____
Toma de cultivo.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____
	Resultado: _____	Resultado: _____	Resultado: _____	Resultado: _____
	Tratamiento: _____	Tratamiento: _____	Tratamiento: _____	Tratamiento: _____
Signos de hipoglucemia 8 hrs post aplicaci3n del tratamiento	<input type="checkbox"/> Irritabilidad	<input type="checkbox"/> Irritabilidad	<input type="checkbox"/> Irritabilidad	<input type="checkbox"/> Irritabilidad
	<input type="checkbox"/> Ansiedad	<input type="checkbox"/> Ansiedad	<input type="checkbox"/> Ansiedad	<input type="checkbox"/> Ansiedad
	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Cefalea
	<input type="checkbox"/> Difaoresis	<input type="checkbox"/> Difaoresis	<input type="checkbox"/> Difaoresis	<input type="checkbox"/> Difaoresis
	<input type="checkbox"/> Sincope	<input type="checkbox"/> Sincope	<input type="checkbox"/> Sincope	<input type="checkbox"/> Sincope
Observaciones:				
Nombre y firma del investigador: _____				