

Resumen comentado del artículo

Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial^a

Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, Lobmann R

**Comentario de:
Dr. José Luis Lázaro**

**Unidad de pie diabético de
la Universidad Complutense
de Madrid**

^a Edmonds M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;doi:10.1016/s2213-8587(17)30438-2.

Reservados todos los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de esta publicación, ni su tratamiento informático, ni la transmisión por ningún medio ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, sin el permiso previo de los titulares del Copyright.

© 2018 Arrow Concept S.L.



Comentario

El estándar de tratamiento de las úlceras de pie diabético se basa en el manejo integral del paciente a través del control metabólico y de sus comorbilidades, asegurando un adecuado aporte vascular y previniendo o tratando la infección de la úlcera. La piedra angular del tratamiento local es el desbridamiento periódico y la descarga de la lesión de la forma más eficiente, protegiendo la herida mediante apósitos de cura en ambiente húmedo.

La descarga y el desbridamiento son la clave en el manejo de la úlcera de pie diabético. Sin embargo, este abordaje ha resultado ser efectivo en lesiones neuropáticas, quedando las lesiones neuroisquémicas huérfanas de tratamiento, cuya consecuencia provoca que el 70% de las mismas continúen sin cicatrizar a las 20 semanas de tratamiento. La creciente prevalencia de la enfermedad arterial periférica ha producido un incremento de úlceras neuroisquémicas, sobre todo en EE. UU. y en Europa, representando alrededor del 60% del total de lesiones de pie diabético.

El déficit vascular y el estancamiento del proceso de cicatrización son las causas principales del incremento del nivel de Metaloproteasas (MMPs) en úlceras de pie diabético, habiéndose demostrado que alrededor del 70% de las mismas pudieran tener niveles elevados de MMPs, y en especial las de origen neuroisquémico.

Recientemente se ha publicado en la revista *Lancet Diabetes & Endocrinology*, los resultados del estudio Explorer. Se trata de un Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), multicéntrico, internacional y a doble ciego en el que han participado 43 centros de 5 países europeos: Reino Unido, Alemania, Francia, Italia y España.

Este ECA pretendía evaluar la eficacia de un apósito de octasulfato de sacarosa (NOSF) incluido en una tecnología lípido-coloide (Urgostart) frente a un apósito neutro avanzado (Urgotul).

El diseño del estudio se basó en la inclusión de úlceras neuroisquémicas de pie diabético, que tras recibir un tratamiento previo de 2 semanas (período de run-in) con descarga y desbridamiento no redujeran más del 30% de la superficie inicial. Una vez seleccionados los pacientes y tras el período de Run-in, se incluyeron 240 pacientes aleatorizados en dos grupos: un grupo de 114 pacientes tratados con Urgostart y un grupo de 126 pacientes tratados con Urgotul.

El objetivo primario del estudio era establecer la diferencia del porcentaje de pacientes cicatrizados tras 20 semanas de tratamiento. Adicionalmente se plantearon como objetivos secundarios comparar el tiempo de cicatrización, el área de reducción de la herida en valores absolutos y relativos y el número de eventos adversos, entre grupos.

A las 20 semanas de tratamiento se consiguió un 60% más de úlceras cicatrizadas con una duración de 60 días menos en el grupo de pacientes tratados con tecnología NOSF frente al grupo control. Así mismo el número de eventos adversos fue similar en ambos grupos, mostrando la misma tolerancia y seguridad independientemente del tratamiento recibido.

Además, los pacientes que tenían úlceras menores de 5 cm² y con un tiempo de padecimiento inferior a 6 meses mostraron una mejor respuesta al tratamiento con tecnología NOSF.

Se trata del primer ECA publicado en una revista de este nivel de impacto, realizado en úlceras neuroisquémicas de pie diabético, siendo hasta el momento el único tratamiento avalado con un nivel de evidencia solvente que ha demostrado ser eficaz en el manejo de este tipo de lesiones.

Según los resultados del estudio, los pacientes evolucionan mejor si se tratan antes y con lesiones de menor tamaño, lo que nos hace pensar que este tipo de tratamiento debería implementarse de forma precoz, no esperando a que las úlceras empeoren o sencillamente no progresen. Por otra parte, el apósito Urgostart es un apósito adaptable a la superficie de la úlcera, lo que permitió una sencilla aplicación por parte del profesional de enfermería.

De acuerdo con el estudio Explorer las úlceras neuroisquémicas de pie diabético deberían tratarse con apósitos con tecnología NOSF, junto a la descarga y desbridamiento periódico de la herida, cuando una úlcera no reduzca más del 30% de superficie tras dos semanas de tratamiento, ya que esto permitiría no solo un beneficio para el paciente y el profesional, si no un considerable ahorro en los costes de tratamiento al acortar los tiempos de las terapias y aumentar el número de pacientes cicatrizados.

Dr. José Luis Lázaro Martínez
Profesor Titular de Universidad
Jefe Unidad de Pie Diabético
Universidad Complutense de Madrid

La enfermedad

La diabetes mellitus es una de las patologías más prevalentes en el mundo, según la OMS, en su informe anual sobre la patología, 422 millones de personas padecían la enfermedad en 2014¹. El estudio **Di@bet.es** informó de un 13,8 % de prevalencia de la diabetes mellitus en la población española². Más recientemente, el estudio Prisma determinó la prevalencia de la enfermedad entre los Médicos de Atención Primaria españoles, que se situó en un 11,1 % (8,1% conocida y 3% desconocida).³

Las úlceras de pie diabético se sitúan a la cabeza de las causas de amputación y mortalidad en la población diabética. La prevalencia de pie diabético en los pacientes que padecen diabetes oscila entre el 2,4% y el 5,6%. En estos pacientes la incidencia de ulceraciones durante su vida puede alcanzar el 15%, y hasta el 85% de los pacientes que sufrieron amputaciones habían padecido previamente una úlcera de pie diabético.⁴

El riesgo de muerte a 5 años en un paciente con úlcera de pie diabético es de 2 a 5 veces mayor que para un paciente sin ella. Hasta el 70% de los pacientes que han sufrido una amputación por esta causa podría fallecer en los 5 años posteriores.⁵

La American Diabetes Association (ADA) publica anualmente sus recomendaciones sobre el tratamiento de la diabetes⁶, en la Tabla 1 se recogen las recomendaciones más recientes en el seguimiento del pie diabético. **Es de destacar la importancia de la aproximación multidisciplinar y el importante papel que los profesionales de enfermería juegan en el diagnóstico, seguimiento y evaluación del pie diabético, así como en la correcta formación del paciente y su entorno inmediato.**

Según la OMS, en su informe anual sobre la patología, 422 millones de personas padecían la enfermedad en 2014.

Tabla 1. Recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2018 para el cuidado del pie diabético

Cuidado de los pies

Recomendaciones

- Realizar una evaluación integral del pie al menos una vez al año para identificar los factores de riesgo de úlceras y amputaciones. B
- Todos los pacientes con diabetes deben recibir una inspección de sus pies en cada visita. C
- Obtenga antecedentes de ulceración, amputación, pie de Charcot, angioplastia o cirugía vascular, tabaquismo, retinopatía y enfermedad renal así como una evaluación de los síntomas actuales de neuropatía (dolor, ardor, entumecimiento) y enfermedad vascular (fatiga de la pierna, claudicación). B
- El examen debe incluir la inspección de la piel, la evaluación de las deformidades del pie, la evaluación neurológica (prueba de monofilamento de 10 g con al menos otra evaluación: pinchazo, temperatura, vibración) y evaluación vascular incluyendo pulsos en las piernas y los pies. B
- Los pacientes con síntomas de claudicación o pulsos pedio disminuidos o ausentes deben derivarse para el índice de tobillo-brazo (ITB) y para una evaluación vascular adicional según corresponda. C
- Se recomienda un abordaje multidisciplinario para personas con úlceras de pie y pies de alto riesgo (por ejemplo, pacientes en diálisis y aquellos con pie de Charcot, úlceras previas o amputación). B
- Derive a los pacientes que fuman o que tienen antecedentes de complicaciones previas de la extremidad inferior, pérdida de sensibilidad protectora, anomalías estructurales o enfermedad arterial periférica a especialistas en cuidado de los pies para la atención preventiva continua y la vigilancia de por vida. e
- Proporcionar educación preventiva general sobre el autocuidado de los pies a todos los pacientes con diabetes. B
- Se recomienda el uso de calzado terapéutico especializado para pacientes de alto riesgo con diabetes, incluidos aquellos con neuropatía grave, deformidades del pie o antecedentes de amputación. B

Las úlceras de pie diabético se clasifican como puramente neuropáticas, puramente isquémicas o una combinación de ambas, es decir, neuroisquémica. La prevalencia actual estimada de cada una de ellas es del 35%, 15% y 50%, respectivamente.

El Grupo de trabajo internacional sobre el pie diabético (IDFCG), define la úlcera de pie diabético (UPD) como una herida de una profundidad que afecta hasta la dermis localizada por debajo del tobillo en un paciente con diabetes.⁷⁻⁹ Las UPD son el resultado de múltiples factores entre los que se incluyen como principales causas subyacentes la neuropatía y la enfermedad arterial periférica (EAP). En presencia de estos factores, incluso la isquemia moderada puede causar úlceras y afectar a la cicatrización.

Las úlceras de pie diabético se clasifican como puramente neuropáticas, puramente isquémicas o una combinación de ambas, es decir, neuroisquémicas.^{10,11} La prevalencia actual estimada de cada una de ellas es del 35%, 15% y 50%, respectivamente.¹²

El estudio

Introducción

Hasta la fecha, las úlceras neuroisquémicas no disponían de ningún tratamiento local que hubiera aportado evidencia en la mejora de su pronóstico. Las evidencias previas con UrgoStart (TLC-NOSF) en otros tipos de úlceras indujeron a plantear un estudio para su uso en este tipo de úlceras.

Las pautas existentes hasta la fecha para el manejo de las úlceras de pie diabético recomendaban el cuidado local de las heridas con desbridamiento, uso de apósitos para mantener un ambiente húmedo, tratamiento de la infección, evaluación vascular y revascularización si fuera necesario, alivio de la presión, tratamiento de las comorbilidades, control metabólico y educación del paciente; sin embargo, con resultados insatisfactorios.^{13,14-16} Los nuevos tratamientos aparecidos más recientemente han aportado poca o nula evidencia y las pruebas clínicas realizadas con ellos han sido susceptibles de sesgos, con muestras muy pequeñas y grupos de paciente muy heterogéneos^{15,17-19}

Hasta la fecha, las úlceras neuroisquémicas no disponían de ningún tratamiento local que hubiera aportado evidencia en la mejora de su pronóstico.

Las úlceras neuroisquémicas se están diagnosticando cada vez con mayor frecuencia debido, con toda probabilidad, a un diagnóstico más acertado de la presencia de EAP, superando ya más del 50 % de las úlceras de pie diabético diagnosticadas en los países desarrollados.^{16,20-22}

Recientes avances han confirmado la implicación de los cambios metabólicos y el papel del exceso de metaloproteinasas de matriz como factor que dificulta la curación

en pacientes con UPD y EAP.²³⁻²⁸ El Octasulfato de Sacarosa (componente de la TLC-NOSF de UrgoStart) actúa a nivel tisular y ha demostrado que inhibe el exceso de metaloproteinasas de matriz.²⁹ Además, tiene una estructura que interactúa con los factores de crecimiento y restaura sus funciones biológicas contribuyendo a la neoangiogénesis y a la formación de tejido.²⁹⁻³¹

Los apósitos con octasulfato de sacarosa se habían utilizado previamente con éxito para el tratamiento de úlceras vasculares y úlceras por presión, así como úlceras de pie diabético neuropáticas³²⁻³⁴ con una relación coste-beneficio favorable frente a un apósito de control o un apósito modulador de las proteasas comparador.^{32,33} Además, existían datos que confirmaban que el uso de los apósitos con octasulfato de sacarosa podrían acortar el tiempo de cicatrización de úlceras vasculares, úlceras por presión y úlceras de pie diabético.³⁴ Por estas razones los autores se plantearon la realización del presente estudio.

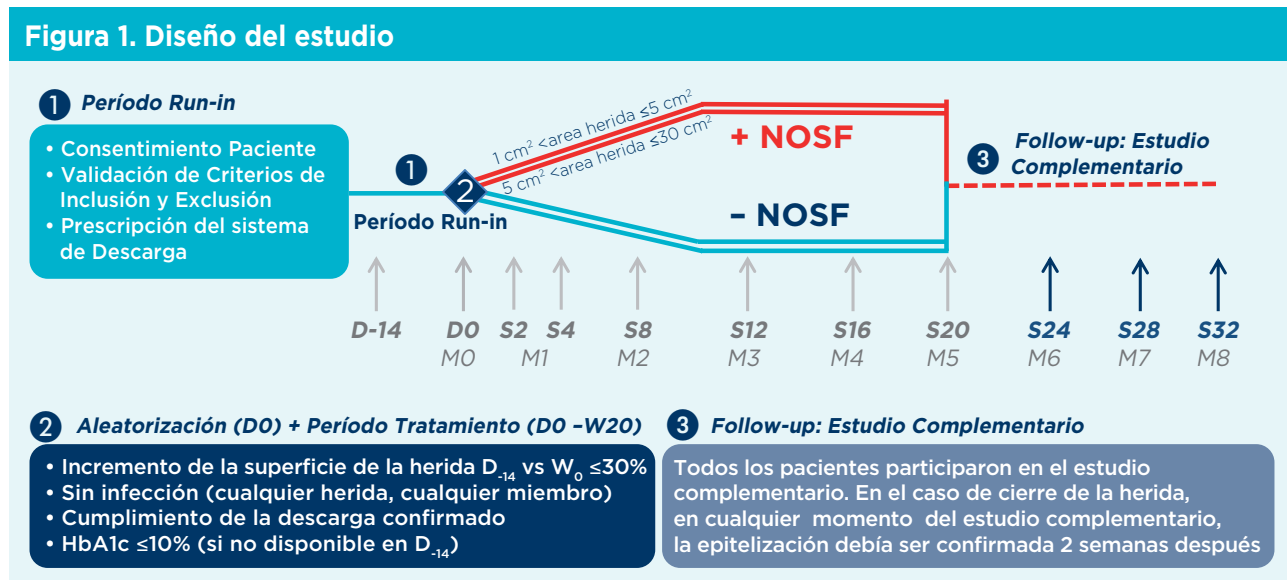
Diseño

Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado (EXPLORER) en 43 centros de investigación de 5 países (Francia, España, Italia, Alemania y Reino Unido) con clínicas especializadas en pie diabético utilizando un enfoque multidisciplinario. Estos centros disponían de podólogos, diabetólogos, cirujanos vasculares y rehabilitadores. Se reclutaron pacientes ambulatorios u hospitalizados mayores de 18 años que presentaban diagnóstico de diabetes y una úlcera neuroisquémica de pie diabético no infectada de grado IC o IIC, tal como se define en el sistema de clasificación de la Universidad de Texas.³⁵ Se confirmó el control glucémico en los 3 meses anteriores a la inscripción o durante el examen, la neuropatía se verificó por insensibilidad y la EAP sin isquemia crítica del miembro fue confirmada por evaluación vascular del pie afectado.

Los pacientes se sometieron a un periodo de evaluación de 2 semanas tras los cuales fueron asignados aleatoriamente (1:1) a cada uno de los grupos para un tratamiento de 20 semanas.

El embalaje y la apariencia de los apósitos fueron idénticos. El estudio fue ciego tanto para pacientes, cuidadores, investigadores clínicos y recopiladores de datos. Los encargados del análisis estadístico no conocieron la asignación de los grupos hasta que finalizaron todos los análisis.

Los pacientes se sometieron a un tratamiento de 20 semanas.



Procedimiento

Se recopilaron las características demográficas, historial médico, tratamientos actuales y características de la herida en la visita de selección (14 días antes de la visita de aleatorización) así como las complicaciones y comorbilidades.

El apósito de octasulfato de sacarosa fue (UrgoStart Contact, 10 × 10 cm, Laboratoires Urgo Medical, Chenôve, Francia) y el apósito de control (UrgoTul, Laboratoires Urgo Medical) tenía la misma composición que el tratamiento activo con la única diferencia del NOSF (sacarosa octasulfato).²⁹

Las evaluaciones de los pacientes se realizaron a las 2 semanas después de la asignación al azar, y luego mensualmente hasta el final del estudio. Los dispositivos de descarga utilizados fueron aprobados previamente por el comité investigador. A los pacientes se les enseñó que era importante el uso del dispositivo de descarga en todo momento. En cada visita, se realizó a criterio del investigador el desbridamiento de las heridas y la eliminación de cualquier hiperqueratosis. Para la limpieza de la herida se propuso el uso de cloruro sódico al 0,9%. Se recomendaron cambios de apósito cada 2-4 días, pero la frecuencia fue decidida por el investigador en cada visita según la condición clínica de la herida y su nivel de exudado.

Tabla 2. Características basales de la heridas y la piel adyacente en el miembro o pie objetivo

| | Grupo Apósito Control | Grupo Apósito Sacarosa Octasulfato |
|---|-----------------------|------------------------------------|
| Neuropatía confirmada | 114 (100%) | 126 (100%) |
| Enfermedad arterial periférica confirmada | 114 (100%) | 126 (100%) |
| Índice de presión tobillo-brazo (ITB)* | 0,88 (0,27) (n=111) | 0,88 (0,24) (n=126) |
| Presión sistólica en el dedo del pie (mm Hg) | 83,2 (24,8) (n=68) | 81,2 (30,2) (n=75) |
| Presión sistólica en el tobillo (mm Hg) | 124,6 (42,2) (n=81) | 125,9 (40,5) (n=88) |
| Índice de presión dedo-brazo (IDB) | 0,58 (0,14) (n=45) | 0,59 (0,16) (n=53) |
| Presión parcial de oxígeno transcutánea | 38,7 (17,7) (n=27) | 42,2 (18,0) (n=43) |
| Historial de amputación | 57 (50%) | 75 (60%) |
| Historial de revascularización | 42 (37%) | 57 (45%) |
| Ubicación de la úlcera | | |
| Planta del pie | 57 (50%) | 56 (44%) |
| Punta del dedo del pie | 10 (9%) | 10 (8%) |
| Lateral del pie | 18 (16%) | 26 (21%) |
| Dorso del pie | 5 (4%) | 11 (9%) |
| Otros [†] | 24 (21%) | 23 (18%) |
| Clasificación de úlceras diabéticas de la Universidad de Texas | | |
| IC: Úlcera superficial Isquémica no infectada | 99 (87%) | 96 (76%) |
| IIC: Úlcera isquémica no infectada con afectación hasta el tendón o la cápsula | 15 (13%) | 30 (24%) |
| Duración de la herida (meses) | 7,1 (6,5) | 7,3 (6,5) |
| Duración mediana de la herida (RIQ) | 4,0 (2,0-11,0) | 5,0 (2,0-11,0) |
| Duración de la herida ≥ 6 meses | 46 (40%) | 55 (44%) |
| Área de la herida (cm ²) | 4,2 (6,0) | 5,3 (9,1) |
| Área media de la herida (RIQ) | 2,1 (1,2-3,9) | 2,9 (1,4-5,2) |
| Área de la herida > 5 cm ² | 18 (16%) | 25 (20%) |
| Al menos un factor de pronóstico de mala curación (duración ≥6 meses o superficie >5cm ²) | 57 (50%) | 67 (53%) |
| Estado clínico del tejido de sostén de la herida | | |
| Tejido de granulación | 80 (40-100) | 80 (50-100) |
| Tejido esfacelado | 20 (0-60) | 20 (0-50) |
| Tejido necrótico | 0 (0-0) | 0 (0-0) |
| Estado de la piel periférica | | |
| Piel periférica sana | 20 (18%) | 23 (18%) |
| Hiperqueratosis | 76 (67%) | 78 (62%) |

Los datos son media (DS), n (%) o mediana (RQI). * Tres pacientes en el grupo control fueron incluidos en el estudio aunque no disponían de valores de ITB (dos pacientes tenían arterias del pie no comprimibles con valores de IDB de 0,43 y 0,48 y valores de presión arterial sistólica del dedo del pie de 56 y 67 mm Hg; un paciente tenía pulsos palpables pero también varias amputaciones menores de ambos pies, incluyendo una del dedo gordo del miembro objetivo, y un historial de revascularización [angioplastia transluminal percutánea], en el que la presencia de enfermedad arterial periférica fue diagnosticada por el especialista vascular que reclutó a este paciente). [†] Otras localizaciones de heridas incluyeron principalmente lugares de amputación de dedos.

Entre cada evaluación, los apósitos se aplicaron a los pacientes por parte del personal de enfermería. Los tratamientos sistémicos no estaban contraindicados. Las infecciones de las heridas fueron tratadas a discreción del investigador. Se realizó la medición del área de la herida y se tomaron fotos después del desbridamiento en cada evaluación, y hasta el cierre de la herida.

Variables

La variable primaria fue la proporción de participantes con cierre de la herida al final de la fase de tratamiento. El cierre de la herida fue evaluado por investigadores locales y se definió como 100% de epitelización sin exudado, confirmado al menos 10 días después de que el cierre se evaluara por primera vez. Las variables secundarias incluyeron el tiempo estimado para alcanzar el cierre de la herida (desde la visita de aleatorización a la primera visita con 100% de re-epitelización, en días), regresión de la superficie de la herida absoluta (en cm²) y relativa (%), y la calidad de vida relacionada con la salud (evaluada por el cuestionario de calidad de vida EuroQol-5D-5L) durante el periodo de tratamiento entre otros parámetros evaluados. Las variables de seguridad incluyen la naturaleza e incidencia de cualquier evento adverso general o local. Los eventos adversos de interés incluyeron la infección clínica de la herida objetivo y la amputación menor o mayor de la extremidad objetivo.

Entre cada evaluación, los apósitos se aplicaron a los pacientes por parte del personal de enfermería.

Tabla 3. Características del paciente y nivel de atención

| | Grupo Control (TLC) n=114 | Grupo TLC-NOSF n=126 |
|--|------------------------------|-------------------------|
| Características demográficas | | |
| Estado del paciente | | |
| Ambulatorio | 107 (94 %) | 117 (93%) |
| Hospitalario | 7 (6%) | 9 (7 %) |
| Sexo | | |
| Hombre | 93 (82 %) | 108 (86 %) |
| Mujer | 21 (18 %) | 18 (14 %) |
| Edad (años) | 64,9 ± 10,6 | 64,1 ± 11,1 |
| IMC (kg/m ²) | 29,8 ± 5,9 | 30,4 ± 5,7 |
| Características de la diabetes | | |
| Tipo de diabetes | | |
| Tipo 2 | 104 (91 %) | 114 (90 %) |
| Tipo 1 | 8 (7 %) | 12 (10 %) |
| Otros | 2 (2 %) | 0 (0 %) |
| Duración de la diabetes diagnosticada (años) | 17,7 ± 10,6 | 17,8 ± 10,3 |
| HbA1c (%) | 7,3 ± 1,3 | 7,4 ± 1,3 |
| Nivel de atención | | |
| Descarga utilizada | 94,7 % | 96,0 % |
| Cumplimiento diario de la descarga | 83,5 % | 83,1 % |
| Desbridamiento | 87,6 % | 85,1 % |
| Eliminación de la hiperqueratosis | 72,9 % | 66,5 % |

Análisis estadístico

En un estudio previo³⁶ realizado en el Malm University Hospital (Suecia) **se determinó que no era previsible que más del 25% de las úlceras neuroisquémicas de pie diabético se cerraran antes de las 20 semanas con la mejor atención local.** A partir de este supuesto se calculó que la muestra debía ser de 238 pacientes en total. El resultado primario se analizó con una regresión binaria incluyendo grupo (tratamiento o control), país, área de la herida (1-5 cm² o 5-30 cm²), edad (<70 años o ≥70 años), duración de la herida (<6 meses o ≥6 meses), y el historial de amputaciones de miembros como covariables. El cierre de la herida se confirmó mediante una evaluación ciega realizada por dos clínicos experimentados que no participaron en el estudio. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01717183.

Resultados

La variable principal, cierre de la herida, se alcanzó en 34 (30%) de 114 pacientes en el grupo de apósito control y en 60 (48%) de 126 pacientes en el grupo de apósito octasulfato de sacarosa.

Entre el 21 de marzo de 2013 y el 31 de marzo de 2016, se inscribieron 289 pacientes. 240 personas elegibles fueron asignadas al azar al tratamiento: 114 para el apósito de control y 126 para el apósito de octasulfato de sacarosa. Las características demográficas basales y médicas de la historia de los pacientes asignados al azar estaban bien equilibradas entre los dos grupos. **La variable principal, cierre de la herida, se alcanzó en 34 (30%) de 114 pacientes en el grupo de apósito control y en 60 (48%) de 126 pacientes en el grupo de apósito octasulfato de sacarosa** (18 puntos porcentuales de diferencia, IC 95% 5-230).

La OR ajustada fue de 2,60 (IC 95% 1,43-4,73, p = 0,002) para el cierre de la herida en los pacientes tratados con el apósito

Figura 2. Comparación del porcentaje de pacientes con cierre de la herida tras 20 semanas de tratamiento

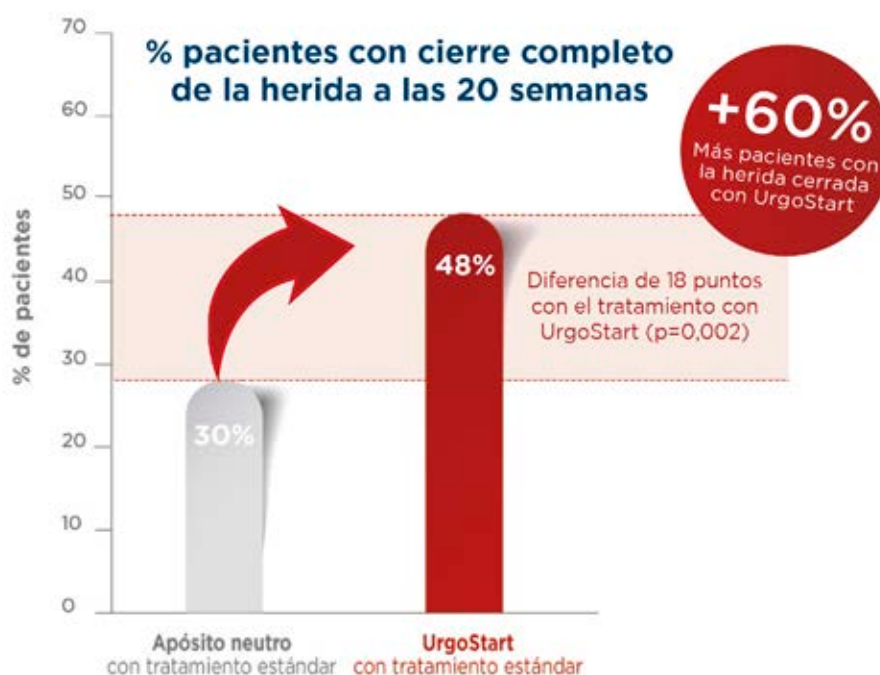
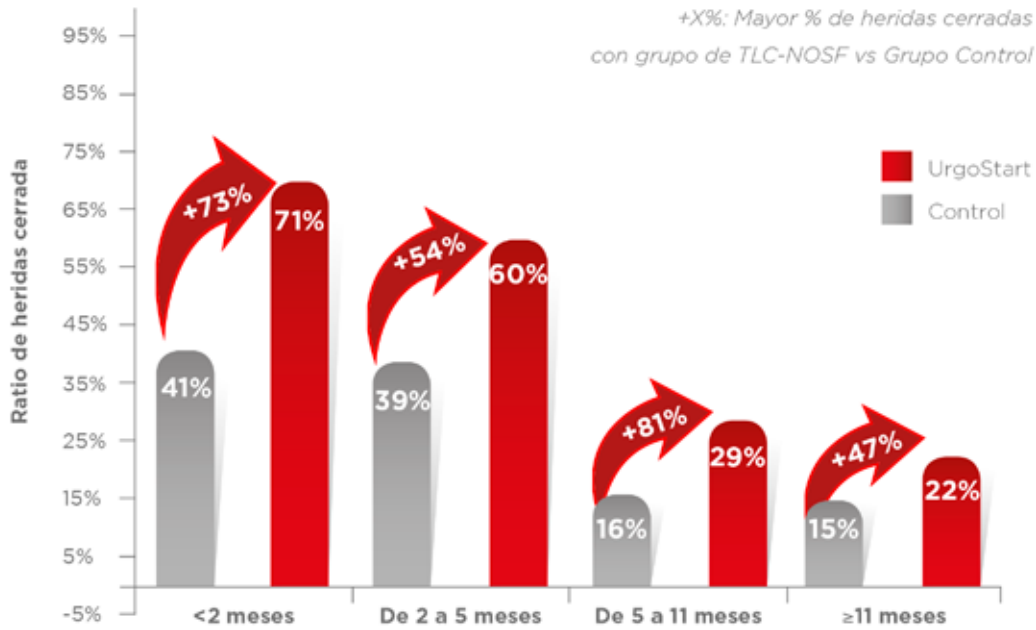


Figura 3. Comparación del cierre de la herida según su duración antes del tratamiento



de octasulfato de sacarosa en comparación con los pacientes tratados con el apósito de control, lo que significa una diferencia altamente significativa a favor del grupo activo. La duración de la herida previa al tratamiento con apósito de octasulfato de sacarosa fue altamente significativa (OR 0,27 IC 95% 0,15-0,51; $p < 0,0001$) para el cierre de heridas de ≥ 6 meses de duración frente a < 6 meses duración), lo que significa que el tratamiento de la herida de forma precoz es un predictor positivo de curación de la herida en un tratamiento de 20 semanas.

El tiempo promedio estimado hasta el cierre de la herida fue 60 días (IC 95% 47-75) más prolongado en el grupo de apósito control que en el grupo del apósito con octasulfato de sacarosa. Además, se registró una mayor reducción absoluta y relativa en el área de la herida y una re-epitelización de la herida más rápida en el grupo del apósito con octasulfato de sacarosa que en el grupo de control en la semana 20. La diferencia entre los dos grupos en la proporción de pacientes con una reducción del área de la herida de al menos el 50% no fue significativa en la semana 4 ($p = 0,076$) pero la proporción fue mayor en el grupo de apósito de octasulfato de sacarosa en la última evaluación a las 20 semanas ($p = 0,029$).

Figura 4. Comparación del tiempo de cicatrización



Los tipos de eventos adversos fueron similares entre los dos grupos. En ambos grupos, los eventos adversos más frecuentes fueron la infección de la herida. La aparición de efectos adversos graves no se relacionó con el tratamiento, el procedimiento, el empeoramiento de la herida o una amputación.

Conclusión

El uso de un apósito con Sacarosa Octasulfato (TLC-NOSF — UrgoStart Contact) mejoró la tasa de cierre de la herida tras 20 semanas en pacientes con úlceras neuroisquémicas de pie diabético.

El uso de un apósito con Sacarosa Octasulfato (TLC-NOSF — UrgoStart Contact) mejoró la tasa de cierre de la herida tras 20 semanas en pacientes con úlceras neuroisquémicas de pie diabético en comparación con el uso de un apósito control con el mismo tratamiento estándar. Junto con los datos de seguridad y aceptabilidad los resultados apoyan el uso de este apósito en el tratamiento de úlceras de pie diabético, a la vez que se refuerza su utilización en otras etiologías como úlceras vasculares y úlceras por presión. **El apósito de octasulfato de sacarosa es efectivo y seguro, y su uso es fácil de implementar por todos los profesionales de la salud.** Este apósito podría tener un papel importante en el tratamiento moderno multidisciplinario de las úlceras neuroisquémicas de pie diabético.

Bibliografía

1. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *Int J Non-Commun Dis* 2016;1:3-8.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55: 88-93.
3. Josep Franch-Nadal, Javier Mediavilla-Bravo, Manuel Mata-Cases, Didac Mauricio, David Asensio, Jordi Sarroca. Prevalencia y control de la diabetes mellitus tipo 2 entre los médicos de Atención Primaria de España. Estudio PRISMA. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, Volume 64, Issue 5, May 2017, Pages 265-271.
4. Roche, E., Callejas, JM. *El pie diabético*. 1997.
5. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med* 2016; 33: 1493-98.
6. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* Volume 41, Supplement 1, January 2018.
7. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S90-5.
8. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG; International Working Group on Wound Healing and Treatments for People with Diabetic Foot Ulcers. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S78-89.
9. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Fransen MH, Schapner NC, eds. Amsterdam: International Diabetes Federation; 1999.
10. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9.
11. Edmonds ME, Foster AV. Classification and management of neuropathic and neuroischaemic ulcers. In: Boulton AJ, Connor H, Cavanagh PR, eds. *The foot in diabetes*. Chichester: John Wiley; 1994.
12. The Sage Group. Diabetic foot ulcers, peripheral arterial disease and critical limb ischemia. <http://thesagegroup.us/pages/reports/dfstatistics.php>.
13. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, et al. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (suppl 1): 2-6.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. NICE Guidelines [NG19]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/chapter/Introduction> (accessed July 28, 2017).
15. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, et al. WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 112-26.
16. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and management of foot problems in diabetes: a summary guidance for daily practice 2015 based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (suppl 1): 7-15.
17. Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SE. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD010471.
18. Game FL, Jeffcoate WJ. Dressing and diabetic foot ulcers: a current review of the evidence. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138 (suppl 3): 158S-64S.
19. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (suppl 1): 154-68.
20. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe: baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18-25.
21. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, et al. Complexity of factor related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 398-407.
22. Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 1591-95.
23. Tayebjee MH, Tan KT, MacFadyen RJ, Lip GY. Abnormal circulating levels of metalloprotease 9 and its tissue inhibitor 1 in angiographically proven peripheral arterial disease: relationship to disease severity. *J Intern Med* 2005; 257: 110-16.
24. Lazaro JL, Izzo V, Meaume S, Davies AH, Lobmann R, Uccioli L. Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *J Wound Care* 2016;25: 277-87.
25. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes* 2012; 61: 2937-47.
26. Ren Y, Gu G, Yao M, Driver VR. Role of matrix metalloproteinases in chronic wound healing: diagnostic and therapeutic implications. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1572-81.
27. Liu Y, Min D, Bolton T, Halimi S, Benhamou PY. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32: 117-19.
28. Menghini R, Uccioli L, Vainieri E, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloprotease 3 is reduced in ischemic but not neuropathic ulcers from patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2013; 50: 907-10.
29. White R, Cowan T, Glover D. Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix (2nd edition). London: MA Healthcare, 2015.
30. Volkin DB, Verticelli AM, Marfia KE, Burke CJ, Mach H, Middaugh CR. Sucralfate and soluble sucrose octasulfate bind and stabilize acidic fibroblast growth factor. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1203: 18-26.

31. Kulahin N, Kiselyov V, Kochoyan A, et al. Dimerization effect of sucrose octasulfate on rat FGF1. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2008; 64: 448–52.
32. Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a lipido-colloid technology-nano-oligosaccharide factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012; 20: 500–11.
33. Schmutz JL, Meaume S, Fays S, et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2008; 5: 172–8.
34. Münter KC, Meaume S, Augustin M, Senet P, Kérihuel JC. The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *J Wound Care* 2017; 26 (suppl 2): 4–15.
35. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21: 855–59.
36. Claesson K, Kölbl T, Acosta S. Role of endovascular intervention in patients with diabetic foot ulcer and concomitant peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2011; 30: 349–58.

