

**Universidad Nacional
Autónoma de Nicaragua, León**
Área de Conocimiento de Ciencias Médicas
Departamento de Ortopedia y Traumatología



Tesis para optar al título de Especialista en ortopedia y traumatología

Tema: Efectividad clínica comparativa del Nanofat y la Apiterapia en la curación de pacientes ingresados con úlcera de pie diabético en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA, durante el período de octubre de 2022 a septiembre de 2024

Elaborado por:

Dr. Franklin Holman López Sevilla.

Residente Ortopedia y Traumatología

Docente o tutor:

Dr. Osman José Pravia Martínez

Especialista en Ortopedia y Traumatología

Febrero 2026

**Universidad Nacional
Autónoma de Nicaragua, León**
Área de Conocimiento de Ciencias Médicas
Departamento de Ortopedia y Traumatología



UNAN
Universidad Nacional
Autónoma de Nicaragua, León

Tesis para optar al título de Especialista en ortopedia y traumatología

Tema: Efectividad clínica comparativa del Nanofat y la Apiterapia en la curación de pacientes ingresados con úlcera de pie diabético en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA, durante el período de octubre de 2022 a septiembre de 2024

Elaborado por:

Dr. Franklin Holman López Sevilla.

Residente Ortopedia y Traumatología

Docente o tutor:

Dr. Osman José Pravia Martínez

Especialista en Ortopedia y Traumatología

Febrero 2026

Dedicatoria

Dedico esta tesis con profundo afecto y gratitud a mis padres, a mi hija y a mi esposa, cuyo amor, sacrificio y dedicación han sido fundamentales en la construcción de mi futuro profesional. Su apoyo ha sido el pilar fundamental en mis momentos más difíciles y sus consejos han sido la fuerza que me ha impulsado cada día.

Agradezco también a mis hermanos, compañeros y amigos, quienes generosamente compartieron sus conocimientos y experiencias, así como momentos de alegría y tristeza, sin esperar nada a cambio.

Por último, mi más sincero agradecimiento a todos mis maestros que, a lo largo de estos cuatro años, estuvieron a mi lado brindándome su apoyo incondicional, contribuyendo así a la realización de este sueño. Sus enseñanzas y consejos me brindaron los conocimientos en mi formación.

Agradecimiento

A Dios, mi padre celestial, el forjador de mi camino, el que a diario me acompaña y siempre me levanta de mi continuo tropiezo.

A mis maestros que me formaron en estos cuatro años de residencia médica, sin ellos la teoría no sería aplicable ni entendible en una forma productiva, agradezco infinitamente por el amor que me inculcaron a la ortopedia.

A mi asesor de tesis gracias por ser un mentor excepcional.

A mi clave de turno por haber hecho más llevadero mi camino en esta residencia, por apoyarme en cada pequeño logro y por las sonrisas compartidas en cada turno.

A esta institución por brindarme la educación y las oportunidades que han moldeado mi futuro. Cada día en esta casa ha sido una experiencia enriquecedora. Mi tiempo aquí ha sido un viaje de crecimiento y aprendizaje que siempre valoraré.

Resumen

Objetivo de investigación:

Comparar la efectividad clínica del nanofat y la apiterapia en la curación de pacientes con úlcera de pie diabético atendidos en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, durante el período octubre 2022 a septiembre 2024.

Metodología:

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte ambispectivo. La población estuvo conformada por 60 pacientes con diagnóstico de pie diabético, distribuidos en dos grupos de 30 pacientes cada uno según el manejo terapéutico recibido: nanofat o apiterapia. El grupo nanofat fue analizado de forma retrospectiva y el grupo apiterapia de forma prospectiva. Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas y de evolución, con seguimiento a los 6 y 9 meses. La asociación entre el tipo de tratamiento y la curación clínica se evaluó mediante análisis bivariado y multivariado utilizando regresión de Poisson con varianza robusta.

Resultados:

La mayoría de los pacientes fueron hombres y pertenecieron al grupo etario de 45 a 64 años. La tasa de curación clínica fue mayor en el grupo tratado con nanofat en comparación con el grupo de apiterapia. Asimismo, los pacientes del grupo nanofat presentaron una reducción más rápida del tamaño de la úlcera, menor intensidad del dolor y menor tiempo hasta la curación. Tras el ajuste por variables clínicas y demográficas, el uso de nanofat se asoció con una mayor probabilidad de curación clínica.

Conclusión:

El tratamiento con nanofat mostró mayor efectividad clínica que la apiterapia en la curación de úlceras de pie diabético, constituyendo una alternativa terapéutica prometedora dentro del manejo integral de estos pacientes.

Palabras clave:

Pie diabético (DeCS/MeSH); Úlcera del pie (DeCS/MeSH); Cicatrización de heridas (DeCS/MeSH); Miel; Células madre derivadas de tejido adiposo; Medicina regenerativa.

Abstrac

Research Objective:

To compare the clinical effectiveness of nanofat and apitherapy in the healing of patients with diabetic foot ulcers treated at the Department of Orthopedics and Traumatology of the Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, during the period from October 2022 to September 2024.

Methodology:

An observational analytical ambispective cohort study was conducted. The study population consisted of 60 patients diagnosed with diabetic foot ulcers, divided into two groups of 30 patients according to the therapeutic approach received: nanofat or apitherapy. The nanofat group was analyzed retrospectively, while the apitherapy group was followed prospectively. Sociodemographic, clinical, and outcome variables were collected, with follow-up at 6 and 9 months. The association between treatment type and clinical healing was assessed using bivariate and multivariate analyses through Poisson regression with robust variance.

Results:

Most patients were male and belonged to the 45–64-year age group. The clinical healing rate was higher in the nanofat group compared with the apitherapy group. In addition, patients treated with nanofat showed faster ulcer size reduction, lower pain intensity, and shorter time to healing. After adjustment for clinical and demographic variables, nanofat treatment remained associated with a higher probability of clinical healing.

Conclusion:

Nanofat treatment demonstrated greater clinical effectiveness than apitherapy in the healing of diabetic foot ulcers, representing a promising therapeutic alternative within the comprehensive management of these patients.

Keywords:

Diabetic Foot (MeSH); Foot Ulcer (MeSH); Wound Healing (MeSH); Honey; Adipose-derived Stem Cells; Regenerative Medicine.

Tabla de contenido

Dedicatoria	1
Agradecimiento	2
Resumen.....	3
Abstrac.....	4
Glosario de términos	7
SIGLAS Y ACRÓNIMOS	8
SINÓNIMOS	8
INTRODUCCIÓN	9
ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACION.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	18
MARCO TEORICO.....	19
Neuropatía.....	19
Isquemia	19
Ulceración.....	20
Reurrencia de la ulceración	21
Infección	22
Amputación	22
Mortalidad.....	23
Epidemiología.....	23
Carga económica para el sistema de salud	24
Estándar de atención.....	24
Terapias adyuvantes.....	26
Nanofat: un paradigma terapéutico en medicina regenerativa	28
Nanofat.....	28
Aislamiento de nanofat	28
Caracterización de nanofat	29
Tipos de nanograsas.....	30
Administración de nanofat.....	31
Aplicaciones de nanofat	32
Complicaciones del injerto de nanofat	32
Preocupaciones éticas con el injerto de nanofat	33

DISEÑO METODOLÓGICO	34
RESULTADOS	40
Discusión.....	47
Conclusiones.....	49
Recomendaciones	50
REFERENCIAS	51
ANEXOS	56

Glosario de términos

A

Apiterapia: Uso terapéutico de productos derivados de las abejas.

Amputación: Extirpación quirúrgica de una extremidad.

Ateroesclerosis: Acumulación de placas en arterias.

C

Cicatrización: Proceso de reparación de una herida.

Células madre: Células con capacidad de diferenciarse.

Charcot: Enfermedad degenerativa asociada a neuropatía.

D

Diabetes Mellitus (DM): Enfermedad metabólica con hiperglucemia crónica.

Desbridamiento: Eliminación de tejido muerto o infectado.

DFU: Úlcera del pie diabético.

E

Eficacia: Capacidad de producir efecto beneficioso.

Eritema: Enrojecimiento de la piel.

Exudado: Líquido inflamatorio.

I

Isquemia: Disminución del flujo sanguíneo.

Infección: Invasión de microorganismos.

N

Nanofat: Tejido adiposo procesado con fines regenerativos.

Neuropatía: Daño nervioso.

O

Osteomielitis: Infección del hueso.

Oxigenoterapia: Uso terapéutico de oxígeno.

U

Úlcera: Lesión abierta con pérdida de tejido.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

DM: Diabetes Mellitus
DFU: Diabetic Foot Ulcer
PRP: Plasma Rico en Plaquetas
ASC: Células madre adiposas
SVF: Fracción vascular estromal
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina

SINÓNIMOS

Úlcera del pie diabético: Herida diabética
Desbridamiento: Limpieza quirúrgica
Isquemia: Hipoperfusión
Cicatrización: Reparación tisular

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones del pie en la diabetes mellitus (DM) son una de las principales causas de la carga de discapacidad (Lazzarini, et al, 2018). La neuropatía e isquemia son las dos principales patologías del pie diabético que resultan en los rasgos característicos de la ulceración del pie (neuropática e isquémica) y neuroartropatía de Charcot, ambos pueden complicarse con una infección, y finalmente puede resultar en amputación (menor o mayor) y aumento de la mortalidad (Edmonds, et al., 2021). La prevalencia mundial de complicaciones incluye 131 millones de personas, de las cuales 105.6 millones cursan solo con neuropatía, 18.6 millones con úlceras en los pies, 4.3 millones con amputación sin prótesis, y 2.5 millones con amputación con prótesis. La carga de discapacidad se estimó en 16.8 millones de años vividos con discapacidad (YLD) afectando desproporcionadamente a hombres, de 50-69 años de edad y las regiones del norte de África y Oriente Medio, América Latina central, Oceanía y el Caribe (Zhan, et al, 2020).

La carga económica impuesta a los sistemas de salud y el individuo con diabetes y complicaciones en los pies es considerable. En Inglaterra, para 2014-15, el National Health Service (NHS) el costo equivalía a casi el 1% del presupuesto de salud, y casi el 90% del costo fue causadas por úlceras en los pies, mucho mayor al de amputaciones (Kerr, et al., 2019). En 2017, la diabetes costó directamente \$237 mil millones en los EE. UU. y un tercio de estos costes directos se debieron a la enfermedad del pie diabético (Armstrong, et al., 2020).

El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar una úlcera del pie diabético (DFU) es de entre 19% y 34% (Armstrong, et al., 2017). Además, las DFU son muy vulnerables a la infección, entre el 50%-60% desarrollan infección y casi el 20% de infecciones moderadas o graves dan lugar a la amputación en varios niveles. Las infecciones del pie diabético son una de las causas más comunes de admisiones de personas con diabetes al hospital en los Estados Unidos, que comprende el 20% de los ingresos hospitalarios. Las tasas de reingreso para los pacientes con infecciones del pie diabético son aproximadamente del 40% y hay casi una de cada seis muertes dentro de un año de la infección (Edmonds, et al., 2021).

Las prácticas estándar en el manejo de UPD incluyen cirugía desbridamiento, vendajes para facilitar un entorno húmedo de la herida y control de exudado, descarga de heridas, evaluación vascular y control de infecciones y glucemia. Estas prácticas son mejor coordinadas por un diabético multidisciplinario. Incluso con este enfoque integral, todavía hay margen para mejorar los resultados de estos pacientes. Es por eso que se han estudiado diversas terapias adyuvantes para reducir los tiempos de cicatrización y las tasas de amputación, como: desbridamientos no quirúrgicos, apósitos y agentes tópicos (incluida miel), terapias (de oxígeno, con presión negativa, basadas en energía, sistémicas), bioproductos acelulares, factores de crecimiento humano, injertos de piel y bioingeniería (incluida nanofat) (Everett y Mathioudakis, 2018; Jeyaraman, et al., 2021).

La apiterapia es el tratamiento con las abejas o sus productos, entre ellos la miel, como agentes terapéuticos/profilácticos para prevenir enfermedades o controlar su progresión. Hoy en día, la apiterapia forma parte de la medicina complementaria e integradora en muchos países. Por otro lado, Nanofat, es un paquete compacto de células madre con capacidad regenerativa y remodeladora de tejidos potencial, es un producto de tejido adiposo potencial en la medicina translacional y regenerativa. (Pasupuleti et al., 2017; Al Naggar et al., 2021; Jeyaraman, et al., 2021). Sin embargo, la eficacia de ambas terapias adyuvantes esta basada en pocos estudios que requieren de mayor rigor metodológico para proveer estudios de calidad y poder estandarizar el manejo de DFU y dar recomendaciones basadas en evidencia. Lo que nos motivó a realizar este estudio.

ANTECEDENTES

En la revisión bibliográfica de estudios nacionales se basó principalmente en el Repositorio Universitario del Consejo Nacional de Universidades (CNU) y de otras fuentes hasta el 2021. La búsqueda de estudios internacionales fue principalmente electrónica, a través de artículos científicos indexados (originales o de revisión), publicados durante los últimos 10 años. Se incluyeron solamente aquellos estudios similares de mayor relevancia que pudieran aportar insumos científicos y metodológicos al diseño de este protocolo y contribuir a enriquecer la discusión de nuestros resultados al momento de elaborar la tesis.

Al Saedd (2013) evaluó la eficacia del tratamiento convencional con miel (n=31) vs solo tratamiento convencional (n=26), a través de un ECCA doble ciego en Arabia Saudita. Se incluyeron los grados de Wagner del II-IV. Los resultados a evaluar fueron: tiempo para erradicar la infección, duración de estancia, porcentaje de úlcera completamente curada después de 6 semanas y 6 meses. Todos los cuales fueron más favorables en el grupo que uso miel combinado con el tratamiento convencional. No se describe el cálculo de la muestra ni del control de sesgos.

Kamaratos, et al. (2014) realizaron un ECCA para comparar el efecto de apósitos impregnados con miel (n=32) vs. apósitos convencionales (n=31) en la cicatrización de DFU neuropáticas (NDFU). Los pacientes fueron seguidos semanalmente durante 16 semanas. Los pacientes del grupo tratado con miel tuvieron menor tiempo medio (días) de cicatrización (31 ± 4 vs. 43 ± 3) ($P < 0.05$), el porcentaje de esterilización de las úlceras fue mayor (78.1% vs. 35.5%). Los porcentajes correspondientes para las semanas 2, 4 y 6 fueron 15.6% vs. 38.7%, 6.2% vs. 12.9% y 0% vs. 12.9%, respectivamente. El porcentaje de úlceras curadas no difirió significativamente entre los grupos (97% vs. 90%). Algunas limitaciones de este estudio fueron muestra pequeña, falta de datos sobre cálculo del tamaño de la muestra y de control de factores de confusión.

Imran et al. (2015) evaluaron el efecto del apósito con miel (n=179) vs con solución salina (n=169) en el manejo de DFU, a través de un ECCA en Pakistán de 2006 a 2010. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con úlceras grado 1 y 2 de Wagner; aquellos con más de una úlcera o con grado Wagner 3-5 se excluyeron. Las medidas de resultado fueron: proporción de heridas completamente curadas (resultado primario), tiempo de curación y deterioro de heridas. Los pacientes fueron seguidos durante un máximo de 120 días. La tasa de curación del grupo tratados con miel y solución salina fue de 75.9% y 57.3%, respectivamente. La mediana (IQR) del tiempo de cicatrización de heridas fue de 18 (6 - 120) días y 29 (7 - 120), respectivamente ($p < 0,001$). Los resultados fueron favorables al uso de miel, pero no se controlaron factores de confusión.

Siavash et al. (2015) realizaron un ECCA doble ciego en pacientes con DFU en el Hospital Khorshid, Isfahan, Irán. La muestra fue de 32 para cada grupo, uno con placebo y el otro con miel. El seguimiento fue de 3 meses o hasta la cura completa, comparando al inicio y al final del estudio los parámetros usados para valorar el proceso de curación: reducción de la profundidad de la úlcera (mm), reducción el largo y ancho de la úlcera (mm), duración para la curación completa (días) y la incidencia de curación completa en cada grupo. Los autores no pudieron confirmar cualquier superioridad significativa de la apiterapia sobre placebo para el tratamiento de DFU. No se obtuvo información sobre el cálculo de la muestra, ni del control de sesgos.

Las revisiones más recientes muestran que el uso de miel o apiterapia es más seguro para el tratamiento de la DFU con respecto a placebo u otras intervenciones, pero no hay suficientes datos de buena calidad para concluir de manera realista sobre la eficacia de la miel en DFU. Debido principalmente a la naturaleza heterogénea de las poblaciones, muestras pequeñas, riesgo de sesgos o falta de su control e imprecisión (Alam, et al., 2014; Tian, et al., 2014; Jull, et al., 2015; Yazdanpanah, et al., 2015; Saikaly, et al., 2017; Cooper, et al., 2017; Everett y Mathioudakis, 2018; Wang et al., 2019; Weiss et al., 2022).

Similares planteamientos relacionados a la Apiterapia se mantienen en la última actualización de las directrices sobre el uso de intervenciones para mejorar la curación de DFU crónica del International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), sin embargo, no hacen mención del uso de Nanofat (Rayman, et al., 2019). Por otro lado, en la última actualización de las directrices sobre el diagnóstico y tratamiento de infección del pie en personas con diabetes (IWGDF) no se recomienda el uso rutinario de apiterapia, entre otros, sin mencionar del uso Nanofat (Lipsky, et al., 2019).

Segreto, et al. (2020) realizaron un estudio de seguimiento descriptivo en pacientes con úlceras infectadas, en miembros inferiores y región sacra, sometidos a una combinación de nanograsa modificada y plasma rico en plaquetas (PRP) (n=14). Los pacientes se sometieron a 3 sesiones de inyección de 8 ml de naLR-PRP en intervalos de 2 semanas. Trece de 14 pacientes completaron el seguimiento. La curación completa se logró 53.8% (7), 30.8% (4) mostraron mejoría, con un ancho medio de la úlcera reducción del $57.5\% \pm 13.8\%$. Se informaron mejoras clínicas en la calidad de la piel perilesional en todos los pacientes, con reducción del eritema, aumento del grosor y aumento de la flexibilidad. un total se encontró una reducción de la profundidad de la herida de $76.6\% \pm 40.8\%$. El dolor se alivió por completo en todos los pacientes con reepitelización. Una reducción media del dolor del $42\% \pm 33.3\%$ (según EVA) se encontró en pacientes no reepitelizados en un seguimiento de 3 meses. Este manejo mejoró el potencia regenerativo y antimicrobiano, además, demostró su eficacia en pacientes infectados intratables quirúrgicamente y heridas crónicas que no responden a terapias convencionales.

Arellano (2020) realizó un estudio para determinar la eficacia de la curación con miel de abeja (n=21) vs. manejo convencional (n=11) en pacientes con heridas sépticas (28 pacientes con DFU y 2 por úlceras por fractura expuesta) atendidos en Ortopedia y traumatología del Hospital Escuela Carlos Roberto Huembés, 2016-2018. Sin embargo, el estudio fue descriptivo y no se pudo determinar la eficacia porque no se cruzaron los grupos de comparación terapéutica con los parámetros de eficacia o de mejoría en la curación.

Muñoz (2021) evaluó la eficacia de la lipoinyección enriquecida con fracción vascular estromal para la cicatrización de heridas del pie diabético en pacientes tratados en Hospital Escuela Dr, Roberto Calderón Gutiérrez, durante 12 meses de seguimiento, entre 2019 y 2020. El diseño fue ensayo clínico de fase 2, prospectivo, no aleatorio, de etiqueta abierta de un solo brazo. Entre los resultados principales se observó que La media de edad fue de 53 años (DE 11.3), con una media de 55 años (rango de 35 a 72 años). Se observó un ligero predominio del sexo masculino (52% vs 47.6%). Las úlceras se caracterizaron por un tamaño crítico, con una media de 41 cm² (DE 33.7) y una mediana de 26 (rango de 20 a 67). La eficacia global de un cierre del 100% a los 12 meses fue de 87%, y de más del 95% fue del 100%. Indicando que 9 de cada 10 pacientes presentarán un cierre completo en los primeros 12 meses pos tratamiento. La velocidad de cierre de la úlcera, expresado en la tasa de casos y el momento en que se logró un 100% del cierre de la úlcera, fue de más del 75%. Indicando que los efectos se observan tempranamente y estos permanecen sin cambios en los siguientes 12 meses, lo que es consistente con un proceso de curación estable.

JUSTIFICACION

Le elección del problema de este estudio se basó en los siguientes criterios:

Pertinencia: en Nicaragua aumenta la población de edad avanzada y diabetes mellitus es causa importante de morbilidad y riesgo de ECV (MINSA, 2021). En Latinoamérica como en Nicaragua existe limitada información de la eficacia los diversos abordajes terapéuticos de heridas sépticas y úlceras en el pie diabético. Esto motivo la realización de este estudio, en donde se trata de comparar la eficacia entre un abordaje del uso de miel de abeja tradicional vs. el manejo con Nanofat en estos pacientes.

Ausencia de duplicación: no se encontró un estudio similar en Nicaragua.

Viabilidad: El estudio es viable con recursos disponibles (personal, expedientes).

Interés sanitario: Se refleja en la Ley General de Salud de Nicaragua (Ley No 423, 2002).

Aplicabilidad: Hay bastante probabilidad de realizar las recomendaciones.

Necesidad de datos: La falta de antecedentes motiva a realizar este estudio para responder a nuestra pregunta de investigación para mejorar la calidad de la población estudiada y dar respuesta al MINSA y al Gobierno de Reconstrucción y Unidad Nacional (GRUN).

Consideraciones éticas: Ningún problema ético.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad clínica comparativa del Nanofat y la Apiterapia en la curación de pacientes ingresados con úlcera de pie diabético en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA, durante el período de octubre de 2022 a septiembre de 2024?

HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación:

La utilización de Nanofat se asocia con una mayor probabilidad de curación clínica en comparación con la Apiterapia en pacientes ingresados con úlcera de pie diabético en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA.

Hipótesis de Nula:

No existe asociación entre el tipo de manejo terapéutico (Nanofat o Apiterapia) y la curación clínica de los pacientes ingresados con úlcera de pie diabético en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar la efectividad clínica del Nanofat y la Apiterapia en la curación de pacientes con úlcera de pie diabético ingresados en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA, durante el período octubre 2022 – septiembre 2024.

Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.
2. Determinar la tasa de curación de las úlceras de pie diabético tratados con Nanofat y Apiterapia.
3. Comparar los parámetros de efectividad clínica entre los pacientes tratados con Nanofat y Apiterapia.
4. Estimar el impacto clínico del uso de Nanofat sobre Apiterapia.

MARCO TEORICO

Introducción

El pie diabético es un importante problema de salud pública y es la causa más frecuente de ingreso hospitalario relacionado con la diabetes mellitus (DM) a nivel global. La neuropatía e isquemia son las dos principales patologías del pie diabético que resultan en los rasgos característicos de la ulceración del pie (neuropática e isquémica) y neuroartropatía de Charcot, ambos pueden complicarse con una infección, y finalmente puede resultar en amputación (menor o mayor) y aumento de la mortalidad (Edmonds, et al., 2021).

Neuropatía

Muchos estudios transversales han informado la prevalencia de neuropatía entre el 10% y el 85%, según la definición utilizada (Pop-Busui, et al, 2017). El Estudio de Complicaciones EURODIAB, reportó una incidencia de neuropatía del 24% durante un período de seguimiento de aproximadamente 7 años (Pop-Busui, et al., 1996). Los nervios periféricos en las extremidades inferiores son propensos a diversas formas de daño en pacientes con DM que conduce a síndromes distintivos. Estos incluyen neuropatía sensorial simétrica distal asociado con neuropatía autonómica que avanza insidiosamente, las variantes de neuropatía agudamente dolorosas y las mononeuropatías, que tienden a presentarse de forma aguda pero que típicamente conducen a una recuperación completa (Edmonds, et al., 2021).

Isquemia

La isquemia en forma de enfermedad arterial periférica es un importante contribuyente a la carga del pie diabético. La aterosclerosis no sólo es más prevalente en personas con diabetes, sino que su historia natural también se acelera. La enfermedad arterial periférica supera el 20% en DM cuando se identifica por un índice tobillo-brazo anormal. La prevalencia aumenta con la duración de la diabetes como se demostró por el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido que informó

1.2% cuando se diagnostica diabetes y 12.5% 18 años después. La DM está relacionada con una extensa enfermedad arterial debajo de la rodilla y una participación más difusa en contraste con la enfermedad más focal de las personas sin diabetes.

La arteriopatía periférica aumenta de forma independiente el riesgo de úlceras que no cicatrizan, con infección, y amputación. La prevalencia de enfermedades arteriales periféricas concurrentes enfermedad con diabetes es particularmente prominente en aquellas personas que tienen isquemia crítica de las extremidades inferiores. Además, la enfermedad arterial periférica causa una discapacidad sustancial a largo plazo y disminución de la movilidad en personas con diabetes, particularmente post amputación. La enfermedad arterial periférica es un indicador de aterosclerosis en los sistema cardiovascular, cerebrovascular y renovascular, y hay un mayor riesgo de miocardio infarto y accidente cerebrovascular (ACV) (Edmonds, et al., 2021).

Ulceración

El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar una úlcera del pie diabético es de entre 19% y 34% y se estima que de 9.1 millones a 26.1 millones las personas con DM en todo el mundo desarrollan úlceras en los pies cada año (Armstrong, et al., 2017). Hasta un tercio de los quinientos millones de personas con DM en todo el mundo desarrollará una úlcera del pie diabético en el transcurso de su de por vida (Armstrong, et al., 2020). La incidencia anual de ulceración del pie oscila entre el 1.9% y 4.0% de la población con DM. Sin embargo, aquellos con neuropatía establecida tienen una mayor incidencia, estimada en 5.0% a 7.5%. Las tasas de prevalencia de ulceración varían de 5% a 9%, dependiendo de la cohorte y el país examinado. Entre beneficiarios estadounidenses de Medicare, casi el 8% de aquellos con la diabetes puede tener una úlcera en el pie (Crawford, et al, 2011, Abbott, et al., 2002; Boulton, et al., 2004; Margolis, et al., 2011).

La ulceración en el **pie neuropático** se desarrolla en la superficie plantar que suele ser la ubicación de alta presión mecánica. En cambio, las úlceras del **pie con isquemia** se producen en los márgenes del pie y puntas de los dedos, en sitios de baja presión persistente generalmente por zapatos que no calzan bien (Edmonds, et al., 2021).

En un estudio hospitalario multicéntrico del Reino Unido, en 5.6 % se notó un aumento en el riesgo de ulceración del pie por cada aumento de un voltio de los umbrales de percepción de vibraciones medidos con un neurotesiómetro (Abbott, et al., 1998).

En un análisis combinado de personas con diabetes que tenía ulceración en clínicas hospitalarias de Manchester, Reino Unido y Seattle USA, la neuropatía estuvo presente en el 78% de los pacientes, mientras que la tríada de neuropatía, traumatismo menor del pie y deformidad del pie fue observado en el 63% de las vías a la ulceración (Reiber, et al., 1999). En el estudio multicéntrico europeo Eurodiale, la neuropatía periférica estuvo presente en el 86%, mientras que el 42% de la cohorte tenía enfermedad arterial periférica en la línea base (Prompers, et al., 2007).

Sin embargo, la proporción de úlceras neuropáticas puras del pie notificadas en la literatura fluctúa entre 40% y 60%. Un estudio de 185 sujetos por Moulik et al. investigaron la categorización etiológica de las úlceras del pie informaron que el 45% eran neuropáticas puras, el 24% eran neuroisquémicos y el 16% eran isquémicos. En otro Reino Unido estudio, el 47% de las ulceraciones del pie diabético se consideraron puramente neuropático, 30% neuroisquémico y solo 12% considerado totalmente isquémica. De una cohorte bien caracterizada de Nottingham UK, el 30% de los pacientes y el 28% de las ulceraciones cumplían criterios de ulceración neuropática pura del pie. Otro estudio de Suramérica informó una prevalencia de ulceración neuropática del 60% dentro de su cohorte (Edmonds, et al., 2021).

Recurrencia de la ulceración

La recurrencia de la ulceración en el pie es común después de la curación de una úlcera. El seguimiento en un único centro, tras la realización del estudio Eurodiale (n = 73), una clínica informó que 58% de los participantes tuvieron una recurrencia de una úlcera durante los siguientes 3 años. Las tasas de recurrencia a 1, 2 y 3 años fueron 40%, 18% y 13% respectivamente ($p = 0.006$) (Dubský, et al., 2013). Una revisión de 19 estudios sobre las tasas de incidencia de la recurrencia de la úlcera mostró que aproximadamente el 40% de las personas tienen una recurrencia dentro de 1 año de la cicatrización de la úlcera, casi el 60% en 3 años y el 65% en 5 años. Puede ser más beneficioso considerar a las personas que han logrado el cierre de la úlcera como si estuviera en remisión en lugar de haber sanado (Armstrong, et al., 2017).

Neuroartropatía de Charcot

El pie de Charcot o neuroartropatía de Charcot, se caracteriza por daño óseo y articular en el contexto de una neuropatía. Eso a menudo ocurre en la parte media del pie, pero también en el antepié y el retropié. El pronóstico para el retropié es mucho más crítico con la mayor posibilidad de inestabilidad del tobillo. La forma más severa puede resultar en deformidad, ulceración, infección y amputación. Contribuye a una morbilidad y mortalidad prematura significativa, con un efecto negativo en las actividades de diario vivir (Edmonds, et al., 2021).

Infección

Las DFU son muy vulnerables a la infección. Alrededor del 50%-60% de las úlceras desarrollan infección que es la principal patología que devasta la mayoría de pacientes con pies diabéticos. Aproximadamente el 20% de las infecciones moderadas o graves del pie diabético dan lugar a la amputación en varios niveles. La incidencia de osteomielitis diagnosticada por cultivo es de aproximadamente 20% de las DFU. Todas las etapas de la infección también pueden complicarse con bacteriemia, dando lugar a signos sistémicos de infección. Las infecciones del pie diabético son una de las causas más comunes de admisiones de personas con diabetes al hospital en los Estados Unidos, que comprende el 20 % de los ingresos hospitalarios. Las tasas de reingreso para los pacientes con infecciones del pie diabético son aproximadamente del 40% y hay casi una de cada seis muertes dentro de un año de la infección (Edmonds, et al., 2021).

Amputación

Cada 20 se amputa un miembro inferior por diabetes. De todas las amputaciones en personas con diabetes, el 85% son precedidas por una DFU. La incidencia de amputación mayor en Inglaterra varía de 0.2/1000 años-persona con diabetes. La prevalencia de amputación mayor es del 1.6% en el rango de edad 18-44 años, el 3.4% en los de 45 a 64 años y el 3.6% en los mayores de 65 años. Una revisión sistemática reciente sobre la incidencia de amputación diabética reportó un rango de

razón hombre-mujer entre 1.5 y 3.0 y relacionó esto con los varones que tienen una mayor frecuencia de tabaquismo, neuropatía periférica, arteriopatía periférica y ulceración del pie. En general, el riesgo de que una persona con diabetes tenga una amputación de una extremidad se calcula en 23 veces la de una persona sin diabetes (Edmonds, et al., 2021).

Mortalidad

Una revisión reciente ha demostrado una mortalidad a 5 años para neuroartropatía Charcot, DFU, amputaciones menores y mayores de 29.0%, 30.5%, 46.2% y 56.6%, respectivamente. La mortalidad a los 5 años para una persona con DFU es 2.5 veces mayor que el una persona con diabetes sin DFU. El riesgo de muerte a 10 años para un paciente con DFU es el doble de riesgo al de una persona sin DFU (Edmonds, et al., 2021).

Epidemiología

Discapacidad global

Las complicaciones del pie en la diabetes son una de las principales causas de la carga de discapacidad (Lazzarini, et al, 2018). La prevalencia mundial de complicaciones incluye 131 millones de personas (1.7% de la población mundial), de las cuales 105.6 millones cursan solamente con neuropatía, 18.6 millones con DFUs, 4.3 millones con amputación sin prótesis, y 2.5 millones con amputación con prótesis (Zhan, et al, 2020).

La carga de discapacidad se estimó en 16.8 millones de años vividos con discapacidad (YLD) (2.07% de los YLD globales) resultado de complicaciones del pie diabético en 2016, incluyendo 12.9 millones solo por neuropatía, 2.5 millones por DFU, 1.1 millones por amputación sin prótesis, y 0.4 millones por amputación con prótesis. En general, la carga de discapacidad afecta desproporcionadamente a hombres, edad de 50 a 69 años y los que viven en regiones del norte de África y Oriente Medio, América Latina central, Oceanía y el Caribe (Zhan, et al, 2020).

Carga económica para el sistema de salud

La carga económica impuesta a los sistemas de salud y el individuo con diabetes y complicaciones en los pies es considerable. Por ejemplo, en Inglaterra, para 2014-2015, el National Health Service (NHS) estimó un costo de £837-£962 millones. Esto equivalía a casi el 1% del presupuesto de salud. Aproximadamente el 90% del costo fue causadas por DFU, mucho mayor al de amputaciones. Además, la estancia hospitalaria es 8 días mayor al de los pacientes diabéticos admitidos sin ulceración (Kerr, et al., 2019).

En Rusia, el costo promedio de DFU clasificada por el grado de Wagner en pacientes ingresados en hospital fue de: grado 1 (€ 2450), grado 2 (€ 2821), grado 3 (€ 3937) y grado 4 (€ 5340). La duración de la estancia hospitalaria, cirugía del pie y vascular la cirugía tuvo el mayor efecto sobre el costo (Ignatyeva, et al., 2015)

En 2017, la diabetes costó directamente \$237 mil millones de dólares en los EE. UU. y un tercio de estos costes directos se debieron al pie diabético (Armstrong, et al., 2020).

Manejo

El manejo exitoso de DFU requiere la experiencia de un equipo multidisciplinario, consistente en podólogo, enfermero, ortopedista, microbiólogo, médico, radiólogo y cirujano, incluidos cirujano ortopédico, cirujano vascular y cirujano plástico. Seis aspectos de la atención deben abordarse dentro de la red multidisciplinaria, para lograr el control de la herida, microbiología, mecánica y circulación del pie, así como control metabólico y educar al paciente (Edmonds, et al., 2021).

Estándar de atención

Poco después de que se describieran las DFU en el siglo XIX, el enfoque de tratamiento más prevalente fue el reposo en cama prolongado. Dr. Federico Treves (1853–1923) revolucionó el manejo de las DFU cuando estableció tres principios importantes, que siguen siendo la base de atención moderna: desbridamiento agudo, descarga (off-loading), y educación sobre el pie diabético. Sobre la base de estos principios, los pilares del tratamiento hoy incluyen: cuidado local

de heridas con desbridamiento quirúrgico, apósitos que promueven un ambiente húmedo en la herida, descarga de heridas, evaluación vascular, tratamiento de la infección activa y control de la glucemia (Tabla 1). Además de estos principios, el cuidado del pie diabético multidisciplinario se está convirtiendo en un pilar de la terapia (Everett y Mathioudakis, 2018).

Tabla 1 Prácticas estándar de atención (Everett y Mathioudakis, 2018).

Práctica	Recomendaciones	Fuerza de recomendación	Nivel de evidencia
Desbridamiento	Se prefiere el desbridamiento agudo.	Fuerte	Moderado bajo (preferencia de desbridamiento agudo)
Elección del apósito	El apósito debe permitir un ambiente húmedo y proporcionar control de exudado.	Fuerte	Bajo fuerte (exudado control)
Descarga de heridas	Las presiones deben redistribuirse fuera de la herida.	Fuerte	Alta
Evaluación vascular	Los pacientes deben ser evaluados para insuficiencia arterial con índice tobillo braquial	Fuerte	Moderada
Control de la infección	La infección debe ser diagnosticada por dos signos de inflamación o purulencia.	Fuerte	Baja
	Los cultivos deben obtenerse antes tratamiento antibiótico.	Fuerte	Moderada
	El curso de antibióticos debe ser de 1 a 2 semanas para infecciones leves y de 2 a 3 semanas para infecciones de moderadas a graves.	Débil	Baja
Control glucémico	Optimizar el control de glucosa en sangre para la cicatrización de heridas.	Fuerte	Baja
Atención multidisciplinaria	Pacientes con DFU deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario.	Fuerte	Moderada

Terapias adyuvantes

Además de las prácticas estándar en la atención de DFU, hay una amplia gama de agentes disponibles o actualmente en estudio como terapias adyuvantes. En la Tabla 2 se caracterizan estos agentes en las siguientes categorías: agentes de desbridamiento no quirúrgicos, vendajes y productos tópicos, oxigenoterapia, terapia de heridas con presión negativa, bioproductos acelulares, factores de crecimiento humanos, injertos de piel y bioingeniería, terapias basadas en energía y terapias sistémicas. Se revisa la justificación del uso y los datos que evalúan la eficacia de estas intervenciones (Everett y Mathioudakis, 2018).

Tabla 2. Eficacia de las terapias adyuvantes para DFU (Everett y Mathioudakis, 2018).

Terapia	Beneficio de cicatrización de heridas en comparación con la atención estándar	Nivel de evidencia (SIGN)
<i>Desbridamiento no quirúrgico</i>		
• Hidrogeles	Aparente beneficio, pero RCT con alto riesgo de sesgos.	1-
• Pomada de colagenasa de clostridios	Beneficio poco claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Terapia de gusanos/larvas	Beneficio poco claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Hidrocirugía	Beneficios no aparentes, pero datos limitados a un RCT	1-
<i>Apósitos y agentes tópicos</i>		1-
• Varios tipos de apósitos	Beneficio no aparente para un apósito particular excepto para hidrogel.	1-
• Miel	Aparente beneficio, pero RCT con alto riesgo de sesgos.	1-
• Otros antimicrobianos tópicos	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
<i>Terapias de oxígeno</i>		
• Oxígeno tópico	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Oxígeno terapia hiperbárica	Beneficio no aparente en cura a largo plazo, pero RCT con alto riesgo de sesgos.	1-
<i>Terapia de heridas con presión negativa</i>		
• Terapia de heridas con presión negativa	Beneficio aparente, pero RCT tienen alto riesgo de sesgos.	1-
<i>Bioproductos acelulares</i>		

• Bioproductos acelulares	Beneficio aparente, pero RCT tienen alto riesgo de sesgos.	1-
<i>Factores de crecimiento humano</i>		
• Factor de crecimiento de fibroblastos	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Factor de crecimiento epidérmico	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1– a 1+
• Factor de crecimiento vascular endotelial	Beneficio aparente, pero datos limitados a un RCT.	1++
• Factor estimulante de colonias de granulocitos.	Beneficio no aparente, pero estudios no fueron diseñados para evaluar la curación de herida.	1– a 1++
• Factor de crecimiento derivado de plaquetas	Beneficio aparente, pero RCT tienen alto riesgo de sesgos.	1-
<i>Injerto de piel y piel bioingeniería.</i>		
• Injerto de piel y piel bioingeniería.	Beneficio aparente, pero RCT tienen alto riesgo de sesgos.	1-
• Injerto de grasa		
<i>Terapias basadas en energía.</i>		
• Estimulación eléctrica	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Terapia de ondas de choque	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Terapia electromagnética	Beneficio no aparente, pero datos limitados a pocos RCT:	1-
• Terapia laser	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con resultados variables.	1-
• Fototerapia	Beneficio aparente, pero RCT tienen alto riesgo de sesgos.	1-
<i>Terapias sistémicas</i>		
• Insulino terapia	Beneficio aparente, pero faltan RCT.	2+
• Otras terapias sistémicas	Beneficio no claro, pocos, pequeños RCT con altos sesgos, algunos con resultados variables.	1-

Nanofat: un paradigma terapéutico en medicina regenerativa

Nanofat

En 2013, Tonnard et al. desarrollaron un subproducto inyectable del tejido adiposo llamado “nanofat”, obtenido por emulsificación y filtración de lipoaspirados. La desintegración mecánica del tejido adiposo consiste en reducir el tamaño de partícula y obtener un producto inyectable. Tales partículas derivadas de tejido adiposo llamadas nanofat reproducen poblaciones de células estromales para conservar la vasculatura y la matriz celular ingenua. Nanofat es un producto derivado de tejido adiposo ultrapurificado que carece de adipocitos maduros pero contiene ASC ricas en CD34+, fragmentos microvasculares (de arteriolas, vénulas y capilares a medida que se identifican mediante tinción inmunohistoquímica para CD31 y α -SMA), factores de crecimiento [del endotelio vascular (VEGF), derivado de plaquetas (PDGF), de hepatocitos (HGF), transformando factor de crecimiento-beta (TGF- β), de fibroblastos básico (bFGF), crecimiento similar a la insulina factor 1 (IGF-1) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)], péptidos biológicos [lipoxinas, resolvinas, protectinas, factores neurotróficos, angiogenina, metaloproteinasa de matriz 9, factor inhibidor de leucemia y migración de macrófagos inhibidor] y citocinas [BMP-2 y -4, IL-1RA, -4, -8, -10, -11 y -13]. Es un inyectable autólogo licuado con la propiedad de integración biológica con células y tejidos adyacentes debido a su consistencia homogénea. El tamaño de los componentes nanofat es de aproximadamente 400 a 600 μ m (Jeyaraman, et al. (2021).

Aislamiento de nanofat

En 2013, Tonnard describió un protocolo de preparación para recolectar nanograsa. Tras la infiltración de solución de Klein modificada (lidocaína 800 mg/L y adrenalina 1:1000000) en abdomen inferior, se realizó extracción de tejido adiposo. Para obtener “nanofat”, el tejido adiposo se debe recolectar con una cánula multipuerto de 3 mm con orificios laterales afilados de 1 mm de diámetro. Luego, el tejido adiposo recolectado se enjuaga con solución salina normal, seguido de filtración a través de un paño de nailon estéril (0.5-mm de tamaño de poro) montado sobre un

recipiente estéril. La emulsificación mecánica del tejido adiposo se hace pasando el tejido adiposo entre dos jeringas conectadas por un Conector Luer-Lock para un mínimo de 30 pasos, donde el tamaño del tejido adiposo se reduce con cada paso y finalmente se convierte en una emulsión. El tejido adiposo emulsionado aparece blanquecino.

El líquido graso emulsionado es nuevamente filtrado sobre tela de nailon estéril y el efluente se recoge en un recipiente estéril que se denomina “nanofat”. La preparación de nanofat reduce el tiempo de procesamiento, el costo, y restricciones regulatorias frente a la digestión enzimática del tejido adiposo (Jeyaraman, et al. (2021).

Caracterización de nanofat

Nanofat ha adquirido una importancia significativa en la medicina traslacional y regenerativa. La caracterización de los componentes de nanograsas se basa en la composición celular, concentraciones celulares estromal y recuentos nucleares totales después de la lisis de la membrana. Nanofat es el producto de reducción volumétrica de adipocitos maduros en un 95% y contiene un concentrado y volumen compacto de un grupo heterogéneo de células equivalente a SVF. Sin embargo, nanofat puede ser una fuente de células superior en comparación con SVF. Sesé et al. estimaron la carga celular total en la nanograsa preparada mecánicamente en 6.63 millones células/g de lipoaspirados mientras que en SVF desintegrado enzimáticamente fue de 0.68 millones células/g lipoaspirados. El recuento de células nucleadas en nanofat fue del 70% y en SVF fue 7.3%. Los componentes celulares presentes en nanofat son multi y pluripotentes y tienen el potencial de diferenciarse en varios linajes celulares, como tejido adiposo o tejido conectivo. La matriz extracelular presente en nanofat probablemente atiende a los componentes celulares para mantener la supervivencia de las células progenitoras en su composición. Por lo tanto, nanofat se puede extrapolar para la investigación preclínica y traslacional en ingeniería de tejidos (Jeyaraman, et al. (2021).

Tipos de nanograsas

1. Nanograsa 2.0

El tejido adiposo sin filtrar fue inicialmente llamado células estaminales adultas por Lombardo et al. ya que tenían mayor capacidad de proliferación que las células filtradas. En 2017, lo Furno et al. modificaron el método descrito por Tonnard et al. para nanofat, omitiendo la filtración final y exprimiendo la muestra de tejido adiposo emulsionado a través de tela de nailon. Ellos llamaron a este producto “nanofat 2.0”, que fue altamente rico en la población de células estromales y poseía una capacidad de proliferación exponencial. Lo Furno et al. han demostrado una epitelización más rápida del espacio de la herida en 8 días colocando nanofat 2.0 (Jeyaraman, et al. (2021).

Después de recolectar el tejido adiposo de la región abdominal bajo condiciones de presión negativas bajas a través de una cánula multipuerto de 3 mm con un diámetro de orificio de 1 mm, el lipoaspirado resultante debe someterse a enjuague, filtración y emulsificación mecánica a través de pasajes en serie entre dos jeringas de 10 cc conectadas por un Luer conector Lock el subproducto resultante después de 30 pases se llama "nanofat 2.0".

Los componentes de Nanofat 2.0 se tiñeron muy positivamente para CD44, CD90 y CD105, los cuáles son los marcadores inmunohistoquímicos más específicos para células estromales mesenquimatosas. Además, se tiñeron débilmente positivos para CD14, CD34 y CD45, que son los marcadores de linaje para las células madre hematopoyéticas. Estudios histológicos mostraron la pérdida de integridad del tejido en nanofat 2.0 pero reveló un gran número de células estromales derivadas de tejido adiposo y restos celulares. Debido a la disponibilidad de células estromales y células progenitoras endoteliales, nanofat 2.0 resultó en la curación de heridas y úlceras de larga data que no cicatrizan donde se necesitaba un aumento de gran volumen de tejido blando. Lo Furno et al. demostraron que nanofat 2.0 poseía una mayor densidad de células estromales y precursores endoteliales y una mayor proliferación capacidad que nanofat. Dado que nanofat 2.0 está sujeto a menos estrés mecánico en la preparación, la viabilidad del contenido celular del producto podría mejorarse en comparación con nanofat. Las nanograsas modificadas son descritas por Jeyaraman, et al. (2021).

2. Vivo nanofat

En 2018, Bi et al. formularon la preparación de nanofat con una combinación de desintegración enzimática y emulsificación mecánica del tejido adiposo y se denominó esta técnica como “Vivo nanofat”. El lipoaspirado recolectado se enjuaga con 1 mL de 0.2 mg/mL de enzima colagenasa I y el volumen final se incubaba a 37 °C durante 15 min. El concentrado final se centrifuga a 300 G durante 7 min y la fracción sobrenadante se filtró a través de un filtro celular de 0.6 mm de tamaño. El efluente final obtenido se denomina Vivo nanograsa. La viabilidad celular de los adipocitos y las células madre del estroma se ha conservado en gran medida en Vivo nanofat. Aunque los autores afirman que la concentración de colagenasa utilizada (0.075%) fue menor que la cantidad utilizada para la separación celular del estroma adiposo, los efectos de su concentración en el derivado final necesitan más exploración (Jeyaraman, et al. (2021).

Administración de nanofat

La aplicación y administración del injerto de grasa en el sitio receptor se basan en una vascularidad para la supervivencia de los adipocitos. Nanofat se puede administrar a través de microagujas, infiltración intradérmica, subcutánea y local dependiendo de la necesidad del individuo y la enfermedad per se. La administración de nanograsa a través de un calibre pequeño las cánulas reducen la morbilidad del sitio receptor, el riesgo de sangrado y la absorción deficiente del injerto. En el injerto de grasa, la revascularización se inicia desde las zonas periféricas; por lo tanto, el centro del injerto experimenta un mayor tiempo de isquemia. Además, en comparación con una sola inyección, los expertos recurren a dosis repetidas de injerto de grasa para obtener mejores beneficios. El injerto de grasa debe aplicarse en el sitio receptor retirando la cánula en un patrón de "abanico". El tamaño de la cánula es el criterio más importante para determinar la aplicación de grasa, captación del injerto y supervivencia en el sitio receptor. Sin embargo, hay falta de consenso entre los estudios sobre el tamaño ideal a utilizar. Mientras que la recomendación convencional es utilizar una cánula <2.5 mm de diámetro para mejorar la vitalidad de injerto de grasa, pero Erdim et al. no observaron hallazgos similares en su estudio sobre células viabilidad con diferentes calibres de aguja (Jeyaraman, et al. (2021).

Aplicaciones de nanofat

Las células madre son un componente importante de la medicina regenerativa con mayor significado y uso en aplicaciones clínicas. El nuevo concepto de “**Cirugía Regenerativa**” tiene un gran alcance en el aumento y manejo de defectos de tejidos blandos y procedimientos reconstructivos, de los cuales la nanograsa derivada del tejido adiposo está ganando rápida atención. Desde principios del siglo XX, el injerto de grasa autóloga ha ganado mucha atención en el campo de la medicina regenerativa biocelular y la ingeniería de tejidos. Los injertos de grasa autóloga y los productos de la fragmentación del tejido adiposo se han utilizado para restaurar el volumen de defectos de tejidos blandos en el campo de la cirugía plástica y reconstrucción de tejidos blandos. Teniendo en cuenta el potencial regenerativo del tejido adiposo, los investigadores están explorando para identificar el elemento clave responsable de su función. Las células adiposas fueron consideradas el almacén de células progenitoras y micromoléculas bioactivas (Jeyaraman, et al. (2021).

Al concentrar las células progenitoras dentro del complejo de tejido adiposo, la capacidad regenerativa de los productos a base de tejido adiposo se mejora para ayudar en sus aplicaciones. El injerto de nanograsa mejora la neoangiogénesis sin producir cicatrices visibles y proporciona un resultado favorable en medicina estética para mamas, glúteos y aumento de genitales, rejuvenecimiento facial y aumento de volumen facial. Estudios preclínicos y los estudios clínicos con el uso de nanofat han demostrado la capacidad regenerativa de las nanograsas (Jeyaraman, et al. (2021). Algunas aplicaciones incluyen:

- Cirugía plástica: reconstrucción mamaria, aumentos glúteos, reducir cicatrices atróficas, etc.
- Quemaduras: regenerar tejidos quemados, mejora calidad, integridad, y textura de la cicatriz.
- Dermatología y cirugía estética: mejoras en arrugas, decoloraciones y cicatrices; en combinación con PRF mejora depresión facial, ojeras, bolsas malar, ojos huecos y blefaroplastia.
- Ortopedia: las aplicaciones de nanofat se pueden extrapolar a la cirugía ortopédica. El tejido adiposo emulsionado puede regenerar el tendón degenerado y enfermo, ligamentos y cartílago articular.

Complicaciones del injerto de nanofat

Cuanto menos se manipule el injerto de grasa y cuanto antes se inyecte, mayor será las posibilidades de su supervivencia en el sitio de destino. Las complicaciones menores relacionadas con la recolección se deben a la técnica de liposucción. Las posibles complicaciones van desde moretones, formación de hematomas, dolor en el sitio donante, infección, irregularidades en el contorno y daño a las estructuras subyacentes cuando la cánula de aspiración entra en el peritoneo o territorios musculares. El aumento de senos con lipofilling se asoció con complicaciones como necrosis grasa, formación de quistes de aceite y calcificaciones cuando es realizado en grandes volúmenes en áreas pobremente vascularizadas. Celulitis en el sitio donante, entumecimiento digital transitorio, infecciones tanto en el sitio receptor como en el sitio de recolección y formación de quistes en el 10% de los pacientes de rejuvenecimiento de manos, junto con la complicaciones comunes del injerto de grasa, como disestesia temporal, necrosis grasa y reabsorción de la grasa injertada (Jeyaraman, et al. (2021).

El rejuvenecimiento facial mediante lipofilling conlleva complicaciones relacionadas con el injerto de grasa inyecciones en áreas "peligrosas" de la cara como la glabella y los pliegues nasolabiales. Las inyecciones intraarteriales accidentales pueden resultar en lesión cerebral u trombosis ocular resultante del reflujo de grasa hacia la arteria oftálmica y la arteria interna carótida. Para evitar complicaciones tan devastadoras, la confirmación de la ausencia de reflujo de sangre en la jeringa antes de inyectar el injerto es una rutina necesaria, junto con un ritmo lento de inyección a baja presión y el uso de una cánula de punta roma (Jeyaraman, et al. (2021).

Preocupaciones éticas con el injerto de nanofat

Uso terapéutico de productos celulares, incluidas células y tejidos humanos y productos, viene bajo la regulación de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos en la Unión Europea. Para que un producto celular sea aprobado por las autoridades reguladoras, debe ser mínimamente manipulado y destinado a un uso homólogo. Además, la totalidad del procedimiento debe realizarse el mismo día. La principal preocupación con esta cláusula es aclarar las aplicaciones que dan cuenta del uso “homólogo”. Dado que la nanograsa se procesa en un método no enzimático, se encuentra bajo las normas mínimo de manipulación de las directrices de la FDA (Jeyaraman, et al. (2021).

DISEÑO METODOLÓGICO

- **Tipo de estudio:**

Estudio observacional, analítico de cohorte ambispectivo (mixto).

- **Población y área de estudio:**

La población comprende a todos los pacientes con diagnóstico de pie diabético (n=60) atendidos en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA), ubicado en la ciudad de León, Nicaragua durante octubre de 2022 a septiembre de 2024.

- **Muestra y muestreo:**

La muestra corresponde a la totalidad de la población con pie diabético (n=60) atendida en el periodo de estudio. Esta muestra fue agrupada por conveniencia de la siguiente manera:

Grupo A: Nanofat	Grupo B: Apiterapia
Definición: Pacientes diagnosticados retrospectivamente con pie diabético y tratados con Nanofat.	Definición: Pacientes de nuevo ingreso con diagnóstico de pie diabético y tratados con Apiterapia.
n: Se incluyeron 30 pacientes retrospectivamente (base de datos del hospital).	n: Se incluyeron 30 pacientes prospectivamente (nuevos ingresos).
Criterios de inclusión: 1. Pacientes ≥ 18 años, independientemente del sexo. 2. Que tengan cualquier clasificación de Meggit-Wagner. 3. Pacientes con seguimiento y vigilancia a los 6 y 9 meses post tratamiento con Nanofat.	Criterios de inclusión: 1. Pacientes ≥ 18 años, independientemente del sexo. 2. Que tengan cualquier clasificación de Meggit-Wagner. 3. Pacientes que acepten participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado por escrito (Anexo 1). 4. Pacientes con seguimiento y vigilancia a los 6 y 9 meses post tratamiento con Apiterapia.
Criterios de exclusión: 1. Contraindicaciones de riesgos operatorio que amenazan la vida. 2. Expedientes no disponibles al momento del estudio.	Criterios de exclusión: 1. Contraindicaciones de riesgos operatorio que amenazan la vida. 2. Pacientes que mueran, abandonen el estudio, o se retiren por diversas razones.

- **Recolección retrospectiva de la información en el Grupo A: Nanofat:**

Se utilizaron fuentes secundarias provenientes de los expedientes clínicos y bases de datos institucionales durante el periodo de estudio. Se elaboró una ficha de recolección de datos (ver anexo 2) que incluyó variables sociodemográficas, clínicas, de manejo y de evolución que den respuesta a los objetivos del estudio.

- **Recolección prospectiva de la información en el Grupo B: Apiterapia:**

Se utilizaron fuentes primarias que corresponden a la información obtenida directamente durante la fase prospectiva del estudio, mediante entrevista al paciente en su ingreso, examen físico, medición del área de la úlcera y seguimiento clínico. Se elaboró una ficha de recolección de datos (anexo 2) que incluyó variables sociodemográficas, clínicas, de manejo y de evolución que den respuesta a los objetivos del estudio.

- **Procedimiento:**

Bajo anestesia general o regional, se realizó lavado y desbridamiento quirúrgico del área a tratar para luego proceder a la aplicación de la Apiterapia según las normativas del Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA. El seguimiento se realizará a los 6 y 9 meses.

- **Control de sesgos:**

En la recolección de datos: Con el objetivo de minimizar el sesgo de información, la recolección de los datos fue realizada directamente por el investigador principal, utilizando un instrumento de recolección previamente estructurado. Esto permitió asegurar la uniformidad en la obtención de la información clínica y sociodemográfica. Asimismo, los datos recolectados fueron contrastados con los expedientes clínicos para verificar su consistencia, bajo la supervisión del tutor metodológico del estudio.

En el análisis de los datos: Para el control de posibles factores de confusión inherentes al diseño observacional, se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Poisson con varianza robusta, lo que permitió estimar razones de riesgos ajustadas (RRa) y evaluar de forma

independiente la asociación entre el tipo de manejo terapéutico y la curación clínica, ajustando por variables demográficas y clínicas potencialmente confusoras.

- **Análisis de los datos:**

1. Se utilizó el software SPSS versión 22.0 para almacenar, procesar y analizar los datos obtenidos.

2. Para cumplir con el objetivo específico 1, se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada. Las variables categóricas y las variables cuantitativas se presentaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables utilizadas fueron:

- a. Edad
- b. Sexo
- c. Antecedentes patológicos
- d. Antecedentes no patológicos
- e. Amputación previa
- f. Evolución del pie diabético
- g. Tipo de pie diabético
- h. Intensidad del dolor al inicio del estudio.

3. Para cumplir con el objetivo 2, se realizó un análisis mediante tablas de contingencia para estimar la tasa de curación clínica según el tipo de manejo terapéutico. La asociación entre el abordaje terapéutico (Nanofat vs. Apiterapia) y la curación se estimó mediante el cálculo del Riesgo Relativo crudo (RRc) y ajustado (RRa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95). Para este análisis, se utilizó un modelo de regresión de Poisson con varianza robusta, ajustando por las variables tipo de pie diabético y antecedentes patológicos. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

Las variables utilizadas fueron:

- a) Tipo de manejo terapéutico
- b) Curación (Variable de desenlace)

4. Para cumplir con el objetivo 3, se compararon los parámetros de efectividad clínica post tratamiento entre los pacientes tratados con Nanofat y Apiterapia. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney U, según la distribución de los datos. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado, estimándose el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% cuando correspondió. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Las variables utilizadas como parámetros de efectividad clínica fueron:

- Tamaño de la úlcera a los 3 meses post tratamiento
- Tamaño de la úlcera a los 6 meses post tratamiento
- Reducción del tamaño de la úlcera a los 3 meses
- Reducción del tamaño de la úlcera a los 6 meses
- Mejora del dolor
- Duración de la curación
- Complicaciones

5. Para cumplir con el objetivo 4, se calcularon las medidas de impacto clínico como:

- Reducción absoluta de riesgo (RAR): $R_1 - R_0$
- Reducción relativa de riesgo (RRR): $(R_1 - R_0) / R_0$
- Número necesario a tratar (NNT): $1/RAR$

- **Aspectos éticos**

Para realizar el estudio se solicitó autorización de la dirección del HEODRA y la aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética de la UNAN-León. Previo a la recolección de datos se pidió el consentimiento informado escrito de los pacientes de la fase prospectiva (ver anexos). Para la fase retrospectiva se solicitaron los expedientes clínicos y bases de datos de los pacientes previamente diagnosticados con pie diabético. Los pacientes de la muestra serán registrados de forma anónima, y el único identificador será el número de expediente para poder completar datos, corregir errores, evaluar la veracidad de datos y para controlar la calidad de la información. La información obtenida en este estudio tendrá como propósito contribuir a mejorar la calidad del servicio brindado a los pacientes con úlcera crónica por pie diabético.

Tabla 3. Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Valor/Escala
Variables para responder al objetivo 1.		
Edad	Tiempo transcurrido en años cumplidos, desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	18-44 45-64 ≥65
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al macho de la hembra.	Masculino Femenino
Antecedentes patológicos	Enfermedades crónicas que influyan en la curación de las úlceras.	Hipertensión arterial Sobrepeso/Obesidad Desnutrición Enfermedad renal
Antecedentes no patológicos.	Estilo de vida, entorno y hábitos de un individuo que no son enfermedades en sí, pero que influyen en su salud.	Fumadora Alcoholismo Ninguno
Amputación previa.	Extirpación quirúrgica de una extremidad o parte de ella que haya tenido el paciente antes del estudio.	Si No
Evolución de pie diabético.	Duración en meses en que inicio el pie diabético hasta el momento del estudio.	Menor a igual a 1 mes Entre 2 a 3 meses Más de 3 meses
Tipo de pie diabético.	Es la identificación acerca de la causa de la naturaleza de la enfermedad y el modo en que el agente causal de la úlcera.	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4
Intensidad del dolor al inicio del estudio	Evaluación del dolor en base a EVA al momento del ingreso.	Leve Moderado Intenso
Variable	Concepto	Valor/Escala
Variables para responder al objetivo 2.		
Tipo de manejo terapéutico	Abordaje terapéutico a que serán sometidos los pacientes con pie diabético.	Nanofat Apiterapia
Curación	Resolución de las úlceras a los 6 o 9 meses posteriores a la aplicación	Si No
Variable	Concepto	Valor/Escala
Variables para responder al objetivo 3.		
Tamaño de la úlcera a los 3 meses post tratamiento	Se calculará en base a la superficie (cm ²) resultado de multiplicar el largo por el ancho de la úlcera/herida, a los 3 meses después.	Se especificará numéricamente

Tamaño de la úlcera a los 6 meses post tratamiento	Se calculará en base a la superficie (cm ²) resultado de multiplicar el largo por el ancho de la úlcera/herida, a los 6 meses después.	Se especificará numéricamente
Reducción del tamaño de la úlcera a los 3 meses.	Se calculará con la siguiente fórmula: $(T_0 - T_1) / T_0 * 100$. Donde T_0 es el tamaño al inicio del estudio; y T_1 es el tamaño a los 3 meses.	Se especificará en porcentajes
Reducción del tamaño de la úlcera a los 6 meses.	Se calculará con la siguiente fórmula: $(T_1 - T_2) / T_0 * 100$. Donde T_1 es el tamaño a los 3 meses; y T_2 es el tamaño a los 6 meses.	Se especificará en porcentajes
Mejora del dolor	Se considerará una mejoría cuando haya una disminución del nivel del dolor a los 3 meses, ya sea de intenso a moderado o leve; o de moderado a leve. La no mejoría será cuando no haya un cambio de nivel, o empeore el nivel del dolor.	Si No
Duración de la curación	Tiempo en meses que tarda el paciente en obtener mejoría clínica post tratamiento.	Menos de 6 Menos de 9 Sin curación
Complicaciones	Evaluación tórpida de los casos que incrementa el riesgo de morbilidad para el paciente.	Hematoma Infección Sangrado Dolor Sin complicación

RESULTADOS

Objetivo 1: Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.

Como se muestra en la Tabla 4, en ambos grupos de estudio predominó el grupo etario de 45 a 64 años, representando el 66% de los pacientes en el Grupo A: Nanofat y el 47% en el Grupo B: Apiterapia. En cuanto al sexo, se observó una distribución similar entre los grupos, con predominio del sexo masculino, que representó el 60% en el Grupo A: Nanofat y el 53% en el Grupo B: Apiterapia.

En relación con las características clínicas, en el Grupo A: Nanofat los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la hipertensión arterial (47%) y el sobrepeso/obesidad (37%). Por su parte, en el Grupo B: Apiterapia, los más frecuentes fueron el sobrepeso/obesidad y la desnutrición, ambos con una frecuencia del 37%.

Respecto a los antecedentes personales no patológicos, en ambos grupos la categoría “ninguno” fue la más frecuente, representando el 50% en el Grupo A: Nanofat y el 40% en el Grupo B: Apiterapia.

En cuanto a la amputación previa, la mayoría de los pacientes del Grupo A: Nanofat (53%) y del Grupo B: Apiterapia (67%) no presentaban antecedentes de amputación al momento del ingreso.

Con relación a la evolución del pie diabético en el Grupo A: Nanofat, predominaron de entre 1 a 2 meses (47%), seguido por menor o igual a 1 mes (43%). De manera similar, en el Grupo B: Apiterapia, predominaron menor o igual a 1 mes (47%), seguido de entre 1 a 2 meses (43%). En contraste, los casos con una evolución mayor a tres meses representaron el 10% en los dos grupos.

En lo referente al tipo de pie diabético, según la clasificación de Wagner, en el Grupo A: Nanofat, predominó el grado I (37%), seguido del grado II (33%), mientras que en el Grupo B: Apiterapia fueron más frecuentes los grados II (37%) y III (27%).

Si bien ambos grupos presentaron características demográficas similares, se observaron diferencias clínicamente relevantes en algunas variables, por ejemplo, el Grupo A: Nanofat presentó mayor proporción de pacientes con hipertensión arterial (47% vs 17%), y grados avanzados de severidad

del pie diabético (Tipo IV: 16% vs 3%), mientras que el grupo Apiterapia mostró mayor frecuencia de desnutrición (37% vs 3%) y 0% de dolor intenso vs 37% en el Grupo A: Nanofat al inicio del estudio.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de la población en estudio.

VARIABLE	GRUPO A: NANO FAT (n= 30)	GRUPO B: APITERAPIA (n= 30)
Edad		
18 - 44	5 (17%)	5 (17%)
45 - 64	20 (66%)	14 (47%)
>64	5 (17%)	11 (36%)
Sexo		
Masculino	18 (60%)	16 (53%)
Femenino	12 (40%)	14 (47%)
Antecedentes patológicos		
Hipertensión arterial	14 (47%)	5 (17%)
Sobrepeso/Obesidad	11 (37%)	11 (37%)
Desnutrición	1 (3%)	11 (37%)
Enfermedad renal	4 (13%)	3 (9%)
Antecedentes no patológicos		
Fumadora	8 (27%)	11 (37%)
Alcoholismo	7 (23%)	7 (23%)
Ninguno	15 (50%)	12 (40%)
Amputación previa		
Si	14 (47%)	10 (33%)
No	16 (53%)	20 (67%)
Evolución de pie diabético		
Menor o igual a 1 mes	13 (43%)	14 (47%)
Entre 1 a 2 meses	14 (47%)	13 (43%)
Mas de 3 meses	3 (10%)	3 (10%)
Tipo de pie diabético		
Grado 1	11 (37%)	6 (20%)
Grado 2	10 (33%)	11 (37%)
Grado 3	8 (27%)	8 (27%)
Grado 4	1 (3%)	5 (16%)
Intensidad del dolor al inicio del estudio		
Leve	3 (10%)	11 (37%)
Moderado	16 (53%)	19 (63%)
Intenso	11 (37%)	0 (0%)

Nota: Los datos se presentan como frecuencia absoluta y porcentaje entre paréntesis.

Objetivo 2: Determinar la tasa de curación de las úlceras de pie diabético tratados con Nanofat y Apiterapia.

Como se observa en la tabla 5, el grupo tratado con Nanofat presentó una mayor tasa de curación clínica (83,3%) en comparación con el grupo tratado con Apiterapia (50%). En contraste, la proporción de pacientes sin curación fue menor en el grupo Nanofat (16,7%) respecto al grupo Apiterapia (50%).

La diferencia entre las tasas de curación según el tipo de manejo terapéutico fue estadísticamente significativa ($p = 0,009$), evidenciando que los pacientes tratados con Nanofat tuvieron 2.1 veces más probabilidad de curación en comparación con aquellos tratados con Apiterapia.

Tabla 5. Tasa de curación de los abordajes terapéuticos en ambos grupos.

Tipo de manejo	Curación		RRc (IC95)	Valor de p	RRa (IC95)	Valor de p
	Si	No				
Nanofat	25 (83,3%)	5 (16,7%)	1,67 (1,13-2,47)	p: 0,006	2,10 (1,20 – 3,80)	p: 0,009
Apiterapia	15 (50%)	15 (50%)				

Abreviaturas: RRc: riesgo relativo crudo; RRa: riesgo relativo ajustado; IC95: intervalos de confianza al 95%.

Objetivo 3: Comparar los parámetros de efectividad clínica entre los pacientes tratados con Nanofat y Apiterapia.

➤ Mejora en el tamaño de la lesión:

Como se muestra en la tabla 6, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias del tamaño de las úlceras a los 3 y 6 meses post tratamiento ($p=0,639$ y $p=0,642$ respectivamente). Sin embargo, al analizar el porcentaje de reducción del tamaño de las lesiones, se evidenció una mayor reducción promedio en el grupo tratado con Nanofat tanto a los 3 meses (44,2% vs 33,2%; $p = 0,027$) como a los 6 meses (66,2% vs 40,6%; $p < 0,001$), en comparación con el grupo tratado con Apiterapia. (tablas 7 y 8).

Tabla 6. Tamaño de las úlceras a los 3 y 6 meses post tratamiento.

	Tipo de manejo	N	Media (cm ²)	DS	Valor p
Tamaño de la úlcera 3 meses post tratamiento	Nanofat	30	16,2	10,2	0,639
	Apiterapia	30	12,6	6,6	
Tamaño de la úlcera 6 meses post tratamiento	Nanofat	30	7,1	9,5	0,642
	Apiterapia	30	8,4	5,6	

Tabla 7. Porcentaje de reducción del tamaño de la úlcera a los 3 meses post tratamiento.

	Tipo de manejo	N	Porcentaje	DS	Valor de p
Porcentaje de reducción del tamaño a los 3 meses	Nanofat	30	44,2	18,8	0,027
	Apiterapia	30	33,2	10,3	

Tabla 8. Porcentaje de reducción del tamaño de la úlcera a los 6 meses post tratamiento

	Tipo de manejo	N	Porcentaje	DS	Valor de p
Porcentaje de reducción del tamaño a los 6 meses	Nanofat	30	66,2	27,8	0,000
	Apiterapia	30	40,6	22,1	

➤ **Mejora del dolor de la lesión:**

En cuanto a la mejoría del dolor, el grupo tratado con Nanofat presentó una mayor proporción de pacientes con alivio del dolor (70%) en comparación con el grupo Apiterapia (46,7%); no obstante, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (RR = 1,50; IC95%: 0,95–2,35; p = 0,067).

Tabla 9. Mejoría del dolor en ambos grupos de estudio.

Tipo de manejo	Mejora del dolor		Estadística	
	Si	No	Valor de p	RR (IC95%)
Grupo A: Nanofat	21 (70%)	9 (30%)	p: 0,067	1,50 (0.95 – 2,35)
Grupo B: Apiterapia	14 (46,7%)	16 (53,3%)		

➤ **Complicaciones post tratamiento:**

Las complicaciones más frecuentes encontradas en el Grupo A: Nanofat fueron: dolor en 11 pacientes (37%), infección en 10 pacientes (33%), hematomas en 5 pacientes (17%), y no se reportaron casos de sangrado. Estos hallazgos se ilustran en el Gráfico 1.

Las complicaciones más frecuentes en el Grupo B: Apiterapia fueron: infección en 11 pacientes (37%), dolor en 5 pacientes (17%) sangrado en 4 pacientes (13%), sin observarse hematomas. La distribución de las complicaciones en este grupo se muestra en el Gráfico 2.

Al comparar ambos grupos, se observa que el Grupo A (Nanofat) presentó una mayor proporción global de complicaciones postratamiento en relación con el Grupo B (Apiterapia). No obstante, el grupo tratado con Apiterapia presentó un mayor porcentaje de pacientes sin complicaciones clínicas.

En el Grupo A (Nanofat), 26 de los 30 pacientes (87%) presentaron al menos una complicación postratamiento, mientras que 4 pacientes (13%) no evidenciaron complicaciones. En el Grupo B (Apiterapia), 20 de los 30 pacientes (67%) presentaron complicaciones posteriores al tratamiento, mientras que 10 pacientes (33%) no presentaron ningún evento adverso (ver tabla 9).

El tratamiento con Nanofat mostró una mayor frecuencia de complicaciones postratamiento en comparación con Apiterapia (87% vs 67%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,067$).

Gráfico 1. Complicaciones frecuentes en el Grupo A: Nanofat

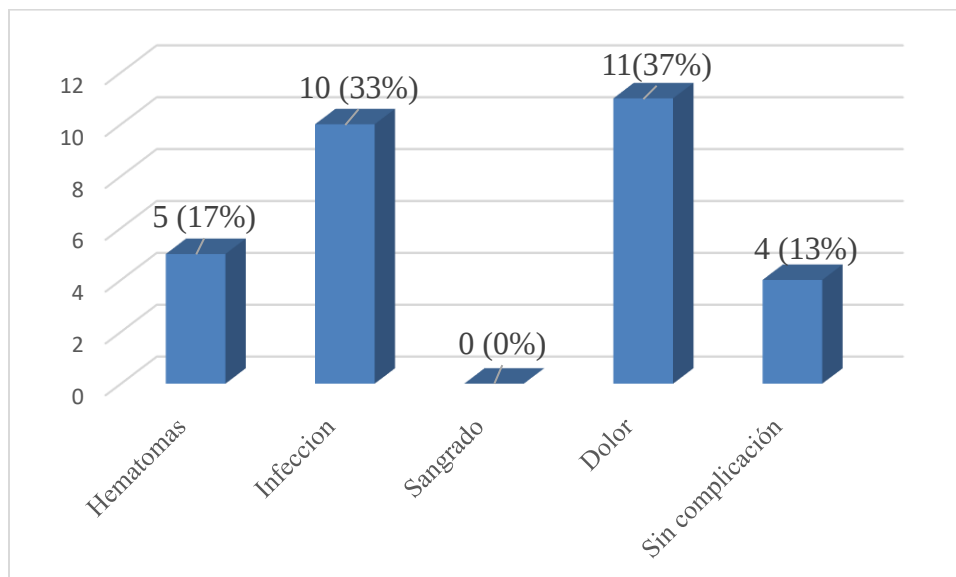


Gráfico 2. Complicaciones frecuentes en el Grupo B. Apiterapia

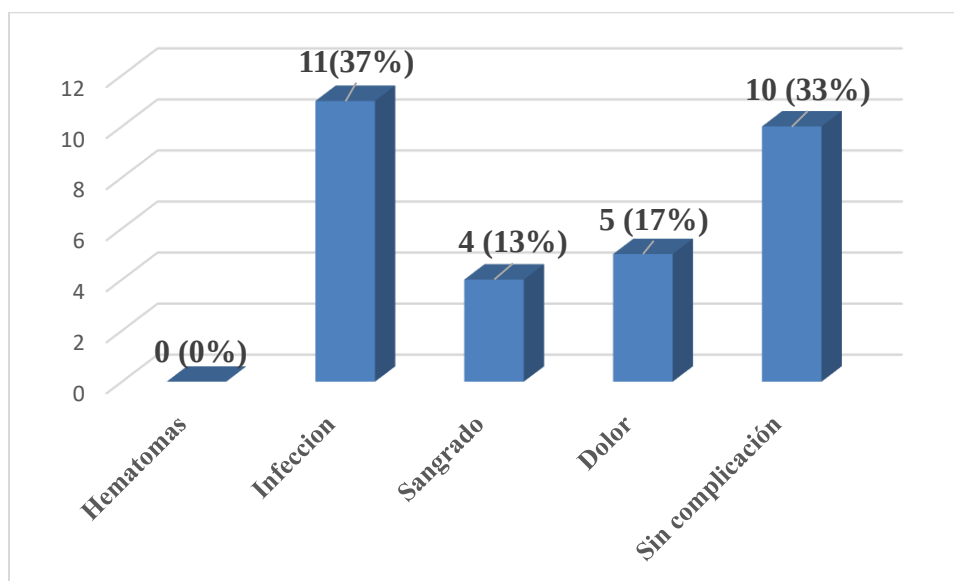


Tabla 9. Porcentaje de complicaciones según manejo terapéutico utilizado.

		Presencia de complicaciones		Valor de p	RR (IC95%)
		Si	No		
Tipo de manejo	Grupo A: Nanofat	26 (87%)	4 (13%)	0,067	1.3 (0.97-1.74)
	Grupo B: Apiterapia	20 (67%)	10 (33%)		

➤ En cuanto a la presencia de infecciones post tratamiento:

En relación con la presencia de infecciones postratamiento (tabla 10), se observó que en el Grupo A (Nanofat), 10 de los 30 pacientes (33,3%) desarrollaron infección, mientras que 20 pacientes (66,7%) no presentaron esta complicación. En el Grupo B (Apiterapia), 11 pacientes (36,7%) presentaron infección y 19 pacientes (63,3%) no evidenciaron eventos infecciosos.

Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infección postratamiento. El riesgo relativo fue de 1,05 (IC95%: 0,73–1,53), con un valor de p de 0,787, lo que indica ausencia de asociación entre el tipo de tratamiento y la presencia de infección. Estos resultados sugieren que ambos abordajes terapéuticos presentan un comportamiento similar en cuanto al riesgo de infección postratamiento.

Tabla 10. Tasa de infección post tratamiento

		Tasa de infección		Valor p	RR (IC95%)
		Con infección	Sin infección		
Tipo de manejo	Nanofat	10 (33,3%)	20 (66,7%)	0,787	1,05 (0,73-1,53)
	Apiterapia	11 (36,7%)	19 (63,3%)		

Objetivo 4: Estimar el impacto clínico del uso de Nanofat sobre Apiterapia.

Como se muestra en la tabla 11, el uso de Nanofat mostró un beneficio superior en comparación con la Apiterapia en la curación de las úlceras de pie diabético. La reducción absoluta del riesgo (RAR) fue del 33% (IC 95%: 11–56), lo que indica que el tratamiento con Nanofat permitió una curación adicional en aproximadamente uno de cada tres pacientes tratados.

Asimismo, la reducción relativa del riesgo (RRR) fue del 67% (IC 95%: 22–86), lo que indica menos riesgo relativo de no curación de la úlcera de pie diabético en el grupo tratado con Nanofat en comparación con aquellos tratados con Apiterapia.

Desde el punto de vista clínico, el número necesario a tratar (NNT) fue de 3 (IC 95%: 2–9), lo que significa que por cada tres pacientes tratados con Nanofat en lugar de Apiterapia se obtiene una curación adicional. Este bajo NNT resalta la alta efectividad clínica del Nanofat como alternativa terapéutica en el manejo del pie diabético.

Tabla 11. Medidas de impacto clínico

Medida de impacto clínico	Resultado	IC 95%
RAR	33%	11 – 56
RRR	67%	22 – 86
NNT	3	2 – 9

Discusión

El presente estudio evaluó la efectividad clínica comparativa del nanofat y la apiterapia en la curación de úlceras de pie diabético, evidenciando una mayor tasa de curación y una evolución clínica más favorable en los pacientes tratados con nanofat. Estos hallazgos son relevantes considerando la complejidad fisiopatológica del pie diabético y las limitaciones observadas en los tratamientos convencionales y terapias adyuvantes disponibles en contextos hospitalarios similares.

En el presente estudio se encontró que la mayoría de la población tenían entre 45 y 64 años de edad correspondiente 66% del grupo A y 47% del grupo B predominantemente en el sexo masculino correspondiente a 60% del grupo A y 53% del grupo B lo cual concuerda con Estrada 2017 en el que los 46.8% (105) fue del sexo femenino y el 53.2% (119) masculino. Prevalenciando el grupo etario entre 51 a 60 años de edad en el 41.7%

En relación a las características clínicas de la población se demostró que hay un alto porcentaje de sobrepeso e hipertensión arterial, en el Grupo A: Nanofat los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la hipertensión arterial (47%) y el sobrepeso/obesidad (37%). Por su parte, en el Grupo B: Apiterapia, los más frecuentes fueron el sobrepeso/obesidad y la desnutrición, ambos con una frecuencia del 37%, lo cual no concuerda con Estrada 2017 en el que obtuvo un 3% en las comorbilidades asociadas a úlceras por pie diabético, sin embargo, Arauz 2022 concluyo que se presentan las comorbilidades asociadas con los pacientes con pie diabético tratados con Nanofat predominando: Hipertensión Arterial (47.8%) y la Enfermedad Renal (30.4%)

Describiendo las características clínicas del pie diabético en la población de estudio, en la amputación previa, la mayoría de los pacientes del Grupo A: Nanofat (53%) y del Grupo B: Apiterapia (67%) no presentaban antecedentes de amputación al momento del ingreso, en el grupo Grupo A: Nanofat predominaron de entre 1 a 2 meses (47%), seguido por menor o igual a 1 mes (43%). De manera similar, en el Grupo B: Apiterapia, predominaron menor o igual a 1 mes (47%), seguido de entre 1 a 2 meses (43%) y el grado de pie diabético predominante fue el grado 2 en ambos grupos estudiados. Por otro lado, Picado 2017 identificó según la clasificación de Wagner que el grado 3 presenta mayor frecuencia lo cual contrasta con nuestro estudio en el que mayor predominio fue el grado 2.

En pacientes tratados con nanofat pudimos el grupo tratado con Nanofat presentó una mayor tasa de curación clínica (83,3%) en comparación con el grupo tratado con Apiterapia (50%), en contraste Shukrimi et al.

compararon la miel pura limpia y no estéril con apósito para heridas con povidona. Solución de yodo (10%) como control, en pacientes ingresados para cirugía con Wagner grado II Este estudio informó La media de días de curación se registró que El promedio de días de curación fue de 14,4 días, con un rango de 7 a 26 días. El grupo de control resultó en 15,4 días con un rango de 9 a 36 días y el valor P para estos datos fue menos de 0,005. Con una diferencia en la media de días de aproximadamente 1.

La proporción de pacientes sin curación fue menor en el grupo Nanofat (16,7%) respecto al grupo Apiterapia (50%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa, evidenciando que los pacientes tratados con Nanofat tuvieron una mayor probabilidad de curación clínica en comparación con aquellos tratados con Apiterapia (RR crudo = 1,67; IC95%: 1,13–2,47; $p = 0,006$) lo que concuerda en el estudio en el MINSA las heridas demostraron una respuesta de curación rápida a la infusión de fracción vascular estromal. Encontrando un tiempo promedio para una respuesta visible de la herida fue de 1 a 2 meses, con cierres completos informados entre 3 y 5 meses. A los 6 meses de seguimiento, 55 pacientes se presentaron para el seguimiento con un 100% de cierre en 49, un 95% de cierre en 4 y un 75% de cierre en 2.

En relación con las complicaciones en el Grupo A (Nanofat), 26 de los 30 pacientes (87%) presentaron al menos una complicación postratamiento, mientras que 4 pacientes (13%) no evidenciaron complicaciones. Las complicaciones más frecuentes en este grupo fueron el dolor, observado en 11 pacientes (37%), seguido de infección en 10 pacientes (33%), sin embargo, Ocón 2014 concluye que los pacientes que recibieron la terapia con células madres, un 50% cursaron con aumento de la presión arterial, y un 50% no tuvieron reacciones. Se evaluaron otras reacciones, pero no se observaron en los pacientes. Cuatro de los diez pacientes, a los que se les administró células madres, presentaron dolor posterior del procedimiento coincidiendo que cuatro de estos pacientes recibieron más de diez punciones y se les trató ambos miembros Inferiores.

Los resultados de este estudio aportan evidencia local en un contexto donde existen escasas investigaciones comparativas sobre terapias adyuvantes para el manejo del pie diabético. No obstante, deben interpretarse considerando algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra, el diseño observacional y la naturaleza ambispectiva del estudio, que podrían introducir sesgos de selección y de información. A pesar de ello, se implementaron estrategias analíticas para el control de factores de confusión, lo que fortalece la validez interna de los hallazgos.

En conclusión, los resultados sugieren que el nanofat constituye una alternativa terapéutica prometedora para mejorar la curación de las úlceras de pie diabético. Se recomienda la realización de estudios clínicos

aleatorizados, con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo, que permitan confirmar estos hallazgos y establecer recomendaciones basadas en evidencia para su implementación en la práctica clínica.

Conclusiones

Este estudio permitió analizar y comparar dos alternativas terapéuticas utilizadas en el manejo de las úlceras de pie diabético, una condición que continúa representando un importante desafío clínico por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en los servicios de salud. Los resultados obtenidos aportan evidencia relevante en un contexto donde la información local sobre terapias adyuvantes sigue siendo limitada.

Los pacientes tratados con nanofat mostraron una evolución clínica más favorable, caracterizada por una mayor probabilidad de curación, una reducción más rápida del tamaño de las lesiones y un menor tiempo de cicatrización en comparación con aquellos que recibieron apiterapia. Estos hallazgos sugieren que el nanofat podría ofrecer beneficios adicionales en el proceso de reparación tisular de las úlceras crónicas del pie diabético.

La apiterapia, por su parte, demostró ser una opción segura y accesible, con efectos positivos en la evolución de las heridas, especialmente en el control local de la infección y la mejoría progresiva del tejido. Sin embargo, su impacto sobre la velocidad y la probabilidad de curación completa fue menor en relación con el nanofat, lo que limita su efectividad como única terapia adyuvante en este grupo de pacientes.

En conjunto, los resultados respaldan el uso del nanofat como una alternativa terapéutica prometedora dentro del manejo integral del pie diabético. No obstante, es necesario continuar investigando mediante estudios prospectivos y aleatorizados que permitan confirmar estos resultados, definir con mayor precisión los perfiles de pacientes que más se benefician y fortalecer la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia.

Recomendaciones

- Optimización y estandarización de protocolos de manejo en el tratamiento de las UPD en el departamento de ortopedia HEODRA
- Fortalecimiento del equipo multidisciplinario estableciendo unidades de pie diabético o a través de la clínica del pie diabético ejecutando capacitación continua.
- Reforzar los programas educativos para que los pacientes y sus cuidadores comprendan la importancia del autocuidado
- Realizar estudios prospectivos que comparen la efectividad clínica y el impacto económico de los diferentes protocolos de manejo.

REFERENCIAS

Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. (1998). Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21:1071e1075.

Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19:377e384.

Alam, F., Islam, M. D., Gan, S. H., & Khalil, M. (2014). Honey: a potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.

Al Saeed, M.A. (2013). Therapeutic Efficacy of Conventional Treatment Combined with Manuka Honey in the Treatment of Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 53, 1064-1071.

Arellano M. (2020). Eficacia de la curación con miel de abeja vs. Manejo convencional en heridas sépticas en pacientes atendidos en Ortopedia y traumatología del Hospital Escuela Carlos Roberto Huembés, periodo enero 2016-diciembre 2018. UNAN-Managua. Tesis (Especialista de Ortopedia y Traumatología).

Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*;376:2367e2375.

Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020 Mar 24;13(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00383-2>. PMID: 32209136; PMCID:PMC7092527.

Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. (2004). Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*;351:48e55.

Cooper, R. (2017). The use of honey in diabetic foot ulcers. *Diabet Foot J*, 20(3), 154-159.

Crawford F, McCowan C, Dimitrov BD, et al. The risk of foot ulceration in people with diabetes screened in community settings: findings from a cohort study. *QJM*. 2011;104: 403e410.

Dubský M, Jirkovsk_a A, Bem R, et al. (2013). Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int Wound J*;10(5):555e561. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01022.x>. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22712631.

Edmonds, M., Manu, C., & Vas, P. (2021). The current burden of diabetic foot disease. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 17, 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.01.017>

Everett, E., & Mathioudakis, N. (2018). Update on management of diabetic foot ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 153-165.

Ignatyeva, V. I., Severens, J. L., Ramos, I. C., Galstyan, G. R., & Avxentyeva, M. V. (2015). Costs of Hospital Stay in Specialized Diabetic Foot Department in Russia. *Value in health regional issues*, 7, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.09.003>

Imran, M., Hussain, M. B., & Baig, M. (2015). A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 25(10), 721–725. <https://doi.org/10.2015/JCPSP.721725>

Jeyaraman M, Muthu S, Sharma S, Ganta C, Ranjan R, & Jha SK. (2021). Nanofat: A therapeutic paradigm in regenerative medicine. *World journal of stem cells*, 13(11), 1733–1746. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i11.1733>

Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. (2015). Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD005083.

Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianos SA, Panoutsopoulos GI, et al. (2014). Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 11(3), 259–263. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01082.x>

Kateel, R., Adhikari, P., Augustine, A. J., & Ullal, S. (2016). Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 24, 130-133.

Kerr M, Barron E, Chadwick P, et al. (2019). The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med*;36(8):995e1002. <https://doi.org/10.1111/dme.13973>. Epub 2019 Jun 5.

Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. (2018). Diabetes-related lowerextremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med*. <https://doi.org/10.1111/dme.13680>. Epub ahead of print. PMID: 29791033.

Ley No 423. (2002). Ley General de Salud y su Reglamento. Capítulo I Arto. 5: Principios Básicos. Gaceta Diario Oficial, No. 91 del 17 de mayo del año 2002. Nicaragua.

Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. (2011). Prevalence of Diabetes, Diabetic Foot Ulcer, and Lower Extremity Amputation Among Medicare Beneficiaries, 2006 to 2008. *Data Points* #1.

Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. (2017). Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*;40: 136e154.

Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. (2007). High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*;50: 18e25.

Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. (1999). Causal pathways for incident lowerextremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*;22(1):157e162. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.157>. PMID:10333919.

Saikaly, S. K., & Khachemoune, A. (2017). Honey and wound healing: an update. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(2), 237-251.

Segreto F, Marangi GF, Nobile C, Alessandri-Bonetti M, Gregorj C, Cerbone V, et al. (2020). Use of platelet-rich plasma and modified nanofat grafting in infected ulcers: Technical refinements to improve regenerative and antimicrobial potential. *Archives of plastic surgery*, 47(3), 217–222. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.01571>

Siavash, M., Shokri, S., Haghighi, S., Shahtalebi, M. A., & Farajzadehgan, Z. (2015). The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *International wound journal*, 12(2), 137–142. <https://doi.org/10.1111/iwj.12063>

Tian, X., Yi, L. J., Ma, L., Zhang, L., Song, G. M., & Wang, Y. (2014). Effects of honey dressing for the treatment of DFUs: A systematic review. *International Journal of Nursing Sciences*, 1(2), 224-231.

Wang, C., Guo, M., Zhang, N., & Wang, G. (2019). Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in clinical practice*, 34, 123-131.

Weis, W. A., Ripari, N., Conte, F. L., da Silva Honorio, M., Sartori, A. A., Matucci, R. H., & Sforcin, J. M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine Plus*, 100239.

Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. (2015). Literature review on the management of diabetic foot ulcer. World J Diabetes; 6(1): 37-53 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i1/37.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.37>

Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. (2020). Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. Diabetes Care;43(5):964e974. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32139380.

13. Ocón Benavides, M. J. (2014). Terapia con Células Madres Autólogas procedente del tejido graso en pacientes con Insuficiencia Arterial de miembros inferiores, que se ingresaron en el Servicio de Cirugía en el Hospital Oscar Danilo Rosales Argüello en el periodo 2013-2014. 14.

Carstens MH, Gomez A, Cortes R, Turner E, Perez C, Ocon M, Correa D. Nonreconstructable peripheral vascular disease of the lower extremity in ten patients treated with adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) cells. Cell Stem Cell 2017; 18: 14-21.

Picado Baca ML. Resultados de tratamiento del pie diabético en base a protocolo aplicado en el departamento de ortopedia y traumatología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el periodo comprendido de noviembre 2011 a octubre 2013 [Internet] [Thesis]. 2014 [citado 30 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/6607?mode=simple>

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio:

Comparación de la efectividad clínica de Nanofat y Apiterapia en la curación de pacientes ingresados con ulcera de pie diabético en el Departamento de Ortopedia y Traumatología del HEODRA, durante octubre de 2022 a septiembre de 2024.

1. Datos del Participante

| Nombre Completo del Paciente:

| Número de Expediente/Cédula:

| Fecha de Nacimiento: _____

2. Propósito y Naturaleza del Tratamiento/Estudio

Se le invita a participar en este estudio y recibir el tratamiento con Apiterapia que busca mejorar la cicatrización y reducir las complicaciones asociadas a su Úlcera del Pie Diabético (UPD).

3. Descripción del Procedimiento

Su úlcera será tratada siguiendo un protocolo específico que incluye:

- Evaluación Inicial: Examen físico detallado, evaluación vascular y neurológica del pie.
- Desbridamiento: Retiro de tejido muerto o infectado de la úlcera (procedimiento estándar).
- Tratamiento con Apiterapia
- Seguimiento: Se tomarán fotografías y se medirán las úlceras para documentar la progresión y los resultados.

4. Riesgos Potenciales

Entiendo que mi participación en este proceso o estudio conlleva los siguientes riesgos, que son inherentes al tratamiento de la UPD:

| Riesgos Generales de la UPD (Independientes del manejo) | Riesgos Específicos del Estudio/Tratamiento

| Infección: La úlcera puede infectarse o la infección existente puede progresar. | Reacciones alérgicas: Posibilidad de reacción alérgica o irritación local a los productos tópicos experimentales.

| Complicaciones Graves: Riesgo de osteomielitis o gangrena, que podrían requerir amputación (menor o mayor).

Ausencia de Mejora: Posibilidad de que el tratamiento experimental no sea más efectivo que el estándar.

| Dolor: Molestia o dolor durante los procedimientos de desbridamiento y curación.

5. Beneficios Esperados

Los beneficios que se buscan con este tratamiento o estudio incluyen:

- * Mayor probabilidad de cicatrización más rápida y completa de la úlcera.
- * Posibilidad de reducción del riesgo de complicaciones graves (como la amputación) en comparación con un manejo inadecuado.
- * Control médico y seguimiento más riguroso de su condición.

6. Confidencialidad y Participación Voluntaria

* Confidencialidad: La información obtenida de mi participación será confidencial y solo será utilizada para fines de este estudio (publicaciones o tesis), garantizando el anonimato y la protección de mis datos personales.

* Voluntariedad: Entiendo que mi participación es completamente voluntaria. Puedo negarme a participar o retirarme del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte la calidad de la atención médica que recibiré en el futuro.

7. Declaración del Participante

He leído y entendido la información proporcionada en este Consentimiento Informado. He tenido la oportunidad de hacer preguntas, las cuales han sido respondidas a mi satisfacción. Autorizo al Departamento de ortopedia HEODRA y al equipo de investigación a proceder con el tratamiento y/o estudio descrito.

| Firma del Paciente o Representante Legal | Fecha

| Nombre y Firma del Investigador/Médico Tratante |
Fecha

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código _____

Edad: _____ Sexo _____

Antecedentes personales patológicos

- **Hipertensión arterial**
- **Sobrepeso/obesidad**
- **Desnutrición**
- **Enfermedad renal crónica**

Antecedentes personales no patológicos

- **Fumado**
- **Alcoholismo**
- **Ninguno**

Amputación previa _____

Tipo de pie diabético

- **Tipo I**
- **Tipo II**
- **Tipo III**
- **Tipo IV**

Tipo de manejo _____

Eficacia de la intervención _____

Tamaño de la ulcera 3 meses _____

Tamaño de la ulcera 6 meses _____

Área de revitalización _____ %

Intensidad del dolor al inicio del estudio EVA: _____

Intensidad del dolor al final del estudio EVA: _____

Duración de la curación: _____

Complicaciones

- **Hematoma**
- **Infección**
- **Sangrado**
- **Dolor**
- **No**

Estancia hospitalaria_____