

Zinc hyaluronate effects on ulcers in diabetic patients

¹Fernando Ramos Cuevas

¹Médico familiar adscrito a la Clínica del Pie diabético del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines.

²Alejandro Anastasio Velázquez Méndez

²Médico anatómo-patólogo adscrito al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines.

³Israel Castañeda Andrade

³Médico familiar adscrito a Atención Médica Continua de la Unidad de Medicina Familiar N° 61.

Patrocinador: Laboratorios Indas S. A. Distribuidor exclusivo de Cicactiv® en España, de acuerdo con la autorización del fabricante Gedeon Richter LTD, de Budapest, Hungría. Registro 0089C2004 SSA.

Correspondencia:

Fernando Ramos Cuevas
Clínica Pie Diabético
Hospital Ruiz Cortines
Veracruz, México
E-mail: ramospiecito@hotmail.com

RESUMEN

Contexto: La úlcera en el pie diabético es una de las principales complicaciones de la diabetes en extremidades bajas. Del 50 al 70% de las amputaciones en extremidades bajas se realizan a pacientes con diabetes. El hialuronato de zinc ha sido probado en el tratamiento de las úlceras diabéticas del pie con resultados prometedores. **Objetivo general:** Determinar el grado de eficacia del hialuronato de zinc en la curación de úlceras del pie diabético. **Diseño:** Ensayo terapéutico abierto al azar. Se les dio seguimiento a los pacientes durante un período de doce semanas de junio a diciembre de 2004. **Ubicación:** Centro de cuidado terciario. Clínica del Pie Diabético. **Pacientes:** Fueron seleccionados por muestreo consecutivo cincuenta pacientes con diabetes tipo 2 con úlcera en pie, de ambos sexos y con edades entre los 40 y los 80 años y sin una isquemia más baja de la extremidad. Veinticinco de ellos fueron asignados aleatoriamente al grupo del hialuronato de zinc y el resto al grupo de control (tratamiento convencional). La distribución por sexo de género fue similar en ambos grupos, once del femenino (44%) y 14 del masculino (56%). La edad promedio en el grupo de la combinación del ácido hialurónico y zinc fue $56,76 \pm 8,78$ y en el convencional $60,12 \pm 8,42$, NS. ningún paciente del grupo de hialuronato de zinc abandonó o fue retirado durante el período del estudio. Un paciente del grupo de control falleció. **Intervención:** El hialuronato de zinc fue aplicado una vez al día en la superficie de la úlcera después de limpiarla con la solución fisiológica salina. **Medida principal del resultado:** La eficacia del hialuronato de zinc fue determinada por las semanas que se requirieron para conseguir el cierre completo de la úlcera con el tejido fino epitelial (tiempo curativo medio). **Material y métodos:** Ensayo clínico controlado. Pacientes con úlceras propias del pie diabético. 1 de julio al 30 de septiembre de 2004, 25 pacientes por grupo. **Resultados:** La glucemia promedio al ingresar al estudio fue de $163,64 \pm 86,4$ mg/dl en el grupo del hialuronato de zinc, por $182,4 \pm 68,3$ mg/dl del otro grupo, NS. El área de la úlcera al inicio del estudio en promedio fue de $13,28 \pm 11,8$ cm² en los pacientes

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* y sus complicaciones representan la segunda causa de invalidez con un consecuente alto costo para la sociedad, las instituciones de salud y seguridad social y para el desarrollo armónico del país (1).

El pie diabético es una de las principales complicaciones de la diabetes *mellitus* —50 a 70% de las amputaciones en miembros inferiores son realizadas en pacientes con diabetes *mellitus*—, causa del 20 al 30% de las admisiones hospitalarias, con una mortalidad asociada al año del 3 al 7% y del 50% en los tres años siguientes. La recurrencia de la amputación a cinco años es del 40% (1, 2).

La mitad de las amputaciones en pacientes diabéticos puede ser prevenida con una detección temprana y tratamiento oportuno de las manifestaciones clínicas (1).

Recientemente se ha empleado éster de ácido hialurónico (hialuronano) para curar las lesiones de la piel. Este tratamiento es aplicado comúnmente a la herida por medio de una gasa que se cambia en forma diaria. El hialuronato provee soporte estructural, regula el desarrollo y asiste al re-



tratados con hialuronato de zinc por $7 \pm 5,3$ cm² entre aquellos manejados en forma convencional, $p= 0,01$. El tiempo de cierre de la lesión ulcerosa en promedio fue $7,80 \pm 3,49$ semanas en los 25 pacientes del grupo con hialuronato de zinc, mientras que sólo en dos casos del grupo con tratamiento convencional se observó cierre de la lesión ulcerosa al cabo de 12 semanas de seguimiento (uno siete y el otro nueve semanas).

Conclusiones: El hialuronato de zinc representa la primera opción terapéutica en el tratamiento de las úlceras de pacientes diabéticos. **Terminología clave:** Úlceras del pie diabético, hialuronato de zinc, cicatrización.

SUMMARY

Context: Diabetic foot ulcer is one of the main complications of diabetes mellitus. Fifty to 70% amputations of lower extremities are made in diabetic patients. Zinc hyaluronate has been proved in the treatment of diabetic foot ulcers with promising results. **General objective:** To assess zinc hyaluronate efficacy in the treatment of diabetic foot ulcers. **Design:** Open therapeutic random trial. Patients were followed from June to December 2004 during a twelve weeks period. **Setting:** Tertiary care center. Diabetic Foot Clinic. **Patients:** Fifty diabetic type 2 patients with diabetic foot ulcer selected by consecutive sampling were included in the study, both sex, from 40 to 80 years old and without lower extremity ischemia. Twenty-five were assigned randomly to zinc hyaluronate group and the other 25 to control group (conventional treatment). None patient of the zinc hyaluronate group abandoned or withdrew during the period study. One patient in the control group died. **Intervention:** Zinc hyaluronate gel was applied once a day to the ulcer surface after cleaning it with physiologic saline solution. **Main outcome measure:** Zinc hyaluronate efficacy was assessed through the time in weeks required to getting complete closure of ulcer with epithelial tissue (Average healing time). **Material and methods:** Controlled clinical test. Patients with own ulcers on the diabetic foot. July 1st- September 30th, 2004. Twenty-five patients by group. **Results:** Ulcer area in zinc hyaluronate group was $12,48 \text{ cm}^2 \pm 10,92$ versus $7 \text{ cm}^2 \pm 5,3$ ($p < 0,05$). Average healing time in zinc hyaluronate group was $7,8 \text{ weeks} \pm 3,49$ and all patients' ulcers healed, with only two patients in control group showed complete closure after twelve weeks following period ($p < 0,05$). Two patients in zinc hyaluronate group reported paresthesia and another hypergranulation as adverse effects that were resolved spontaneously without treatment interruption. **Conclusions:** Zinc hyaluronate achieved complete closure of diabetic foot ulcers in lesser time than conventional treatment with minimal adverse effects. **Keywords:** diabetic foot ulcers, zinc hyaluronate, healing.

ceptor de la expresión del gen mediador. Como una molécula mayor en la matriz extracelular, el hialuronato tiene efectos regulatorios en la inflamación, angiogénesis, granulación y re-epitelización en lesiones del pie diabético, por lo que representa una sólida alternativa en la reducción de la amputación de miembros inferiores en la población diabética (3).

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Pie diabético. Ácido hialurónico
Las lesiones subyacentes del pie, que a menudo ocasionan

ulceración crónica y amputación, se conocen como "pie diabético". También se define como pie diabético a la infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos asociados con anomalías neurológicas (pérdida de la sensación del dolor) y varios grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores (4).

Las lesiones del pie diabético son los precursores más comunes para amputación de la extremidad inferior y se han identificado como el componente principal en nueve de

cada diez padecimientos ablativos (5).

Recientemente se ha empleado ácido hialurónico esterificado para curar las lesiones de la piel con resultados muy prometedores (3).

Ácido hialurónico. Proceso de curación

El ácido hialurónico es uno de los polímeros naturales pertenecientes a la clase de glicosaminoglicanos sulfatados y representa el componente principal de la matriz extracelular de la dermis, donde aparte de tener importantes funciones estructurales y mecánicas, también desempeña un rol fundamental en el proceso de curación. El ácido hialurónico estimula el desarrollo de fibrina, la actividad fagocítica y la movilidad de los neutrófilos, de los macrófagos y la liberación de factores quimiotácticos para fibroblastos. Además, induce la proliferación de los fibroblastos y estimula su metabolismo durante la fase de granulación del proceso de cicatrización, con un consecuente incremento en las fibras de colágeno y en el depósito de sustancia fundamental (6, 7).

Ácido hialurónico. Establece barreras

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal formado por residuos alternantes de N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico que interactúan con otros proteoglicanos para proveer estabilidad y elasticidad a la matriz extracelular de todos los tejidos. El ácido glucurónico forma la sustancia fundamental del tejido conjuntivo y de manera especial se encuentra en los humores vítreo y acuoso, el líquido sinovial, el cordón umbilical y el líquido pleural. El ácido hialurónico en solución es muy viscoso. También se le reconoce como un cemento que establece barreras tisulares con propiedades tales que deja pasar a las sustancias metabólicamente activas y se opone al paso de bacterias (8).

Esta red de macromoléculas regula la hidratación celular y el movimiento de sustancias dentro del compartimiento intersticial (9).

40

Ácido hialurónico y lesión tisular
La mayor parte del ácido hialurónico está unido en forma cruzada con la colágena y otras sustancias de alto peso molecular, así la concentración de ácido hialurónico libre es baja. Sin embargo, los niveles de ácido hialurónico se elevan en forma dramática inmediatamente después de la lesión tisular (10). El ácido hialurónico puede estar unido a receptores que están preferentemente localizados en regiones de crecimiento celular activo (11). El receptor está asociado con el proceso de división (12, 13) y parece estar por completo ausente en las células sin mitosis (11).

Ácido hialurónico.

Neovascularización

En general, un incremento súbito en la síntesis de ácido hialurónico precede a la mitosis y disocia a la cé-

lula en división de su sustrato, lo que permite el movimiento celular (14). El receptor del ácido hialurónico es gradualmente perdido conforme la célula epitelial madura y migra (11).

En un modelo animal, el ácido hialurónico mejora la perfusión micro circulatoria en el sitio de reparación del tejido, reduce la extravasación de isocianato de fluoroscéina dextrán y acelera el cierre de la lesión (7).

Un mayor flujo sanguíneo hacia la lesión en curación sugiere que el ácido hialurónico tanto promueve la neovascularización como reduce la resistencia tisular vascular. Con respecto a la neovascularización, el fluido de la lesión contiene sustancias promotoras e inhibidoras del crecimiento vascular y los productos de degradación del ácido hialurónico son angiogénicos en modelos animales.

Ácido hialurónico.

La degradación

La síntesis de ácido hialurónico está relacionada a la expresión de varias hormonas (insulina, prostaglandinas, ínter leucina y somatomedinas) y a la mayoría de los factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento básico de fibroblastos y factor de crecimiento transformador), incluso a aquellas hormonas secretadas por células fetales y cancerosas (8, 15-16). En forma contraria, la inhibición de la síntesis de ácido hialurónico en células mesenquimatosas y epiteliales detiene la mitosis *in vitro* aun en presencia de factores de crecimiento (8, 17-18). Consecuentemente, la inhibición de la síntesis de ácido hialurónico puede tener un rol obligado en la expresión de las sustancias promotoras del creci-

93

Tabla 1 A. Resultados grupo hialuronato de zinc

| Nombre | Edad | Género | Años | Lesión | Izquierdo | Derecho | Retinopatía | Nefropatía |
|------------|-------|--------|-----------|---------|-----------|---------|-------------|------------|
| | | | Evolución | (Meses) | | | | |
| UAA | 74 | F | 15 | 36 | 1 | | NO | NO |
| RFAM | 62 | F | 20 | 2 | 1 | | SÍ | SÍ |
| GPS | 55 | M | 19 | 18 | | 1 | SÍ | SÍ |
| HMJJ | 51 | M | 15 | 13 | 1 | | SÍ | SÍ |
| DGA | 54 | F | 12 | 4 | | 1 | SÍ | NO |
| PGM | 54 | M | 1,6 | 1 | | 1 | NO | NO |
| GMR | 58 | M | 23 | 7 | 1 | | SÍ | SÍ |
| BVA | 58 | M | 25 | 2 | | 1 | NO | NO |
| ROB | 50 | M | 10 | 2 | 1 | | NO | NO |
| RDS | 58 | F | 10 | 1 | 1 | | NO | NO |
| ORC | 58 | F | 8 | 8 | 1 | | SÍ | SÍ |
| AVJ | 48 | M | 18 | 5 | 1 | | SÍ | SÍ |
| PPA | 69 | F | 20 | 4 | 1 | | NO | SÍ |
| HCD | 36 | M | 8 | 1 | | 1 | SÍ | NO |
| FUE | 53 | M | 2 | 1 | 1 | | NO | NO |
| RPE | 59 | F | 18 | 3 | 1 | | NO | NO |
| SHA | 69 | M | 22 | 4 | | 1 | SÍ | SÍ |
| CFB | 50 | M | 18 | 3 | 1 | | SÍ | SÍ |
| MOML | 47 | F | 15 | 1 | | 1 | SÍ | SÍ |
| ULE | 68 | M | 2 | 1 | 1 | | NO | NO |
| SCAF | 47 | M | 13 | 6 | 1 | | NO | NO |
| GEAL | 67 | F | 22 | 1 | 1 | | SÍ | SÍ |
| ROAM | 53 | F | 16 | 12 | 1 | | SÍ | NO |
| GHH | 67 | F | 22 | 1 | | 1 | SÍ | NO |
| ELF | 54 | M | 14 | 2 | | 1 | NO | NO |
| Promedio | 56,76 | F-11 | 14,74 | 5,56 | 16 | 9 | NO= 11 | NO= 14 |
| Desv. est. | 8,78 | M-14 | 6,72 | 7,70 | | | SÍ= 14 | SÍ= 11 |
| Varianza | 77,02 | | 45,12 | 59,34 | | | | |



Tabla 1 B. Resultados grupo hialuronato de zinc

| Nombre | Neuropatía | Tratamiento | YAO | SO2% | Wagner | Glucosa 1 | Glucosa 2 | Cicatriz. semanas | Área (cm) |
|------------|------------|-------------|------|-------|--------|-----------|-----------|-------------------|-----------|
| UAA | SÍ | GBC | 0,9 | 98 | 1 | 90 | 94 | 5 | 1,5 |
| RFAM | SÍ | Glimetal | 1 | 98 | 2 | 156 | 125 | 8 | 24 |
| GPS | SÍ | Insulina | 0,9 | 98 | 3 | 128 | 110 | 14 | 6 |
| HMJJ | SÍ | Insulina | 1 | 97 | 3 | 244 | 126 | 12 | 3,6 |
| DGA | SÍ | GBC | 1,3 | 97 | 2 | 232 | 146 | 8 | 8 |
| PGM | SÍ | GBC | 1,5 | 98 | 2 | 142 | 98 | 4 | 2 |
| GMR | SÍ | Insulina | 1 | 98 | 2 | 150 | 110 | 7 | 7 |
| BVA | SÍ | GBC | 1 | 98 | 2 | 234 | 148 | 6 | 16,5 |
| ROB | SÍ | GBC | 1,3 | 98 | 2 | 103 | 100 | 12 | 18,4 |
| RDS | SÍ | GBC/M | 0,9 | 98 | 2 | 211 | 134 | 9 | 36 |
| ORC | SÍ | GBC | 0,9 | 82 | 1 | 133 | 98 | 4 | 4,5 |
| AVJ | SÍ | Tolbutamida | 1,2 | 99 | 2 | 88 | 93 | 4 | 37,2 |
| PPA | SÍ | Insulina | 1 | 98 | 2 | 202 | 123 | 9 | 9 |
| HCD | SÍ | GBC/M | 1,2 | 99 | 3 | 245 | 125 | 7 | 10 |
| FUE | SÍ | GBC | 1 | 98 | 2 | 100 | 114 | 11 | 20 |
| RPE | SÍ | GBC | 1,1 | 98 | 3 | 78 | 86 | 12 | 15 |
| SHA | SÍ | GBC | 0,9 | 96 | 3 | 214 | 96 | 2 | 3 |
| CFB | SÍ | Insulina | 1,2 | 98 | 2 | 414 | 200 | 4 | 3,7 |
| MOML | SÍ | GBC | 0,9 | 100 | 2 | 54 | 100 | 3 | 5,7 |
| ULE | SÍ | Dieta | 1 | 99 | 2 | 87 | 92 | 3 | 5,5 |
| SCAF | SÍ | Insulina | 0,9 | 97 | 2 | 321 | 168 | 11 | 36 |
| GEAL | SÍ | Insulina | 1 | 99 | 2 | 135 | 100 | 10 | 8 |
| ROAM | SÍ | GBC | 1,5 | 97 | 2 | 174 | 111 | 12 | 12 |
| GHH | SÍ | Insulina | 0,9 | 98 | 2 | 86 | 98 | 10 | 17,5 |
| ELF | SÍ | GBC | 1 | 99 | 2 | 70 | 86 | 8 | 2 |
| Promedio | NO= 0 | | 1,06 | 97,40 | W1= 2 | 163,64 | 115,24 | 7,80 | 12,48 |
| Desv. est. | SÍ= 25 | | 0,18 | 3,32 | W2= 18 | 86,40 | 27,34 | 3,49 | 10,92 |
| Varianza | | | 0,03 | 11,00 | W3= 5 | 7.464,16 | 747,27 | 12,17 | 119,36 |

Promedio ± 1DE= 1,2 a 101.
Velocidad de curación= 1,60 cm²/semana.

miento. En los adultos, el ácido hialurónico libre gradualmente decrece durante la reparación (19, 20) y es degradado por hialuronidasas y radicales O₂, liberados a partir de los neutrófilos infiltrantes (21, 22) a fragmentos de peso molecular más pequeño, los cuales son angiogénicos (23, 24). El ácido hialurónico también puede reducir la formación de tejido de granulación (25, 26).

Ácido hialurónico. Mecanismo de retroalimentación

En estadios más tardíos de la curación, los macrófagos son los leucocitos dominantes en la lesión. Estas células ingieren el ácido hialurónico (27, 28) y también elaboran factores de crecimiento angiogénicos (29) y otros que estimulan los fibroblastos, para sintetizar colágena y más ácido hialurónico (30).

Se desconoce si estos eventos están desconectados, pero es razonable pro-

poner que, en tejidos en crecimiento activo tales como las lesiones en curación, el ácido hialurónico puede ser parte de un mecanismo de retroalimentación que promueve la proliferación y migración celular pero que inhibe la diferenciación. De manera alternativa, su rol en la homeostasis del agua (8) puede favorecer la hidratación tisular, la cual tiene un bien conocido efecto benéfico sobre la curación.

Zinc. Efectos en lesión ulcerosa

El zinc es una sal metálica con efectos benéficos reportados en dermatología, inflamación articular, oftalmología y en el proceso de curación de lesiones, y cuya deficiencia moderada en seres humanos se manifiesta como un retraso en la curación de lesiones (31-34).

La combinación de ácido hialurónico con el efecto antibacteriano de la sulfonamida de zinc ha mejorado el

proceso de curación en las lesiones superficiales (35).

La actividad anti-ulcerosa de los compuestos que contienen zinc muestra que la curación de la lesión ulcerosa está asociada con su presencia (36). El efecto sinérgico del ácido hialurónico y el zinc queda de manifiesto con estos resultados.

Hiluronato de zinc

Actualmente existe un producto comercial de nombre Cicactiv® que contiene tanto ácido hialurónico como zinc y varios autores han reportado sus efectos benéficos en el proceso de curación de las lesiones crónicas tanto en modelos animales como en seres humanos (37, 38). Sin embargo, por limitaciones metodológicas como el tamaño de la muestra, se requiere un mayor número de trabajos de investigación controlados y aleatorizados (ensayo clínico) para incrementar el conocimiento de los efectos de la com-

Material y métodos

- **Diseño de estudio:** Ensayo clínico controlado.
- **Población de estudio:** Pacientes con úlceras propias del pie diabético.
- **Unidad de estudio:** Úlceras de Pie Diabético.
- **Lugar de estudio:** Clínica del Pie Diabético del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines.
- **Período de estudio:** 1 de julio al 30 de septiembre de 2004.
- **Tamaño de muestra:** 50 pacientes por grupo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionó una muestra de 100 pacientes atendidos en la Clínica del Pie Diabético a quienes se les invitó a participar en el estudio mediante una charla informativa sobre el propósito del mismo. Previa aceptación y firma de carta de con-

binación del ácido hialurónico y el zinc en la curación de las úlceras del pie diabético (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes *mellitus* y sus complicaciones representan la segunda causa de invalidez con un consecuente alto costo para la sociedad, las instituciones de salud y seguridad social y para el desarrollo armónico del país.

El pie diabético es una de las principales complicaciones crónicas de la diabetes *mellitus*. La mitad de las amputaciones en pacientes diabéticos puede ser prevenida con una detección temprana y tratamiento oportuno de las manifestaciones clínicas.

Recientemente se ha empleado éster de ácido hialurónico (hialuronato) para curar las lesiones de la piel.

El hialuronato tiene efectos regulatorios en la inflamación, angiogénesis, granulación y re-epitelización en lesiones del pie diabético, por lo que repre-

senta una sólida alternativa en la reducción de la amputación de miembros inferiores en la población diabética.

Objetivo general

Determinar el grado de eficacia de hialuronato de zinc (Cicactiv®) en la curación de úlceras del pie diabético.

Objetivos específicos

1. Clasificar las úlceras del pie diabético por tiempo de evolución y sitio de la lesión.
2. Cuantificar el tamaño de la lesión en centímetros cuadrados (área= lado por lado sobre profundidad).
3. Medir el tiempo de duración para lograr el cierre de la lesión con y sin hialuronato de zinc.
4. Determinar las características del tejido de neo-formación mediante estudio histopatológico con periodicidad bisemanal.
5. Identificar los efectos adversos durante la aplicación del hialuronato de zinc a la lesión.

Tabla 2 A. Resultados grupo tratamiento tradicional

| Nombre | Edad | Género | Años | Lesión | Localización | Amputación previa | Izquierdo | Derecho | Retinopatía | Nefropatía |
|------------|-------|--------|-----------|--------|---------------|-------------------|-----------|---------|-------------|------------|
| | | | Evolución | Meses | | | | | | |
| GVA | 66 | M | 5 | 1 | Plantar | NO | 1 | | NO | NO |
| AUN | 68 | M | 20 | 1 | Interdigital | SÍ | 1 | | SÍ | NO |
| RRF | 63 | M | 20 | 2 | Plantar | NO | | 1 | NO | SÍ |
| DGA | 56 | M | 15 | 6 | Dorso pie | SÍ | 1 | | NO | NO |
| RPE | 52 | F | 14 | 6 | Dorso pie | SÍ | | 1 | SÍ | NO |
| CFB | 55 | F | 20 | 36 | Ortejo | SÍ | | 1 | SÍ | NO |
| GHH | 49 | F | 16 | 7 | Interdigital | SÍ | 1 | | SÍ | SÍ |
| MZN | 54 | F | 13 | 5 | Dorso pie | NO | 1 | | SÍ | SÍ |
| GVT | 64 | F | 29 | 7 | Talón | SÍ | 1 | | NO | SÍ |
| GGMA | 67 | F | 20 | 16 | Interdigital | SÍ | 1 | | SÍ | SÍ |
| ALJ | 52 | F | 25 | 36 | Interdigital | NO | | 1 | SÍ | SÍ |
| VFM | 70 | M | 13 | 3 | Inframaleolar | NO | | 1 | NO | NO |
| GEA | 55 | M | 12 | 1 | Talón | NO | 1 | | NO | NO |
| MLR | 72 | M | 16 | 4 | Plantar | NO | 1 | | NO | NO |
| MPC | 53 | M | 12 | 2 | Dorso pie | SÍ | 1 | | NO | NO |
| MLLM | 47 | M | 20 | 1 | Talón | NO | | 1 | SÍ | SÍ |
| GPS | 75 | M | 10 | 6 | Talón | NO | | 1 | SÍ | SÍ |
| PCHS | 67 | M | 25 | 6 | Plantar | NO | 1 | | NO | NO |
| GPE | 65 | M | 16 | 4 | Plantar | SÍ | 1 | | SÍ | SÍ |
| MBM | 70 | F | 20 | 5 | Dorso pie | SÍ | | 1 | NO | SÍ |
| TTO | 45 | M | 8 | 3 | Dorso pie | NO | 1 | | NO | NO |
| AHM | 57 | M | 11 | 1 | Dorso pie | NO | | 1 | SÍ | SÍ |
| CMO | 64 | F | 22 | 5 | Talón | SÍ | | 1 | NO | SÍ |
| APV | 53 | F | 9 | 2 | Talón | SÍ | 1 | | SÍ | NO |
| HSB | 64 | F | 19 | 3 | Interdigital | NO | 1 | | NO | SÍ |
| Promedio | 60,12 | F= 11 | 16,40 | 6,76 | | | 15 | 10 | NO= 13 | NO= 12 |
| Desv. est. | 8,42 | M= 14 | 5,84 | 9,35 | | | | | SÍ= 12 | SÍ= 13 |
| Varianza | 70,86 | | 34,08 | 87,44 | | | | | | |



sentimiento, se aleatorizaron en dos grupos: A) tratamiento con hialuronato de zinc, aplicación una vez al día, previa curación en su domicilio y seguimiento durante 20 semanas; y B) tratamiento convencional con curación diaria ya sea en su clínica de adscripción y/o en su domicilio.

Todos los pacientes fueron citados a control en la Clínica del Pie Diabético con periodicidad semanal y se les dotó del hialuronato de zinc y material de curación durante el período de estudio. Se registraron los datos acerca del sitio y estado del lecho de la úlcera, ancho y profundidad de la misma (cm²) en un formato diseñado ex profeso; además de toma de muestra de glucemia capilar para determinación de control metabólico.

Asimismo, se anotaron los efectos adversos que refirieron los pacientes

durante el período de aplicación del tratamiento.

Se tomaron muestras del tejido de neo-formación para estudio histopatológico con periodicidad bisemanal por médico anatómo-patólogo, cegado.

Aspectos éticos

Todos los pacientes fueron informados acerca de los riesgos y beneficios potenciales del medicamento en estudio y estuvieron en plena libertad de retirarse del mismo, en el momento que lo solicitaran, sin perjuicio de la atención médica requerida.

Este estudio se apegó al Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud vigente en el país, incluso a la Declaración de Helsinki, para la investigación en seres humanos con las modificaciones de Tokio y Venecia.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes diabéticos y se aleatorizaron 25 al grupo de tratamiento con hialuronato de zinc y los 25 restantes al tratamiento convencional. La distribución por sexo de género fue similar en ambos grupos, once del femenino y 14 del masculino. La edad promedio en el grupo con hialuronato de zinc fue 56,76 ± 8,78 y en el convencional 60,12 ± 8,42, NS. Los años de evolución de la diabetes tipo 2 fueron en promedio 14,74 ± 6,72 entre los pacientes tratados con hialuronato de zinc, *versus* 16,40 ± 5,84, en los manejados mediante tratamiento convencional, NS.

En el grupo con hialuronato de zinc, 16 casos consumían hipoglucemiantes orales, ocho insulina y uno dieta, mientras que en el otro grupo 15 pacientes tenían prescrito hipoglucemiantes orales, nueve insulina y uno dieta, NS.

Tabla 2 B. Resultados grupo tratamiento tradicional

| Nombre | Neuropatía | Tratamiento | YAO | SO2% | Wagner | Glucosa 1 | Glucosa 2 | Area | Semanas cicatriz. | Lesión (cm) |
|------------|------------|-------------|------|-------|--------|-----------|-----------|-------|-------------------|-------------|
| GVA | SÍ | GBC | 0,9 | 98 | 2 | 112 | 120 | 8 | | 5,6 |
| AUN | SÍ | GBC/M | 0,9 | 97 | 3 | 180 | 114 | 3 | | 1,5 |
| RRF | SÍ | Insulina | 0,8 | 97 | 2 | 250 | 134 | 4 | | 1,5 |
| DGA | SÍ | GBC | 0,8 | 98 | 3 | 250 | 148 | 5 | | 1,4 |
| RPE | SÍ | GBC | 0,9 | 98 | 3 | 194 | 130 | 2 | | 0,4 |
| CFB | SÍ | GBC | 1,2 | 98 | 2 | 262 | 124 | 1,8 | | 1,4 |
| GHH | SÍ | Dieta | 0,8 | 92 | 2 | 201 | 100 | 6 | | 1,3 |
| MZN | SÍ | Insulina | 0,8 | 96 | 2 | 357 | 180 | 6 | | 3,4 |
| GVT | SÍ | Insulina | 0,8 | 99 | 2 | 58 | 90 | 5,7 | | 2,3 |
| GGMA | SÍ | Insulina | 0,9 | 98 | 2 | 125 | 110 | 2 | | 0,4 |
| ALJ | SÍ | Insulina | 1,3 | 99 | 2 | 241 | 130 | 1,5 | | 0,6 |
| VFM | SÍ | GBC | 1 | 96 | 2 | 87 | 110 | 9 | 9 | 2,0 |
| GEA | SÍ | GBC | 1 | 99 | 2 | 152 | 140 | 8 | | 3 |
| MLR | SÍ | Insulina | 1,4 | 98 | 2 | 78 | 90 | 9 | | 5 |
| MPC | SÍ | GBC | 1 | 98 | 2 | 141 | 130 | 6 | | 2 |
| MLLM | SÍ | Insulina | 1 | 99 | 2 | 140 | 100 | 28 | | Defunción |
| GPS | SÍ | Insulina | 0,9 | 98 | 3 | 128 | 100 | 10 | | 6 |
| PCHS | SÍ | Metformina | 1 | 99 | 2 | 244 | 140 | 9 | | 4 |
| GPE | SÍ | GBC | 1 | 97 | 2 | 180 | 110 | 10 | | 4 |
| MBM | SÍ | Insulina | 0,8 | 96 | 2 | 160 | 98 | 9 | | 2,7 |
| TTO | SÍ | Metformina | 1 | 98 | 2 | 190 | 124 | 4 | 7 | 8 |
| AHM | SÍ | GBC | 0,9 | 98 | 2 | 214 | 138 | 5 | | 2,5 |
| CMO | NO | GBC | 1 | 97 | 2 | 211 | 132 | 8 | | 3,2 |
| APV | SÍ | GBC | 1 | 99 | 2 | 158 | 110 | 12 | | 3,6 |
| HSB | SI | Insulina | 1 | 98 | 3 | 247 | 128 | 3 | | 2,1 |
| Promedio | NO= 1 | | 0,96 | 97,60 | | 182,40 | 121,20 | 7,00 | | 2,85 |
| Desv. est. | SÍ= 24 | | 0,15 | 1,50 | W2= 20 | 68,30 | 20,54 | 5,30 | | 1,89 |
| Varianza | | | 0,02 | 2,25 | W3= 5 | 4.664,50 | 422,00 | 28,04 | | 3,55 |

44

La glucemia promedio al ingresar en el estudio fue de $163,64 \pm 86,4$ mg/dl en el grupo de hialuronato de zinc, por $182,4 \pm 68,3$ mg/dl en el otro grupo, NS.

Todos los pacientes (100%) incluidos en el grupo con hialuronato de zinc tenían diagnóstico de neuropatía periférica, por un 96% de los integrantes del grupo con tratamiento convencional.

El índice tobillo/brazo en promedio fue de $1,06 \pm 0,18$ mm Hg en los pacientes con hialuronato de zinc y de $0,96 \pm 0,15$ mm Hg entre aquellos tratados convencionalmente, $p < 0,05$.

La saturación de oxígeno se registró entre el 82 y 100% en el grupo de hialuronato de zinc y entre el 92 y el 99% entre los pacientes con tratamiento convencional.

De acuerdo con la clasificación de Wagner, 18 pacientes correspondían al grado 2, 5 al 3 y los dos restantes al grado 1 en el grupo con hialuronato de zinc, mientras que 20 casos se clasificaron como grado 2 y los cinco restantes de grado 3 en el grupo con manejo convencional.

La úlcera afectó más al pie izquierdo en ambos grupos: hialuronato de zinc con 16 casos (64%), tratamiento convencional 15 casos (60%), NS. El tiempo promedio de evolución de la úlcera, medido en

meses, en el grupo con hialuronato de zinc fue $5,56 \pm 7,70$, en comparación con $6,76 \pm 9,35$ en el grupo con tratamiento convencional, NS.

El área de la úlcera al inicio del estudio en promedio fue de $12,48 \pm 10,92$ cm² en los pacientes tratados con hialuronato de zinc, por $7,00 \pm 5,3$ cm² entre aquellos manejados en forma convencional, $p = 0,01$.

El tiempo de cierre de la lesión ulcerosa en promedio fue $7,80 \pm 3,49$ semanas, en los 25 pacientes del grupo con hialuronato de zinc, mientras que sólo en dos casos del grupo con tratamiento convencional se observó cierre de la lesión ulcerosa al cabo de doce semanas de seguimiento (uno siete y el otro nueve semanas).

Con respecto a la evaluación morfológica de la citología de las úlceras, el reporte histopatológico señala la presencia de fibroblastos y células endoteliales abundantes agrupadas, macrófagos, linfocitos presentes y polimorfo nucleares escasos en el grupo con hialuronato de zinc, en comparación con fibroblastos y células endoteliales escasas dispersas, macrófagos escasos, linfocitos ausentes y polimorfo nucleares abundantes.

La correlación entre el área de la úlcera al inicio del estudio y el tiempo de cierre de la lesión medido en número de semanas fue baja, $r = 0,11$.

DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico ha imperado como alternativa principal para las úlceras de pacientes diabéticos en nuestro medio, aunado a los altos costos por hospitalización y en ocasiones hasta una pensión, con la consecuente disminución en la capacidad productiva del individuo, su familia y la sociedad en general.

La combinación de ácido hialurónico + zinc (Cicactiv®) ha demostrado su eficacia como opción terapéutica para las úlceras de pacientes diabéticos con los resultados obtenidos en el presente trabajo. Los beneficios de su aplicación son el cierre de la lesión ulcerosa en menor tiempo, riesgo de infección agregada mínimo por estimulación de macrófagos y linfocitos en el área de la úlcera, estimulación de tejido de cicatrización conformado por fibroblastos y células endoteliales, disminución de los costos por incapacidad, reincorporación del individuo a actividades cotidianas y recuperación de la calidad de vida.

Sin lugar a dudas, la principal ventaja del hialuronato de zinc consiste en tratarse de un medicamento de aplicación tópica y en forma ambulatoria, con efectos adversos mínimos.

El hialuronato de zinc representa la primera opción terapéutica en el tratamiento de las úlceras de pacientes diabéticos.



Fig. 1. UAA 74 años. Diabetes de 15 años. Lesión de 3 años. Múltiples tratamientos. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 7 de junio de 2004. Cicatrización: 10 de julio de 2004. Total de 5 semanas.



Fig. 2. FRAM 62 años. Diabetes de 20 años. Lesión de 5 semanas posterior a fasciotomía. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 22 de junio de 2004. Cicatrización: agosto de 2004. Total de 8 semanas.



Fig. 3. GPS 55 años. Diabetes de 19 años. Evolución de la lesión: 18 meses. Inicio de tratamiento: 22 de julio de 2004. Cicatrización en 14 semanas.



Fig. 4. DGA 54 años. Diabetes de 12 años. Lesión de 4 meses. Cicatrización: 8 semanas.



Fig. 5. DGA 58 años. Diabetes de 25 años. Inicio de la lesión: 4 de junio de 2004. Pie derecho. Inicio de tratamiento: 11 de julio de 2004. 6 semanas para cicatrización.



Fig. 6. HMJJ 51 años. Diabetes de 15 años. Lesión de 13 meses. Wagner 3. Osteomielitis. Inicio de tratamiento: 24 de junio de 2004. Duración: 12 semanas. Reducción de 90%. Pie izquierdo.



Fig. 7. PMG 62 años. Diabetes de 18 meses. Amputación transmetatarsiana 2º dedo. Inicio de evolución de la lesión: 15 días. Inicio de tratamiento: 16 de junio de 2004. Cicatrización: 15 de julio de 2004. 4 semanas.



Fig. 8. CMR. Diabetes de 23 años. Lesión de 7 meses. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 20 de julio de 2004. 7 semanas.



Fig. 9. ROB 50 años. Evolución de la diabetes: 10 años. Lesión: 4 de mayo de 2004. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 22 de junio de 2004. Cicatrización del 95%.



Fig. 10. RDS 58 años. Diabetes de 10 años. Lesión de un mes de evolución. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 30 de junio de 2004. Cicatrización: 23 de agosto de 2004. 9 semanas.



Fig. 11. ORC 58 años. Diabetes de 8 años. Inicio de lesión: 8 semanas. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 21 de junio de 2004. Cicatrización: 12 de julio de 2004. Nefrópata. 4 semanas.



Fig. 12. AVJ 48 años. Diabetes de 18 años. Evolución de la lesión: 5 meses. Tratado inicialmente con OH. Pie izquierdo. Inicio de tratamiento: 29 de junio de 2004. Artropatía de Charcot. Cicatrización: 27 de julio de 2004. 4 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcocer-Abarca CA, Escobar-Padilla B. Cuidados preventivos de los pies. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Méd. IMSS* 2001; 39: 311-17.
- Martínez de Jesús FR, Sosa-Cruz Andrés. Amputaciones secundarias por pie del diabético. Edad y lesión contra lateral. *Rev. Méd. IMSS* 2001; 39: 445-52.
- Vázquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton JM, Armstrong DG. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 123-7.
- Programa Institucional para la prevención y control de la diabetes mellitus. Dirección de Prestaciones Médicas. IMSS 1999. Pág. 181-3.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-21.
- Hakanson L, Hallgaren R, Venge P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid (in vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion and metabolism. *J Clin Invest* 1980; 66: 298-305.
- Laguna J. *Bioquímica*. 5a ed. Fournier: México; 2001. Pág. 180-1.
- Laurent TC. Biochemistry of hyaluronan. *Arch Otolaryngol* (Stockholm) 1987; 442 (suppl): 7-24.
- King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. *Surgery* 1991; 109: 76-84.
- Alho AM, Underhill CB. The hyaluronate receptor is preferentially expressed on proliferating epithelial cells. *J Cell Biol* 1989; 108: 1557-65.
- Abantagelo G, Martelli M, Vecchia P. Healing of hyaluronic acid-enriched wounds: histological observations. *J Surg Res* 1983; 35: 410-6.
- Turley EA, Torrance J. Localization of hyaluronate and hyaluronate-binding protein on motile and non-motile fibroblasts. *Exp Cell Res* 1984; 16: 17-28.
- Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Pehm P. Increased hyaluronase synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J* 1986; 239: 445-50.
- Decker M, Chiu ES, Dolbaum C. Hyaluronic acid stimulating activity in sera from the bovine fetus and from breast cancer patients. *Cancer Res* 1989; 49: 3499-503.
- Heldin P, Laurent TC, Heldin CH. Effects of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochem J* 1989; 258: 919-22.
- Hiro D, Ito A, Matsuta K, Mori Y. Hyaluronic acid is an endogenous inducer of interleukin-1 production by human monocytes and rabbit macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 140: 715-22.
- Brecht M, Mayer U, Schlosser R, Pehm P. Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J* 1986; 239: 445-50.
- Pehm P. Inhibition of hyaluronate synthesis. *Biochem J* 1985; 225: 699-705.
- Alexander Sa, Donoff B. The glycosaminoglycans of open wounds. *J Surg Res* 1980; 29: 422-9.
- Weigel PH, Guller GM, LeBouef RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol* 1986; 119: 219-34.
- Carlin G, Djursater R, Goldschmidt T, Smedegard G, Arfors KE. Degradation of hyaluronic acid and collagen by oxygen free radicals. In Venge P, Lindbom A. *Inflammation: basic mechanisms, tissue-injuring principles, and clinical models*. Stockholm: Almqvist & Wiksell 1985: 297-301.
- Greenwald RA, Moak SA. Degradation of hyaluronic acid by polymorphonuclear leukocytes. *Inflammation* 1986; 10: 15.
- West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar A. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 1985; 228: 1324-6.
- West DC, Kumar S. Modulation of angiogenesis by hyaluronate and its degradation products. In: Tsuchiya M, Asano M, Mishima Y, Oda M eds. *Microcirculation: an update, Vol. 2*. Amsterdam: Excerpta Medica 1987: 801-3.
- Rydell N. Decreased granulation tissue reaction after installment of hyaluronic acid: *Acta Orthop Scand* 1970; 41: 307-11.
- Trabucchi E, Preis-Baurffaldi F, Baratti C, Montorsi W. Topical treatment of experimental skin lesions in rats: macroscopic, microscopic and scanning electron microscopic evaluation of the healing process. *Int J Tissue React* 1986; 8: 533-44.

27. Lebel L, Gerdin B. Sodium hyaluronate increases vascular ingrowth in the rabbit ear chamber. *Lab Invest* (in press).
- 48 28. Ahlgren T, Jarstrand T. <hyaluronic acid enhances phagocytosis of human monocytes in vitro. *J Clin Immunol* 1984; 4: 246-50.
29. Ponzin D, Vecchia P, Toffano G, Giordano C. Characterization of macrophages elicited by intraperitoneal injection of hyaluronate: *Agents Actions* 1986; 18: 544-9.
30. Pulkki K. The effects of synovial fluid macrophages and interleukin-1 on hyaluronic acid synthesis by normal synovial fibroblasts. *Rheumatol Int* 1986; 6: 121-5.
31. Taylor Dm, Liyanage JA, Williams Dr, Harding KG. A new approach to monitor trace element concentrations and speciation in wounds and wound fluids. *Appl Radiat Isot* 1998; 49: 677-9.
32. Record I, Jannes M, Dreosti ID. Protection by zinc against UVA and UVB induced cellular and genomic damage in vivo and in vitro. *Biol Trace Elem Res* 1996; 53: 19-25.
33. Agren MS. Influence of two vehicles for zinc oxide on zinc absorption through intact skin and wounds. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 153-6.
34. Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol* 1990 (Suppl) 154: 1-36.
35. Niwa Y. Lipid peroxides and superoxide dismutase (SOD) induction in skin inflammatory disease, and treatment with SOD preparations. *Dermatologica* 1989; 179 (Suppl 1): 101-6.
36. Troskot B., Simicevic VN, Dodgi M, Rotkvic I, Ivankovic D, Duvnjak M. Endogenous zinc concentrations in cysteamine-induced duodenal ulcers in the rat. *Biometals* 1996; 9: 371-5.
37. Passarine B, Tosti A, Fanti PA, Varotti C. Efectto delle ácido ialurónico sul proceso riparativo delle ulere trofiche. *G Ital Dermatol Venerol* 1982; 117: 27-30.
38. Ponzio E, Muti E, ossetti C. L'uso topico dell'acido ialuronico nelle ulcere cutanee. *Riv Ital Chir Plast* 1984; 16: 709-19.