

Experiencia en el uso de fibrina rica en plaquetas en pacientes con pie diabético

Sergio Becerra B.¹, Libia Salazar S.², Ricardo Vásquez S.³ y Carlos Escudero O.^{4,5}

Experience in the use of platelet-rich fibrin in patients with diabetic foot

Aims: To describe the clinical and laboratory characteristics of type 2 diabetic patients (DM2) treated with Platelet Rich Fibrin (FRP) at Hospital Clínico Herminda Martín between 2014 and 2016. **Materials and Method:** Analytical study that includes information from a secondary database. The clinical records of all patients treated with FRP at the Biomaterials Polyclinic were reviewed to search the HbA1c and glycemia values, as well as other clinical and laboratory variables that could be related to the evolution of diabetic foot wounds. Three comparison groups were established according to the healing time in rapid (time < 25th percentile); average time (25-75 percentile) and slow healing (> 75th percentile). **Results:** From a universe of 147 patients with DM2, results of 85 (58%) are reported. The average age in the included patients was 61 years. They had an average glycaemia of 243 g/dL, and HbA1c of 9.4%. They presented a platelet count within normal range (average 279 platelets/mm³). Statistical differences between the fast and slow healing groups were found in the wound assessment scale, specifically in the assessment of the total score, extension, depth, and pain. There were no differences in the HbA1c or glycemia level in the fast or slow healing groups, nor in other variables such as age, creatinine, and platelet count. **Conclusion:** No association was found between healing speed and HbA1c level in individuals treated with FRP.

Key words: platelet-rich fibrin; diabetic foot; ulcer; healing; metabolic control.

Resumen

Objetivos: Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) en tratamiento con fibrina rica en plaquetas (FRP) en el Hospital Clínico Herminda Martín entre los años 2014 y 2016. **Materiales y Método:** Se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes tratados con FRP en el policlínico de biomateriales en busca de los valores de HbA1c y glicemia, además de otras variables clínicas y de laboratorio que pudieran estar relacionadas con la evolución de las heridas de pie diabético. Se estableció tres grupos de comparación según el tiempo de cicatrización en cicatrización rápida (tiempo < percentil 25); tiempo promedio (percentil 25-75) y lento (> percentil 75). **Resultados:** De un universo de 147 pacientes con DM2 se reportan resultados de 85 (58%). El promedio de edad fue de 61 años, con una glicemia promedio de 243 g/dL y HbA1c de 9,4%. Presentaron un conteo plaquetario dentro de los parámetros normales (promedio 279 plaquetas/mm³). Se encontraron diferencias estadísticas en la escala de valoración de heridas, específicamente en la valoración del puntaje total, así como los parámetros como extensión, profundidad, y dolor entre los grupos de cicatrización rápida y lenta. No se evidenciaron diferencias en el nivel de HbA1c o glicemia en los grupos de cicatrización rápida o lenta, como tampoco en otras variables como edad, creatinina, recuento de plaquetas. **Conclusión:** No se encontró una asociación entre la velocidad de cicatrización y el nivel de HbA1c en individuos tratados con FRP.

Palabras clave: fibrina rica en plaquetas; pie diabético; úlcera; cicatrización; control metabólico.

¹Unidad de Medicina Transfusional, Hospital Clínico Herminda Martín.

²Centro de Responsabilidad de Cirugía Indiferenciada, Hospital Clínico Herminda Martín.

³Unidad de Emergencias, Hospital Clínico Herminda Martín.

⁴Laboratorio de Fisiología Vascular, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Bío Bío.

⁵Grupo de Investigación e Innovación en Salud Vascular (GRIVAS Health). Chillán, Chile.

Recibido 2020-08-28, aceptado 2021-05-19

Correspondencia a:
Dr. Carlos Escudero O.
cescudero@ubiobio.cl

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una grave enfermedad crónica caracterizada por una producción (DM tipo 1) o función (DM tipo 2) insuficiente de insulina que lleva a aumento de la glicemia¹. A es-

cala mundial, se estima que 1 de cada 11 personas tiene diabetes, de los cuales 90% son diabéticos tipo 2². En Chile, la Encuesta Nacional de Salud del año 2016-2017 reveló que la diabetes mellitus (DM) se presenta en 12,3% de la población, con mayor prevalencia en el sexo femenino (14,0% *versus*

ARTÍCULO ORIGINAL

10,6%), e impactando un total de 889.383 personas³. De ellas, 157.540 se encuentran en condición de descompensación⁴, catalogado por un nivel de hemoglobina glicosilada superior a 9 (HbA1c > 9). Solo en la provincia de Ñuble existen más de 6.000 personas con diabetes descompensada⁴, de las cuales la mayoría son pacientes regulares de la red de salud Ñuble.

Personas con diabetes tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de ser amputados de una extremidad⁵. Además, se conoce que uno de los factores de riesgo más importante para la sobrevida del paciente diabético es la ocurrencia de pie diabético y su posterior amputación; donde, la mitad de los pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético (UPD) tiene una sobrevida superior a 5 años. En caso de que los pacientes con UPD, lleguen a ser amputados, la sobrevida de los pacientes disminuye drásticamente, donde sólo 50% de ellos sobrevivirá más de 2 años⁶. En Ñuble se informan 918 pacientes con heridas en curaciones avanzadas de pie diabético en año 2018⁴.

El tratamiento convencional de la herida consiste en la terapia de la enfermedad de base, asegurar una adecuada perfusión de sangre y tratamiento local de la herida con apósitos y coberturas⁷. Sin embargo, existe un alto número de pacientes que son refractarios al tratamiento habitual. En este escenario, existen tratamientos alternativos como el uso de factores de crecimiento⁸ o la aplicación directa de Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) extraída del mismo paciente, que han mostrado empíricamente, resultados alentadores⁹⁻¹⁵, sin reportes de efectos adversos. Por ello, se la considera como un tratamiento de simple preparación, bien tolerado y que puede disminuir los tiempos de cicatrización de heridas.

En el Hospital Clínico Herminda Martín se conformó la Unidad de Biomateriales, equipo compuesto por 1 médico, 1 enfermera y 1 tecnólogo médico. Desde su inicio (2014), esta unidad ha aplicado FRP como tratamiento para UPD a más de 140 pacientes con resultados empíricos favorables en la cicatrización de este tipo de heridas. Sin embargo, no ha sido posible investigar el impacto de las patologías de base sobre la velocidad de cicatrización de heridas.

En base a ello, nos propusimos los siguientes objetivos. En primer lugar, describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes tratados con FRP en la unidad de biomateriales del Hospital Clínico Herminda Martín. Así como, comparar los factores clínicos y de laboratorio con los distintos tiempos de cicatrización de heridas establecidos. Y finalmente, determinar si un alto valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y/o glicemia alta está presente en individuos con mayor tiempo de cicatriza-

ción en pacientes diabéticos en tratamiento con FRP. Nuestra hipótesis *a priori* fue que los pacientes con mal control metabólico y tratados con FRP tendrán una cicatrización más lenta en comparación con aquellos que tienen un adecuado control metabólico.

Materiales y Método

Diseñamos un estudio analítico, retrospectivo, que incluyó a 85 pacientes, de un total de 147, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión. De los cuales, sólo se obtuvieron 40 pacientes con valores de HbA1c antes de ingresar al tratamiento con FRP. Se definieron los siguientes criterios de inclusión: ser pacientes diabéticos; con heridas cicatrizadas; que han recibido tratamiento con FRP entre los años 2014-2016 en el Hospital Clínico Herminda Martín; con ficha clínica y resultados de laboratorio disponibles. Como criterios de exclusión se definió: pacientes aún en tratamiento con FRP a la fecha de análisis (2017); pacientes fallecidos al momento del estudio; que no completaron el tratamiento; que fueron derivados a cirugía por no respuesta positiva al tratamiento con FRP.

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo la norma clínica¹⁶; y la Guía Clínica de curación avanzada de las úlceras de pie diabético (2006)⁷. El tratamiento considera la valoración del pie diabético, desbridamiento (que consiste en la remoción física del tejido desvitalizado); control de infecciones; uso de apósitos o coberturas; y evaluación periódica de la herida.

La evaluación clínica se realizó a través de exámenes como la glicemia y la hemoglobina glicosilada.

El Comité de Ética Científico (CEC) del Hospital Clínico Herminda Martín aprobó este estudio.

Escala de valoración de la herida

Se evaluó la herida considerando las 10 variables indicadas en la guía clínica del Ministerio de Salud¹⁶ y siguiendo la "Escala de Valoración de Heridas" (EVH). Estos incluyen: aspecto, extensión; profundidad; cantidad y calidad de exudado; presencia de tejido esfacelado o tejido granuloso; edema; dolor y piel circundante. A cada una de estas variables se les entrega un puntaje (de 1 a 4) en relación con la severidad de la herida, de tal forma, permite asignar un puntaje al estado de la herida.

Las evaluaciones se realizaron al ingreso de pacientes al policlínico, de esta forma de evaluar las condiciones basales de los pacientes tratados en el policlínico de biomateriales.

Recolección de información

El estudio contempla la revisión de fichas clínicas. En busca de las variables clínicas y de laboratorio registradas al momento de ingreso del paciente a la Unidad de Biomateriales. Estas variables incluyen: edad; localización de la herida; puntaje total escala de valoración de heridas (EVH); y sus sub-ítems como aspecto; extensión y profundidad de la herida; cantidad y calidad de exudado; presencia de tejido de esfacelado; tejido Granulatorio; edema, dolor y piel circundante. Entre las variables de laboratorio se incluyen, glicemia; recuento de plaquetas; hemoglobina glicosilada; y creatinina. Además, se revisó registros de efectos adversos a la aplicación de FRP. Para el análisis se consideró como variable dependiente el tiempo de cicatrización de heridas, definido como el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento hasta la cicatrización de la herida.

Análisis estadístico

Se utilizaron como fuentes de información INFO-LAB, sistema informático del laboratorio; la historia clínica en papel, y las bases de datos aportadas por la Gestión de Información de la Producción del Hospital Clínico Herminda Martín. Se realizó un análisis descriptivo de las variables en tablas. Para las variables cualitativas, se estimaron frecuencias absolutas y relativas en cada uno de los grupos estudiados. Por otro lado, para las variables cuantitativas se expresan en media y error estándar de la media. Para el análisis de tiempo de cicatrización se subdividió a los pacientes en 3 grupos, de acuerdo con el percentil del tiempo de cicatrización de heridas, considerando el total del grupo de individuos analizados. Así se clasificó en cicatrización “rápida” (< al percentil 25 o < 60 días); cicatrización “media” (percentil 25-75, entre 60 y 120 días) y cicatrización “lenta” (> al percentil 75, o > 120 días). La distribución normal fue analizada por *test* de Shapiro-Wilks. En caso de distribución no paramétrica se utilizó el *test* de Kruskal-Wallis. Para el análisis estadístico se diseñó una base de datos especializada y se utilizaron los programas *Microsoft Excel* y *Graph Pad*. En todos los casos un valor de $P < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

En este estudio se incluyeron 85 pacientes, que fueron divididos en aquellos que presentaron cicatrización “rápida” ($n = 20$, < 60 días); media ($n = 45$, entre 60 y 120 días) y “lenta” ($n = 20$, > 120 días),

considerando el percentil de distribución de todo el grupo analizado.

Descripción de las variables en relación con el tiempo de cicatrización de heridas.

Los pacientes incluidos presentaron hiperglicemia (293 g/dl), y un valor promedio de HbA1c que superó el umbral de 9,0% (diabetes descompensada), al inicio del tratamiento (Tabla 1). También se observa, que en promedio el recuento de plaquetas de los pacientes se aproxima a los niveles considerados normales (150.000 plaquetas/ml). Mientras que el promedio de los puntajes total de la EVH fue de 16,59; con un máximo de 26 puntos y un mínimo de 13. No se encontraron reportes de efectos adversos a la aplicación del FRP.

Descripción de las heridas

Se observa que, en promedio, las heridas se encontraban con un aspecto enrojecida; la extensión fue de 1 y 3 centímetros; y la profundidad de 0 y 1 cm. Se destaca también que los pacientes, no registran dolor en la herida (Tabla 2).

Tabla 1. Variables Clínicas y de Laboratorio de la población estudiada (N = 85)

	Promedio	DS	Máx.	Mín.
Edad (años)	60,98	10,43	77	32
Glicemia (g/dl)	243,5	140,4	738	58
HbA1c (%)	9,4	2,249	13,8	5,5
Creatinina (g/dl)	1,54	1,458	9,92	0,58
Plaquetas (plaq/mm ³)	279,8	98,4	578	44
Puntaje total en EVH	16,59	2,705	26	13

DS: Desviación estándar. HbA1c: hemoglobina glicosilada. g/dl: gramos por decilitro. plaq/mm³: Recuento de plaquetas por milímetro cúbico. Puntaje total en EVH: Puntaje total en valoración de heridas.

Tabla 2. Clasificación de los pacientes según localización de la herida y los días en tratamiento para cicatrización de heridas

Localización herida	Nº Pacientes	Promedio días para cicatrización	Desviación estándar
PIE - *amp tmt	4	123,8	25,8
PIE - herida	28	108,6	34,6
PIE - orotejo	45	102,5	56,7
PIE - plantar	6	57,5	18,3
PIERNA-herida	2	87,5	19,5

*Amputación transmetatarsiana.

ARTÍCULO ORIGINAL

En relación con la localización de las heridas, se observa que la mayor cantidad de pacientes tratados tenían heridas en ortijos del pie ($n = 45$), le siguen, 28 pacientes con heridas en otras ubicaciones en el pie (distintas de los ortijos o planta del pie), 6 pacientes con heridas en la planta del pie, 4 pacientes con amputaciones transmetatarsianas y 2 heridas en la pierna. Además, el menor tiempo de cicatrización lo tuvieron las heridas plantares y en la pierna (Tabla 3).

Evaluación de las heridas según tiempo de cicatrización y estado metabólico

Se observa en la Tabla 4, que el puntaje total de EVH es significativamente menor en los individuos que tuvieron una cicatrización “rápida”, en compa-

ración con los que mostraron una cicatrización “lenta”. La extensión, profundidad y dolor, mostraron diferencias significativas según el tiempo de cicatrización de heridas. Donde se observa que aquellos individuos que tuvieron una cicatrización “rápida” presentaron un menor puntaje de valoración total de las heridas. Esta menor valoración total se asocia a menor extensión de la herida, y de la valoración del dolor que aquellos que tuvieron cicatrización “lenta”. No encontramos diferencias entre estos dos grupos con relación a la profundidad de la herida.

En cuanto al estado metabólico, se observa que la glicemia y la HbA1c no fueron estadísticamente significativas entre los grupos analizados según el tiempo de cicatrización. Lo mismo ocurre con la creatinina y el recuento de plaquetas.

Tabla 3. Relación de las variables clínicas y de laboratorio con los tiempos de cicatrización

	Recuperación lenta			Recuperación media			Recuperación rápida			P
	n	media	DE	n	media	DE	n	media	DE	
Edad (años)	20	63	8,8	45	61,1	9,6	20	58,8	13,4	NS
Glicemia (g/dl)	20	242,2	150,8	45	237,6	117,5	20	258,3	179,2	NS
HbA1C (%)	10	8,24	2,0	20	9,4	2,4	10	10,5	1,7	NS
Creatinina (g/dl)	20	1,818	1,6	45	1,5	1,4	20	1,4	1,3	NS
Plaquetas (plaq/mm ³)	20	273,7	90,0	45	277,9	109,4	20	290,2	82,6	NS
Puntaje total en EVH	20	18,45	3,3	45	16,3	2,4	20	15,4	1,6	< 0,01
Tiempo de evolución	20	198,2	76,7	45	84,3	17,3	20	45,5	10,7	< 0,01

n = Número; DE = Desviación estándar; NS = No significativo. Prueba estadística utilizada test de Kruskal-Wallis.

Tabla 4. Relación de variables incluidas en la EVH con el tiempo de cicatrización de heridas

Categoría según EVH	Recuperación lenta			Recuperación media			Recuperación rápida			P
	n	media	DE	n	media	DE	n	media	DE	
Aspecto	20	2,35	0,6	43	2,1	0,5	20	2,1	0,2	NS
Extensión	20	3,45	0,9	45	2,8	0,8	20	2,3	0,7	< 0,01
Profundidad	20	1,55	0,5	43	1,3	0,6	20	1,4	0,5	0,01
Cantidad exudado	20	1,95	0,2	43	2,0	0,3	20	2,0	0,2	NS
Calidad exudado	20	1,9	0,3	43	1,9	0,2	20	2,0	0,2	NS
Tejido esfacelado	20	1,55	0,8	43	1,2	0,4	20	1,1	0,3	0,04
Tejido granulado	20	1,65	1,0	43	1,3	0,7	20	1,2	0,5	NS
Edema	20	1,2	0,5	43	1,0	0,2	20	1,1	0,3	NS
Dolor	20	1,5	0,7	43	1,2	0,6	20	1,1	0,2	0,01
Piel circundante	20	1,55	0,5	43	1,5	0,8	20	1,3	0,4	NS

n = Número; DE = Desviación estándar ; NS = No significativo. Prueba estadística utilizada test de Kruskal-Wallis.

Discusión

En el presente estudio se caracteriza a los usuarios con diabetes que fueron atendidos en la Unidad de Biomateriales del Hospital de Chillan. Además, en la muestra usada encontramos que el control metabólico deficiente, medido a través de la glicemia y HbA1c no se asocia con mayor tiempo en la cicatrización de heridas. Los usuarios fueron dados de alta luego de la primera aplicación de FRP en el Hospital y luego continuaron de forma ambulatoria, lo cual significa un ahorro para el sistema de salud, contribuyendo además en mejorar la salud mental de los pacientes al mantenerse en un ambiente familiar en el transcurso del relativamente largo tratamiento¹⁷. Además, ninguno de los pacientes tratados con FRP presentó infecciones en la herida durante el tratamiento, ni se encontraron registros de efectos adversos. Por ello, se resalta las potenciales ventajas de esta intervención que incluirían, por ejemplo, el tratamiento ambulatorio de los pacientes, mejora en la experiencia del usuario en el proceso de curación y optimizar recursos hospitalarios.

El control metabólico de un individuo con DM se basa en la determinación de HbA1c y la glicemia¹⁸. La evidencia respecto a la relación entre el control metabólico y la cicatrización de heridas es limitada y no concluyente¹⁹. Sin embargo, se podría sugerir que el mal control metabólico se asocia a una cicatrización pobre²⁰. Este estudio que incluye mayoritariamente pacientes con HbA1c > 9,0 y con hiperglicemia (definido como > 110 g/dl¹⁸), no muestra cambios significativos en el nivel de HbA1c en los grupos de cicatrización “lenta” o “rápida”. En este sentido, se puede indicar que la mayoría de los pacientes que ingresan a tratamiento con FRP tienen un factor de riesgo metabólico importante²¹, cuyo impacto en la cicatrización fue difícil de evaluar, siendo un estudio retrospectivo. A la luz de estos hallazgos, y pese al sesgo que puede existir dado la selección de pacientes estudiados, es necesario indicar que hacen falta estudios enfocados en revisar el concepto de que si el nivel de HbA1c y glicemia, como marcador de control metabólico, es efectivamente un factor pronóstico de cicatrización.

En relación con la ubicación y el tiempo de cicatrización, es posible sugerir que la localización de la herida parece influir en el tiempo de cicatrización. En nuestro hospital, por protocolo, el tratamiento con FRP se aplica a pacientes con DM2 cuyas heridas son amputaciones de ortijos y en otras localizaciones del pie, por lo tanto, los resultados presentados tienen este sesgo.

De lo encontrado en este estudio, una de las va-

riables que mostró diferencias significativas entre los grupos de cicatrización “lenta” y “rápida” fue la valoración de heridas. Indicando que esta sería una de las consideraciones más importante que deben ser analizadas en estos individuos al iniciar el tratamiento. Lo cual no solo ayudaría a objetivar el pronóstico de la curación en el paciente, sino orientar la priorización y selección adecuada de los pacientes para el uso de este tipo de tratamiento.

Respecto del dolor, encontramos que, según el auto reporte registrado, los individuos con cicatrización “lenta” presentan más dolor que aquellos con cicatrización “rápida”. Este resultado, parecería bastante lógico, a no ser que debe considerarse también que los individuos con diabetes tienen una neuropatía periférica que implica cambios en la percepción del dolor. En este sentido, Woo et al.²², relacionan el dolor, la ansiedad y el *stress* con la cicatrización de heridas. Donde el dolor estimula la producción de neuropéptidos proinflamatorios y aumentan la producción de cortisol que disminuye la respuesta inmune.

Resaltamos que el promedio de días en tratamiento con FRP (100 días promedio), fue distinto en relación con la ubicación de la lesión. En este sentido la literatura revisada es contradictoria. Por un lado, estudios muestran que la localización de la herida es importante al momento de evaluar el tiempo de uso del FRP en pacientes diabéticos⁵. Mientras que, por otro lado, no encontraron diferencias significativas entre la ubicación de la herida y pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con FRP¹⁰. Pese a ello, es de esperarse que la localización, así como las características propias de la herida, sean una complicación al momento del manejo del paciente con DM2, o en estricto rigor de cualquier individuo.

Otra de las variables estudiadas es el recuento de plaquetas, consideración de importancia a la luz del rol pro-cicatrización de estos fragmentos celulares. No se encontró significancia estadística en los niveles de plaquetas entre los grupos analizados según el tiempo de cicatrización. Sin embargo, cabe resaltar que en el presente estudio sólo 6% de los pacientes tuvieron un recuento de plaquetas anormalmente bajo (< 150.000 plaq/ml). Esta es una importante consideración que debiera también ser evaluada en futuros estudios prospectivos.

Finalmente, la perfusión sanguínea en las extremidades inferiores es una importante variable a considerar en la evaluación del pie diabético²³, la perfusión es afectada irreversiblemente por la diabetes crónica⁵ y puede medirse mediante un examen de ecografía *Doppler*. En nuestro estudio, al ser

ARTÍCULO ORIGINAL

retrospectivo, no fue posible encontrar dicha evaluación de los pacientes, la cual de todas maneras es un recurso escaso en nuestro medio. Pensamos que debería abordarse en estudios posteriores y analizar el estado del flujo sanguíneo y su relación con la cicatrización de heridas en pacientes en tratamiento con FRP.

Reconocemos varias limitaciones en nuestro estudio, en primer lugar, es un esfuerzo retrospectivo, con un sesgo en la captación de estos y sin el uso de control para establecer un comparativo. Sin embargo, este acercamiento al tratamiento ha resultado favorable para los pacientes y el sistema de salud, ya que permite un manejo ambulatorio. Además, la presente investigación es el primer esfuerzo en buscar los factores intrínsecos en los pacientes que puedan influir en el tratamiento con FRP.

En conclusión, realizamos una primera caracterización clínica de los pacientes tratados con FRP en el hospital de Chillán. En ellos, no logramos comprobar que valores altos de glicemia y HbA1c se asocian con un aumento en el tiempo de cicatrización de heridas. Además, observamos que el tiempo de cicatrización varía según la localización, y se asocia también a la valoración de la extensión,

la profundidad y el dolor. Recomendamos, la realización de estudios experimentales posteriores para conocer si en primer lugar el uso de FRP tiene ventajas respecto al tratamiento convencional. Así como también si el control glicémico influye o no en la velocidad de cicatrización.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Agradecimientos: Al equipo clínico de la Unidad de Biomateriales del Hospital Clínico Herminda Martín por su valorable labor y colaboración para realizar este análisis.

Conflictos de interés: no hay. CE es financiado por Fondecyt 1200250.

Bibliografía

- World Health Organization. Global Report on Diabetes" [Internet]. Ginebra, Suiza. World Health Organization. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
- Zheng Y, Ley S Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:88-98
- Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud [Internet]. "Encuesta Nacional de Salud 2016-2017", Santiago de Chile: Departamento de epidemiología, Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>.
- Gobierno de Chile, Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Programa de Salud Cardiovascular [Internet]. Santiago, Chile. 2018. Disponible en: <http://www.deis.cl/rem-2017-2018/>.
- Verrone Quilici MT, Del Fiol FDS, Franzin Vieira AE, Toledo MI. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-8.
- Icks A, Scheer M, Morbach S, Genz J, Haastert B, Giani G, et al. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation. *Diabetes Care* 2011;34:1350-4.
- Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica: Curación avanzada de las úlceras de pie diabético. Santiago. Ministerio de Salud Chile. 2006.
- Jhamb S, Vangaveti VN, Malabu UH. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review. *J Tissue Viability* 2016;25:229-36.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2006;101:e37-44.
- Löndahl M, Tarnow L, Karlsmark T, Lundquist R, Nielsen AM, Michelsen M, et al. Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. *J Wound Care* 2015;24:172-4,176-8.
- O'Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carroll RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16:749-56.
- Habesoglu M, Oysu C, Sahin S, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Tosun A, et al. Platelet-Rich fibrin plays a role on healing of acute-Traumatic ear drum perforation. *J Craniofac Surg*. 2014;25:2056-8.
- Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E, David S, Dumas P, Ihrat T, et al. Efficacy of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:819e-829e.
- Jørgensen B, Karlsmark T, Vogensen H, Haase L, Lundquist R. A pilot study to evaluate the safety and clinical performance of Leucopatch, an autologous, additive-free, platelet-rich fibrin for the treatment of recalcitrant chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:218-23.

15. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study, *Platelets* 2018;29:468-75.
16. División de salud de las personas, Programa de salud del adulto, Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica: Valoración y Clasificación. Manejo y tratamiento de heridas y úlceras. Santiago, Chile. Ministerio de Salud Chile. 2000.
17. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuro- endocrinology* 2004;29:798-809.
18. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst.* 2013; Nov 11(11):CD008143.
19. Vella L, Gatt A, Formosa C. Does Baseline Hemoglobin A_{1c} Level Predict Diabetic Foot Ulcer Outcome or Wound Healing Time? *J Am Podiatr Med Assoc.* 2017;107:272-9.
20. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2121-7.
21. Peters EJG, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the international working group on the diabetic foot. *Diabetes Care* 2001;24:1442-7.
22. Woo KY. Exploring the effects of pain and stress on wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2012;25:38-44.
23. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51:747-55.