







Costo-efectividad de las intervenciones de enfermería para el manejo de úlceras por pie diabético: revisión sistemática

Cost-effectiveness of nursing interventions for diabetic foot ulcer management: systematic review

Custo-efetividade das intervenções de enfermagem para o tratamento das úlceras do pé diabético: uma revisão sistemática

Skarlet Marcell Vásquez-Hernández, Enf., Esp., MSc.¹ , Dayana Lizeth Rico-Ardila, Enf.² , Lesly Nathali Gómez-Camargo, Enf.² , Lynda María Álvarez-Quintero, Enf.³ 

1. Enfermera, Especialista en Pedagogía y Docencia, Magíster en Epidemiología Clínica. Programa de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Santander, Colombia.
2. Enfermera. Hospital Internacional de Colombia. Santander, Colombia.
3. Enfermera. Hospital Emiro Quintero Cañizares. Norte de Santander, Colombia.

Correspondencia. Skarlet Marcell Vásquez-Hernández. Calle 157 # 19-55, Programa de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Santander, Colombia. Teléfonos: 57-76436111 ext 559. Email. svasquez196@unab.edu.co

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO:

Artículo recibido: 22 de enero de 2020
Artículo aceptado: 9 de febrero de 2021
DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.3832>



Cómo citar. Vásquez-Hernández, S., Rico-Ardila, D., Gómez-Camargo, L., Álvarez-Quintero, L. Costo-efectividad de las intervenciones de enfermería para el manejo de úlceras por pie diabético: revisión sistemática. MedUNAB. 2021;24(1): 13-26. Doi: <https://doi.org/10.29375/01237047.3832>

RESUMEN

Introducción. Las intervenciones de enfermería usadas para el tratamiento de las úlceras por pie diabético incluyen técnicas de cura tradicionales y avanzadas. Frecuentemente su elección depende del criterio personal de la enfermera, en lugar

del reconocimiento de la relación costo-efectividad. El objetivo de este estudio es identificar las intervenciones de enfermería de mayor costo-efectividad para el manejo de pacientes con úlceras por pie diabético. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática en Pubmed, Cochrane y la Biblioteca Virtual De La Salud. Se incluyeron estudios aleatorizados y no aleatorizados de cualquier intervención de enfermería usada para el manejo de úlcera por pie diabético con reporte de costo-efectividad. La selección de los artículos elegibles fue realizada por dos evaluadores independientes. El riesgo de sesgos fue evaluado con las guías Critical Appraisal Skills Programme. **Resultados.** Seis de los ocho artículos incluidos fueron clasificados con alto riesgo de sesgos. Las dos intervenciones en las que se evidenció una mejor relación costo-efectividad en comparación con el grupo control fueron el uso de Beta-Glucan gel (comparado con placebo) y la terapia de presión negativa (comparada con terapia de herida húmeda avanzada). **Discusión.** Guías nacionales e internacionales para el manejo de enfermería de úlceras por pie diabético proponen al menos 15 diferentes intervenciones. Sin embargo, la escasa disponibilidad de estudios de alta calidad sobre la relación costo-efectividad dificulta la selección y genera mayor variabilidad en las prácticas de enfermería. **Conclusión.** Es necesario realizar estudios de la relación costo-efectividad con comparaciones directas de las intervenciones de enfermería para el manejo de úlceras por pie diabético.

Palabras clave:

Pie Diabético; Manejo de atención al paciente; Úlcera del pie; Eficacia; Análisis costo-beneficio.

ABSTRACT

Introduction. Nursing interventions used for the treatment of diabetic foot ulcers include traditional and advanced healing techniques. Often their choice depends on the nurse's personal judgment, rather than recognition of cost-effectiveness. The objective of this study is to identify the most cost-effective nursing interventions for the management of patients with diabetic foot ulcers. **Methodology.** A systematic review was conducted at Pubmed, Cochrane and the Virtual Health Library. Randomized and non-randomized studies of any nursing intervention used for diabetic foot ulcer management with reported cost-effectiveness were included. The selection of eligible articles was made by two independent reviewers. The risk of bias was assessed using the following guidelines: Critical Appraisal Skills Programme. **Results.** Six of the eight included articles were classified at high risk of bias. The two interventions in which a better cost-effectiveness ratio was evidenced compared to the control group were the use of Beta-Glucan gel (compared to placebo) and negative pressure wound therapy (compared to advanced wet wound therapy). **Discussion.** National and international guidelines for the nursing management of diabetic foot ulcers propose at least 15 different interventions. However, the limited availability of high-quality cost-effectiveness studies makes selection difficult and generates greater variability in nursing practices. **Conclusion.** Cost-effectiveness studies with direct comparisons of nursing interventions for diabetic foot ulcer management are needed.

Keywords:

Diabetic Foot; Patient care management; Leg ulcers; Efficacy; Cost-benefit analysis.

RESUMO

Introdução. As intervenções de enfermagem usadas para tratar úlceras do pé diabético incluem técnicas de cura tradicionais e avançadas. Frequentemente, sua escolha depende do julgamento pessoal da enfermeira, ao invés do reconhecimento da relação custo-efetividade. O objetivo deste estudo é identificar as intervenções de enfermagem com um maior custo-efetividade para o tratamento de pacientes com úlceras de pé diabético. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática no Pubmed, Cochrane e na Biblioteca Virtual em Saúde. Foram incluídos estudos randomizados e não randomizados de qualquer intervenção de enfermagem utilizada para o tratamento de úlceras do pé diabético com relatórios de custo-efetividade. A seleção dos artigos elegíveis foi feita por dois avaliadores independentes. O risco de tendências foi avaliado com as diretrizes do *Critical Appraisal Skills Program*. **Resultados.** Seis dos oito artigos incluídos foram classificados como de alto risco de tendência. As duas intervenções que mostraram uma melhor relação custo-efetividade em

comparação com o grupo de controle foram o uso de gel de Beta-Glucan (em comparação com o placebo) e a terapia de pressão negativa (em comparação com a terapia avançada de feridas úmidas). **Discussão.** Diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de enfermagem de úlceras do pé diabético propõem pelo menos 15 intervenções diferentes. No entanto, a disponibilidade limitada de estudos de alta qualidade sobre a relação custo-efetividade torna difícil a seleção e leva a uma maior variabilidade nas práticas de enfermagem. **Conclusão.** São necessários estudos que tratem a relação custo-efetividade com comparações diretas de intervenções de enfermagem para o tratamento de úlceras do pé diabético.

Palavras-chave:

Pé diabético; Manejo do cuidado ao paciente; Úlcera do pé; Eficácia; Análise de custo-benefício.

Introducción

La *diabetes mellitus* es una enfermedad de alto impacto debido a las complicaciones, la discapacidad y la mortalidad asociada. De acuerdo con los estudios de carga mundial de la enfermedad, la prevalencia de diabetes en el mundo para el año 2016 fue de 383,453 por mil habitantes (IC 95% = 352,588 a 414,576), lo que representó un aumento del 23.6% (IC 95% = 20.9% a 26.5%) con respecto al año 2006. Consecuentemente, para este mismo año, la diabetes fue la novena enfermedad que causó más años vividos con discapacidad en el mundo (1). Estos cambios también han significado un aumento de la mortalidad atribuible a la enfermedad en las últimas décadas, pasando de ser la causa número 28 de muertes en el mundo en 1990 al número 15 en 2017 (2). En Colombia, el *Institute for Health Metrics and Evaluation* estimó para el año 2016 que la prevalencia de diabetes fue de 4.2% (IC 95%= 3.9% a 4.7%) (3). Sin embargo, la revisión realizada por Vargas-Uricoechea *et al.*, muestra que los reportes de estudios nacionales e internacionales realizados en el país han estimado una variación de esta prevalencia de entre el 1.8 al 11.2%, influenciada por las diferencias en el diagnóstico, los criterios usados y el rango de edad estudiado (4). En contraste con la situación mundial, la diabetes ha generado un mayor impacto en Colombia, siendo la quinta enfermedad que generó más años de vida vividos con discapacidad (1) y la novena causa de muerte en el país (2,3) en el año 2016.

Existe una clara asociación entre la diabetes y su control inadecuado con complicaciones como eventos cardiovasculares mayores, retinopatía, neuropatía periférica, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal y aumento de la mortalidad (5-11). El pie diabético es el resultado del efecto sostenido en el tiempo de la neuropatía y la enfermedad arterial periférica aunadas a la aparición de infección (12), siendo el manejo de las úlceras asociadas la principal causa de hospitalizaciones prolongadas en diabéticos, lo que contribuye a más del 50% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (13-16).

Además de la carga clínica, la diabetes genera un alto impacto económico y productivo para quienes la padecen, siendo los costos de atención en salud de las personas con esta enfermedad de 2 a 3 veces mayores en comparación con las personas sin diabetes (16-18). Según el informe sobre la diabetes de la Organización Mundial de la Salud en 2016, esta enfermedad contribuyó a gastos directos anuales de más de 827,000 millones de dólares en todo el mundo, cifra que se triplicó en comparación con el año 2003 (19). En América Latina, el costo directo total de esta enfermedad fue calculado entre 45 y 66 mil millones de dólares para 2015. En Colombia estos costos estuvieron entre 2,928 y 5,637 millones de dólares (20).

Los costos específicos relacionados con la atención del pie diabético también son conocidos: en Inglaterra se estima que el costo anual generado por pacientes diabéticos con ulceración y amputación está entre 837 millones y 962 millones de libras esterlinas, equivalentes a entre 1,080 millones y 1,250 millones de dólares, más del 90% de estos costos relacionados con la atención a ulceraciones (17). En Estados Unidos esta se han reportado alrededor de 790 millones de dólares en atención a ulceraciones (21), mientras que en Colombia se estiman 86 millones de dólares (22, 23).

Se ha reportado que los costos directos para el manejo del paciente con pie diabético en comparación con los pacientes diabéticos que no presentan esta complicación tienen un aumento de entre 11,710 y 16,883 dólares en Estados Unidos (24). El promedio de costos por cada episodio de úlcera de pie diabético en países desarrollados se ha evaluado en alrededor de 25,600 dólares, considerando que este costo se puede elevar hasta 18 veces en presencia de complicaciones (amputación, hospitalización prolongada, sobreinfección) (25).

Las intervenciones de enfermería más comúnmente usadas para el tratamiento de las úlceras de pie diabético incluyen técnicas de cura tradicional como limpieza con solución salina y aplicación de productos básicos y naturales (por

ejemplo, aplicación de aderezos de miel o caña de azúcar, vaselina) y técnicas de cura avanzada como: desbridamiento (autolítico, quirúrgico y mecánico), terapia larval, factores de crecimiento y tratamiento con productos químicos como apósitos (26-31). Sin embargo, la efectividad y los costos de algunas de estas intervenciones es cuestionada, y en la mayoría de los casos su elección se da por criterio personal de la enfermera.

Las implicaciones en la salud, calidad de vida y economía del paciente, su familia y el sistema de salud exigen la implementación de las intervenciones de enfermería más recientes, efectivas y de menor costo en el manejo de los pacientes con úlceras de pie diabético. La última revisión sistemática que intentó identificar estas intervenciones fue realizada hace casi 20 años (30), incluyendo estudios con un alto riesgo de sesgos y sin resultados concluyentes sobre la relación costo-efectividad de los manejos. El objetivo de este estudio es identificar las intervenciones de enfermería de mayor costo-efectividad para el manejo de pacientes con úlceras de pie diabético más recientemente reportadas, mediante una revisión sistemática de la literatura que facilite la toma de decisiones del personal de enfermería.

Metodología

Diseño del estudio

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura teniendo en cuenta un protocolo de revisión estructurado en el ejercicio académico de los cursos de investigación del programa de Enfermería de la UNAB. Se incluyeron ensayos clínicos, guías de prácticas clínicas, estudios observacionales y revisiones sistemáticas que reportaran cualquier técnica usada para el manejo de úlceras por pie diabético, en inglés y español (se consideraron estos dos idiomas con el fin de obtener información con relación a los costos aplicables según el contexto actual). Se excluyeron artículos que reportaran técnicas de manejo no farmacológicas ni físicas, artículos sin reporte de costos o evaluación de la relación costo-efectividad, artículos duplicados, y artículos publicados antes del 1 marzo del 2013. Se consideró una ventana de 5 años (artículos publicados entre el 1 marzo de 2013 y 1 marzo de 2018) para identificar la más reciente evidencia disponible acorde con el objetivo planteado.

Participantes

Los participantes en esta revisión fueron adultos con úlceras en el pie asociadas a la diabetes, sin tener en

cuenta el grado Wagner o la extensión. Los pacientes con otro tipo de úlceras en el pie fueron excluidos.

Intervención

Se consideró como intervención de enfermería para el manejo del pie diabético cualquier técnica de cura tradicional como limpieza con solución salina, aplicación de productos básicos y naturales, así como cualquier técnica de cura avanzada como desbridamiento (autolítico, quirúrgico y mecánico), terapia larval, terapia de presión negativa, factores de crecimiento y tratamiento con productos químicos, farmacológicos u otros. Solo se incluyeron estudios que tuvieran un grupo control o comparador (sin restricciones para este grupo).

Desenlaces

La tasa de curación de úlceras (proporción de úlceras completamente sanas en un punto del tiempo) fue considerada el desenlace principal de efectividad. También se consideraron como desenlaces los costos directos de la intervención o costos promedio por paciente.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de artículos se realizó en Medline usando el término:

((Diabetic Foot[Title/Abstract]) AND (Patient Care Management [Title/Abstract] OR treatment [Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapeutic [Title/Abstract] OR managing [Title/Abstract] OR healing [Title/Abstract] OR guideline [Title/Abstract] OR Techniques [Title/Abstract])) AND (Efficacy [Title/Abstract] OR Cost Efficiency Analysis [Title/Abstract] OR Cost-Utility [Title/Abstract] OR cost-effectiveness [Title/Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract]))

La búsqueda se replicó en The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library) y la Biblioteca Virtual De La Salud, traduciendo el término de búsqueda a español para esta última. Estas bases de datos fueron seleccionadas para permitir la búsqueda de contenido en inglés e iberoamericano.

La selección de los artículos fue realizada por dos evaluadores de manera independiente uno del otro. Se revisó el título, el resumen y palabras claves de cada

artículo por duplicado. Los desacuerdos fueron puestos a consideración de un tercer revisor para determinar los artículos potencialmente elegibles. Posteriormente, el texto completo de estos artículos fue revisado por el mismo grupo de evaluadores, utilizando una metodología similar para determinar su inclusión final.

Las características más relevantes de cada artículo incluido se resumieron en tablas para presentar el año de publicación, tipo de diseño, población, criterios de elegibilidad, intervenciones, duración del seguimiento y desenlaces de cada estudio.

Evaluación de la calidad

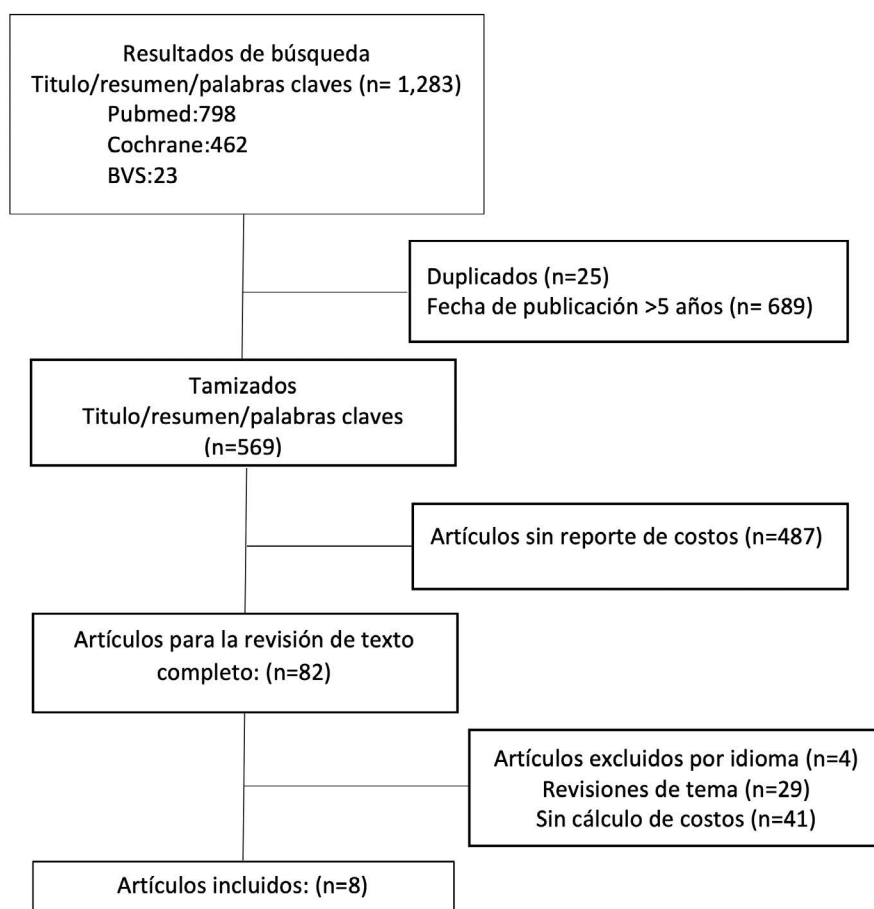
Se realizó la valoración de la calidad metodológica y el riesgo de sesgos de los artículos incluidos usando las guías CASP (Critical Appraisal Skills Programme) de

acuerdo con el diseño de cada estudio identificado. Acá también dos revisores, de manera independiente uno del otro, realizaron este procedimiento. Los desacuerdos fueron discutidos y resueltos.

Resultados

La aplicación del término en las bases de datos mostró 1,283 resultados de búsqueda. Después de excluir los artículos duplicados y con fecha de publicación mayor a 5 años, se revisó el título, resumen y palabras claves de 569 artículos para determinar su elegibilidad. De este grupo, 82 artículos fueron seleccionados para revisión del texto completo, lo que llevó a la inclusión final de 8 artículos que reportaron la relación costo-efectividad de técnicas para el manejo de las úlceras de pie diabético (32-39). La Figura 1 muestra el proceso de búsqueda y selección de estos artículos.

Figura 1. Proceso de búsqueda y selección de los artículos.



n: Número, BVS: Biblioteca Virtual de la Salud

Fuente: elaboración propia.

Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados y 3 estudios de cohorte retrospectiva. El 75% de estos estudios fueron realizados en Estados Unidos, por lo que la mayoría de los costos se reportaron en dólares. Las características más relevantes de los artículos incluidos son presentadas en la Tabla 1. El tamaño de las muestras varió de entre

26 a 24,898 pacientes incluidos, con promedios de edad de entre 53 y 75 años. En todos los estudios el mayor porcentaje de la muestra correspondió a hombres (53%-75%) y los tiempos de seguimiento estuvieron entre las 20 semanas y el año.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor, año	Ubicación	Diseño	Número de pacientes	Edad años, media (DE)	Hombres n (%)	Duración del seguimiento en semanas
Cutting, 2017 (32)	Rusia	Ensayo clínico aleatorizado	54	60.8; RIC= 24.4-87.9	24 (40)	12
Driver, 2014 (33)	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	324	58.5 (12)	256 (79)	40
Waycaster, 2016 (34)	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	475	58.9 (11.4)	338 (71.2)	20
Zelen CM, 2017 (35)	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	40	61.5(10.9)	28 (70)	12
Gilligan, 2015 (36)	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	26	62.2 (12.2)	18 (69.2)	12
Gilligan, 2015 (37)	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	24.898	63.6 (14)	13.569 (54.5)	20
Rice, 2015 (38)	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	21.122	76.3 (7.5)	9.853 (46.6)	81
Wilarusmee, 2014 (39)	Tailandia	Cohorte retrospectiva	111	53.4 (11.4)	61 (54.9)	50

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico

Fuente: elaboración propia.

La Tabla 2 muestra los criterios de elegibilidad, intervenciones y desenlaces para cada estudio. Las intervenciones/exposiciones evaluadas fueron: Beta-Glucan gel, terapia de presión negativa, Becaplermina gel, matriz de estructura abierta con dermis acelular reticular humana más cuidado estándar, matriz de heridas

extracelular derivada de cerdo, construcción celular viva de bioingeniería o sustituto dérmico derivado de fibroblastos humanos, y terapia larval. Los grupos de comparación más frecuentes fueron tratados con cuidado estándar (CE) o placebo.

Tabla 2. Criterios de elegibilidad, intervenciones y desenlaces de cada estudio.

Autor, año	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención/exposición	Comparador	Desenlaces
Cutting, 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 18 años. • Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. • Úlcera Wagner grado 1 o grado 2 del grosor de la piel, sin incluir el tendón, articulaciones o hueso. • Úlcera localizada en pie o la parte inferior de la pierna presente al menos 4 semanas, pero menos de 2 años. • Suministro adecuado de sangre determinado como la presencia de pulso palpable en el pie correspondiente. • Área de la úlcera $>$ 1 cm². 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice tobillo-brazo $<$0.7. • Desnutrición. • Evidencia clínica de gangrena en cualquier lugar o celulitis activa o extensiva. • Complicaciones médicas que hacen al paciente un candidato inadecuado para el estudio (por ejemplo, nefropatía diabética). • Osteomielitis activa. • Dedos necróticos en el pie donde se ubica la úlcera de estudio. • Procedimiento quirúrgico 3 semanas antes de la inclusión diferente a desbridamiento de la úlcera • Glucemia al azar $>$ 450 mg / dL 	Beta-glucan gel	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación. • Promedio de semanas en estado curado. • Costo promedio por paciente. • Costo incremental por semana adicional curada.

Driver, 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 18 años. • Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. • Úlcera Wagner grado 2 o grado 3 a nivel plantar, dorsal o a nivel del calcáneo ≥ 2 cm de área después del desbridamiento. • Perfusión adecuada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Charcot activo reconocido. • Úlceras por electrificación, quemaduras químicas o por radiación y aquellas por enfermedad vascular del colágeno, neoplasia maligna, osteomielitis no tratada, o celulitis. • Hiperglucemia no controlada (HgG 12%). • Perfusión inadecuada de la extremidad. • =Tratamiento con medicamentos como corticosteroides, inmunosupresores, quimioterapia, productos de factor de crecimiento; en los 30 días antes del inicio del estudio. 	Terapia con presión negativa	Terapia de herida húmeda avanzada	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación • Costo directo de la terapia. • Costo por cm^2 reducido en la superficie de la herida.
Waycaster, 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 19 años. • Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. • Úlceras con área $> 1 \text{ cm}^2$ y $< 40 \text{ cm}^2$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfusión inadecuada de la extremidad. • Tratamiento con medicamentos como corticosteroides, inmunosupresores, quimioterapia, productos de factor de crecimiento; de los 30 días antes del inicio del estudio. 	Becaplermina gel	Placebo/cuidado estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación • Costo directo de la terapia • Costo por cm^2 reducido en la superficie de la herida.
Zelen, 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 18 años • Diabéticos con al menos una úlcera neuropática en pie. • Área de la úlcera $> 1 \text{ cm}^2$. • Fracaso al tratamiento conservador de al menos 4 semanas. • Adecuada función renal. • Circulación adecuada de la extremidad. • Úlcera sin signos de infección. • Creatinina sérica $< 3 \text{ mg/dl}$. • HbA1c $< 12\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera Wagner grado 3. • Área de la úlcera $> 25 \text{ cm}^2$. • HbA1c $> 12\%$ en 90 días previos. • Antecedentes conocidos de baja adherencia a los tratamientos médicos. • Tratamiento con radioterapia o quimioterapia. • Neoplasia cutánea local, enfermedades autoinmunes. 	Matriz de estructura abierta con dermis acelular reticular humana + cuidado estándar	Cuidado estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación. • Costo directo de la terapia.
Gilligan, 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 18 años. • Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. • Úlceras que se extienden a través de la epidermis y dermis, pero sin tendón o hueso expuesto. • Úlcera diabética crónica con tejido de granulación. • Tamaño de la úlcera $\geq 1 \text{ cm}^2$ y $\leq 16 \text{ cm}^2$ • Herida presente más de 4 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición. • Alergia conocida a productos derivados de porcinos, dextrano, EDTA o gelatina. • Hipersensibilidad conocida a los componentes del producto de intervención. • Enfermedad arterial grave (índice tobillo-brazo $< 0,65$). • Antecedentes de radioterapia en el sitio de la úlcera. • Tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores. • Vasculitis, artritis reumatoide grave u otra enfermedad vascular del colágeno. • Eritema o purulencia asociada con una infección grave del sitio de la herida. • Signos y síntomas de celulitis, osteomielitis, necrosis o avascular. • Realización de hemodiálisis. • Suministro de sangre deficiente a las úlceras. 	Matriz de heridas extracelular derivada de cerdo	Sustituto dérmico derivado de fibroblastos humanos	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación. • Tiempo con la herida cerrada. • Costo promedio por paciente.

Gilligan, 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con úlcera diabética superficial plantar. • Perfusión arterial de la extremidad inferior adecuada para la cicatrización de heridas. 	NR	Becaplermina gel	Cuidado estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación. • Semanas con la herida cerrada. • Riesgo de amputación • Costo directo de la terapia.
Rice, 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años • Diabetes mellitus • Pacientes con al menos 2 reclamaciones distintas con un diagnóstico de diabetes y al menos un reclamo con un diagnóstico de úlcera de pie. 	NR	Construcción celular viva de piel por bioingeniería o sustituto dérmico derivado de fibroblastos humanos	Cuidado estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de amputación de miembros inferiores. • Costo promedio por paciente.
Wilarusmee, 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Presencia de una sola herida del pie. • Capacidad de caminar sin dispositivo de ayuda • Disponibilidad de datos por al menos 6 meses de seguimiento • Sin presencia de heridas gangrenosas, fascitis necrotizante, abscesos, u osteomielitis. 	NR	Terapia larval	Cuidado estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación. • Incidencia de cicatrización de heridas. • Costo directo de la terapia.

NR= No se reportan

Fuente: elaboración propia.

a) *Beta-Glucan gel*

Cutting *et al.* realizaron un modelo de simulación económico extrapolando los datos de un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó Beta-Glucan gel con placebo para el tratamiento de úlceras de pie diabético. En el ensayo clínico no se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la tasa de curación y el promedio de tiempo para completar la curación. Sin embargo, el grupo que recibió Beta-Glucan tuvo una mayor incidencia de curación de la úlcera a la semana 8 de tratamiento en comparación con el grupo placebo (44% versus 17%, $P = 0.03$) (32).

El costo promedio del tratamiento fue de 1,459 libras (aproximadamente 1,886 dólares) para el grupo tratado con Beta-Glucan gel y 1,358 libras (aproximadamente 1,756 dólares) para el grupo con placebo en las 12 semanas de seguimiento. De acuerdo con el modelo de simulación para un periodo de un año se esperaría que el Beta-Glucan tuviera una tasa de curación del 94% de las úlceras, mientras que la tasa de curación del grupo placebo sería del 78%, permitiendo un ahorro anual de 503 libras por paciente (alrededor de 650 dólares) (32).

Terapia con presión negativa y terapia de herida húmeda avanzada

Un análisis retrospectivo post hoc de costos económicos del tratamiento de 324 pacientes con úlceras de pie diabético incluidos en un ensayo clínico multicéntrico en el que se aleatorizaron para recibir terapia con presión negativa (TPN) o terapia de herida húmeda avanzada (THHA) fue desarrollado por Driver *et al.* En este estudio se observó que el 43.2% de los pacientes del grupo intervenido con TPN alcanzó el cierre completo de la úlcera en comparación con un 28.9% en el grupo con THHA ($p=0.007$). En el grupo con TPN el costo promedio para alcanzar la tasa de curación fue 10,172 dólares comparado con 9,505 dólares en el grupo con THHA, mientras que el costo promedio por cada cm^2 de cierre fue 1,227 dólares en el grupo con TPN y 1,695 dólares en el grupo con THHA. (33)

b) *Becaplermina gel*

Dos artículos reportaron como intervención el tratamiento con Becaplermina gel (BCP); en ambos casos los datos fueron extrapolados de ensayos clínicos

aleatorizados en los que la intervención fue siempre superior al comparador (placebo ó cuidado estándar en úlceras de pie diabético) en relación con la tasa de curación (34,36).

En el primero se usaron los datos de 475 pacientes incluidos en tres ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó el uso de BCP con placebo o CE, para desarrollar un modelo de predicción a un año. De acuerdo con este modelo, se observó que en la semana 20 el porcentaje de pacientes con cierre completo de la herida en el grupo con BCP fue de 50% versus 35% en el grupo con placebo ($p=0.015$). El modelo del grupo con placebo mostró un costo mayor estimado para lograr el cierre de la úlcera en la totalidad de los pacientes, en comparación a los intervenidos con BCP (6,809 dólares versus 4,414 dólares), al igual que un mayor costo por cm² de la úlcera (3,501 versus 2,006 dólares) (34).

Los resultados fueron similares en el segundo artículo, en el que se usaron datos de un estudio de cohorte retrospectivo en el que 24,898 pacientes con úlceras de pie diabético que recibieron BCP o CE y que fueron seguidos durante 20 semanas entre los años 1998 y 2004, para determinar el número de semanas con la herida cerrada, la tasa de curación, el riesgo de amputación y los costos directos de cada terapia. El grupo con BCP tuvo una mayor tasa de curación en comparación con el grupo de CE (33.5% versus 25.8%, respectivamente; $p<0.0001$) y un descenso en el riesgo de amputación (4.9% versus 6.4%, respectivamente; $p<0.0001$). Después de desarrollar un modelo de predicción a un año, se estimó que la duración de tiempo con la herida cerrada en el grupo con BCP fue mayor en comparación con el grupo de CE (16.1 versus 12.5 semanas, respectivamente). El 48.1% de los pacientes con BCP tuvo las heridas sanas al año versus 38.3% en el grupo de CE, y el riesgo de amputación fue inferior en el grupo con BCP (6.8% versus 9.8%). Finalmente, los costos anuales estimados para lograr la curación de la úlcera fueron 21,920 dólares para BCP y 24,640 dólares para CE (36).

c) Matriz de heridas extracelular derivada de cerdo

Un ensayo clínico aleatorizó 26 pacientes con úlceras de pie diabético en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con matriz de heridas extracelular derivada de cerdo (MHEC) o un sustituto dérmico derivado de fibroblastos humanos (SDFH) con un periodo de seguimiento de 12 semanas para determinar la tasa de curación y el tiempo con la herida cerrada. No se

observaron diferencias significativas en las tasas de curación, ni en el tiempo con la herida cerrada entre los dos grupos. Los costos promedio por paciente se estimaron mediante un modelo de simulación económica con ciclos de una semana de duración. El costo estimado para la curación de las úlceras durante 12 semanas fue 2,522 dólares para el grupo tratado con MHEC en comparación con 3,889 dólares para el grupo tratado con SDFH. (37)

d) Terapia larval

Wilarusmee *et al.* compararon la terapia larval (TL) con el cuidado estándar en 111 pacientes con úlceras de pie diabético pertenecientes a una cohorte retrospectiva de Tailandia. En este estudio, la incidencia estimada de la cicatrización de heridas fue de 5.7 / 100 pacientes (IC 95%= 4.49 a 7.32) y el tiempo medio de curación fue de 14 semanas para el grupo tratado con larvas. La curación de la úlcera fue 7.87 veces mayor en el grupo de TL versus CE ($p<0.001$). La mediana del costo en el grupo de TL fue 292.82 dólares mientras que el de CE fue 490 dólares (39).

e) Otras intervenciones

Dos artículos compararon otras intervenciones con el cuidado estándar. El primero, un ensayo clínico aleatorizado en 40 pacientes con asignación 1:1 a recibir tratamiento con estructura abierta con dermis acelular reticular humana más cuidado estándar o cuidado estándar solo (35), y el segundo una cohorte retrospectiva en la que se incluyeron 21,122 pacientes para comparar los pacientes que recibieron una construcción celular viva de piel por bioingeniería o sustituto dérmico derivado de fibroblastos humanos con pacientes que recibieron cuidado estándar (38). En ambos artículos los resultados fueron superiores en términos de efectividad (tasa de curación) y costo promedio por paciente en los grupos intervenidos.

Evaluación de la calidad metodológica de los artículos

En general la calidad metodológica de los artículos incluidos fue baja: seis de los ocho estudios fueron clasificados con alto riesgo de sesgos. Posibles sesgos de selección y de información estuvieron presentes en más de la mitad de los estudios, mientras que la posibilidad de sesgos de confusión relevantes solo se evidenció en un estudio aleatorizado. Los resultados de la evaluación se presentan en la Tabla 3 y Tabla 4. La calidad de los estudios hace que solo sea posible

considerar los resultados de Cutting *et al.* (32), y Driver *et al.* (33), cuyas intervenciones se relacionan con el uso de Beta-Glucan comparado con placebo, y la

terapia con presión negativa comparada con la terapia de herida húmeda avanzada, respectivamente.

Tabla 3. Calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos.

Autor, año	Asignación aleatoria/ secuencia de aleatorización oculto	Cegamiento adecuado*	Pérdidas en el seguimiento infrecuentes**	Libre de evidencia de co-intervenciones	Grupos homogéneos al inicio del estudio	Análisis por intención a tratar	Patrocinado por la industria	Riesgo de sesgos en general
Cutting, 2017	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Driver, 2014	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Waycaster, 2016	Probablemente sí	Sí	NR	Probablemente no	Sí	No	Sí	Alto
Zelen, 2017	Sí	No	Sí	Probablemente no	No	Sí	No	Alto
Gilligan, 2015	Sí	No	NR	Probablemente no	Sí	NR	NR	Alto

*Cegamiento a pacientes y clínicos.

** Definidas como menor al 15% de los pacientes aleatorios.

NR: no reportan.

Fuente: elaboración propia

Tabla 4. Calidad metodológica de los estudios de cohorte incluidos.

Autor, año	Reclutamiento adecuado	Exposición medida adecuadamente	Desenlaces medidos adecuadamente	Adjudicación de desenlaces a ciegas	Ajustaron por factores de confusión	Pérdidas en el seguimiento infrecuentes*	Patrocinado por la industria	Riesgo de sesgos en general
Gilligan, 2015	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	NR	Sí	Sí	No	Alto
Rice, 2015	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	NR	Sí	Sí	Sí	Alto
Wilarusmee, 2014	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	NR	Sí	Sí	No	Alto

*Definidas como menor al 15% de los pacientes aleatorizados

NR: no reportan.

Fuente: elaboración propia

Discusión

Esta es la segunda revisión sistemática realizada después de aproximadamente dos décadas, con el fin de identificar las intervenciones de enfermería para el manejo de pacientes con úlceras de pie diabético con la mejor relación costo-efectividad.

Aunque en la primera revisión sistemática solo fueron elegibles ensayos clínicos aleatorizados, esta tuvo un enfoque más amplio pues no solo incluyó artículos de intervenciones para el tratamiento de las úlceras sino también artículos con reporte de intervenciones para la prevención de estas como: podología, programas de detección y prevención, calzado, educación para el uso de medias de compresión y elásticas. Pese a esto, los resultados fueron muy similares a la revisión acá hecha, aunque hay un reporte muy diverso en cuanto a las intervenciones para el manejo de las úlceras de pie

diabético. La mayoría de artículos carecen de rigurosidad metodológica, y por lo tanto, tienen un alto riesgo de sesgos, manteniendo la incertidumbre sobre la mejor opción de tratamiento en términos de efectividad. Adicionalmente, esta revisión solo encontró un artículo que incorporó desenlaces tanto de eficacia como de costos relacionados con el tratamiento (reemplazo de piel) (30).

En la atención de los pacientes con pie diabético, pueden intervenir enfermeras con diferentes roles de acuerdo a su trayectoria académica y experticia; desde la enfermera general, cuyas actividades están focalizadas en la prevención de las complicaciones a través de intervenciones educativas, hasta la enfermera especialista en el manejo de heridas o en diabetes, cuyas intervenciones se centran en complementar el tratamiento de las úlceras a través de las diferentes técnicas de curación (40).

Diversas guías de práctica de enfermería o multidisciplinarias establecen que el manejo de las úlceras por pie diabético debe ser individualizado y la selección de las intervenciones o técnicas dependerá de las condiciones de la úlcera como: perfusión vascular, presencia de infección, deformidades óseas o estructurales, tipo de calzado y problemas de sensibilidad a la presión (41-46). Sin embargo, estos criterios de valoración son subjetivos, y en adición, las guías proponen al menos 15 diferentes técnicas para el manejo de estas úlceras, poniendo esto en riesgo la reproducibilidad en la selección de la intervención entre los profesionales de enfermería y los desenlaces de los pacientes con esta afectación. Por otro lado, la eficacia en la mayoría de las intervenciones propuestas ha sido evaluada en comparación con el cuidado estándar o placebo, por lo que la superioridad entre estas intervenciones permanece sin evaluar.

Adicionalmente, los estudios de evaluación económica de estas intervenciones son escasos. Con relación a las técnicas de cura tradicional, no se encuentra en la actual revisión ningún artículo que evaluara costos. En contraste, en las técnicas de cura avanzada se encontraron 8 estudios que incluyeron esta evaluación. Sin embargo, solo es posible considerar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de Cutting *et al.* (32) y Driver *et al.* (33) debido al alto riesgo de sesgos de los demás estudios. Los resultados de Cutting *et al.* (32), sugieren que el manejo con Beta-Glucan es superior a no recibir manejo, pues aumenta las tasas de curación y reduce los costos en pacientes con úlceras de pie diabético. No obstante, al tener como comparador un grupo con placebo, este estudio tiene una orientación poco pragmática, y no responde a la pregunta de superioridad en términos de la relación costo-efectividad si se compara con otras intervenciones de enfermería, alejándose de una posible aplicación en la práctica clínica real. Adicionalmente, este producto no es comercializado en América Latina, por lo que su implementación sería extremadamente limitada.

El estudio de Driver *et al.* (33) comparó dos técnicas comúnmente usadas en América Latina: la terapia con presión negativa y la terapia de herida húmeda avanzada. De acuerdo con los resultados, las intervenciones de enfermería para el manejo de las úlceras de pie diabético deberían inclinarse al uso de la terapia con presión negativa en lugar de la terapia de herida húmeda avanzada para obtener resultados con mejor relación costo-efectividad. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos hallazgos son limitados a pacientes mayores de 18 años, con úlcera Wagner grado 2 o grado 3 a nivel plantar, dorsal o nivel del calcáneo ≥ 2 cm de área después del desbridamiento y perfusión adecuada, y que además no

tengan ninguna de las características que fueron tenidas en cuenta como criterios de exclusión en este estudio (por ejemplo, hiperglucemia no controlada [Hemoglobina Glicosilada $> 12\%$]; tratamiento con medicamentos como corticosteroides, inmunosupresores, quimioterapia o productos de factor de crecimiento en los últimos 30 días). Teniendo en cuenta que este estudio (Driver *et al.*) fue desarrollado en Estados Unidos, los costos de esta intervención (costo promedio por 1 cm² de cierre 1,227 dólares para terapia con presión negativa) podrían variar en Latinoamérica.

La actual revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la búsqueda de información se restringió a las bases de datos mencionadas en la metodología y no incluyó otro tipo de fuentes de literatura no publicada en bases de datos indexadas (como resultados presentados en eventos o asociaciones científicas). La búsqueda y selección de los artículos fue realizada enteramente por los autores sin apoyo de un bibliotecario o profesional de la información, por lo que información adicional pudo no ser incorporada.

En segundo lugar, la búsqueda fue restringida a artículos publicados en los últimos cinco años, lo que pudo influir en la cantidad de estudios elegibles. Sin embargo, esta búsqueda tenía como objetivo identificar la más reciente evidencia disponible, por lo que los manuscritos publicados en este periodo pueden considerarse como la evidencia más actual. Además, sus resultados no fueron muy diferentes de los encontrados en la anterior revisión sistemática realizada en este tópico, lo que refleja que la evaluación económica de estas intervenciones es un aspecto con avances insuficientes.

En tercer lugar, la mayoría de las evaluaciones económicas de los artículos incluidos fueron desarrolladas en estudios post hoc mediante modelos de predicción, por lo que su precisión podría ser inadecuada. Debido a que los dos artículos con adecuada calidad metodológica fueron desarrollados en Rusia y Estados Unidos, es difícil extrapolar sus resultados a países con diferente índice sociodemográfico y económico como Colombia u otros países latinoamericanos.

Finalmente, la escasa cantidad de estudios primarios incluidos, su heterogeneidad, así como sus deficiencias metodológicas impiden que se deriven conclusiones. La aplicabilidad de los hallazgos de esta revisión se ve comprometida debido a la no disponibilidad de una de las intervenciones en la región, pero sobre todo a la falta de comparaciones directas entre dichas intervenciones.

Conclusiones

La evidencia disponible continúa siendo muy limitada y de baja calidad para identificar la intervención de enfermería de mejor relación costo-efectividad para el manejo de las úlceras de pie diabético. Se requiere de ensayos clínicos aleatorizados pragmáticos con tamaños de muestra adecuados, rigurosidad metodológica, con comparaciones directas de estas intervenciones, y acompañados de evaluaciones económicas que permitan orientar objetivamente el cuidado de enfermería en los pacientes con esta condición.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de intereses.

Fuentes de financiación

Este trabajo no ha obtenido fuentes de financiación externas. Su desarrollo deriva de recursos propios de los autores.

Referencias

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100):1211-1259. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [Internet]. GBD results tool; 2020 [citado 10 de septiembre de 2020]. Recuperado a partir de: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
4. Vargas-Uricoechea H and Casas-Figueroa LÁ. An Epidemiologic Analysis of Diabetes in Colombia. *Annals of Global Health*. 2016; 81(6), pp.742-753. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, *et al*. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
6. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014; 383(9933):1973-80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60040-4)
7. Seferovic JP, Bentley-Lewis R, Claggett B, Diaz R, Gerstein HC, Køber LV, *et al*. Retinopathy, Neuropathy, and Subsequent Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome in the ELIXA: The Importance of Disease Duration. *J Diabetes Res*. 2018. 1631263. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1631263>
8. Saed L, Deihim Z, Naghshbandi MK, Rajabnia M, Naleini SN. Cardiovascular events in patients with over 10 years history of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1):68-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.026>
9. Kastarinen M., Juutilainen A., Kastarinen H., Salomaa V., Karhapaa P., Tuomilehto J., *et al*. Risk factors for end-stage renal disease in a community based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J. Intern. Med*. 2010; 267(6): 612-620. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02197.x>
10. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, Wang S. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017; 55(1):66-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1014-6>
11. Vrsalovic M, Vućur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017; 40(5):287-291. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22657>
12. Blanes JL, Lluch I, Morillas C., Nogueira JM., Hernández A. Capítulo 3 Etiopatogenia del pie diabético. En: J. Marinello Roura, Coordinador. Tratado del pie diabético. España: Jarpyo Editores; 2002. p33- 41.
13. University of Salford Manchester. Limbless statistics. United Kingdom. 2005. Citado 3 nov 2018. Recuperado a partir de: <http://www.limbless-statistics.org/>
14. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005

- to 2050. Arch Phys Med Rehab 2008;89(3):422-429. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.11.005>
15. Font-Jiménez I, Llauro-Serra M, Roig-Garcia M, De Los Mozos-Perez B, Acebedo-Urdiales S. Retrospective study of the evolution of the incidence of non-traumatic lower-extremity amputations (2007-2013) and risk factors of reamputation. Prim Care Diabetes. 2016;10(6):434-441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.04.001>
 16. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(3):487-497. doi: <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1024661>
 17. Kerr M, Barron E, Chadwick P, *et al.* The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. Diabet Med. 2019;36(8):995-1002. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13973>
 18. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes. Séptima Edición. 2015. Citado 3 nov 2018. Recuperado a partir de: https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF_Atlas_2015_SP_WEB_oct2016.pdf
 19. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. 2016. Citado 3 nov 2018. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
 20. Barcelo A, Arredondo A, Gordillo-Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. J Glob Health. 2017;7(2):020410. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.07.020410>
 21. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, *et al.* Trends and determinants of costs associated with the inpatient care of diabetic foot ulcers. J Vasc Surg. 2014;60(5):1247-1254.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.05.009>
 22. González J, Walker J, Einarson T. Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2009;26(1):55-63. Recuperado a partir de: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2009.v26n1/55-63/> doi: <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000700009>
 23. Méndez FA, Rivero WM. Costos médicos directos de complicación en el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus en Colombia 2016 [tesis en Internet]. [Bogotá]: Universidad de Ciencias aplicadas y ambientales; 2016. [Citado 3 nov 2018. Recuperado a partir de: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/859/1/TESIS%20PARA%20IMPRESION%20FINAL.pdf>
 24. Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers [published correction appears in Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2660]. Diabetes Care. 2014;37(3):651-658. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2176>
 25. Torra J. Economía de la Salud del Pie Diabético: Una revisión integrativa. En: 2ª Cumbre de las Americas del Pie Diabético; 2017 Oct 12. Ciudad de México. Citado 10 sep 2020. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/321151845_Economia_de_la_Salud_del_Pie_Diabético_Una_revisión_integrativa-Diabetic_Foot_Health_Economics_An_integrative_review_Presentation_in_Spanish
 26. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Clin Pract. 2019;34:123-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.09.004>
 27. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. Ann N Y Acad Sci. 2018;1411(1):153-165. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>
 28. Martí-Carvajal AJ, Glud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, Cedeño-Taborda J. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD008548. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008548.pub2>
 29. Saco M, Howe N, Nathoo R, Cherpelis B. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success. Dermatol Online J. 2016;22(8). pii: 13030/qt7ph5v17z. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/307566354_Comparing_the_efficacies_of_alginate_foam_hydrocolloid_hydrofiber_and_hydrogel_dressings_in_the_management_of_diabetic_foot_ulcers_and_venous_leg_ulcers_A_systematic_review_and_meta-analysis_examining
 30. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. Health Technol Assess. 2000; 4(21):1-237. Recuperado a partir de: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta4210/#/abstract> doi: <https://doi.org/10.3310/hta4210>
 31. Snyder RJ, Hanft JR. Diabetic foot ulcers--effects on QOL, costs, and mortality and the role of standard wound care and advanced-care therapies. Ostomy Wound Manage. 2009 Nov 1;55(11):28-38.

- Recuperado a partir de: <https://www.semanticscholar.org/paper/Diabetic-Foot-Ulcers%3A-The-Importance-of-Patient-and-Jagadish-McNally/69658d1af9aa37c72b38cc661ad7bc2c2d9d6b50>
32. Cutting KF. The cost-effectiveness of a novel soluble beta-glucan gel. *J Wound Care*. 2017;26(5):228-234. doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.5.228>
 33. Driver VR, Blume PA. Evaluation of wound care and health-care use costs in patients with diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy versus advanced moist wound therapy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2014; 104(2):147-53. doi: <https://doi.org/10.7547/0003-0538-104.2.147>
 34. Waycaster CR, Gilligan AM, Motley TA. Cost-Effectiveness of Becaplermin Gel on Diabetic Foot Ulcer Healing. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(4):273-82. doi: <https://doi.org/10.7547/15-004>
 35. Zelen CM, Orgill DP, Serena T, Galiano R, Carter MJ, DiDomenico LA, *et al*. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2017;14(2):307-315. doi: <https://doi.org/10.1111/ijwj.12600>
 36. Gilligan AM, Waycaster CR, Landsman AL. Wound closure in patients with DFU: a cost-effectiveness analysis of two cellular/tissue-derived products. *J Wound Care*. 2015;24(3):149-56. doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.3.149>
 37. Gilligan AM, Waycaster CR, Motley TA. Cost-effectiveness of becaplermin gel on wound healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2015;23(3):353-60. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12285>
 38. Rice JB, Desai U, Ristovska L, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, *et al*. Economic outcomes among Medicare patients receiving bioengineered cellular technologies for treatment of diabetic foot ulcers. *J Med Econ*. 2015; 18(8):586-95. doi: <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1031793>
 39. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasisrithum S, *et al*. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian J Surg*. 2014;37(3):138-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2013.09.005>
 40. Aalaa M, Malazy OT, Sanjari M, Peimani M, Mohajeri-Tehrani M. Nurses' role in diabetic foot prevention and care; a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11(1):24. Published 2012 Nov 21. doi: <https://doi.org/10.1186/2251-6581-11-24>
 41. Registered Nurses' Association of Ontario. Valoración y manejo de las úlceras de pie diabético. En: Grispun D, Director. Guías de buenas prácticas clínicas. Canadá; 2013. p1- 162. Recuperado a partir de: https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/2015_-_BPG_Foot_16_01_2015_-_2nd_Edition.pdf
 42. COLPEDIS. Grupo Colombiano de Pie Diabético. Guías Colombianas para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Tercera edición. 2019; 1- 63. Recuperado a partir de: <https://es.scribd.com/document/411231925/Guias-Colombianas-Para-La-Prevencion-Diagnostico-y-Tratamiento-Del-Pie-Diabetico-Un-Manejo-Integral-2019>
 43. Parker CN, Van Netten JJ, Parker TJ, *et al*. Differences between national and international guidelines for the management of diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2):e3101. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3101>
 44. Beuscher T. Guidelines for Diabetic Foot Care. A Template for the Care of All Feet. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019;46(3):241-245. Recuperado a partir de: <https://nursing.201905000-00014>
 45. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, *et al*. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3266. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
 46. Asociación latinoamericana de diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. 2019. Revista de la ALAD. Recuperado a partir de: http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf