

## Trabajo original

# Utilidad del tratamiento coadyuvante con glicofosfopeptical (GPP) como inmunomodulador en lesiones de los pies de pacientes diabéticos

Dr. Héctor Ruiz Mercado,\* Dr. Julio Abel Serrano Lozano,<sup>†</sup> Dr. Hernán Revilla Casaos,<sup>‡</sup> Dr. Marco Antonio Meza Vudoyra,<sup>§</sup> Dr. José Antonio González Higuera,<sup>||</sup> Dr. Ricard Parra Pager,<sup>¶</sup> Dr. Dámaso Hernández López,<sup>¶</sup> Dr. Alejandro Porfirio Sarmiento Hernández,\*\* Dra. Leonora Albor Oliveira,\*\* Dr. Ullianov Armando Peralta Armendáriz\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto del GPP en el tratamiento de pacientes diabéticos con lesiones de los pies.

**Antecedentes:** En México, acorde con la Secretaría de Salud, la diabetes ocupa el tercer lugar en las principales causas de muerte, con una prevalencia de 10.7% según la Federación Mexicana de Diabetes. Las úlceras del pie del diabético son una complicación que contribuye a la aparición de infecciones graves y aumenta el riesgo de amputaciones. Existen evidencias de la presencia de una disfunción inmunitaria asociada con la diabetes. El glicofosfopeptical, extraído de la pared de *Candida utilis*, posee actividad como favorecedor de la respuesta inmunitaria. Ha demostrado que estimula la fagocitosis y favorece la evolución clínica en diversos grupos de pacientes, generando una mejoría en la evolución clínica de pacientes que presentan un deterioro del sistema inmunitario, proporcionando mayor resistencia a la infección.

**Métodos:** Se realizó un estudio abierto, longitudinal, prospectivo y multicéntrico, en el que se estudiaron 35 pacientes diabéticos con lesiones de los pies, grados I a V en la clasificación de Wagner, a quienes se administró GPP, 1 g cada ocho horas durante seis semanas.

**Resultados:** Se encontró una mejoría en los parámetros inmunológicos, incluyendo un aumento en la actividad fagocítica, así como en la capacidad citocida dependiente de radicales de oxígeno.

**Conclusiones:** El uso del glicofosfopeptical mejora substancialmente los parámetros inmunológicos de pacientes diabéticos con lesiones de los pies; mejora la respuesta inmunitaria, ya que disminuye la incidencia de infecciones y mejora el proceso de cicatrización.

**Palabras clave:** Fagocitosis, inmunoestimulantes, inmunosupresión, pie diabético.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the effect of GPP in the treatment of patients with diabetic foot.

**Background:** According to the Ministry of Health in 1993, diabetes was found in the third place as one of the main causes of death in Mexico, with a prevalence of 10.7% according to the Diabetes Mexi

\* Médico Especialista, Adscrito al Servicio de Angiología, Hospital Regional "Valentín Gómez Farías", ISSSTE, Zapopan, Jal.

<sup>†</sup> Médico Especialista, Jefe del Servicio de Angiología, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, México, D.F.

<sup>‡</sup> Médico Especialista, Jefe del Servicio de Angiología, Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza", ISSSTE, México, D.F.

<sup>§</sup> Médico Residente del Servicio de Angiología, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, México, D.F.

<sup>||</sup> Médico Especialista, Jefe del Servicio de Angiología, Hospital Regional "Valentín Gómez Farías", ISSSTE, Zapopan, Jal.

<sup>¶</sup> Médico Especialista, Adscrito al Servicio de Angiología, Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza", ISSSTE, México, D.F.

\*\* Médico Investigador Clínico, Industria Farmacéutica Andrómaco, México, D.F.

*can Federation. Diabetic foot ulcers are a complication that contributes to the formation of serious infections and increases the risk of amputation. There is evidence that shows the presence of an immune dysfunction associated with diabetes. Glycophosphopeptical is a drug extracted from *Candida utilis*; its activity favors the immune response. It has also been shown that it stimulates phagocytosis and favors the clinical evolution in several groups of patients, generating an improvement in the clinical evolution of patients with immune system damage and providing greater resistance to infection.*

**Methods:** An open, longitudinal, prospective, multi center trial was carried out. Thirty five patients with diabetic foot grade I V in the Wagner classification who received GPP 1 g every 8 hours for 6 weeks were studied.

**Results:** It has found an improvement in the immune parameters of patients, including increased phagocyte activity, and cytocide capacity depending on the generation of oxygen radicals.

**Conclusions:** The use of glycophosphopeptical substantially improves the immunologic parameters of diabetic patients with lower limb lesions; improving the patient's immune response to reduce the incidence of infections and improving the scaring process.

**Key words:** Phagocytosis, immunestimulants, immunosuppressant, diabetic foot.

## INTRODUCCIÓN

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas que realizó la Secretaría de Salud en 2000, se encontró que la diabetes mellitus ocupa el tercer lugar dentro de las principales causas de muerte<sup>1-3</sup> y de acuerdo con la Federación Mexicana de Diabetes, tiene una prevalencia del 10.7%.<sup>4</sup>

Las úlceras en los pies del paciente diabético son una complicación tardía de etiología multifactorial, cuyas causas incluyen la tríada: neuropatía, isquemia y defensas alteradas del huésped, lo que contribuye a la aparición de infecciones graves.<sup>5-9</sup> La incidencia y la severidad de las infecciones en los tejidos de las extremidades inferiores son más comunes en los pacientes con diabetes mellitus, aconteciendo aproximadamente en 20% de las admisiones hospitalarias relacionadas con dicha enfermedad y se ha reportado que las infecciones en pacientes diabéticos causan hasta un 22% de la mortalidad.<sup>10-12</sup>

Existen evidencias que ponen de manifiesto la presencia de una disfunción inmunitaria asociada con la diabetes, dicha disfunción incluye: el deterioro de la quimiotaxis de polimorfonucleares, de la fagocitosis y de la destrucción microbiana intracelular, además de una disminución en la actividad de las células T.<sup>13-15</sup> La hiperglucemia está asociada con las anormalidades en el funcionamiento de los neutrófilos y por consiguiente con el incremento en la incidencia de infecciones.<sup>16,17</sup> También se ha documentado un exceso del dinucleótido adenin-nicotinamida bifosfato en la vía de la aldolasa reductasa, que puede ser causa del deterioro fagocítico dependiente de la actividad oxidasa NADPH.<sup>18</sup> Un factor adicional que está demostrado en estos pa-

cientes es la formación de microtrombos, secundarios a la infección.

Esta predisposición para la formación de úlceras y la infección, da lugar a un aumento en el riesgo de amputaciones, se ha establecido que hasta un 15% de los diabéticos está en riesgo de desarrollar úlceras en las extremidades inferiores y tienen 15 a 40 veces más riesgo de amputación, comparados con la población sin dicho factor.<sup>19-21</sup>

También es importante estadificar el daño en las lesiones de los pies de pacientes diabéticos, ya que se han reportado diferencias en la mortalidad de acuerdo con el estadio clínico. Existen diferentes clasificaciones aceptadas para el tratamiento y pronóstico de morbilidad. En el presente trabajo se utilizó el sistema de Clasificación de Wagner, el cual reporta una mortalidad de hasta un 35% a partir de las lesiones con grados III hasta V; esto quiere decir, a partir de una úlcera profunda más absceso (osteomielitis) hasta lesiones donde hay gangrena y otras lesiones con afectación de una parte del pie o de su totalidad.<sup>22</sup>

En los últimos años se ha iniciado el tratamiento de pequeños grupos de pacientes con sustancias inmunomoduladoras, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G), con resultados alentadores, aunque con importantes efectos colaterales.<sup>23</sup> Desde hace aproximadamente 20 años, existe en el mercado farmacéutico mexicano el glicofosfopeptical (GPP), un fármaco extraído de la pared de la *Candida utilis*, el cual posee actividad como favorecedor de la respuesta inmunitaria humoral, proporcionando una mayor resistencia a la infección, con lo que genera una importante mejoría en la evolución clínica de pacientes con deterioro del sistema inmunitario que presentan una mayor predisposición al desarrollo de infecciones, lo cual

disminuye la cantidad de antibióticos utilizados y el tiempo de recuperación del paciente. Se ha demostrado que también estimula la fagocitosis y favorece la evolución clínica en pacientes con: traumatismos, cáncer de mama sometidas a radioterapia y quimioterapia, infecciones respiratorias y otros.

El GPP ha sido utilizado en estudios controlados con resultados significativos; se usó en pacientes pediátricos con tumores sólidos ( $n = 30$ ) resultando en un incremento leucocitario cuando existía leucopenia, sin efectos tóxicos o colaterales;<sup>24</sup> en pacientes con hepatitis B crónica, se negativizó el HbeAg en 6 de 7;<sup>25</sup> en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sometidas a quimioterapia ( $n = 36$ ) resultó en un menor grado de neutropenia ( $p \leq 0.05$ ), el fármaco fue bien tolerado y no se observaron efectos secundarios.<sup>26</sup> Los mismos resultados se alcanzaron en otro grupo de 61 pacientes adultos con tumores malignos que requerían de quimioterapia y se recuperaron de la leucopenia y neutropenia, lográndose incrementar las dosis de algunos quimioterapéuticos; en pacientes con infecciones del tracto respiratorio y en pacientes con bronconeumonía avanzada, se observó una reducción global de los episodios hasta en un 32%.<sup>27-29</sup>

Los costos derivados para la atención de los pacientes diabéticos, junto con la pérdida de productividad de la población afectada, coloca a la diabetes mellitus dentro de las enfermedades de mayor costo social y carga financiera para las instituciones de salud. En México se estima que los costos directos e indirectos de la atención de la diabetes pueden ascender a 2,618 millones de dólares anualmente,<sup>30-32</sup> para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el gasto anual de la atención a los enfermos excedió los 2,000 millones de pesos (periodo 1992 a 1997).<sup>33</sup> Se estima que el tratamiento de las complicaciones de un paciente diabético con úlceras de los pies, genera costos para las instituciones gubernamentales del orden de los 27,987 dólares por año.<sup>34,35</sup>

Todo esto nos hace pensar que el uso del GPP como tratamiento coadyuvante en pacientes con úlceras del pie del diabético ayudará a solucionar este importante problema de salud.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio abierto, longitudinal, prospectivo, multicéntrico durante el cual se estudiaron 35 pacientes diabéticos, con lesiones de los pies grado I a V en la Clasificación de Wagner, a los que se les administró GPP a razón de 1 g cada 8 horas durante seis semanas.

El objetivo de realizar este estudio fue el de establecer el beneficio del uso conjunto del glicofosfo-

peptical con el tratamiento convencional de las lesiones de los pies en pacientes diabéticos. Los criterios fueron los siguientes:

1. De inclusión: Firma del consentimiento informado para participación en el estudio, pacientes mayores de 18 años, sexo indistinto, diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 con menos de 20 años de evolución, con actividad gastrointestinal conservada y tolerancia por vía oral, lesiones del pie de tipo neuropático y clasificación según escala de Wagner grado I a V.
2. De no inclusión: Uso de fármacos inmunoestimulantes o inmunosupresores durante los tres meses previos al estudio, pacientes con inmunodeficiencia adquirida, neoplasia concurrente, discrasias sanguíneas, enfermedad hepática, embarazo, lactancia, choque séptico, intolerancia a la vía oral o contraindicación para utilizar esa vía, lesiones neuro-isquémicas, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia renal crónica, patología psiquiátrica no controlada.

Se midieron los diámetros de las lesiones en milímetros, apoyados con monofilamento y regla estándar de medición. Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático completas, cultivo de secreción de la úlcera y cuantificación de actividad fagocitaria con generación de radicales citocidas de oxígeno. Además de tomar radiografía antero-posterior y lateral, así como fotografía digital del pie afectado.

Las mediciones se hicieron al ingreso al estudio, a las 3 y a las 6 semanas de tratamiento. Se utilizaron definiciones de: "mejoría", "curación" y "sin cambios" para evaluar la eficacia clínica del GPP. Para el análisis estadístico se utilizó análisis de varianza para medidas repetidas, en caso de no cumplirse los requisitos para dicha prueba se utilizó estadística no paramétrica con la prueba de Friedman.

## RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes: 20 hombres y 15 mujeres, con un promedio de edad de  $56.91 \pm 10.88$  años; peso de  $67.8 \pm 15.29$  kg; IMC de  $25.1 \pm 5.2$ ; al momento del ingreso al estudio 14 casos (40%) se encontraban en el estadio III de la escala de Wagner, 10 casos (28.6%) en el estadio IV, nueve casos (25.7%) en el estadio II y los menos frecuentes fueron los estadios I y V con un caso respectivamente.

En cuanto a las mediciones de las lesiones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones al ingreso y las subsecuentes (Figura 1).

Los resultados de los cultivos muestran que 25.7% de los pacientes no se encontraba afectado por ninguna bacteria, en 14.28% se aisló *Enterococcus faecalis* (Cuadro 1).

Los parámetros hematológicos demuestran una diferencia estadística en la cuenta total de plaquetas y linfocitos, utilizando la prueba de Friedman (Cuadro 2).

Una vez terminado el tratamiento, cuatro pacientes (11%) se consideraron curados, 24 pacientes (61%) mostraron mejoría y siete pacientes (20%) permanecieron sin cambios (Figura 2).

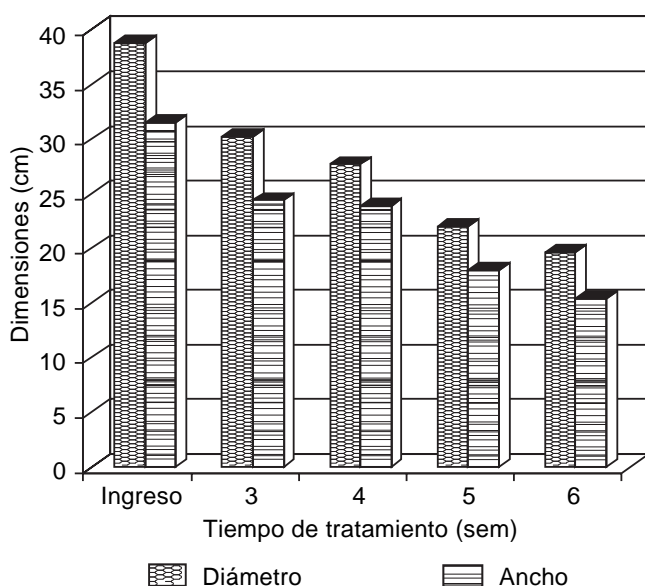


Figura 1. Características generales de las lesiones.

### Análisis de los parámetros inmunológicos

En cuanto a la fagocitosis, con base al número de levaduras fagocitadas, podemos observar un marcado incremento en el número de células que fagocitan 10 o más levaduras (de  $1.46 \pm 1.52$  a  $5.26 \pm 3.08$ ), así como en las que fagocitan de 6 a 9 levaduras (de  $5.26 \pm 3.46$  a  $8.77 \pm 4.36$ ) (Cuadro 3).

La generación de radicales citocidas de oxígeno aumentó a lo largo del tiempo en las células que fagocitan de 0 a 5 levaduras y en las que fagocitan de 6 o más (Figuras 3 y 4). Se realizó análisis de varianza, encontrando una  $p = 0.013$ .

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Durante el presente estudio se formaron dos grupos de tratamiento, ambos con características generales similares. Las lesiones de la mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio III de acuerdo con la escala de Wagner. Se demostró que el uso de glicofosfopeptical en pacientes diabéticos con lesiones de las extremidades inferiores, produce un aumento estadísticamente significativo en el número de células que fagocitan de 6 a 9 y 10 o más levaduras; así como en la generación de radicales de oxígeno durante los procesos intracelulares de destrucción de antígenos. Con esto se logra una importante mejoría de la respuesta inmunitaria, con una disminución de la incidencia de infecciones, aceleración del proceso de cicatrización y una excelente coadyuvancia con el uso del tratamiento convencional. Durante el uso del glicofosfopeptical no se presentaron reacciones adversas graves.

Las lesiones de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos son un problema de salud en nuestro país, ya que provocan cambios en la calidad

### CUADRO I

Resultados de cultivos tomados de las lesiones al momento de ingresar al estudio

Bacteria	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<i>S. epidermidis</i>	2	5.7	5.7
<i>S. aureus</i>	2	5.7	11.4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2.9	14.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	14.28	28.58
<i>E. coli</i>	3	8.57	37.15
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	5.7	42.85
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2.9	45.75
<i>Streptococcus sp</i>	1	2.9	48.65
Negativo	9	25.7	74.35
No disponible	11	31.4	105.75
Total pacientes	35	105.75*	

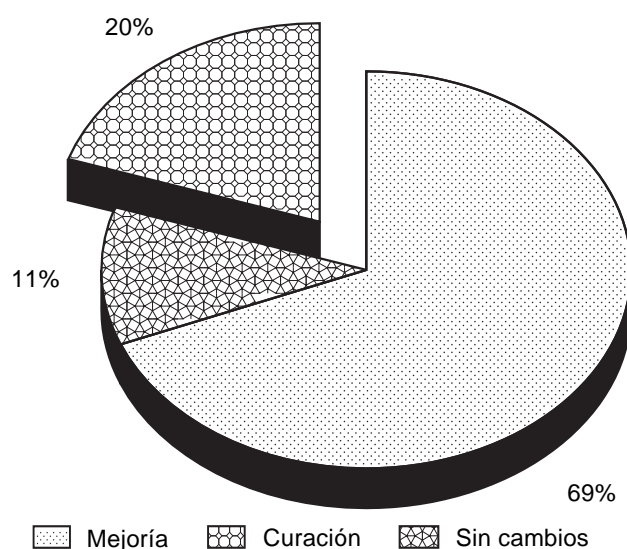
\* La suma del porcentaje rebasa el 100%, ya que dos pacientes tuvieron aislamiento de dos microorganismos.

CUADRO II

Parámetros hematológicos de los pacientes en los diferentes tiempos de la evolución

Parámetro	Inicio del tratamiento ( $\bar{x} \pm DE$ )	3 Semanas ( $\bar{x} \pm DE$ )	6 Semanas ( $\bar{x} \pm DE$ )	p*
Hemoglobina	12.37 $\pm$ 2.14	12.83 $\pm$ 2.29	12.55 $\pm$ 2.36	0.542
Plaquetas	310,996 $\pm$ 117,355	322,333 $\pm$ 119,533	278,823 $\pm$ 102,958	0.009
Leucocitos	8,712 $\pm$ 3,055	7,900 $\pm$ 2,446	8,435 $\pm$ 2,301	0.284
PMN's	6,265 $\pm$ 3,024	5,313 $\pm$ 2,255	5,731 $\pm$ 2,288	0.214
Neutrófilos	5,951 $\pm$ 3,061	4,913 $\pm$ 2,223	5,325 $\pm$ 2,071	0.165
Linfocitos	1,912 $\pm$ 675	2,074 $\pm$ 777	2,409 $\pm$ 819	0.004

\* Prueba de Friedman.

**Figura 2.** Evaluación clínica una vez terminado el tratamiento.

de vida y en la productividad de los pacientes. Dichas lesiones generan importantes gastos destinados a su tratamiento y a la prevención de sus complicaciones y se proyecta un importante aumento en su incidencia, debida al aumento en la expectativa de vida. Existen diversas modalidades de tratamiento dentro de las cuales encontramos los factores de crecimiento, los cuales han mostrado posibilidades de formar parte en el tratamiento de las lesiones de las extremidades inferiores en los pacientes diabéticos.

Aparentemente el factor de crecimiento recombinante derivado de plaquetas (FCDPr) puede intervenir en los procesos de cicatrización alterados de los pacientes diabéticos, ya que ejerce efectos sobre las plaquetas y la fibrina durante los procesos de cicatrización; sin embargo, la experiencia con su uso no ha mostrado los resultados que se esperaban, ya

que su utilidad se limita a úlceras no infectadas con un gran potencial de repararse solas, mediante el manejo con cuidados generales. Existen otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento epitelial (EGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), pero no parecen ejercer efectos suficientes aplicados aisladamente. Aunado a esto, no se ha obtenido información definitiva acerca de la expresión de receptores específicos necesarios para ejercer los efectos de dichos factores en las úlceras. También existen datos que orientan hacia la existencia de una rápida actividad proteolítica en estas lesiones, lo cual condicionaría una rápida degradación de dichos factores.

Otra modalidad de tratamiento es la aplicación de oxígeno hiperbárico, con la cual se logra un incremento significativo de los niveles de oxígeno en los tejidos, los cuales son directamente bactericidas sobre los microorganismos anaerobios; favorece la actividad de los macrófagos y mejora la angiogénesis. En combinación con un protocolo convencional de cuidados de las úlceras infectadas del pie diabético con isquemia, el oxígeno hiperbárico resulta de utilidad para promover la curación y evitar las amputaciones.

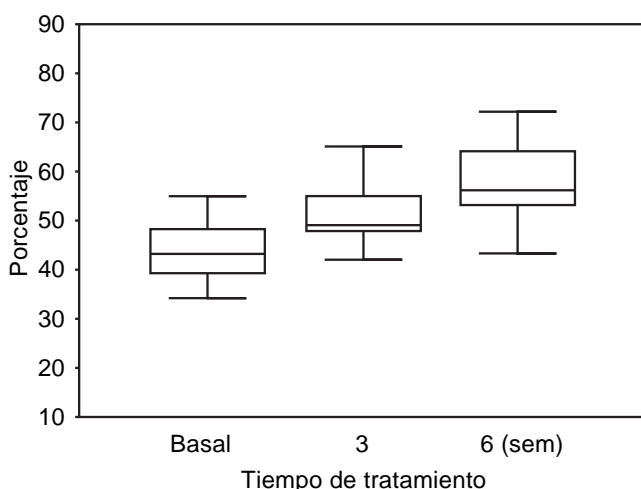
Dos puntos importantes con respecto a estos tratamientos son su acceso limitado y los elevados costos que se generan con su aplicación, lo cual representa un impedimento para su utilización dentro del sector salud.

Los datos obtenidos en este estudio muestran que el glicofosfopeptical mejora la fagocitosis y la generación de radicales dependientes de oxígeno en los pacientes diabéticos con lesiones en las extremidades inferiores. El efecto más importante de su utilización sería la disminución en la incidencia de las infecciones agregadas, lo cual redundaría en la mejoría de su calidad de vida, una reincorporación más rápida a sus labores, la normalización de su

CUADRO III

Fagocitosis de acuerdo con el número de levaduras fagocitadas en los diferentes tiempos

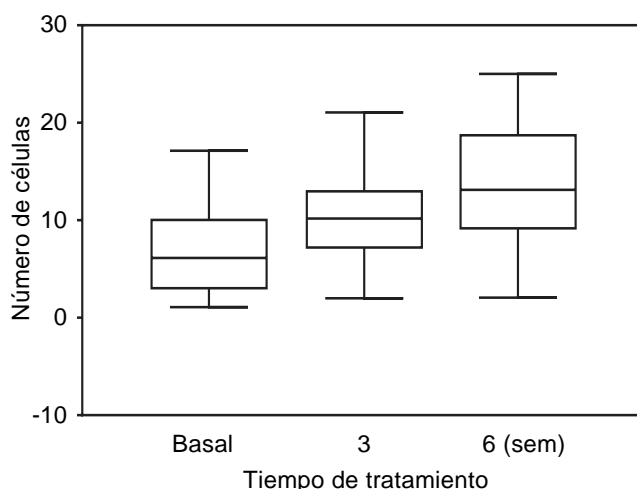
Levaduras fagocitadas	Al inicio ( $\bar{x} \pm DE$ )	3 semanas ( $\bar{x} \pm DE$ )	6 semanas ( $\bar{x} \pm DE$ )
0	27.9 $\pm$ 6.63	24.46 $\pm$ 7.71	22.54 $\pm$ 5.42
1 - 2	32.40 $\pm$ 6.46	30.91 $\pm$ 4.99	29.57 $\pm$ 5.21
3 - 5	33.23 $\pm$ 6.13	33.77 $\pm$ 4.87	34.00 $\pm$ 5.04
6 - 9	5.26 $\pm$ 3.46	6.69 $\pm$ 3.24	8.77 $\pm$ 4.36
10 o más	1.46 $\pm$ 1.52	3.54 $\pm$ 2.20	5.26 $\pm$ 3.08

 $\chi^2 = 66.229$  con 2 grados de libertad ( $p \leq 0.001$ )

Prueba de Turkey:

Comparación	Dif. de rangos	$p < 0.05$
6 sem. vs Basal	68.000	Sí
6 sem. vs 3 sem.	37.000	Sí
3 sem. vs Basal	31.000	Sí

Figura 3. Generación de radicales libres de oxígeno.



Prueba de Turkey

Comparación	Dif. de promedio	$p < 0.050$
6 sem. vs. Basal	7.314	Sí
6 sem. vs. 3 sem.	3.829	Sí
3 sem. vs. Basal	3.486	Sí

Figura 4. Células que fagocitan más de cinco levaduras.

vida familiar y un ahorro económico en su tratamiento.

Por todo lo anterior y debido a que no existen estudios previos en pacientes con lesiones del pie del diabético tratados de manera coadyuvante con medicamentos como el glicofosfopeptical (GPP), consideramos este estudio actual, de importancia y trascendente; siendo un esfuerzo más para aumentar el arsenal de tratamiento en este difícil padecimiento, en beneficio de los pacientes diabéticos con lesiones de las extremidades inferiores y con probable influencia a otras poblaciones de enfermos.

Con base en estos resultados, se considera necesario como siguiente paso la realización de un estudio clínico controlado, para corroborar estadísticamente la eficacia del glicofosfopeptical como coadyuvante en el tratamiento de las lesiones de los pies en pacientes diabéticos.

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Proyecto de modificación a la norma oficial mexicana NOM 015 SSA2 1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. *Rev Med IMSS* 2000; 38(6): 477-95.
2. Vázquez MJ, Gómez DH, Fernández CS. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Rev Med IMSS* 2006; 44(1): 13-26.
3. Guzmán JN, Madrigal BE. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica* 2003; 28(2): 14-23.
4. Federación Mexicana de Diabetes A.C. Diabetes en números [en línea] México. [Fecha de consulta: 30 de julio de 2007] Disponible en: <http://www.fmdiabetes.com/www/diabetes/dnúmeros.asp#Mexico>
5. López AS, López AF. Diabetes mellitus y lesiones del pie. *Salud Pública Mex* 1998; 40(3): 281-93.
6. Guyton PG, Saltzman LC. The Diabetic Foot: Basic Mechanisms of Disease. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83(7): 1083-96.
7. Cacciatori V, Defiera A, Bellavere F, Bongiovanni LG, Teatini F, Gemma ML, et al. Comparative assessment of peri-

- pheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. *Am J Med* 1997; 102(4): 365 70.
8. Ubbink DT, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Reneman RS, Jacobs MJ. Skin microcirculation in diabetic and nondiabetic patients at different stages of lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7(6): 656 9.
  9. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *The Lancet* 1997; 350(Suppl 1): S19 S13.
  10. Heinzelmann M, Scott M, Lam T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *American Journal of Surgery* 2002; 183: 179 90.
  11. Caputo GM, Joshi N, Weitekamp MR. Foot infections in patients with diabetes. *Am Fam Physician* 1997; 56(1): 195 202.
  12. Eliopoulos G. Infections in diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9.
  13. Engelich G, Wright G, Hartshorn LK. Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illness. *Clinical infectious disease* 2001; 33(12): 2040 9.
  14. Repine JE, Clawson CC, Goetz FC. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. *J Infect Dis* 1980; 142: 869 75.
  15. Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M, et al. Polymorphonuclear leukocytes in non insulin dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 1995; 123: 919 24.
  16. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72: 439 50.
  17. Pomposelli JJ, Baxter JK 3d, Babineau T, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 77 81.
  18. Bravi MC, Pietrangeli P, Laurenti O, et al. Polyol pathway activation and glutathione redox status in non insulin dependent diabetic patients. *Metabolism* 1997; 46: 1194 8.
  19. Sánchez GJ. Diabetes: Disminución de complicaciones y otros retos. *Diabet Hoy Med Sal* 2006; 7(5). [Citada 2006 nov 15] [http://imbiomed.com/1/1/articulos.php?id\\_revista=89&id\\_ejemplar=3973](http://imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=89&id_ejemplar=3973)
  20. Real CJT, Valls M, Basanta AML, Ampudia BFJ, Ascaso GJF, Carmena RR. Estudio de factores asociados con amputación, en pacientes diabéticos con ulceración en pie. *An Med Interna* 2001; 18(2): 59 62.
  21. Levin ME. Preventig amputation in the patient with diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18(10): 1383 94.
  22. Wagner FW Jr. The diabetic foot. *Orthopedics* 1987; 10(1): 163 72.
  23. Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott Howard J, Edmonds ME. Randomized placebo controlled trial of granulocyte colony stimulating factor in diabetic foot infection. *The Lancet* 1997; 350(9081): 855 85.
  24. Rivera LR, Cárdenas CR, Martínez GG, Meza CC. Efecto del AM3 en la granulocitopenia en pacientes pediátricos con tumores sólidos. *Cancerología* 1990; 36(2): 1027 32.
  25. Bourlon R, De los Ríos M, Juárez P, Olguín E, De la Garza J. Reporte preliminar de la utilidad de un nuevo modificador de la respuesta biológica (MRB) AM3\* en el tratamiento de la hepatitis crónica B. *Comp Inv Clin Lat Am* 1992; 12(1).
  26. De la Garza JS, Ramírez MTU, Ramírez MM, Alam NL. Evaluación de Inmunoforon (AM3) en la recuperación de la depleción medular en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia. *Rev del INC* 1987; 33(4): 453 57.
  27. Sánchez PA, García MJA, Schamann AT. Valoración clínica de un modificador de la respuesta biológica, AM3, en el tratamiento de la patología respiratoria infecciosa infantil. *Allergol Et Immunopathol* 1992; 20(1): 35 9.
  28. Wischnik A. Profilaxis con un nuevo modificador de la respuesta biológica en las bronconeumopatías crónicas. *Far macoterapia* 1986; 3(4): 41/257 45/261.
  29. Ollero NT, Gutiérrez RM. Valoración clínica de inmunoforon en el tratamiento de la bronquitis crónica. *Geriatrka* 1984; 3.
  30. Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 104 9.
  31. Arredondo A. Financial requirements for health services demands for diabetes and hypertension in Mexico: 2001 2003. *Rev Invest Clin* 2001; 53(5): 422 9.
  32. Villarreal Ríos E, Salinas Martínez AM, Medina Jáuregui A, Garza Elizondo ME, Núñez Rocha G, Chuy Díaz ER. The cost of diabetes mellitus and its impact on health spending in Mexico. *Arch Med Res* 2000; 31(5): 511 4.
  33. Rascón Pacheco RA, Santillana Macedo MA, Romero Arredondo ME, Rivera Icedo BM, Romero Cancio JA, Cota Rembau AI. Sistema de vigilancia epidemiológica para el paciente diabético; el uso de tecnología computacional en la calidad de la atención médica. *Salud Pública Mex* 2000; 42: 324 32.
  34. Alpízar SM, Sotomayor GA, Castro RMA, Zárate AA, Ma drazo M. Diabetes Mellitus, Prioridad Institucional. *Rev Med IMSS* 1998; 36(1): 1 2.
  35. Amato D, Persson U, Lantin M, et al. The cost of illness of patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes* 1999; (Suppl): Abstract #829.

Correspondencia:  
 Dr. Héctor Ruiz Mercado  
 Servicio de Angiología  
 Hospital Regional "Valentín Gómez Farías" ISSSTE,  
 Zapopan, Jalisco.  
 Tel.: 013336 330044, ext. 201.