

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **DIEGO EDILBERTO PINZA VERA** con C.I. 1717382970 autor del trabajo de graduación intitulado: **"NIVELES SÉRICOS DE TESTOSTERONA COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR ÚLCERAS EN PIE DIABÉTICO DE PACIENTES VARONES MAYORES DE 18 AÑOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO ENTRE OCTUBRE Y DICIEMBRE DEL AÑO 2015"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 4 de julio del 2016



Dr. Diego Edilberto Pinza Vera
C.I. 1717382970

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**NIVELES SÉRICOS DE TESTOSTERONA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
DESARROLLAR ÚLCERAS EN PIE DIABÉTICO DE PACIENTES VARONES
MAYORES DE 18 AÑOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL EUGENIO
ESPEJO ENTRE OCTUBRE Y DICIEMBRE DEL AÑO 2015**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

Dr. DIEGO PINZA VERA

Director: FERNANDO NARANJO SALTOS

Director metodológico: Dra. PAMELA CABEZAS

Quito, 2016.

Resumen:

Contexto: Las úlceras en pie diabético constituyen una de las principales complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2, la principal causa de morbilidad e incapacidad y corresponde la causa más frecuente de hospitalización en esta población. Encontrar nuevos trastornos asociados que permitan mejorar los objetivos de tratamiento en esta población es la razón del presente estudio.

Objetivo: Demostrar la asociación de riesgo entre los niveles bajos de testosterona y la presencia de úlceras en pie diabético.

Metodología: Se realizó un diseño analítico, observacional, transversal. La población que se estudió fueron pacientes hospitalizados en el hospital Eugenio Espejo de Quito con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con úlceras en pie diabético y sin úlceras, hospitalizados en los servicios de medicina interna y cirugía vascular en el período octubre a diciembre 2015; a los mismos se les realizó la prueba de testosterona total y posteriormente se realizó el test de odds ratio para demostrar riesgo.

Resultados: La prueba de odds ratio determinó que los pacientes con niveles séricos bajos de testosterona total tienen un riesgo de 1,1 para desarrollar úlcera en pie diabético, lo que no es estadísticamente significativo, (IC: 0,452-2,73).

Conclusión: Los niveles séricos bajos de testosterona total, no son un factor de riesgo para desarrollar úlcera en pie diabético según los resultados del presente estudio.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	11
2.1. Diabetes mellitus	11
2.1.1. <i>Concepto, clasificación, criterios diagnósticos y epidemiología</i>	11
2.1.2. <i>Complicaciones crónicas de la diabetes</i>	13
2.1.2.1. <i>Fisiopatología de las complicaciones crónicas de la diabetes</i>	13
2.1.3. <i>Úlceras en pie diabético</i>	14
2.1.3.1. <i>Epidemiología</i>	14
2.1.3.2. <i>Etiopatogenia de las ulceraciones en pie diabético</i>	15
2.1.3.3. <i>Evaluación de las úlceras en pie diabético</i>	17
2.1.3.4. <i>Clasificación de las úlceras en pie diabético</i>	19
2.1.3.5. <i>Exámenes complementarios a realizarse en pacientes con úlcera en pie diabético</i>	20
2.1.3.6. <i>Tratamiento de las úlceras en pie diabético</i>	22
2.1.3.7. <i>Tratamiento experimental</i>	23
2.2. Relación entre diabetes mellitus tipo 2 y niveles séricos de testosterona	24
2.3. Testosterona	26
2.3.1. <i>Síntesis, secreción y metabolismo y excreción</i>	26
2.3.2. <i>Globulina ligadora de hormonas sexuales</i>	27
2.3.3. <i>Funciones de la testosterona en el adulto</i>	27
2.3.4. <i>Medición de testosterona</i>	29
2.3.4.1. <i>Testosterona Total</i>	29
2.3.4.2. <i>Testosterona libre</i>	29
2.3.5. <i>Definición de niveles bajos de Testosterona e Hipogonadismo</i>	30
2.3.6. <i>Síntomas de Hipogonadismo</i>	30
2.3.7. <i>Causas de Testosterona baja en adultos</i>	30
2.3.8. <i>Niveles bajos de testosterona y trastornos asociados</i>	31
2.3.8.1. <i>Trastornos sexuales</i>	31
2.3.8.2. <i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	31
2.3.8.3. <i>Dislipidemia</i>	32
2.3.8.4. <i>Obesidad</i>	32
2.3.8.5. <i>Enfermedad arterial periférica (EAP)</i>	32
2.3.8.6. <i>Enfermedad arterial coronaria (CAD)</i>	33
2.3.8.7. <i>Hipertensión arterial</i>	33
3. METODOLOGÍA	34
3.1. JUSTIFICACIÓN	34
3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34

3.3. HIPÓTESIS.	35
3.4. OBJETIVO GENERAL.	35
3.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	35
3.6. METODOLOGÍA	36
3.6.1. <i>Tipo de estudio.</i>	36
3.6.2. <i>Criterios de Inclusión.</i>	36
3.6.3. <i>Criterios de exclusión:</i>	36
3.6.4. <i>Universo y Pacientes.</i>	36
3.6.5. <i>Procesamiento de la recolección de información.</i>	37
3.6.5.1. <i>Fuente.</i>	37
3.6.6. <i>Plan de análisis de datos.</i>	37
3.6.6.1. <i>Descripción y análisis de los resultados:</i>	37
3.6.6.2. <i>Programa estadístico.</i>	37
4. RESULTADOS	38
4.1. Datos de la población participante	38
4.1.1. <i>Edad.</i>	38
4.1.2. <i>Tiempo en años de diagnóstico de DM tipo 2.</i>	39
4.1.3. <i>Peso e índice de masa corporal en los pacientes del estudio.</i>	40
4.1.4. <i>Frecuencia de pacientes con úlcera en pie diabético según su clasificación de Wagner.</i> 41	
4.2. Datos de las pruebas de laboratorio usadas en el estudio.	42
4.2.1. <i>Testosterona Total.</i>	42
4.2.2. <i>Hemoglobina Glicosilada.</i>	43
4.3. Prueba estadística para determinar si los niveles séricos bajos de Testosterona Total son un factor de riesgo para desarrollar úlcera en pie diabético.	45
4.4. Correlación entre la edad y niveles séricos de testosterona.	48
4.5. Correlación entre hemoglobina glicosilada y niveles de testosterona.	48
4.6. Prueba estadística para determinar si la obesidad en pacientes diabéticos es un factor de riesgo para disminuir los valores de Testosterona Total.	50
5. Discusión	52
6. Conclusiones y recomendaciones:	55
6.1. Conclusiones:	55
6.2. <i>Recomendaciones:</i>	55
7. BIBLIOGRAFÍA	57
8. Anexos.	64
8.1. <i>Consentimiento informado y declaración del paciente.</i>	64

8.2. *Declaración del paciente* 66

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Edades de participantes.	38
Gráfico 2: Cantidad de adultos mayores en el estudio.	39
Gráfico 3: Peso en Kg de los pacientes del estudio.....	40
Gráfico 4: Grados de IMC de pacientes del estudio.....	41
Gráfico 5: Frecuencia de clasificación de Wagner en pacientes con úlceras en pie diabético.	42
Gráfico 6: Rangos de TT en pacientes del estudio.	43
Gráfico 7: Valores de HbA1C en pacientes del estudio.....	44
Gráfico 8: HbA1C en pacientes con/sin úlcera en pie diabético.	45
Gráfico 9: Relación de TT en pacientes con/sin úlcera en pie diabético.....	47
Gráfico 10: Correlación entre Edad y niveles de TT.	48
Gráfico 11: Correlación entre HbA1C y TT.	49
Gráfico 12: Frecuencia de pacientes obesos según valores de TT.	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tiempo de diagnóstico en años de pacientes según el grupo asignado.	39
Tabla 2: Peso en pacientes con/sin úlcera en pie diabético.	41
Tabla 3: Datos descriptivos de valores de TT	43
Tabla 4: HbA1C en pacientes con/sin úlcera de pie diabético	44
Tabla 5: Media y Desviación estándar de TT en úlcera Sí/No en pie diabético	46
Tabla 6: Tabla 2x2 para úlcera SÍ/NO en pie diabético y TT.....	46
Tabla 7: OR de valores bajos de TT y úlcera en pie diabético.	47
Tabla 8: Media de HbA1C según niveles de TT	49
Tabla 9: Tabla de 2x2 de obesidad y TT.....	50
Tabla 10: OR de obesidad en niveles bajos de TT.	51

LISTADO DE ABREVIATURAS.

DM: Diabetes Mellitus.

Mg: Miligramos.

DI: Decilitros.

Hz: Hercios.

Mm: Milímetros.

H: Hora.

TS: Testosterona sérica.

FSH: Hormona Foliculo-estimulante.

LH: Hormona Luteinizante.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofina.

LDL: lípidos de baja densidad

SHBG: Hormona liberadora de hormonas sexuales.

Ng: Nanogramos.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

CAD: Enfermedad arterial coronaria.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Kg: Kilogramos.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

TT: Testosterona Total.

OR: Odds ratio.

IMC: Índice de masa corporal.

CAPÍTULO I.

1. INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que fisiopatológicamente se produce por deficiencia en la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento en la producción de esta. Dependiendo de cuál sea la causa de la hiperglicemia esta se clasifica en tipo 1, 2 y otros tipos de diabetes menos comunes¹. Los criterios para el diagnóstico de diabetes son: hemoglobina glicosilada mayor de 6.5%, glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/dl, glucosa plasmática mayor a 200 mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa o pacientes con clínica de hiperglicemia más niveles plasmáticos al azar de glucosa mayor de 200 mg/dl².

Según un estudio de proyección de la organización mundial de la salud, al 2030 aproximadamente 350 millones de personas padecerán esta enfermedad, de las cuales la mayoría estarán en países en vías de desarrollo, casi el doble de pacientes comparados con datos del año 2000³. Sin embargo, la importancia de la diabetes no radica solo en sus datos de prevalencia e incidencia sino además en los altos niveles de mortalidad que presenta, las complicaciones crónicas y los altos costos económicos, tanto para los sistemas de salud como para los pacientes⁴. De hecho, en el Ecuador, según datos el Instituto Nacional de Estadística y Censos, las muertes a causa de diabetes mellitus en el 2013 son 4695 personas, lo que corresponde al 7% del total de muertes registradas, convirtiéndose en la primera causa de muerte en el país⁵.

Dentro de las complicaciones por diabetes mellitus (DM), el pie diabético es una de las principales, tanto por el impacto en la calidad de vida del paciente, como por los aspectos sociales y económicos, es causa de ingreso hospitalario prolongado y recurrente y provoca

en ocasiones amputaciones⁶. Un 15% de los pacientes diabéticos tendrán pie diabético durante el transcurso de su vida, con una incidencia anual del 2 al 3%⁷. Las amputaciones por pie diabético corresponden al 70% del total de amputaciones de miembros inferiores y hasta en el 85% de los casos la causa desencadenante es úlcera asociada a infección y gangrena. Tras una amputación la incidencia de un nuevo episodio es alrededor del 50% a 5 años. La etiología para sufrir lesiones en los pies es multifactorial: neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, alteraciones biomecánicas y el tabaquismo constituyen las principales. La neuropatía diabética constituye el principal factor de riesgo y afecta al sistema nervioso periférico⁶. La enfermedad vascular periférica es una manifestación del proceso aterosclerótico en el sistema arterial de miembros inferiores y da lugar a disminución del riesgo sanguíneo. Esta constituye el principal factor de riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético recurrentes⁸.

Se han creado varios sistemas de clasificación de úlceras de pie diabéticos, basadas en parámetros como: infección, neuropatía, profundidad, isquemia y localización; las más aceptadas a nivel mundial son las clasificaciones de Wagner y de la Universidad de Texas. El sistema de clasificación de Wagner es el siguiente⁹:

Grado 0: No lesiones abiertas. Podría haber deformidad o celulitis.

Grado 1: Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no tejidos subyacentes.

Grado 2: Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos pero no compromete el hueso o la formación de abscesos.

Grado 3: Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.

Grado 4: Gangrena localizada.

Grado 5: Gangrena extensa que compromete todo el pie⁹.

El tratamiento de las úlceras de pie diabético es multidisciplinario y depende del estadio de la úlcera. En general se basan en debridamiento quirúrgico y antibióticos⁹. Nuevos tratamientos se han propuesto, entre los más interesantes, la administración de testosterona a pacientes diabéticos con niveles bajos de testosterona, con resultados favorables¹⁰. Este tratamiento se basa en la disminución de la insulino-resistencia como efecto de la testosterona, así como por la disminución de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1b, y el aumento de citocinas anti-inflamatorias como la interleucina 10¹¹.

La testosterona es un esteroide a base de colesterol con numerosas funciones en la vida del hombre. La secreción de testosterona varía en el día, por lo que la medición se recomienda entre 8 y 11 de la mañana en preferencia a otras horas¹². En sangre la testosterona total está ligada en un 44% a la globulina ligadora de hormonas, 2% se encuentra libre y el 54% unida a albúmina y otras proteínas¹³.

Los niveles de testosterona disminuyen con la edad y con otras co-morbilidades. De hecho, en promedio después de los 30 años, la testosterona disminuye alrededor del 1 al 2% por año¹².

Los niveles bajos de testosterona se han asociado a resistencia a la insulina, diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico y aumento de riesgo cardio-vascular¹⁴.

Al menos 40% de varones con DM2 tienen niveles de testosterona bajos^{2, 11-18, 22, 32-36}. Así también, los hombres con valores hipogonádicos de testosterona tienen el doble de insulino-resistencia en comparación con su contraparte eugonádica^{16, 32, 34, 48, 50}.

Pacientes jóvenes (18 a 35 años) con diabetes mellitus tipo 2, tienen niveles significativamente bajos de testosterona en comparación con pacientes de la misma edad y diabetes mellitus tipo 1¹⁷.

La testosterona interviene en la sensibilidad de la insulina, y en la secreción de la misma por los islotes pancreáticos; en este contexto, pacientes diabéticos tratados con testosterona han disminuido sus valores de hemoglobina glicosilada¹³. Sin embargo la obesidad se ha asociado también a niveles bajos de testosterona convirtiéndose en el mayor factor de confusión para asociar diabetes y niveles bajos de testosterona¹⁸.

Por otro lado, los niveles bajos de testosterona se asocian con disfunción endotelial en hombres, independientemente de otros factores de riesgo¹⁹; enfermedad arterial periférica, con valores de índice tobillo/brazo menores de 0.9²⁰⁻²².

Se define como testosterona baja a niveles de testosterona total por debajo de 300 ng/dl^{11, 13}; hipogonadismo se define a los niveles séricos bajos de testosterona asociado al menos 3 síntomas sexuales^{11, 13}. Se recomienda usar los niveles de testosterona total para estimar androgenicidad¹⁶.

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1. Diabetes mellitus.

2.1.1. Concepto, clasificación, criterios diagnósticos y epidemiología.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la presencia de hiperglicemia secundaria a la alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Fisiopatológicamente se produce por deficiencia en la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento en la producción de esta^{1,23}.

Según la etiología de la hiperglicemia, la DM se clasifica en: DM tipo 1, DM tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional¹.

El 90% de los casos de DM, son tipo 2, del 5 al 10%, tipo 1, y el resto de porcentaje a otras causas de diabetes²⁴.

En la DM tipo 1, de etiología autoinmune o idiopática, existe destrucción de las células beta del páncreas, teniendo como resultado la deficiencia total o parcial de insulina. En la DM tipo 2 existen trastornos que provocan resistencia variable a la insulina, disminución en la secreción de insulina o aumento en la producción de glucosa²⁵.

Los criterios para el diagnóstico de diabetes son: hemoglobina glicosilada mayor de 6.5%, glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/dl, glucosa plasmática mayor a 200 mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa o pacientes con mg/dl².

Epidemiológicamente, el número de personas a nivel mundial con DM ha aumentado a niveles preocupantes, de 170 millones de personas diagnosticadas en el año 2000 a estimaciones de 350 millones en el 2030³. De estos valores, el aumento previsto para los países en vías de desarrollo es del 170%, es decir, de 84 a 224 millones de personas⁴. En número ya registrados, en 2013, 2.3 millones de personas fueron diagnosticadas de DM en el mundo²⁶. En Latinoamérica se estiman que 14 millones de personas viven con DM, de estas del 7 al 8% se encuentran en zonas urbanas y del 1 al 2% en zonas rurales²⁵. La prevalencia en hombres y mujeres es similar en todas las edades, sin embargo, esta aumenta en hombres mayores de 60 años¹.

La prevalencia de las complicaciones micro-vasculares de la DM son: neuropatía del 25 al 40%, nefropatía: 12 al 23% y retinopatía del 16 al 21%. Las complicaciones macro-vasculares son la primera causa de morbi-mortalidad, responsable del 75% de muertes en pacientes diabéticos. La enfermedad vascular periférica tiene una incidencia 4 veces mayor en pacientes diabéticos y es causa del 50% de las amputaciones no traumáticas en pacientes diabéticos⁴.

En nuestro país no existen datos de prevalencia, sin embargo, contamos con datos de mortalidad. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos, las muertes a causa de DM en el 2013 son 4695 personas, lo que corresponde al 7% del total de muertes registradas, convirtiéndose en la primera causa de muerte en el país⁵. A nivel mundial se registra una tasa de mortalidad de 1.9 millones/año, y en países desarrollados la DM ocupa del cuarto al octavo lugar en causas de defunción⁴, lo que supone, promedios inferiores de mortalidad por DM a los registrados en nuestro país.

Otro de los problemas sanitarios que causa la DM, es el económico. En Estado Unidos se han realizado estimaciones, las mismas que indican un gasto por servicio de salud por atención a pacientes con DM de 77 billones de dólares, asimismo, en España se estimó un gasto de 1000 millones de euros hasta 1998 por el mismo concepto⁴.

2.1.2. Complicaciones crónicas de la diabetes.

2.1.2.1. Fisiopatología de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Las complicaciones crónicas de la DM tanto tipo 1 como tipo 2 se deben a la hiperglicemia crónica, generalmente por 20 años, debido a la falta o mal tratamiento. Estas complicaciones son: vasculares y no vasculares. Las complicaciones vasculares son: macrovasculares y microvasculares. Dentro de las macrovasculares: arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral; las complicaciones microvasculares son: retinopatía, neuropatía y nefropatía. Las complicaciones no vasculares son: digestivas, genito-urinarias, dermatológicas e infecciosas¹.

Los mecanismos en teoría por los que la hiperglicemia provoca tales complicaciones son:

- La primera teoría se basa en la acumulación de productos terminales avanzados de glucosilación. Estos productos son consecuencia de la combinación de la glucosa con grupos amino de las proteínas y tienen relación directa con la hiperglicemia crónica^{1, 51}. Se han descrito 3 fases: iniciación, propagación y la acumulación de los productos terminales

avanzados de glucosilación⁵¹. Esto produce formación de enlaces cruzados entre las proteínas que provocan: aterosclerosis, daño glomerular, disminución en la formación de ácido nítrico, disfunción endotelial y alteración en la matriz extracelular¹.

- La segunda teoría se basa en el aumento en las concentraciones de sorbitol. Los niveles séricos incrementados de glucosa provocan el uso de vías metabólicas distintas al momento de su metabolismo; así, la hiperglicemia estimula la enzima reductasa de aldosa, que la convierte en sorbitol y fructosa. El sorbitol produce metabolitos reactivos del oxígeno con aumento del estrés oxidativo y además produce aumento de presión osmótica intracelular provocando edema celular y daño en los tejidos^{1, 52, 53}.
- La tercera teoría explica el daño de la matriz extracelular y de proteínas estructurales celulares por parte de la proteincinasa C, que se forma por el aumento de diacilglicerol secundario a la hiperglicemia, teniendo como consecuencia la disminución del óxido nítrico, aumento de la angiogénesis, aumento de fibronectina y colágeno tipo IV^{1, 53}.
- La cuarta teoría se fundamenta en la vía de la hexosamina, la misma que altera metabolismos en el óxido nítrico así como en el factor transformador del crecimiento beta y en el inhibidor del activador del plasminógeno 1^{1, 53}.

2.1.3. Úlceras en pie diabético.

2.1.3.1. Epidemiología.

Las lesiones en el pie de personas diabéticas, es la principal causa de morbilidad e incapacidad y corresponde la causa más frecuente de hospitalización en esta

población⁶. La diabetes es el proceso patológico que causa mayor número de amputaciones de miembros inferiores, entre el 40 y 70% del total^{6, 27}, un número aproximado de 80000 amputaciones por año en los Estado Unidos²⁸. El 15% de los pacientes diabéticos desarrollarán úlceras en sus pies, con una incidencia anual del 2 al 3%^{7, 28}, y hasta en el 85% de las amputaciones la causa desencadenante es úlcera asociada a infección y gangrena^{6, 7, 27, 28, 31}. Posterior a una primera amputación, los pacientes diabéticos tiene el doble de riesgo de sufrir una nueva amputación que los pacientes no diabéticos³¹, asimismo, una incidencia del 50% de sufrir una nueva amputación a los 5 años⁶. La mortalidad posterior a ulceración en pie diabético es alrededor de 50% dentro de los 5 años, y del 70% posterior a una amputación²⁶. Los gastos públicos usados en cuidados de pie diabético son muy altos, las cifras publicadas en Estados Unidos y el Reino Unido varían, sin embargo el promedio aproximado es de 5 a 10 billones de dólares por año²⁶⁻²⁸.

2.1.3.2. Etiopatogenia de las ulceraciones en pie diabético.

La etiología de las ulceraciones en los pies de diabéticos es multifactorial: neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, alteraciones biomecánicas y el tabaquismo constituyen las principales^{6, 9, 27, 28}.

La neuropatía diabética es la causa más importante para el desarrollo de úlceras en los pies. Afecta del 30 al 50% de la población diabética y afecta por igual a pacientes con DM tipo 1 y 2²⁷. Su prevalencia y gravedad aumenta según lo hace la evolución de la diabetes, la hiperglicemia, y la edad del paciente⁶. Afecta a todos los componentes del sistema nervioso periférico: sensitivo, motor y autonómico; siendo cada uno un factor de riesgo independiente para la aparición de úlceras^{6, 27}.

La pérdida del sistema nervioso motor produce falta de equilibrio entre los tendones flexores y extensores, como consecuencia, deformación ósea, alteraciones en la marcha y redistribución en las presiones, con cambios en los sitios de presión y formaciones de callos. Este aumento de presión en las cabezas metatarsianas induce a la formación de úlceras^{6, 27}. El daño de las fibras sensitivas con pérdida de sensibilidad: térmica, algésica, propioceptiva, y vibratoria, causa la pérdida de reflejo protector doloroso que disminuye el tiempo de reacción ante lesiones en los pies o a su vez un falso sentimiento de seguridad porque las lesiones “no duelen”^{6, 27}. La disfunción de la función autonómica causa pérdida en la producción de sudor, así como la alteración de las glándulas sebáceas lo que causa piel seca y con tendencia a las fisuras, con predisposición a formación de úlceras e invasión bacteriana; además el flujo arterial distal incrementa por disfunción simpática, con tendencia al edema y riesgo de ulceración^{6, 27}.

Enfermedad vascular periférica se refiere a aterosclerosis en localización no coronaria y extracerebral, aunque, empíricamente el término se usa para describir aterosclerosis en miembros inferiores²⁹. Aparece con tres veces más frecuencia en pacientes diabéticos que en la población general. Las arterias afectadas con más frecuencias son las peroneas y tibiales, a diferencia de pacientes no diabéticos donde predominan territorios más proximales²⁷. Esta constituye el factor de riesgo más importante para ulceraciones recurrentes y amputaciones^{6, 8}.

Las alteraciones biomecánicas causan alteraciones en los puntos de apoyo en posición estática y en la marcha, por lo que, predisponen la aparición de callosidades y úlceras⁶.

El tabaquismo que es un factor de riesgo conocido de aterosclerosis en miembros inferiores con un odds ratio de 2.72, con un intervalo de confianza del 95%²⁹, en pacientes diabéticos no ha sido asociado como factor de riesgo para recurrencia de úlceras o amputación²⁷.

Otros factores que intervienen en la dificultad intrínseca del cuerpo para sanar úlceras son: incremento de citosinas inflamatorias como: factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulante de crecimiento de granulocitos, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y leptina, además de incremento en la piel de metalo-proteínas de la matriz 9 y tirocin-fosfatasa 1b, factores asociados a inflamación y resistencia a factores de crecimiento³⁰.

2.1.3.3. Evaluación de las úlceras en pie diabético.

Se debe evaluar por examen físico las características físicas de la o las úlceras: tamaño, profundidad, apariencia y localización para estadificación, diagnóstico de infección y manejo posterior; además debemos determinar la etiología, sea neuropática, isquémica o neuro-isquémica⁹.

Las infecciones que ponen en riesgo la integridad del pie, generalmente se evidencian por presencia de celulitis, dos centímetros alrededor de la úlcera, abscesos profundos, osteomielitis, e isquemia crítica⁹; además síntomas y signos sistémicos como: fiebre, taquicardia, taquipnea²⁸.

De forma característica, la neuropatía en pacientes diabéticos se presenta como polineuropatía distal, en 85% de los pacientes⁶, y comprende síntomas positivos como: parestesias, disestesias, alodinia, hiperalgesia y dolor quemante; además

síntomas negativos como: hipoalgesia, hipoestesia y anestesia. Los síntomas negativos a diferencia de los positivos, se asocian a incremento de riesgo para sufrir lesiones en los pies⁶. La evaluación de neuropatía además del interrogatorio dirigido a los síntomas ya descritos, incluye la determinación de sensibilidad protectora por los siguientes métodos:

- Neuropathydisability score: evalúa la sensibilidad algésica, vibratoria, térmica, táctil y el reflejo aquileo. Para su determinación se realizan exploraciones, las mismas que asignan una puntuación de 1 o 2 para cada una; un valor por encima de 6 da como resultado diagnóstico de polineuropatía.
- Monofilamento de 10 gramos Semmens-Weinstein: se toca con el monofilamento la piel de la cabeza del primer, tercer y quinto metatarsiano, y de la cara plantar del talón, por 3 ocasiones en ambos pies, con los ojos del paciente cerrados. Debe acertar al menos 2 de cada 3 evaluaciones, de lo contrario se cataloga como polineuropatía.
- Diapasón de 128 hz: se coloca el diapasón sobre el relieve óseo de la cabeza de los metatarsianos y el paciente con los ojos cerrados debe responder si siente o no la estimulación realizada. Se debe medir la intensidad y el tiempo en que se percibe el estímulo, el mismo debe ser medido en segundos^{6, 9, 27, 28}.

Para evaluar la presencia de enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos, se deben tomar en cuenta los antecedentes del paciente, estos suelen tener historia de enfermedad coronaria o disfunción eréctil; al interrogatorio refieren claudicación

intermitente. Al examen físico se evidencia una piel en las extremidades: fría, seca, brillante y sin pelos. La palpación de los pulsos: pedio, tibial posterior y poplíteo suele estar ausentes.

El índice tobillo-brazo es el cociente de la presión arterial sistólica del brazo sobre la presión arterial sistólica del tobillo; un resultado entre 0,9 y 1,2 se considera normal, resultado bajo 0,9 se considera enfermedad arterial periférica^{6, 9, 27, 28}.

Las alteraciones biomecánicas del pie se evalúan mediante la “exploración podológica de los 2 minutos”, en la cual se valoran alteraciones anatómicas como: deformaciones, daños en uñas, piel y alteraciones en el calzado. Si se evalúa más de un daño se recomienda realizar un estudio biomecánico completo⁶.

2.1.3.4. Clasificación de las úlceras en pie diabético:

La clasificación de la úlcera puede facilitar la decisión terapéutica y develar el pronóstico de la extremidad afectada. Se han propuesto varios sistemas de clasificación basados en parámetros como: infección, neuropatía, profundidad, isquemia y localización. Los sistemas más aceptados a nivel mundial son las clasificaciones de Wagner y de la Universidad de Texas. Se hará referencia al más antiguo, el de Wagner; el mismo establece 5 grados^{6, 9}:

Grado 0: No lesiones abiertas. Podría haber deformidad o celulitis.

Grado 1: Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no tejidos subyacentes.

Grado 2: Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos pero no compromete el hueso o la formación de abscesos.

Grado 3: Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.

Grado 4: Gangrena localizada.

Grado 5: Gangrena extensa que compromete todo el pie.

2.1.3.5. Exámenes complementarios a realizarse en pacientes con úlcera en pie diabético:

- **Exámenes de sangre:**

En la biometría hemática: evidencia de leucocitosis, desviación a la izquierda en caso de infección^{6, 9, 27,28}. En caso de osteomielitis la velocidad de sedimentación globular sobre 70 mm/h tiene un likelihood ratio positivo de 11⁵⁵; además proteína C reactiva y procalcitonina para confirmar clínica de infección/inflamación y control de tratamiento^{6, 9, 27,28}.

Glucosa en sangre y hemoglobina glicosilada, para evidenciar el control metabólico del paciente y descartar posibles complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética^{6, 9, 27,28}.

Fosfatasa alcalina, en sospecha de afectación ósea^{27, 28}.

- **Cultivos:**

Tomados por biopsia en medio aséptico mediante cirugía. Se toman muestras de la base de úlceras desbridadas. Se tomarán hemocultivos en caso de infecciones graves. Las muestras recolectadas deben colocarse en medio para aerobios y anaerobios; además, tinción de gram^{6, 9, 27, 28}.

- **Estudios de imagen.**

Radiografía simple: de utilidad para evidenciar cuerpos extraños, deformidad ósea y osteomielitis, con sensibilidad del 28 al 75% y especificidad del 64% para esta última^{28, 55, 56}. En una revisión sistemática de Butalia et al, se concluyó que la radiografía simple tiene un likelihood ratio positivo de 2.3 con un intervalo de confianza del 95% (1.6-3.3) y un likelihood ratio negativo de 0.63 con un intervalo de confianza del 95% (0.5-0.8) en osteomielitis^{55, 56}. Sin embargo, se recomienda que la radiografía simple se use como examen de imagen inicial⁵⁷.

Resonancia magnética nuclear: de gran utilidad para detectar osteomielitis e infección de tejidos blandos profunda, con sensibilidad del 77 al 100% y especificidad del 40 al 100%^{28, 55, 56}. En pacientes con diabetes la resonancia magnética nuclear tiene un likelihood ratio positivo de 3.8 con un intervalo de confianza del 95% (1.5-12.0) y un likelihood ratio negativo de 0.14 con un intervalo de confianza del 95% (0.08-0.26) en osteomielitis^{55, 56}. Se la recomienda para diagnóstico de pie diabético infectado/osteomielitis⁵⁷.

Tomografía computarizada: El estudio tomográfico asociado al estudio con emisión de positrones tiene una sensibilidad de 81% y una especificidad del 93% para diagnóstico de osteomielitis, con un valor predictivo positivo del 78% y un valor predictivo negativo del 94%, por lo que es una alternativa al uso de la resonancia magnética⁵⁵.

Medicina nuclear: En un meta-análisis realizado por Kapoor et al se encontró que el estudio con tecnecio 99 tiene una sensibilidad del 90% con una especificidad del 28.5%, con un odds ratio de 3.6 con un intervalo de

confianza del 95% (1-13) para osteomielitis^{55, 56}, por lo que puede ser usada como alternativa a la resonancia magnética nuclear^{28, 56}.

Arteriografía: en caso de gangrena, úlcera grado 3 de Wagner o mayor sin pulsos periféricos, para evaluar el estado circulatorio de los pacientes²⁸.

2.1.3.6. Tratamiento de las úlceras en pie diabético.

Se debe realizar una valoración integral del paciente, síntomas sistémicos, estado metabólico, características de la úlcera y resultados de exámenes complementarios. El control glicémico adecuado ayuda al mejor control de la infección y la cicatrización de la úlcera.

- Úlcera no infectada.

Reposo, elevación de la extremidad afectada y dispositivos de control de presión, se deben manejar en primera instancia. Los mecanismos de control de presión como férulas, son indicados en pacientes con úlceras neuropáticas, no isquémicas y no infectadas, localizadas en la parte delantera y media del pie^{9, 31}.

No está indicado: estimulación eléctrica, gel rico en plaquetas, factores de crecimiento, terapia de oxígeno hiperbárico³¹.

- Úlcera infectada.

El debridamiento ayuda a obtener un tejido de granulación adecuado para la cicatrización y sirve también para obtener muestra para cultivo. Es obligatorio ante una úlcera infectada⁶.

Para el inicio de antibioticoterapia empírica hay que tomar en cuenta la estadificación de la úlcera. En caso de úlceras superficiales (grado 1 o 2), las

bacteria más frecuentes son: estafilococo aureus y estreptococo piogenes, por lo que se recomienda: dicloxacilina, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de primera generación por vía oral por 15 días. En caso de infecciones más profundas pero que no comprometan tejido óseo se recomienda: levofloxacina más clindamicina por vía oral o si el caso lo amerita: ceftriaxona y metronidazol, o ertapenem por vía intravenosa. En caso de compromiso óseo, se sospecha de la presencia de bacterias resistentes, como: estafilococo aureus meticilino resistente, pseudomona aeruginosa, enterococos o gérmenes anaerobios. En estos casos se recomienda antibióticos de amplio espectro: ertapenem, linezolid, metronidazol, generalmente por 6 semanas; además de manejo quirúrgico. Posteriormente se debe ajustar la terapia antibiótica a los resultados de cultivos y en casos específicos: amputación y revascularización^{6, 9, 27, 31}.

2.1.3.7. Tratamiento experimental.

Se ha probado la administración de testosterona parenteral a pacientes diabéticos hipogonádicos con úlceras en pie, con resultados favorables; esto sabiendo la relación entre DM tipo 2 e hipogonadismo, además, por la evidencia de alteraciones endoteliales asociadas a niveles séricos bajos de testosterona y de manera contraria, el factor protector endotelial que se ha encontrado en pacientes sometidos a terapia con testosterona¹⁰.

2.2. Relación entre diabetes mellitus tipo 2 y niveles séricos de testosterona.

Existe evidencia de la relación entre DM tipo 2 con niveles séricos bajos de testosterona independientemente del control glicémico, duración de la enfermedad y complicaciones de la diabetes^{2, 11-18, 22, 32-36}.

Hombres con DM tipo 2 tienen niveles bajos de testosterona sérica (TS) en comparación con pacientes de la misma edad sin DM tipo 2⁴⁸; de hecho, la prevalencia de hipogonadismo en DM tipo 2 es alrededor del 33%¹¹.

Se evidenció que los niveles de TS tienen relación inversa con los niveles de insulina, sin tener en cuenta la edad e índice de masa corporal, por consiguiente, existe riesgo de padecer DM tipo 2 en pacientes con TS baja; así, varones hipogonádicos tienen el doble de insulino-resistencia en comparación con su contraparte eugonádica^{13, 14, 16, 34, 35}. Otra evidencia de la relación entre DM tipo 2 y niveles bajos de TS es la mejoría en el control glicémico y de niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos hipogonádicos tratados con terapia de restitución de testosterona¹¹, y de la misma manera, la privación de tratamiento androgénico en pacientes con cáncer de próstata, produce resistencia a la insulina además de riesgo de sufrir DM tipo 2¹⁴.

Los niveles bajos de TS secundaria a DM tipo 2, se asocian con valores bajos de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), por lo que se la cataloga como hipogonadismo hipogonadotrópico^{22, 33-35}. Este proceso aparentemente se produce por falta de respuesta de las células del hipotálamo para producir hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) ante los niveles bajos de TS;

por hiperglicemia³⁴. Otro factor importante en DM tipo 2 que causa niveles bajos de TS, es el aumento en la actividad de la enzima aromatasa, presente en el tejido adiposo, que convierte la testosterona y androstenediona en estrógenos. Esta enzima está incrementada en pacientes obesos²². La prevalencia de hipogonadismo en pacientes con DM tipo 2 incrementa conforme aumenta el índice de masa corporal³⁶. Se ha evidenciado además, que la testosterona estimula el aumento en la expresión y translocación del transportador de membrana Glut4 en el músculo esquelético^{15, 54}, lo que justificaría la insulinoresistencia en pacientes con niveles bajos de TS.

Al contrario de lo que ocurre en la DM tipo 2, no hay evidencia de valores bajos de TS en pacientes con DM tipo 1, probablemente esto se puede relacionar a la falta de insulina en este tipo de diabetes³³. También se ha evidenciado, que pacientes jóvenes con DM tipo 2 tienen niveles de TS bajos, comparados con pacientes de la misma edad con DM tipo 1¹⁷.

Pese a toda la nueva evidencia referida, aún no hay indicación de tamizaje ni tampoco tratamiento para pacientes diabéticos asintomáticos con valores de TS baja².

2.3. Testosterona.

2.3.1. Síntesis, secreción y metabolismo y excreción.

La testosterona forma parte de hormonas masculinas que colectivamente toman el nombre de andrógenos, y son además de la testosterona: la dihidrotestosterona y la androstenediona. La mayoría de los andrógenos se forman en los testículos, sin embargo también se producen en pequeñas cantidades en las glándulas suprarrenales³⁷.

La testosterona es el andrógeno más abundante en el cuerpo y es producida a nivel de las células intersticiales de Leydig, localizadas en los intersticios de los túbulos seminíferos. Es sintetizada a partir del colesterol, que proviene de los lípidos de baja densidad (LDL) o también, sintetizada de novo a partir de la acetil coenzima A. Este proceso es regulado por acción de la LH en el hipotálamo, que a su vez depende de la acción de la GnRH^{37, 38}. La secreción varía en la mañana, pero lo más frecuente es que se secrete de 8 a 10 de la mañana, por lo que se recomienda su medición en ese horario¹².

Posterior a su secreción, se transporta a nivel plasmático en su mayoría por la albúmina y por la SHBG, 54% y 44% respectivamente, el 2% restante circula como testosterona libre en sangre; sin embargo, su afinidad es mayor por la SHBG, aproximadamente 100 veces mayor a la albúmina. La vida media de la testosterona es de aproximadamente 12 minutos en el plasma³⁷.

En los tejidos, la testosterona se convierte en una hormona biológicamente activa: la dihidrotestosterona por la enzima intra-celular 5 alfa reductasa²⁰, especialmente en la próstata; y por la acción de la aromatasa en estradiol^{37, 38}.

La testosterona que no es usada en los tejidos es convertida en el hígado en androsterona y deshidroepiandrosterona y posteriormente eliminada por la bilis o por la orina³⁷.

2.3.2. Globulina ligadora de hormonas sexuales.

Es una glicoproteína plasmática sintetizada en el hígado que se encarga del transporte plasmático de las hormonas sexuales: testosterona y estradiol^{39, 40}. Los niveles bajos de testosterona y altos de estradiol estimulan su síntesis⁴⁷.

Por su elevada afinidad a la testosterona, esta proteína regula su actividad debido a que por la hipótesis de la “hormona libre”, solo la testosterona no fijada a la SHBG tiene actividad biológicamente activa^{1, 39}; sin embargo se ha encontrado evidencia que una proteína llamada megalina puede interiorizar la testosterona unida a SHBG a las células, refutando la hipótesis de la “hormona libre”³⁹.

Condiciones como: obesidad, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, uso de corticoides y síndrome metabólico, disminuyen los niveles séricos de SHGB, y, enfermedades como: cirrosis hepática, hipertiroidismo, desnutrición y algunos tipos de cáncer aumentan los niveles séricos de SHGB^{39, 41}.

Estudios han encontrado fuerte asociación de riesgo entre niveles bajos de SHGB y testosterona con diabetes, obesidad central, niveles altos de triglicéridos y síndrome metabólico independiente de los niveles de SHGB^{18, 34, 35, 42, 50}.

2.3.3. Funciones de la testosterona en el adulto.

Se ha evidenciado receptores de andrógenos en lugares distintos a los clásicos, por lo que las funciones de la testosterona o su influencia son más amplias que las de desarrollar caracteres sexuales. En resumen las funciones son^{11, 48}:

- Crecimiento del pene, escroto y testículos.
- Distribución corporal del pelo y disminución del crecimiento de cabello sobre la cabeza.
- Hipertrofia de la mucosa de la laringe.
- Aumento de la producción de las glándulas sebáceas de la cara, especialmente en la adolescencia.
- Efecto anabólico sobre músculo liso y estriado con incremento de masa muscular e hipertrofia de las fibras musculares.
- Aumento en el espesor óseo y estimulación de la mineralización ósea. Además caracterización masculina de la pelvis.
- Incremento en la cantidad de eritrocitos a través de la síntesis de eritropoyetina estimulada por los receptores dependientes de andrógenos y por estimulación directa sobre la célula madre hematopoyética.
- Efecto ligero sobre la absorción de sodio en los túbulos distales renales.
- Interviene en la sensibilidad a la insulina y en la secreción de la misma por los islotes pancreáticos.
- A nivel del sistema nervioso central, la testosterona se encarga de la orientación e identidad sexual en los hombres, además de caracterizar el comportamiento y otras cualidades cognitivas como la concentración y la iniciativa.
- La testosterona inhibe la actividad de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo abdominal y además estimula la lipólisis mediada por catecolaminas disminuyendo la obesidad central.

- La testosterona disminuye las citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1b y 6, y aumenta las citocinas anti-inflamatorias como la interleucina 10.

2.3.4. Medición de testosterona.

2.3.4.1. Testosterona Total.

La testosterona total incluye la medición de la fracción libre de testosterona y la unida a proteínas, se realiza por medio de radioinmunoensayos, ensayo inmunométricos o cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masa. La medición de testosterona total debe hacerse en la mañana y sus valores generalmente varían entre 300 y 1000 ng/ml.

Las variaciones en la SHBG podrían influir en las concentraciones reales de testosterona¹.

2.3.4.2. Testosterona libre.

La testosterona como se mencionó antes, en su mayoría está ligada a SHBG y a la albúmina, y un pequeño porcentaje se encuentra libre en el plasma. La cuantificación de la fracción libre se la realiza por medio de diálisis de equilibrio, sin embargo no es de fácil acceso, por lo que se calcula por ecuaciones a partir de testosterona total, SHBG y la albúmina¹.

El mejor método para medir los niveles de testosterona es a través de su fracción libre, sin embargo por su difícil acceso, se recomienda la medición de testosterona total o en su defecto medir la testosterona libre a través de la testosterona total^{12, 44}.

2.3.5. Definición de niveles bajos de Testosterona e Hipogonadismo.

Se define como testosterona baja a niveles de TESTOSTERONA TOTAL por debajo de 300 ng/dl¹².

Hipogonadismo se define al síndrome caracterizado por niveles bajos de TS y al menos 3 síntomas sexuales¹²; sin embargo en la mayoría de estudios en pacientes diabéticos, se define a hipogonadismo únicamente con los valores de laboratorio³².

2.3.6. Síntomas de Hipogonadismo.

Los síntomas que sugieren hipogonadismo son: pérdida o reducción de la libido, disminución en la fuerza de la erección, fatiga, reducción de la fuerza física, y cambios de humor³².

2.3.7. Causas de Testosterona baja en adultos.

Los niveles de testosterona disminuyen fisiológicamente con la edad, de hecho, los niveles disminuyen aproximadamente de 1 a 2% cada año desde los 30 años¹². La prevalencia de hipogonadismo es de 4.1% entre 40 y 49 años y 9.3% entre los 60 y 70 años⁴⁵.

Las causas de testosterona baja se deben principalmente a daño en los testículos, a lo que se denomina hipogonadismo primario o daños en el eje hipotálamo-hipófisis, llamado hipogonadismo secundario⁴⁵; también se ha descrito hipogonadismo por defecto en los receptores, que abarca causas muy raras⁴⁶.

El hipogonadismo primario se caracteriza por niveles bajos de testosterona con niveles de gonadotropinas (LH y FSH) altos y es causado por daños en los testículos como: castración quirúrgica, autoinmunidad, daños por quimioterapia o radioterapia, trauma, iatrogenias, virus de la parotiditis⁴⁶.

El hipogonadismo secundario se caracteriza por niveles bajos de testosterona con niveles de gonadotropinas bajas. El daño se encuentra a nivel del eje hipotálamo-hipófisis y las causas son⁴⁶:

- Diabetes mellitus tipo 2, ya mencionado en el capítulo anterior.
- VIH, por pérdida de peso y proteínas como la SHGB.
- Enfermedades infiltrativas, infecciosas y tumores hipofisarios.
- Traumatismo encefálico.
- Medicamentos, ketoconazol o espironolactona, son antiandrógenos de base, esteroides, por bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis, opioides, por bloqueo del pulso de LH.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por uso frecuente de corticoides.
- Enfermedad renal crónica en hemodiálisis, por barrido de proteínas.
- Enteropatías.
- Cirrosis hepática.

2.3.8. Niveles bajos de testosterona y trastornos asociados.

2.3.8.1. Trastornos sexuales.

Son los síndromes más conocidos como consecuencia de niveles bajos de TS. Estos son: disminución o pérdida de la libido, disfunción eréctil, oligospermia o azoospermia y en pocos casos bochornos como en la menopausia⁴⁷.

2.3.8.2. Diabetes Mellitus tipo 2.

Ya mencionado anteriormente.

2.3.8.3. Dislipidemia.

Se ha evidenciado asociación inversa entre hipogonadismo e hipertrigliceridemia y aumento de LDL. En pacientes varones sometidos a terapia de ablación de andrógenos se ha visto un aumento en los triglicéridos, así como del LDL^{15, 48}.

2.3.8.4. Obesidad.

Los pacientes con niveles bajos de TS presentan obesidad central y visceral, debido a la reducción de la lipólisis mediada por la lipoproteinlipasa^{14, 16, 18, 48}.

2.3.8.5. Enfermedad arterial periférica (EAP).

La mayor causa de enfermedad arterial periférica es la aterosclerosis, y los principales factores de riesgo son: sexo masculino (OR: 1,43), diabetes mellitus (OR: 1,88) e hipertrigliceridemia (OR: 1,26)²⁹.

Debido a la importante diferencia de prevalencia de EAP entre hombre y mujer, se estudió la influencia de las hormonas sexuales en esta relación. Estudios han encontrado relación de riesgo estadísticamente significativa entre EAP y niveles bajos de TS^{20, 21}, probablemente secundario a la acción de la testosterona en la disminución de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1b y 6, y el aumento de citocinas anti-inflamatorias como la interleucina 10^{11, 48}. Debido posiblemente al mecanismo de acción mencionado anteriormente

y además por su efecto sobre los lípidos, los niveles bajos de TS son un factor de riesgo independiente de disfunción endotelial¹⁹.

2.3.8.6. Enfermedad arterial coronaria (CAD).

Al igual que en el caso de la EAP, en la CAD, la prevalencia es mucho mayor en hombre que en mujeres, por lo que se estudió la relación de la testosterona en esta patología.

Se ha evidenciado que pacientes con CAD tienen niveles de TS bajos¹¹, esta relación se puede explicar por lo siguiente:

- Los niveles bajos de TS se han relacionado con muchos de los factores de riesgo para CAD como: dislipidemia, hipertensión arterial sistólica y diastólica, aumento de fibrinógeno y factores pro-coagulables⁴⁹.
- Tratamiento de 3 meses con testosterona a dosis fisiológicas produce mejoría en la isquemia de pacientes con angina crónica estable^{11, 49}.
- El factor protector de la testosterona ante el desarrollo de la placa de ateroma por disminuir la actividad de las citosina pro-inflamatorias e inhibir la apoptosis de las células musculares lisas de los vasos⁴⁹.

2.3.8.7. Hipertensión arterial.

Los niveles de TS bajos se han asociado a hipertensión arterial, principalmente demostrado a través de la mejoría en los valores de presión arterial en pacientes hipertensos manejados con testosterona⁴⁸.

CAPÍTULO III:

3. METODOLOGÍA.

3.1. JUSTIFICACIÓN.

Considerando la elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial, además que representa la primera causa de muerte en nuestro país⁵, y que, de esta población el 15% desarrollará pie diabético; los elevados costos para el sistema de salud que representa el tratamiento del pie diabético (alrededor de 10000 dólares por paciente), la justificación del presente estudio radica en encontrar una asociación de riesgo entre los niveles séricos bajos de testosterona y pie diabético, para que, en manejo posterior, se brinde un tratamiento de reemplazo hormonal a los pacientes con estas características, y así, mejoren su pronóstico, su calidad de vida, y se disminuyan gastos en el sistema de salud de nuestro país.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Ante la importante morbi-mortalidad en nuestro país de enfermedades asociadas a la diabetes mellitus en especial el pie diabético, los elevados gastos en nuestro sistema de salud, el presente estudio se plantea la siguiente pregunta: ¿Son los niveles séricos de testosterona un factor de riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético?

3.3. HIPÓTESIS.

Los niveles séricos de testosterona que se encuentran en los quintiles inferiores son un factor de riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético de pacientes varones mayores de 18 años hospitalizados en el hospital Eugenio Espejo.

3.4. OBJETIVO GENERAL.

- Demostrar la asociación de riesgo entre los niveles bajos de testosterona y la presencia de úlceras en pie diabético.

3.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los niveles de testosterona y su distribución en pacientes que presentan complicaciones por úlceras de pie diabético
- Establecer como factor de riesgo independiente a los niveles de testosterona para el desarrollo de úlceras en miembros inferiores de pacientes con pie diabético.
- Identificar si la edad es un factor determinante en la disminución en los valores de testosterona sérica.
- Conocer si los pacientes con mal control metabólico (determinado por la hemoglobina glicosilada) tienen niveles bajos de testosterona.
- Determinar si existe relación entre diabetes mellitus tipo 2 y niveles séricos bajos de testosterona.
- Identificar la relación entre obesidad y niveles séricos bajos de testosterona.

3.6. METODOLOGÍA.

3.6.1. Tipo de estudio.

Se realizó un diseño analítico, observacional, transversal.

3.6.2. Criterios de Inclusión.

- Pacientes varones mayores de 18 y diagnóstico de DM 2.
- Pacientes varones mayores de 18 y diagnóstico de DM 2, con úlceras de pie diabético de cualquier grado según clasificación de Wagner.

3.6.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes mujeres.
- Pacientes con diagnóstico de VIH, EPOC, tumores hipofisarios, trastornos genéticos, antecedentes de cirugía testicular.
- Pacientes que se nieguen a ingresar al estudio.

3.6.4. Universo y Pacientes.

El universo fueron los pacientes del hospital Eugenio Espejo de Quito con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con úlceras de pie diabético, y sin úlceras, hospitalizados en los servicios de medicina interna y cirugía vascular en el período octubre -diciembre 2015.

Formaron parte del estudio 80 pacientes diabéticos, de los cuales 40 presentaban úlcera en pie, mientras que 40 fueron pacientes diabéticos sin ulceraciones en extremidades inferiores.

La muestra se tomó de la fórmula aplicada para universo finito.

3.6.5. Procesamiento de la recolección de información.

3.6.5.1. Fuente.

La fuente de información fueron las historias clínicas y los resultados de laboratorio de los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.6.6. Plan de análisis de datos.

3.6.6.1. Descripción y análisis de los resultados:

Las variables cualitativas serán analizadas mediante porcentajes y frecuencias, mientras que las variables cuantitativas mediante pruebas de tendencia central como: media, mínimo, máximo, desviación estándar.

Para el análisis de factores de riesgo se usará ODDS RATIO, para relacionar variables cuantitativas: CORRELACIÓN DE PEARSON y además se usó tablas cruzadas para la relación variables cuantitativas con cualitativas.

3.6.6.2. Programa estadístico.

Para la descripción y análisis de los resultados se usó el sistema estadístico IBM SPSS versión 22.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

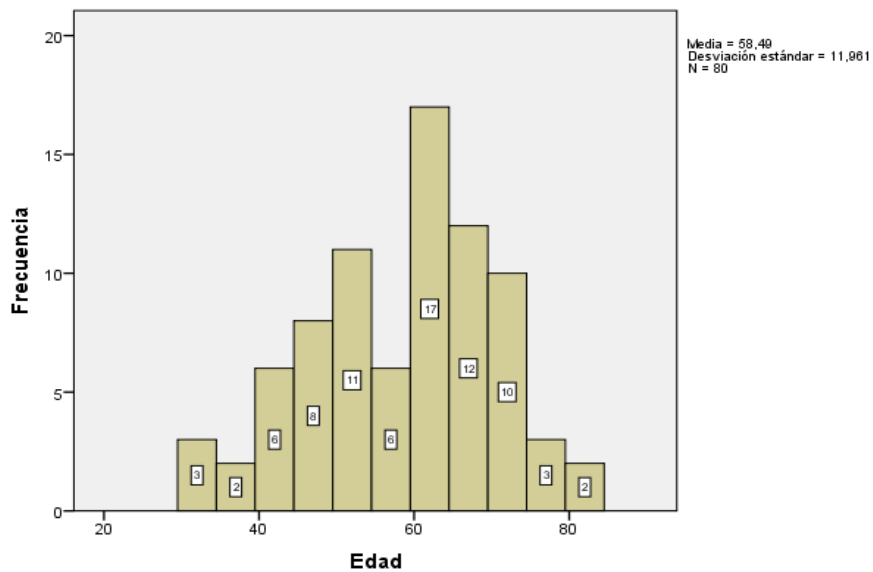
4.1. Datos de la población participante.

La población del presente estudio pertenece a pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía Vascular del Hospital Eugenio Espejo, según los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el plan metodológico. Debido a que es un estudio con Testosterona Total, la totalidad de la población fueron hombres.

4.1.1. Edad.

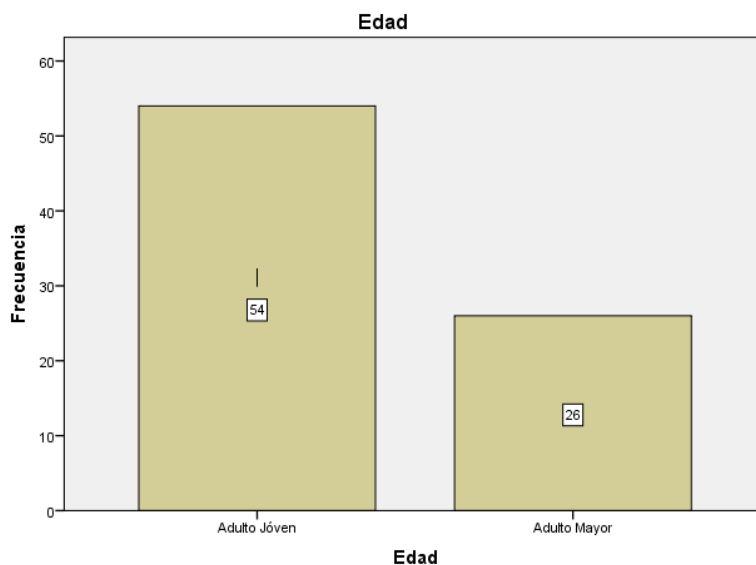
Se realizó el estudio con 80 pacientes. Las edades de los pacientes van desde los 32 a los 84 años, con una desviación estándar de 11. De esta población, 54 son adultos jóvenes y 26 adultos mayores.

Gráfico 1: Edades de participantes.



Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en el estudio, provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Gráfico 2: Cantidad de adultos mayores en el estudio.



Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.1.2. Tiempo en años de diagnóstico de DM tipo 2.

El tiempo del diagnóstico de DM tipo 2 en los pacientes varía desde los 2 años hasta los 27 años. La media de tiempo de diagnóstico en años en el grupo de pacientes con pie diabético es de 16 años, mientras que en el grupo sin úlceras en pie diabético es de 9 años.

Tabla 1: Tiempo de diagnóstico en años de pacientes según el grupo asignado.

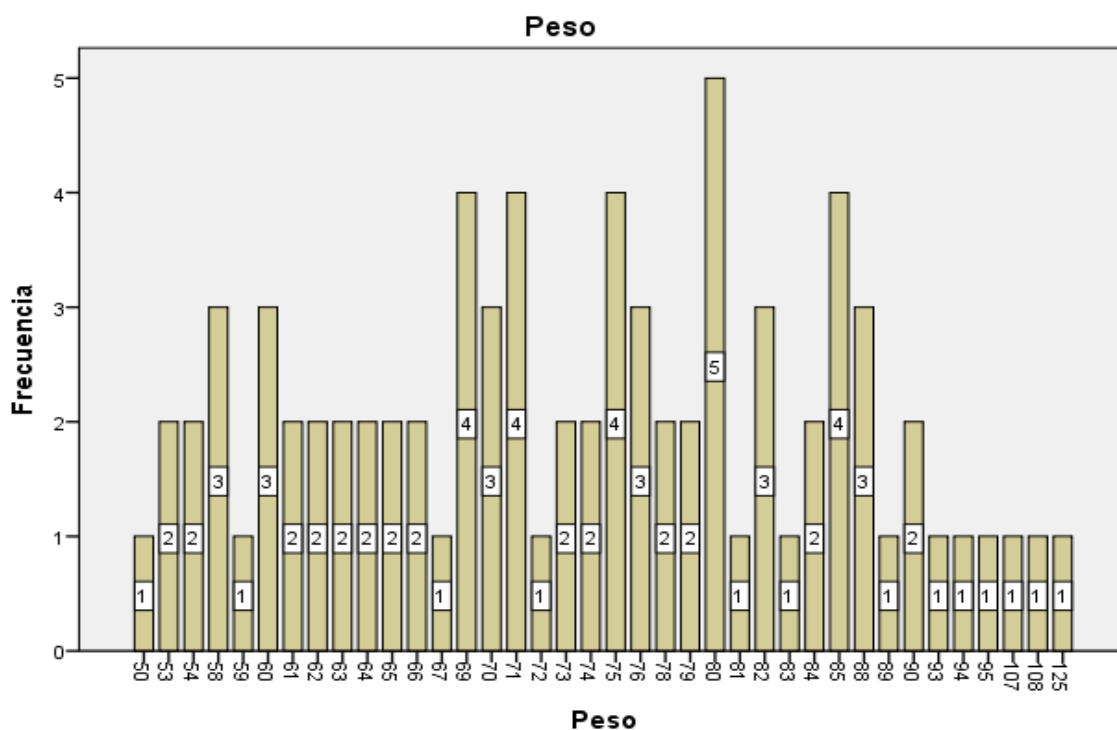
		Úlcera en pie diabético	
		SÍ	NO
Tiempo de diagnóstico	Media	16	9
	Máximo	27	21
	Mínimo	2	2
	Desviación estándar	6	5
<p><i>Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.</i></p>			

4.1.3. Peso e índice de masa corporal en los pacientes del estudio.

El peso de los pacientes diabéticos del estudio varía desde los 50 kg hasta los 125 kg, con mayoría de pacientes del estudio en sobrepeso. 21 pacientes del estudio son obesos. Llama la atención que ningún paciente presentó desnutrición.

En relación al peso según la presencia o no de úlcera en pie diabético; no existió mayor diferencia en la media de ambos grupos.

Gráfico 3: Peso en Kg de los pacientes del estudio



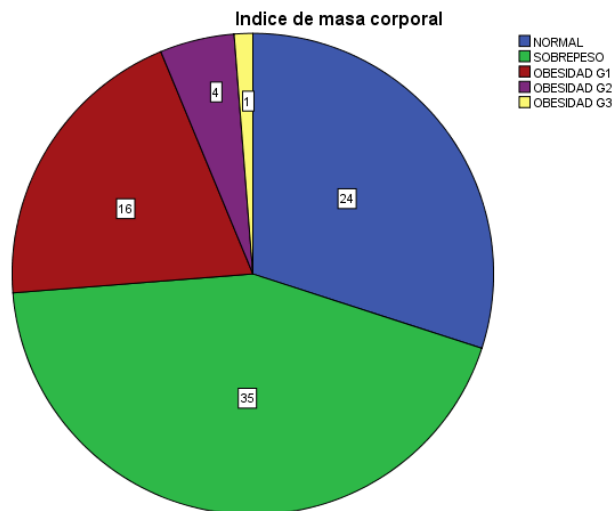
Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Tabla 2: Peso en pacientes con/sin úlcera en pie diabético.

		Úlcera en pie diabético	
		SÍ	NO
Peso	Media	77	72
	Máximo	125	90
	Mínimo	58	50
	Desviación estándar	15	12

Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Gráfico 4: Grados de IMC de pacientes del estudio

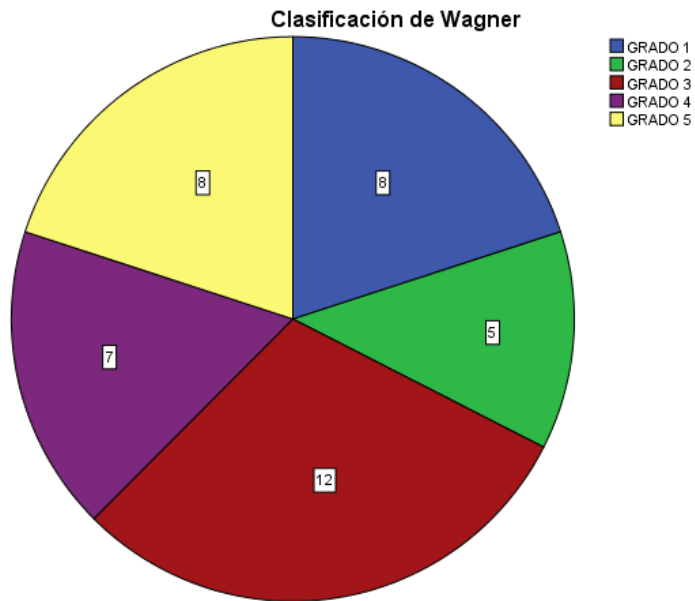


Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.1.4. Frecuencia de pacientes con úlcera en pie diabético según su clasificación de Wagner.

Los pacientes del estudio con úlcera en pie diabético en su mayoría pertenecían al grado 3 de la clasificación de Wagner.

Gráfico 5: Frecuencia de clasificación de Wagner en pacientes con úlceras en pie diabético.



Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.2. Datos de las pruebas de laboratorio usadas en el estudio.

4.2.1. Testosterona Total.

Los niveles séricos de testosterona total fueron medidos en ambos grupos de pacientes mediante radioinmunoensayo, mediante el reactivo: INMUNOLITE 2000.

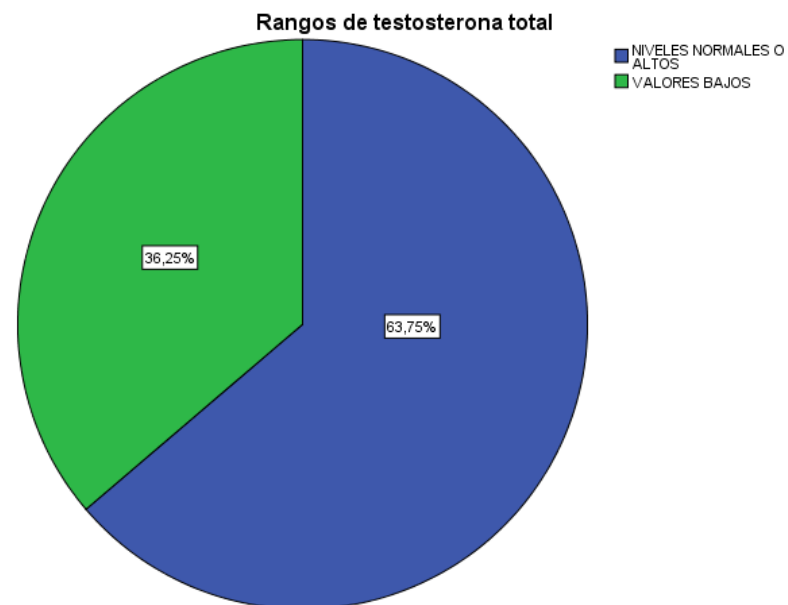
Del total, la media fue: 376 ng/dl, con un valor mínimo de 29 y un valor máximo de 759.

Un 36% del total de los valores de Testosterona Total en los pacientes diabéticos del estudio, se encontró en niveles bajos, lo que se correlaciona con estudios similares.

Tabla 3: Datos descriptivos de valores de TT

N	Válidos	80
	Perdidos	0
Media		376,53
Desviación estándar		162,976
Mínimo		29
Máximo		759
<i>Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.</i>		

Gráfico 6: Rangos de TT en pacientes del estudio.



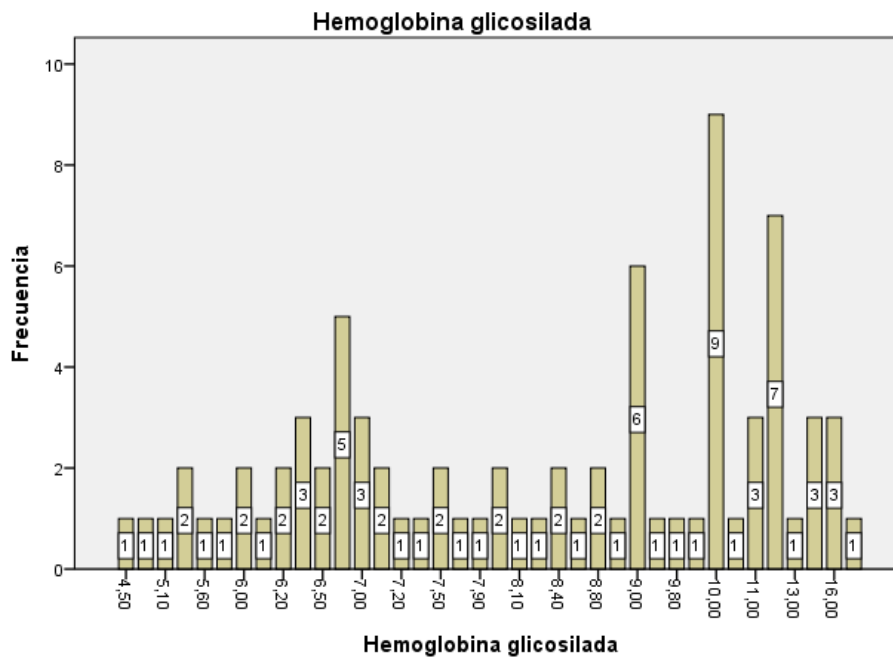
Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo

4.2.2. Hemoglobina Glicosilada

Los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes del estudio tienen una media de 8,9%, con un valor mínimo de 4,5% y un valor máximo de 17%.

Respecto a su distribución en los 2 grupos de pacientes, la media de hemoglobina glicosilada es ligeramente mayor en el grupo de pacientes con úlcera.

Gráfico 7: Valores de HbA1C en pacientes del estudio.

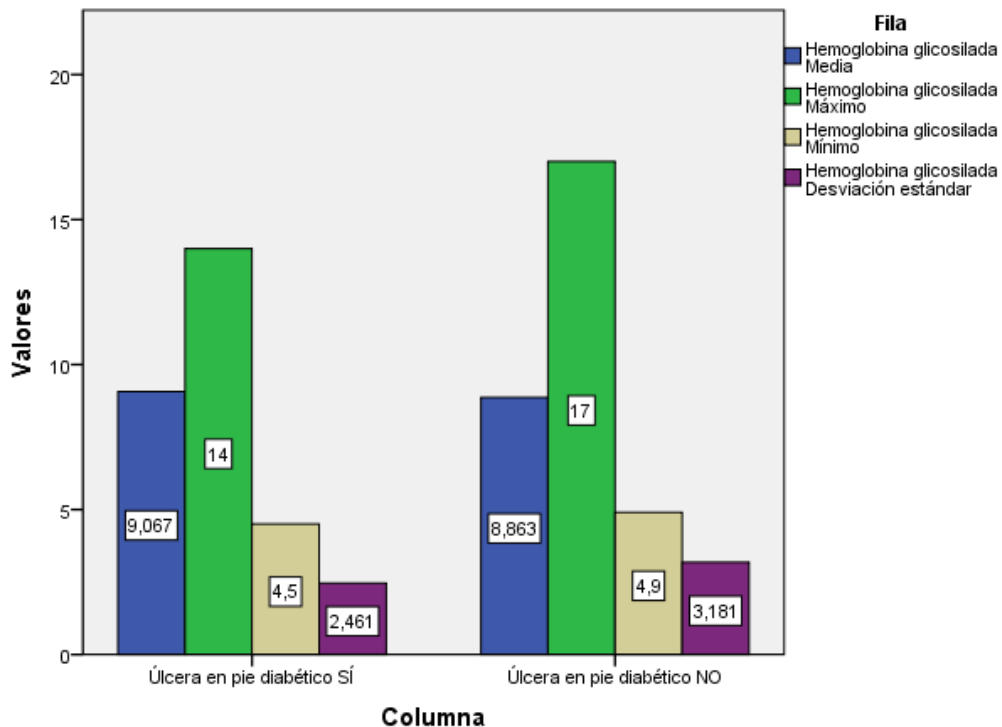


Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Tabla 4: HbA1C en pacientes con/sin úlcera de pie diabético

		Úlcera en pie diabético	
		SÍ	NO
Hemoglobina glicosilada	Media	9,07	8,86
	Máximo	14,00	17,00
	Mínimo	4,50	4,90
	Desviación estándar	2,46	3,18
<i>Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.</i>			

Gráfico 8: HbA1C en pacientes con/sin úlcera en pie diabético.



Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.3. Prueba estadística para determinar si los niveles séricos bajos de Testosterona

Total son un factor de riesgo para desarrollar úlcera en pie diabético.

Para comprobar la hipótesis del estudio que fue que los niveles séricos de testosterona que se encuentran en los quintiles inferiores son un factor de riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético de pacientes varones mayores de 18 años hospitalizados en el hospital Eugenio Espejo, se usó la PRUEBA DE ODDS RATIO; la que determino que los pacientes con niveles séricos bajos de testosterona total tienen un riesgo de 1,1 para desarrollar úlcera en pie diabético, lo que no es

estadísticamente significativo, (IC: 0,452-2,73), por lo que se **rechaza la hipótesis de estudio**.

Tabla 5: Media y Desviación estándar de TT en úlcera Sí/No en pie diabético

	Úlcera en pie diabético	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Testosterona total	SÍ	40	371,30	162,274	25,658
	NO	40	381,75	165,573	26,179
<i>Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.</i>					

Tabla 6: Tabla 2x2 para úlcera SÍ/NO en pie diabético y TT.

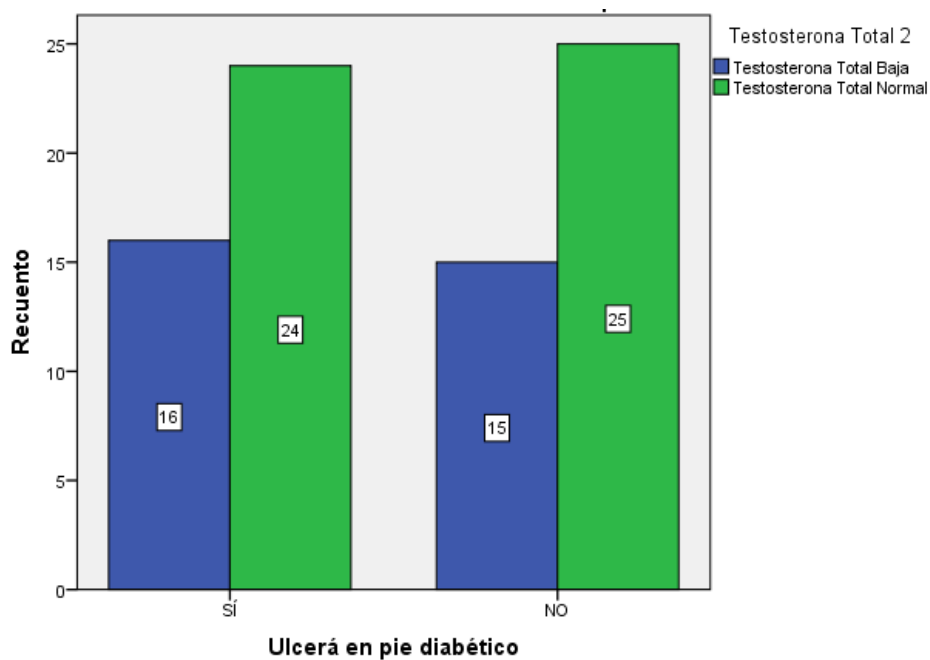
		Úlcera en pie diabético		Total
		SÍ	NO	
Testosterona Total	Testosterona Total Baja	16	15	31
	Testosterona Total Normal	24	25	49
Total		40	40	80
<i>Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.</i>				

Tabla 7: OR de valores bajos de TT y úlcera en pie diabético.

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Úlcera en pie diabético (SÍ / NO)	1,111	,452	2,733
Para cohorte Testosterona Total 2 = Testosterona Total Baja	1,067	,615	1,852
Para cohorte Testosterona Total 2 = Testosterona Total Normal	,960	,677	1,361
N de casos válidos	80		

Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Gráfico 9: Relación de TT en pacientes con/sin úlcera en pie diabético.

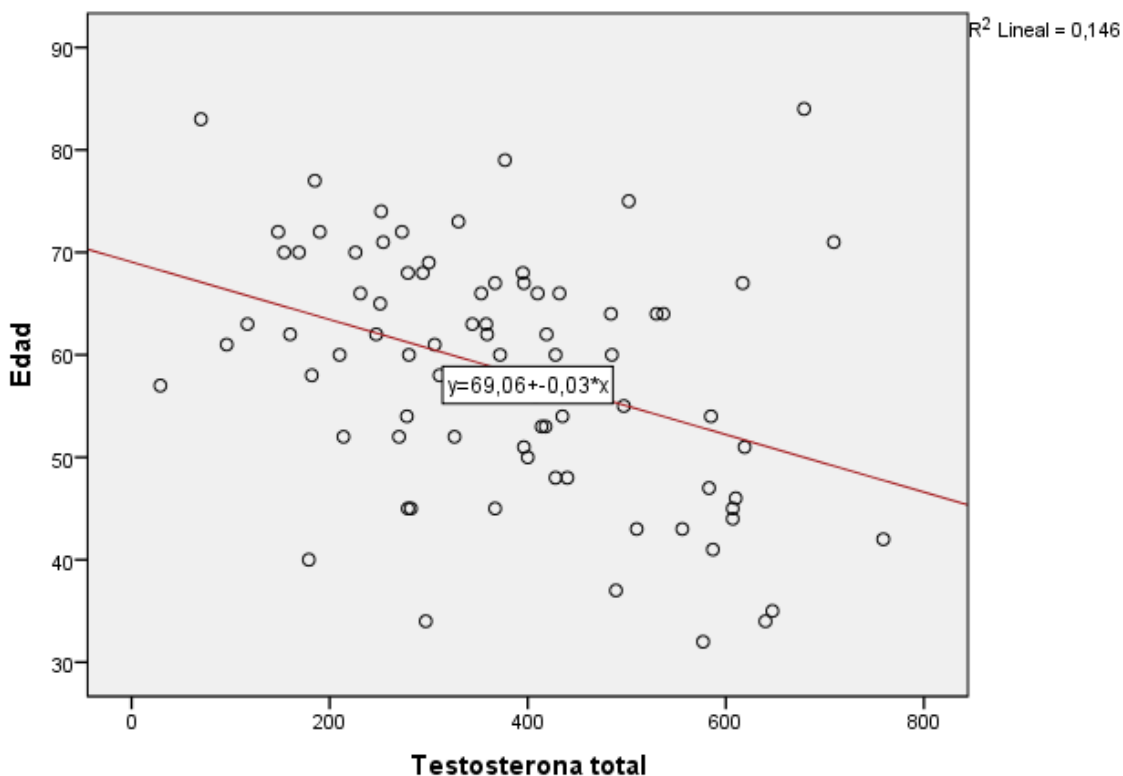


Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.4. Correlación entre la edad y niveles séricos de testosterona.

Se utilizó correlación bivariada de PEARSON, la cual estableció una **relación negativa baja** (-,382) entre las 2 variable, la cual fue estadísticamente significativa (P= 0,00).

Gráfico 10: Correlación entre Edad y niveles de TT.

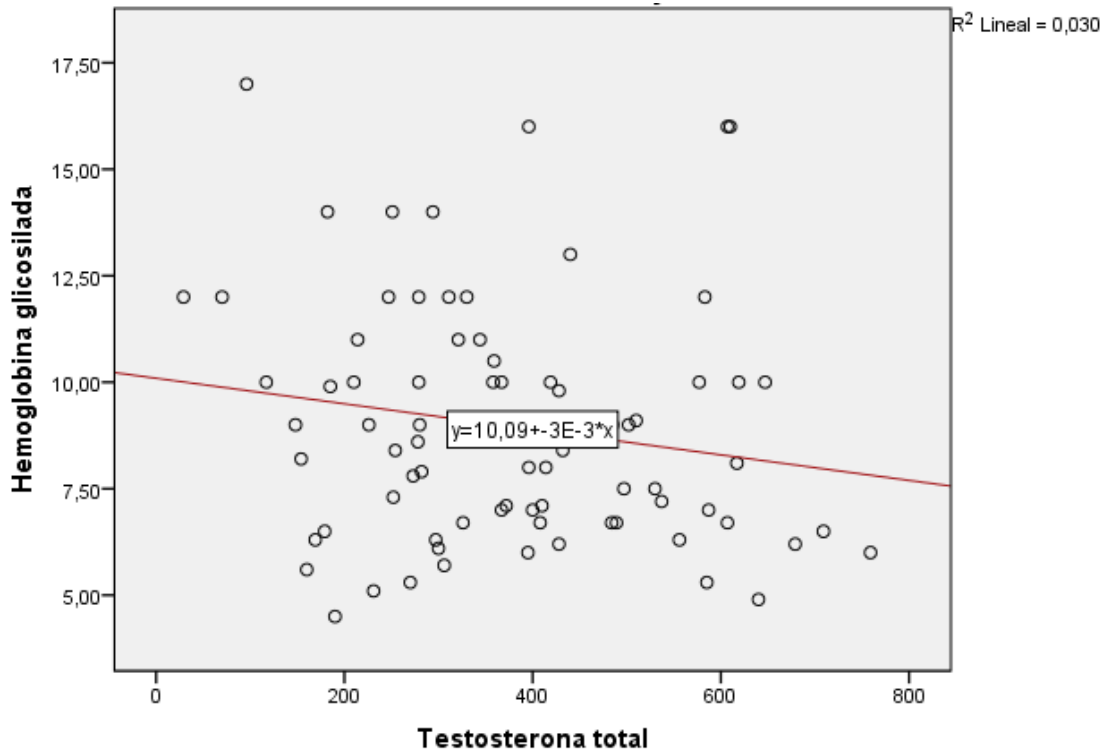


Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.5. Correlación entre hemoglobina glicosilada y niveles de testosterona.

Existe relación negativa entre hemoglobina glicosilada y testosterona total (-,173) en pacientes diabéticos, sin embargo esta relación no es estadísticamente significativa (0,125).

Gráfico 11: Correlación entre HbA1C y TT.



Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Tabla 8: Media de HbA1C según niveles de TT

		Testosterona Total.	
		Testosterona Total Baja	Testosterona Total Normal
Hemoglobina glicosilada	Media	9,18	8,83
	Máximo	17,00	16,00
	Mínimo	4,50	4,90
	Desviación estándar	3,11	2,66

Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

4.6. Prueba estadística para determinar si la obesidad en pacientes diabéticos es un factor de riesgo para disminuir los valores de Testosterona Total.

Para determinar si la obesidad es un factor de riesgo para disminuir los valores séricos de Testosterona Total, se usó LA PRUEBA DE ODDS RATIO, con un valor de 0.729, sin embargo, no se determinó una diferencia estadísticamente significativa (IC: 0,256-2,074).

Tabla 9: Tabla de 2x2 de obesidad y TT.

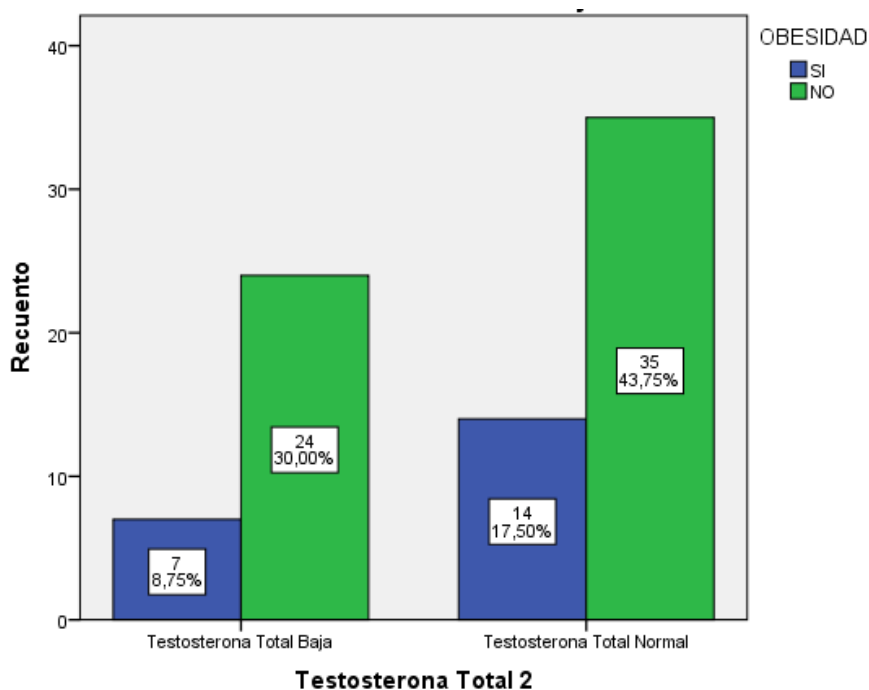
			OBESIDAD		Total
			SI	NO	
Testosterona Total.	Testosterona Total Baja	Recuento	7	24	31
		% dentro de OBESIDAD	33,3%	40,7%	38,8%
	Testosterona Total Normal	Recuento	14	35	49
		% dentro de OBESIDAD	66,7%	59,3%	61,3%
Total		Recuento	21	59	80
<i>Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.</i>					

Tabla 10: OR de obesidad en niveles bajos de TT.

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Testosterona Total 2 (Testosterona Total Baja / Testosterona Total Normal)	,729	,256	2,074
Para cohorte OBESIDAD = SI ^a	,790	,359	1,738
Para cohorte OBESIDAD = NO	1,084	,836	1,405
N de casos válidos	80		

Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

Gráfico 12: Frecuencia de pacientes obesos según valores de TT.



Fuente: Diego Pinza Vera. Datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes participantes en estudio provenientes del Hospital Eugenio Espejo.

CAPÍTULO V

5. Discusión

La DM tipo 2 es un problema importante de salud pública en Ecuador y a nivel mundial, y una de sus complicaciones principales: el pie diabético, es causa de morbi-mortalidad, en este grupo de pacientes, además de ser causa de costos económicos elevados para ellos y los sistema de salud; por lo que la investigación de nuevos trastornos asociados que permitan mejorar los objetivos de tratamiento en esta población es la razón del presente estudio.

Estudios no recientes, pero no totalmente conocidos en nuestro medio, han demostrado la relación de la DM tipo 2 con la disminución en los valores séricos de testosterona,^{5, 20, 21, 23-33}; en los mismos, la prevalencia de niveles séricos bajos de testosterona en pacientes diabéticos va desde el 25 al 43%. En nuestro estudio, los niveles séricos bajos de testosterona total, alcanzaron un 36%, lo que la correlaciona con los demás estudios. Este proceso aparentemente se produce por falta de respuesta de las células del hipotálamo para producir GnRH ante los niveles bajos de TS; por hiperglicemia²⁵.

Los pacientes con valores bajos de testosterona total, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica^{46, 47}, la misma que es parte fundamental en la etiología de las úlceras en pie diabético^{10, 11, 16}, esto, además de la evidencia de mejoría en los pacientes con úlceras en pie diabético en tratamiento con testosterona en el estudio realizado por Kalinchenko et al, han sido los principales justificativos para el planteamiento de nuestra hipótesis, en la que asociamos los niveles bajos de Testosterona sérica como factor de

riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético. No se han encontrado investigaciones similares, por lo que los resultados del presente estudio son inéditos.

Los resultados del OR, tal como se muestran en la tabla 5 y 6, han demostrado que no hay aumento en el riesgo de pacientes diabéticos con niveles séricos bajos de testosterona para desarrollar úlceras en pie, lo que rechaza nuestra hipótesis de trabajo. La media de testosterona total es inferior en los pacientes diabéticos con úlcera en pie, con un valor de 371 vs 381 en pacientes diabéticos sin úlcera en pie; sin embargo, este valor no corresponde a valores bajos de Testosterona Total sérica, ni tampoco ha sido una diferencia significativa (Tabla 7).

La obesidad no ha resultado como factor de riesgo para presentar valores séricos bajos de TT en pacientes diabéticos en nuestro estudio, con un OR de 0.729 y un IC entre 0,256 y 2,074, con una prevalencia del 8,7%; a diferencia de otros estudios relacionados que demuestran que la obesidad es una causa importante de Testosterona sérica baja, así como lo demostró Dhindsa en el 2010, el mismo que encontró una prevalencia de TT sérica baja del 50% en pacientes diabéticos obesos (Tabla 8, 9 y gráfico 11).

Un dato que se ha confirmado mediante nuestro estudio, es la relación inversa entre edad y niveles de Testosterona Total (Gráfico 9). Según Escalante⁴⁰, la prevalencia en adultos mayores es del 9%, mientras que en el estudio alcanzó el 17% de la población estudiada, evidentemente superior.

Como se esperaba, el tiempo de diagnóstico de DM tipo 2 es tiene una media mayor en los pacientes con úlcera en las extremidades inferiores, 16 años, con una edad máxima de 27 años, mientras que en el grupo de pacientes sin úlcera, la media fue de 9 años (Tabla 1).

Otro dato que se esperaba confirmar con el presente estudio, era la relación inversa entre niveles de hemoglobina glicosilada y testosterona total. Si bien se encontró una relación

negativa (gráfico 10), esta relación no fue estadísticamente significativa. La media de Hemoglobina glicosilada es mayor en el grupo con testosterona total sérica baja (9,19%), en comparación con la hemoglobina glicosilada en los pacientes con testosterona sérica normal (8,83%)

CAPÍTULO VI

6. Conclusiones y recomendaciones:

6.1. Conclusiones:

- Los niveles séricos bajos de testosterona total, no son un factor de riesgo para desarrollar úlcera en pie diabético según los resultados del presente estudio, con un OR de 1,11.
- La prevalencia de niveles séricos bajos de testosterona total en pacientes diabéticos según nuestro estudio es del 36%.
- La edad y los niveles séricos de testosterona en pacientes diabéticos tienen una correlación negativa baja, estadísticamente significativa según el presente estudio.
- Los niveles de hemoglobina glicosilada y los niveles séricos de testosterona en pacientes diabéticos tienen una correlación negativa baja, sin embargo esta no fue estadísticamente significativa según el presente estudio.
- La obesidad no es un factor de riesgo para desarrollar niveles séricos bajos de testosterona en pacientes diabéticos según el presente estudio.

6.2. Recomendaciones:

- Se recomienda continuar realizando estudios de HIPOGONADISMO en diabéticos con un número mayor de pacientes.
- Se recomienda realizar interrogatorio dirigido a buscar HIPOGONADISMO en pacientes diabéticos, y en caso de ser positivos, medir los niveles séricos de Testosterona Total.

- No se recomienda realizar medición de Testosterona Total a pacientes diabéticos asintomáticos para síntomas de HIPOGONADISMO.
- Se recomienda realizar búsqueda activa de neuropatía y enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos con el fin de disminuir la prevalencia de ulceraciones en pie diabético.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de medicina interna. 17a edición. México DF: McGraw Hill; 2009.
2. Cefalu W, et al. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. DIABETES CARE. American Diabetes Association. January 2015 Volume 38, Supplement 1.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 27:1047–1053. Mayo 2004.
4. Soriano PP, De los Pablos VP. Epidemiología de la diabetes mellitus. *EndocrinolNutr.* 2007;54(Supl 3):2-7.
5. Usiña J, Carrera S. Anuario de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 2013. Instituto nacional de estadísticas y censo.
6. Gómez HE, Levy AE, Díaz PA, Cuesta HM, Montañez ZC, Calle PA. Pie diabético. *SeminFundEspReumatol.* 2012;13(4):119–129 .
7. Deribe B, Woldemichael K, Nemera G (2014) Prevalence and Factors Influencing Diabetic Foot Ulcer among Diabetic Patients Attending Arbaminch Hospital, South Ethiopia. *J Diabetes Metab* 2: 322. doi:10.4172/2155-6156.1000322.
8. Petters EJ, Armstrong DG, Lavery LA, Risk Factors for Recurrent Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes care*, volume 30, number 8, august 2007.
9. Frykberg RG, Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. *American family phisicians.* NOVEMBER 1, 2002 / VOLUME 66, NUMBER 9.

10. Kalinchenko S, Zemlyanoy A, Gooren LJ. Improvement of the diabetic foot upon testosterone administration to hypogonadal men with peripheral arterial disease. Report of three cases. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8:19 doi:10.1186/1475-2840-8-19.
11. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* (2006) 154 899–906.
12. Branningam RE, Keith RC, Fine C, Jack L, Nelson JB, Reagan JK. Men's Health, Low Testosterone and Diabetes: Individualized Treatment and a Multidisciplinary Approach. American Association of Diabetes Educators. 2008.
13. Al Hayek A, Khader YS, Jafal Y, Khawaja N, AsirvathamARober, Ajlouni K. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family and Community Medicine* | December 2013 | Vol 20 | Issue 3 | 179-186
14. Alvarez AA, Gonzales S, Marrero MF. Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2010; 21(1)80-90.
15. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Li H, Wang KJ. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Journal of Andrology* (2014) 16, (146–152)

16. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF et al, Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men. *Diabetes Care* 28:1636–1642, 2005.
17. Chande A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P, Testosterone Concentration in Young Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 31:2013–2017, 2008.
18. Grossman M. Low Testosterone in Men with Type 2 Diabetes: Significance and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2341–2353, 2011.
19. Akishita M, Hashimoto M, Ohike K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low Testosterone Level Is an Independent Determinant of Endothelial Dysfunction in Men. *Hypertens Res* Vol. 30, No. 11 (2007).
20. Beng YB. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian Journal of Andrology* (2014) 16, 239–247.
21. Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, Fagerberg B, Lernfelt B, Orwoll E et al. Low Serum Testosterone and High Serum Estradiol Associate With Lower Extremity Peripheral Arterial Disease in Elderly Men. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 50, No. 11, 2007.
22. Afaf KE. Relationships Between Diabetes Mellitus Type 2 and Male Testosterone Level. *Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences/ No.(1)/ Vol.(21):* 2013.
23. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999.
24. McCulloch DK. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. Uptodate 2014.

25. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Asociación latinoamericana de diabetes.
26. Type 2 diabetes in adults, management. National institute for Health and Care excellence. 2015.
27. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment and therapy. Canadian family physician. 2001;47:1007-1016.
28. Aumiller WD, Dollahite HA. Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers. American Academy of Physician Assistants. Volume 28, Number 5, May 2015.
29. Guijarro C, Mostaza JM, Hernandez A. Arteriopatía de la extremidades inferiores y estenosis de arterias renales. Clin Invest Arterioscl. 2013;25(5):218-223.
30. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, Doupis J, Gnardellis C, Leal E, et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. Diabetes, vol. 61, november 2012.
31. Diabetic foot problems: prevention and management. National institute for Health and Care excellence. 2015.
32. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hipogonadismo in men with tipe 2 diabetes. Diabetes care, volume 30, number 4, april 2007.
33. Tomar S, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentration in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes care, volume 29, number 5, may 2006.
34. Dhindsa S, Prabhacar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frecuent occurrence hypogonadotropichypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, November 2004, 89(11):5462–5468.

35. Grossman M, Merlin C, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2008, 93(5):1834–1840.
36. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter, Mager DE, Ghanim H, CL, Chaudhuri A. Testosterone concentration in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes care*, volume 33, number 6, June 2010.
37. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. Décima edición. McGraw-Hill interamericana. 2001.
38. Weinbauer GF, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. *Physiology of testicular function*. Andrology. DOI: 10.1007/978-3-540-78355-8_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
39. Pascual-Figal DA, Tornel PL, Nicolás F, Sánchez-Mas J, Martínez MD, Gracia MR. Globulina transportadora de hormonas sexuales: nuevo marcador de severidad y pronóstico en varones con insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(12):1381-7
40. Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin, variant associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J. Clin. Invest.* 109:973–981 (2002). DOI:10.1172/JCI200214060.
41. Pines PJ, Louhibi Rubio L, Aznar Rodríguez S, Lomas LA. Variaciones en las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales como causa importante de alteraciones en las concentraciones de testosterona total. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):209-12.

42. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of Testosterone and Sex Hormone–Binding Globulin with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Men. *Diabetes care*, volume 33, number 7, July 2010.
43. Beng YB. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian Journal of Andrology* (2014) 16, 239–247.
44. Rodríguez Tolrá J, Domínguez García A, Torremadé Barreda J, Rodríguez Pérez D, Franco Miranda E. Importancia de la testosterona libre en el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona. *RevIntAndrol*. 2010;8(2):85-8.
45. Escalante C, Lara M, Gómez-Pérez M, Briceño Y. Diagnóstico y manejo del hipogonadismo masculino. *RevVenezEndocrinolMetab* 2015; 13(2): 100-112.
46. Valdevenitos R, Vantman D. Hipogonadismo de inicio tardío en el hombre. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2014; 25(1) 61-68.
47. Petak S. American association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for evaluation of hypogonadism in adults male patients-2002 update. *Endocrinepractice* vol 8 no. 6 november/december 2002.
48. Saad F. The role of testosterone in diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome in men. *ArqBrasEndocrinolMetab*. 2009;53/8.
49. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis – immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *Journal of Endocrinology*(2003) 178, 373–380.
50. Kapoor D, Malkin CJ, Channert KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *ClinicalEndocrinology* (2005) 63, 239–250.
51. Olmos P, Araya del Pino A, Gonzales C, Laso P, Iribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *RevMéd Chile* 2009; 137: 1375-1384.

52. Triana MM. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol y CirVasc* 2001;2(2):131-41.
53. Cruz Hernández J, Licea Puig M, Hernández García P, Abraham Marcel E, Yanes Quesada M. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *RevMex Patol Clin*, Vol. 58, Núm. 2, pp 102-107 • Abril - Junio, 2011.
54. Sato K, Iemitsu M, AiZawa K, Ajisaka R. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle. *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 294: E961–E968, 2008.
55. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, EmbilJM ,Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 163–178.
56. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale D, Felson DT. Magnetic Resonance Imaging for Diagnosing Foot Osteomyelitis. *ArchInternMed*. 2007;167:125-132.
57. Calvo R, Ortiz F, Torres M, Reveiz L. Diagnóstico radiológico de pie diabético. Guía de práctica clínica. Universidad Nacional de Colombia.

CAPÍTULO VIII

8. Anexos.

8.1. Consentimiento informado y declaración del paciente.

Título del Estudio:

“Niveles séricos de testosterona como factor de riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético de pacientes varones mayores de 18 años ingresados en el Hospital Eugenio Espejo entre octubre y diciembre del año 2015”.

Nombre del investigador: Diego Pinza Vera

Lugar donde se realiza: Servicio de Medicina Interna y Cirugía Vascular del Hospital Eugenio Espejo

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Invitación a participar: Usted está siendo invitado a participar en el presente estudio con el objetivo de mejorar el conocimiento académico y fortalecer la formación universitaria.

Objetivo: Este documento tiene como propósito darle a conocer la información que necesite para ayudarle a decidir su participación en el mismo. Por favor lea este documento luego de lo cual puede hacer preguntas sobre el propósito del trabajo, riesgos, beneficios y cualquier aspecto sobre la investigación.

Procedimiento: Si Usted acepta participar se llenara un formulario información concerniente a su enfermedad y se realizará una medición antropométrica, (PESO Y

TALLA), deberá proporcionar una muestra de sangre para obtener datos de hemoglobina glicosilada y testosterona.

En el formulario no se registrara su nombre se identificara con un código asignado por el investigador, los resultados de sus exámenes serán informados a su persona o familiar representante.

Propósito y beneficio: El propósito del estudio es demostrar la asociación de riesgo entre los niveles bajos de testosterona y la presencia de úlceras en pie diabético y así proponer nuevas pautas de tratamiento.

Riesgos: Este estudio no implica ningún tratamiento experimental, la extracción de sangre no implica riesgo físico o psicológico para el participante, tampoco la divulgación de información personal.

Compensación: No habrá compensación económica ni de ninguna clase por su participación en este estudio

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador, sin que ello signifique modificaciones en el tratamiento habituales de su enfermedad.

Conclusión: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, decido SI _____ NO _____ otorgar mi consentimiento para participar en el estudio:

“Niveles séricos de testosterona como factor de riesgo para desarrollar úlceras en pie diabético de pacientes varones mayores de 18 años ingresados en el Hospital Eugenio Espejo entre octubre y diciembre del año 2015”.

8.2. Declaración del paciente.

DECLARACION DEL PACIENTE

Yo..... Luego de haber recibido la información pertinente acerca del presente estudio de investigación, autorizo mi participación o la de mi familiar en el mismo, ya que no implica ningún daño o perjuicio en la salud del paciente.

Atentamente:

FIRMA:

NOMBRE:.....

C.I:.....