



Facultade de Enfermaría e Podoloxía
UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOXÍA

Curso académico 2020/2021

**ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA EL ESTÍMULO DE
CICATRIZACIÓN Y REEPITELIZACIÓN DE ÚLCERAS EN PACIENTES
DIABÉTICOS SIN ENFERMEDAD ARTERIAL OBSTRUCTIVA: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Laura García Corral

Director(es): Pedro Gil Manso
Sara Fernández Basanta

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	4
1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
2. RESUMO ESTRUTURADO.....	6
3. ABSTRACT.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
4.1. LA DIABETES <i>MELLITUS</i>: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	8
4.2. COMPLICACIONES DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i>: CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE PIE DIABÉTICO.....	8
4.3. PROCESOS FISIOLÓGICOS DE CURACIÓN DE HERIDAS EN PACIENTES SANOS...9	
4.4. PROCESOS FISIOLÓGICOS DE CURACIÓN DE HERIDAS CRÓNICAS EN PACIENTES DIABÉTICOS.....	10
4.5. VIVENCIA DE PERSONAS CON UPD.....	11
5. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DEL ESTUDIO.....	12
6. OBJETIVOS.....	12
7. METODOLOGÍA.....	13
7.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
7.2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	17
7.3. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	17
7.4. ESTABLECIMIENTO DE VARIABLES.....	17
7.5. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN.....	18
8. RESULTADOS.....	18
8.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS, NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN.....	18
8.2. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.....	21
9. DISCUSIÓN.....	28
10. CONCLUSIONES.....	31
11. BIBLIOGRAFÍA.....	32

LISTADO DE ABREVIATURAS.

- **CEBM:** Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford.
- **CMM:** Células madre mesenquimáticas
- **DeCS:** Descriptores en Ciencia de Salud
- **DM:** Diabetes *Mellitus*
- **FdC:** Factores de crecimiento
- **FBM:** Fotobiomodulación
- **GR:** Grado de recomendación
- **MDHA:** Matriz dérmica humana acelular
- **MeSH:** Medical Subjects Heading
- **NE:** Nivel de evidencia
- **OXT:** Oxigenoterapia
- **PRP:** Plasma rico en plaquetas
- **RS:** Revisión sistemática
- **TE:** Tipo de estudio
- **TPN:** Terapia de presión negativa
- **UPD:** Úlceras de pie diabético

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.

Objetivo.

Los pacientes diabéticos tienen entre un 15% y un 25% de posibilidades de desarrollar una úlcera a lo largo de su vida. El proceso de curación de estas heridas crónicas se encuentra entorpecido debido a una pérdida del equilibrio en el mecanismo fisiológico de estos pacientes en comparación con aquellos sanos.

El objetivo de esta revisión sistemática es investigar y evaluar la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento para estimular el proceso de cicatrización y reepitelización de úlceras en pie diabético.

Metodología.

Para la realización de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos: Pubmed, Scopus, Cinahl y Medline, extrayendo de ellas los resultados más relevantes y aquellos que estén bajo evidencia científica.

Con el fin de que los resultados fuesen lo más actualizados posibles, se estableció entre ellas el filtro de recoger artículos publicados en los últimos 5 años. Además, se emplearon términos MeSH y DeCS para facilitar la búsqueda mediante palabras clave.

Finalmente, un total de 11 artículos fueron incluidos para la realización de esta revisión sistemática.

Resultados.

Existe evidencia científica de la eficacia de diversos tipos de tratamientos que favorecen la cicatrización de úlceras diabéticas, entre los que podemos destacar la terapia de presión negativa, la fotobiomodulación y la oxigenoterapia. Otras opciones terapéuticas más innovadoras que también tienen efectos positivos en este proceso fisiológico es el uso de factores de crecimiento, células madre, plasma rico en plaquetas y el empleo de apósitos elaborados con nanomateriales como la plata.

Conclusión.

Las distintas alternativas terapéuticas presentadas han demostrado tener éxito en esta etapa y dar así una esperanza de curación en estas heridas crónicas de tan difícil manejo. A pesar de ello, es necesario seguir investigando en ellas para concretar en mayor medida sus parámetros de aplicación y su relación coste-efectividad.

2. RESUMO ESTRUTURADO.

Obxectivo.

Os pacientes diabéticos teñen entre un 15% e un 25% de posibilidades de desenvolver unha úlcera ao longo da súa vida. O proceso de curación destas feridas crónicas atópase entorpecido debido a unha perda do equilibrio no mecanismo fisiolóxico destes pacientes en comparación con aqueles saudables.

O obxectivo desta revisión sistemática é investigar e avaliar a eficacia das diferentes alternativas de tratamento para estimular o proceso de cicatrización e reepitelización de úlceras no pé diabético.

Metodoloxía.

Para a realización desta revisión sistemática fíxose unha busca bibliográfica en catro bases de datos: Pubmed, Scopus, Cinahl e Medline, extraendo delas os resultados máis relevantes e aqueles que se atopen baixo evidencia científica.

Co fin de que os resultados fosen o máis actualizados posibles, estableceuse entre elas o filtro de recoller artigos publicados nos últimos 5 anos. Ademais, empregáronse termos MeSH e DeCS para facilitar a búsqueda mediante palabras clave.

Finalmente, un total de 11 artigos foron incluídos para a realización desta revisión sistemática.

Resultados.

Existe evidencia científica da eficacia de diversos tipos de tratamentos que favorecen a cicatrización de úlceras diabéticas, entre os que podemos destacar a terapia de presión negativa, a fotobiomodulación e a oxigenoterapia. Outras opcións terapéuticas máis innovadoras que tamén teñen efectos positivos neste proceso fisiolóxico é o uso de factores de crecemento, células nai, plasma rico en plaquetas e o uso de apósitos feitos con nanomateriais como a prata.

Conclusións.

As distintas alternativas terapéuticas presentadas demostraron ter éxito nesta etapa e dar así unha esperanza de curación nestas feridas crónicas de tan difícil manexo.

A pesar disto, é necesario seguir investigando nelas para concretar en maior medida os seus parámetros de aplicación e a súa relación coste-efectividade.

3. ABSTRACT.

Objective.

Diabetic patients have a 15% of possibilities of developing an ulcer throughout their lives. The healing process of these chronic wounds is hindered due to a loss of balance in the physiological mechanism of these patients compared to those who are healthy.

The objective of this systematic review is investigating and evaluate the efficacy of the different treatment alternatives to stimulate the healing and reepithelization process of diabetic foot ulcers.

Methodology.

For the realization of this systematic review was made a bibliographic search in four databases: Pubmed, Scopus, Cinahl and Medline, extracting for them the most relevant results and those who are under scientific evidence.

To keep the results as too-date-up as possible, was establish the filter of collect the articles published in the last 5 years. In addition, MeSH and DeCS terms were used to facilitate the search through key words.

Finally, 11 articles were included to do this systematic review.

Results.

There is scientific evidence of the efficacy of diverse types of treatments that favour the healing of diabetic foot ulcers, where we can highlight negative pressure therapy, photobiomodulation and oxygen therapy. Other more innovative therapeutic options that also have positive effects in this physiological process are the use of growth factors, stem cells, platelet-rich plasma and the use of dressings made with nanomaterials such as silver.

Conclusions.

The different therapeutic alternatives presented have proven to be successful at this stage and thus give hope of healing in these chronic wounds of such difficult management. Despite this, it is necessary to continue researching in them to specify to a greater extent their parameters of application and their relation cost-effectiveness.

4. INTRODUCCIÓN.

4.1. LA DIABETES *MELLITUS*: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

La diabetes *mellitus* (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. Su origen y etiología pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona, o de ambas en algún momento de su historia natural.

La clasificación actual de la diabetes *mellitus* identifica dos tipos principales de diabetes: la de tipo 1 y la de tipo 2. El tipo de diabetes más frecuente es la DM tipo 2, que actualmente representa en casi todo el mundo más del 90% de los casos, a la que le sigue la DM tipo 1 con una prevalencia mucho menor (1%).¹

Esta patología se encuentra entre las primeras 5 causas de muerte en los países desarrollados y, en los países en vías de desarrollo, se está incrementando en proporciones epidémicas. En el año 2011 se ha estimado que la diabetes afecta ya a 366 millones de pacientes en todo el mundo, y se estima un incremento de estas cifras en un 51% para el año 2030; para entonces la diabetes *mellitus* afectará a unos 550 millones de personas en todo el mundo. Actualmente se está produciendo un incremento de la incidencia de diabetes de tipo 2 a edades tempranas asociado a edad y sedentarismo por lo que la diabetes se está convirtiendo en un problema de salud grave, al que se le añade el potencial desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.²

4.2. COMPLICACIONES DE LA DIABETES *MELLITUS*: CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE PIE DIABÉTICO.

El pie diabético es una complicación de la diabetes en la que interviene diferentes factores causales; este se define como la infección, ulceración o destrucción de los tejidos profundos del pie, asociados a neuropatía y/o enfermedad vascular periférica de diferente magnitud en las extremidades inferiores de los pacientes con DM.²

A medida que la diabetes avanza, una complicación que puede aparecer son las úlceras de pie diabéticas (UPD), una herida crónica que afecta al estilo de vida de los pacientes y que, por lo tanto, aumenta el riesgo de mortalidad.

En el mundo, de 9,1 a 26,1 millones de personas con DM desarrollan una úlcera anualmente.³ El riesgo de que un paciente diabético desarrolle una úlcera en el pie a lo largo de su vida se estima entre el 15% y el 25%.⁴

4.3. PROCESOS FISIOLÓGICOS DE CURACIÓN DE HERIDAS EN PACIENTES SANOS.

Siempre que hay una lesión, se desarrollarán una serie de eventos secuenciales con el fin de restaurar el tejido normal. Se distinguen cuatro fases distintas de curación de la herida: hemostasis, inflamación, proliferación y remodelación.

La vasoconstricción ocurre en la primera fase, la fase de la hemostasis, con la activación de la agregación plaquetaria por la trombina, que produce diversos factores de crecimiento que van a facilitar la migración y proliferación de fibroblastos, y, finalmente, la formación de un trombo en el lugar de la herida.

Por otro lado, la permeabilidad vascular en el sitio de la herida va a aumentar debido a la liberación de serotonina e histamina, que van a abrir las uniones endoteliales permitiendo la migración de neutrófilos y monocitos para favorecer así la segunda fase, la inflamación. Estas células liberan citoquinas y varios factores de crecimiento que dan lugar a reacciones tisulares que promueven la proliferación tisular.

Gracias a esta proliferación tisular se formará una capa de tejido epitelial sano donde se podría decir que comienza el proceso de cicatrización en sí, iniciado por macrófagos. En esta fase, tanto el colágeno como las células endoteliales, vitales en este proceso, entran en una fase de crecimiento rápido, y después de la angiogénesis, el tejido de la herida madura y se somete a la regeneración de estos tejidos, dando lugar a la cicatrización de la lesión.

En individuos sanos esta herida aguda cicatrizará en un periodo de 2 a 3 semanas. Sin embargo, cuando hay una pérdida del equilibrio en el mecanismo fisiológico de la curación de una herida aguda, esta puede progresar a una herida crónica, que va a resultar mucho más difícil de regenerar; la DM es una de estas causas.⁵

4.4. PROCESOS FISIOLÓGICOS DE CURACIÓN DE HERIDAS CRÓNICAS EN PACIENTES DIABÉTICOS.

En las heridas crónicas diabéticas un mayor número de macrófagos inflamatorios siguen permaneciendo en el sitio de la lesión durante un período de tiempo prolongado en comparación con la curación normal de una herida. Estos macrófagos producen una mayor proporción de citoquinas proinflamatorias que van a retrasar la cicatrización de la herida. Este aumento de la proporción de citoquinas y la disminución de señales antiinflamatorias dará lugar a una apoptosis anormal de fibroblastos y una disminución del proceso de angiogénesis.

Además, en el proceso de cicatrización de úlceras diabéticas los fibroblastos no se van a diferenciar correctamente, por lo que la tensión mecánica de los tejidos no va a ser correcta y se producirá un cierre de la úlcera deficiente. Finalmente, el aumento de la actividad proteasa en la remodelación tisular va a favorecer la degradación de factores de crecimiento y del colágeno, que resultan cruciales para este proceso de regeneración y cicatrización.

Todos estos factores van a dar lugar a una cicatrización dañada de la úlcera diabética (Figura 1).³

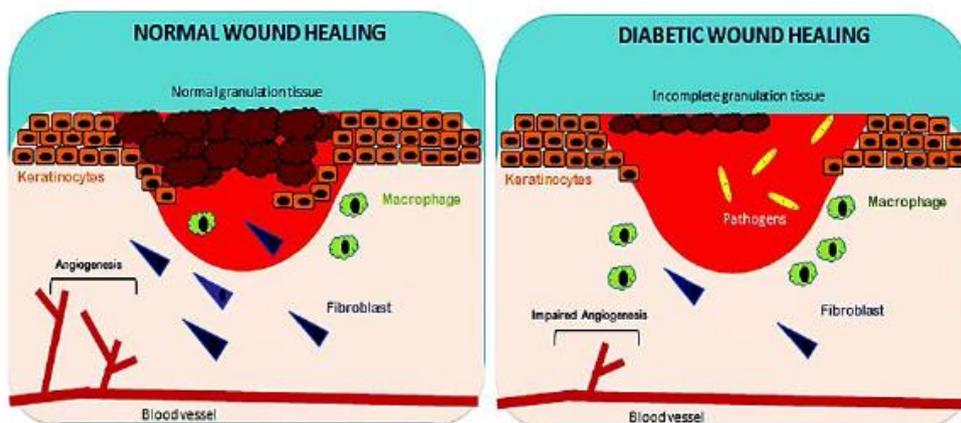


Figura 1. Factores que afectan a la cicatrización normal/cicatrización de heridas diabéticas.³

4.5. VIVENCIA DE PERSONAS CON UPD.

Las úlceras son heridas crónicas que vulneran de manera importante la calidad de vida de las personas que las padecen. Se sabe que la cicatrización definitiva de estas lesiones es lenta, difícil, en ocasiones limitada, cuando no es recidivante en su aparición, especialmente en las UPD.⁶

El dolor es el peor síntoma descrito por los pacientes con úlceras crónicas en las piernas, causa cambios en el estilo de vida, ya que los pacientes no pueden realizar actividades diarias normales y perjudica en grandes medidas su calidad de vida. Por otro lado, el olor relacionado con las úlceras crónicas del miembro inferior se asocia con efectos negativos en la vida social de los pacientes, así como niveles más bajos de satisfacción vital y puntuaciones más altas de depresión.

Estas úlceras están asociadas con un alto impacto financiero debido a la pérdida de capacidad de trabajo en el grupo de edad laboral, el absentismo laboral y los costos médicos. La calidad de vida de la familia también se ve afectada por la condición de los pacientes. Además, los pacientes con UPD frecuentemente presentan depresión, altos niveles de ansiedad, sentimientos de soledad y aislamiento social.⁷

Si la situación a la que nos enfrentamos es el cuidado de una persona con una herida de difícil manejo: crónica, dolorosa, con limitación de la movilidad, con molestias tales como el exudado abundante, mal olor, la posibilidad de infección, el aislamiento, la depresión y muchos otros trastornos emocionales derivados de la presencia de la herida, por lo que resulta muy importante centrar el cuidado no sólo en el manejo profesional de la curación, considerando la elección más conveniente para el caso concreto, sino que además se debe ir mucho más allá de los síntomas para abordar los aspectos que hacen referencia a la calidad de vida.⁶

5. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DEL ESTUDIO.

Como hemos visto hasta el momento, el proceso de cicatrización resulta muy complejo de abordar en los pacientes con DM, debido al elevado número de factores que en ella afectan, y, por lo tanto, la entorpecen. Por ello, es necesario estudiar por qué vías esta etapa de curación podría facilitarse.

En la rama sanitaria de la Podología, el hecho de investigar en avances para favorecer este proceso fisiológico evitaría que se produjesen complicaciones mayores en los pacientes que presentan UPD, como podría llegar a ser el hecho de tener que ser sometido a una amputación, o, en casos peores, el fallecimiento del paciente.

Para un buen planteamiento de la pregunta del estudio, utilizaremos el modelo PICO⁸, que contará con información detallada acerca de la muestra de pacientes (P), intervención (I), comparación (C) y resultados (outcomes:O) (Tabla I).⁸

Tabla I. Modelo PICO.

MODELO P. I. C. O			
Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados
Pacientes diagnosticados de DM (tipo 1 o 2) sin enfermedad arterial obstructiva.	Alternativas de tratamiento para estimular el proceso de cicatrización y reepitelización de úlceras.	Por el tipo de estudio, no procede ningún tipo de comparación	Valoración de la eficacia de los tratamientos. Valoración de la relación coste-efectividad.

6. OBJETIVOS.

En esta revisión sistemática, se propone como objetivo general indagar en cuáles son las diferentes alternativas de tratamiento que van a estimular el proceso fisiológico de cicatrización y reepitelización de las úlceras en pie diabético.

En cuanto a los objetivos específicos:

- Valorar rango de efectividad.
- Valorar relación coste-efectividad.
- Determinar si las alternativas de tratamiento propuestas son más eficaces que aquellos tratamientos convencionales.

7. METODOLOGÍA.

7.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo en cuatro bases de datos: Pubmed, Scopus, Cinahl y Medline. Para realizar la búsqueda se han establecido una serie de palabras clave que han sido seleccionadas a través de términos MeSH (Medical Subjects Headings) y términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) relacionadas con el tema de estudio, que se han combinado con operadores booleanos como "AND" y "OR".

Además de lo mencionado anteriormente, se han establecido una serie de filtrados, como son los idiomas, entre los que seleccionamos artículos escritos en inglés, portugués y español y que los artículos fuesen publicados en los últimos 5 años (2016-2021) para obtener información reciente.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados en las bases de datos se muestran en las siguientes tablas (*Tablas II, III, IV, V*).

Tabla II. Estrategia de búsqueda PUBMED.

PUBMED		
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS APLICADOS	RESULTADOS
(((("Foot Ulcer"[Mesh]) OR ("Diabetic Foot"[Mesh]) AND ("Re- Epithelialization"[Mesh]) OR ("Wound Healing"[Mesh]))) AND (((("Hyperbaric Oxygenation"[Mesh]) OR ("Negative- Pressure Wound Therapy"[Mesh]) OR ("Biological Dressings"[Mesh]) OR ("Endothelial Growth Factors"[Mesh]) OR ("Bandages"[Mesh]))	Últimos 5 años Idiomas: inglés, gallego, español.	273

Tabla III. Estrategia de búsqueda Medline.

MEDLINE		
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS APLICADOS	RESULTADOS
((MH "Foot Ulcer") OR ((MH "Diabetic Foot")) AND ((MH "Wound Healing")) OR ((MH "Re-Epithelialization")) AND ((MH "Bandages")) OR ((MH "Biological dressings")) OR ((MH "Endothelial Growth Factors")) OR ((MH "Negative-Pressure Wound Therapy")) OR ((MH "Hyperbaric Oxygenation"))).	Últimos 5 años Idiomas: inglés, gallego, español.	176

Tabla IV. Estrategia de búsqueda Cinahl.

CINAHL		
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS APLICADOS	RESULTADOS
((MH "Diabetic Foot") OR (MH "Foot Ulcer")) AND ((MH "Wound Healing") OR (MH "Re-epithelialization")) AND ((MH "Endothelial Growth Factors") OR ((MH "Occlusive Dressings) OR ((MH "Elastic Bandages")) OR (MH "Ionic Silver Dressings") OR ((MH "Hydrofiber Dressings")) OR ((MH "Composite Dressings")) OR ((MH "Antimicrobial Dressings")) OR ((MH "Bandages and Dressings")) OR ((MH "Negative Pressure Wound Therapy")) OR (MH "Hyperbaric Oxygenation"))	Últimos 5 años Idiomas: inglés, gallego, español.	213

Tabla V. Estrategia de búsqueda Scopus.

SCOPUS		
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS APLICADOS	RESULTADOS
((TITLE-ABS-KEY ("foot ulcer")) OR (TITLE-ABS-KEY ("diabetic foot")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("wound healing")) OR (TITLE-ABS-KEY (re-epithelialization)) AND ((TITLE-ABS-KEY (bandages)) OR (TITLE-ABS-KEY ("growth factors")) OR (TITLE-ABS-KEY ("biological dressings")) OR (TITLE-ABS-KEY ("negative-pressure wound therapy")) OR (TITLE-ABS-KEY ("hyperbaric oxygen"))))	Últimos 5 años Idiomas: inglés, gallego, español.	248

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, se obtuvieron un total de 910 artículos en total (n=910). Se eliminaron en primer lugar un total de 415 artículos duplicados.

A continuación, se realizó un primer filtrado mediante la lectura del título y el resumen del artículo, donde posteriormente se descartaron 448 artículos. Por último, en un segundo filtrado, se realizó la lectura completa de estos artículos, y basándonos en esa lectura y en los criterios de inclusión/exclusión que se expondrán en el siguiente punto, obtenemos una muestra final de 11 artículos con los que realizaremos la revisión sistemática. Estos datos se muestran en el siguiente diagrama de flujo, realizado según la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (*Figura 2*)).⁹

Durante el proceso de búsqueda bibliográfica y manejo de la información obtenida, se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote.

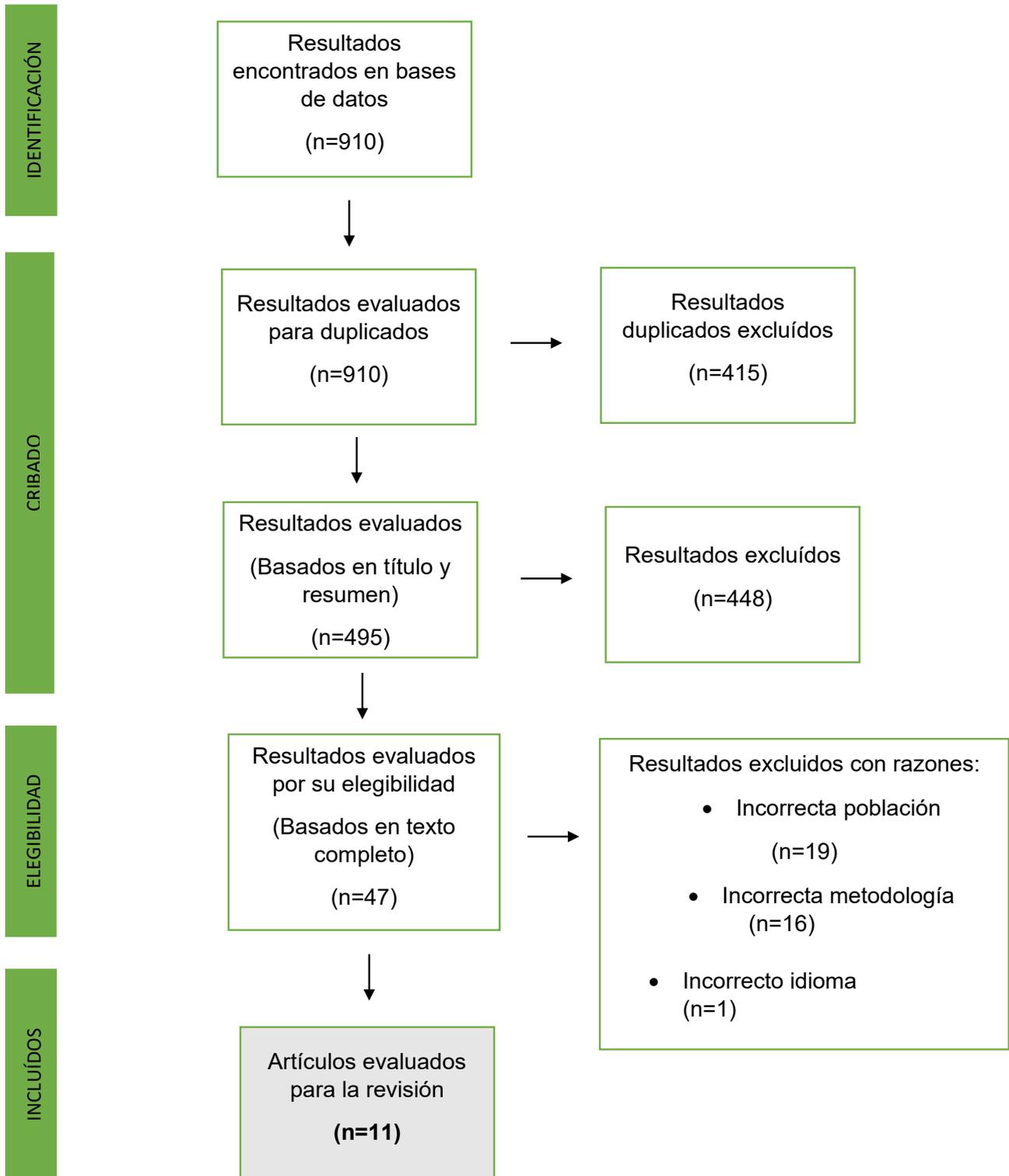


Figura 2. Diagrama de flujo declaración PRISMA.

7.2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra de artículos (*Tabla VI*).

Tabla VI. Criterios de inclusión/exclusión.

CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Estudios realizados en pacientes humanos. - Estudios realizados en pacientes diabéticos. - Estudios realizados en pacientes con presencia de úlcera diabética. - Estudios basados en la fase de cicatrización/regeneración de tejidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios realizados en animales. - Estudios en personas con enfermedad arterial oclusiva.
<ul style="list-style-type: none"> - Artículos publicados en los últimos 5 años. - Artículos publicados en inglés, español y portugués. 	<ul style="list-style-type: none"> - Guías clínicas.

7.3. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.

Con el objetivo de realizar la extracción y análisis de datos se ha seguido una metodología sistemática. Para ello, se han elaborado una serie de tablas de extracción de datos de elaboración propia diseñadas específicamente para esta revisión, con el fin de que los datos extraídos estén organizados de una forma más visual y ordenada.

7.4. ESTABLECIMIENTO DE VARIABLES.

Para realizar el análisis, se establecieron unas variables que se han de tener en cuenta a la hora de realizar la revisión sistemática. Estas variables las clasificamos en tres tipos: sociodemográficas, de la propia intervención y metodológicas (*Tabla VII*).

Tabla VII. Variables de la revisión.

VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS	VARIABLES METODOLÓGICAS	VARIABLES DE LA INTERVENCIÓN	DE LA PROPIA PATOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> - Muestra. - Sexo. - Edad. - País. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de estudio. - Grupos aleatorizados. - Nivel de evidencia y grado de recomendación. 	VARIABLES DEL TRATAMIENTO <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de tratamiento realizado. - Efectividad del tratamiento. - Complicaciones derivadas. - Comparación con tratamientos convencionales. 	VARIABLES DE LA PATOLOGÍA <ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo - Área de la úlcera. - Clasificación de la úlcera.

7.5. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN.

Con el fin de valorar el grado de recomendación (GR) y nivel de evidencia (NE), se utilizará la propuesta del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM), que evaluará la calidad de los artículos en función área temática/ensayo clínico y el tipo de estudio realizado.¹⁰

8. RESULTADOS.

8.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS, NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN.

Se han seleccionado un total de 11 artículos, entre los que se encuentran 7 estudios de casos clínicos y 4 revisiones sistemáticas, cuyas variables sociodemográficas y metodológicas se exponen a continuación (*Tabla VIII*).

Tabla VIII. Variables sociodemográficas y metodológicas.

REFERENCIA	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	VARIABLES METODOLÓGICAS		
	MUESTRA, EDAD, SEXO, PAIS	TE	NE	GR
1. Al-Sabbagh, et al. (2020)	Número de pacientes: 149. Media de edad: 60 años. Sexo: 43,5% M/56,5%H Egipto.	Estudio prospectivo aleatorio	2b	B
2. Becerra-Bayona, et al. (2020)	Número de muestra: 3 pacientes. Edades: 58, 59, 71. Sexo: Masculino (100%). Colombia.	Estudio de casos clínicos	3b	B
3. Çetinkaya, et al. (2020)	Número de muestra: 30 pacientes. Media de edad: 61,7. Sexo F/M: 9/24 Turquía.	Estudio de casos clínicos	2b	B
4. Choudhury, et al. (2020)	Malasia	Revisión sistemática	2a	B
5. Del Pino-Sedeño, et al. (2019)	8 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios prospectivos longitudinal-observacionales con grupo control. España.	Revisión sistemática	2a	B
6. Hahn, et al. (2020)	Número de muestra: 30 pacientes. Media de edad: 63,5. Sexo F/M: 26,7%/73,3%. China.	Estudio prospectivo aleatorio	2b	B
7. Liu, et al. (2017)	11 estudios incluidos en el metaanálisis. China.	Revisión sistemática y metaanálisis	1b	A

8. Magnus Löndahl, et al. (2019)	Número de muestra: 94 pacientes. Media de edad: 68,9. Sexo F/M: 19%/81%. Suiza.	Estudio aleatorizado	1b	A
9. Nik Hisamuddin, et al. (2019)	Número de la muestra: 58 pacientes. Media de edad: 54,41 Sexo F/M: 34,5%/65,5%. Malasia	Estudio de casos aleatorizado	1b	A
10. Nteleki, et al. (2019)	Número de muestra: 7 pacientes. Edades de los pacientes: 52, 53, 55, 55, 67, 72, 79. Sexo F/M: 14,3%/85,7%. Sudáfrica.	Estudio piloto de casos	3b	B
11. Zhang, et al. (2019)	21 ensayos de control aleatorizados. China.	Revisión de ensayos de control aleatorizados	2b	B

Tal y como se observa en la se obtuvo un NE de 1b en el 27,27% de lo casos. El nivel 2a se correspondió con un 18,18% de los casos al igual que el 3b. Finalmente el nivel 2b fue el mayor, con un porcentaje de 36,36% (*Figura 3*).

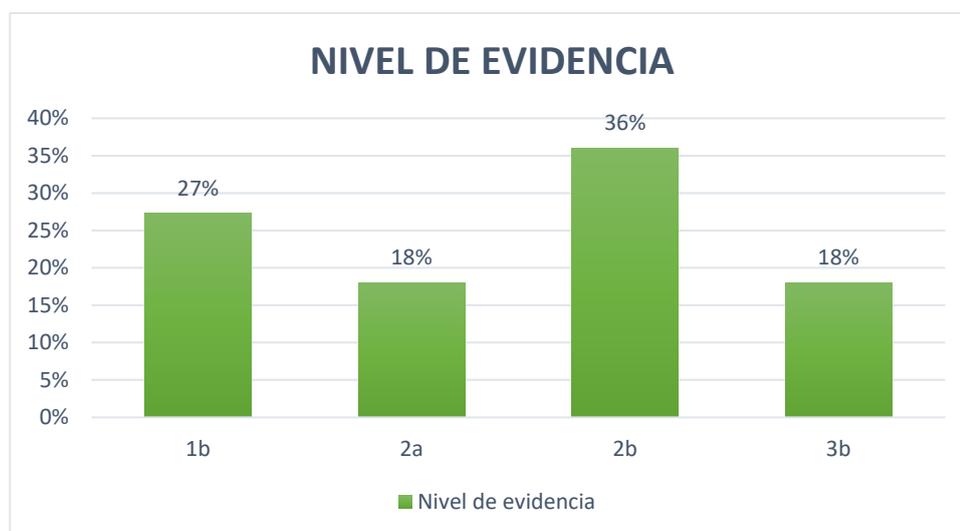


Figura 3. Niveles de evidencia

En cuanto al GR un 72,72% de los artículos se correspondió con un grado B, mientras que un 27,27% con un grado A (*Figura 4*).



Figura 4. Grado de recomendación.

8.2. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.

El objetivo principal de esta revisión sistemática es el obtener las diferentes alternativas de tratamiento para estimular la cicatrización de las úlceras en pie diabético. Una vez consultada la bibliografía, se ha obtenido evidencia científica de ocho tratamientos que van a favorecer este proceso fisiológico en menor o mayor medida.

Los datos más relevantes acerca la bibliografía consultada se muestran a través de estas tablas (*Tabla IX, Tabla X*).

Tabla IX. Variables de la propia intervención RS.

REFERENCIAS REVISIONES SISTEMÁTICAS	VARIABLES DE LA PROPIA INTERVENCIÓN			
	VARIABLES DEL TRATAMIENTO			VARIABLES DE LA PROPIA PATOLOGÍA (Tabaquismo, área y clasificación de la úlcera)
	TIPO DE TTO	EFFECTIVIDAD	COMPLICACIONES	
1. Choudhury, et al. (2020)	Principales nanomateriales empleados en la fabricación de apósitos en la práctica clínica para mejorar el proceso de regeneración de tejidos en úlceras diabéticas.	La investigación continuada en este campo revela que los apósitos de nanopartículas sí son capaces de acelerar el proceso de cicatrización de UPD.	No se valoran.	-
2. Del Pino-Sedeño et al. (2019)	El tratamiento empleado en los 8 estudios incluidos en esta RS trató a los pacientes con plasma rico en plaquetas (autólogo o alogénico) que fue posteriormente comparado con tratamiento convencional o bien agregado a este utilizando ambos de forma conjunta.	Los resultados mostraron que el tratamiento con PRP aumentó la probabilidad de curación crónica de heridas en comparación con los tratamientos estándar.	Infección y dermatitis en la zona de aplicación de apósitos.	-
3. Liu et al. (2017)	Terapia de presión negativa a una presión de 100 mmHg a 200 mmHg.	La terapia de presión negativa sí resulta ser eficaz acelerar el proceso de cicatrización y regeneración de tejidos.	Sepsis y leves hemorragias.	-
4. Zhang, et al. (2019)	Apósito de alginatos, apósito de membrana amniótica, apósitos básicos de contacto con la herida, apósitos de espuma, apósitos impregnados en miel, apósitos hidrocoloides, apósitos de hidrogel y apósitos impregnados en plata.	La utilización de apósitos sí resulta eficaz en el proceso de cicatrización de úlceras en pie diabético. Dependiendo del tipo de paciente y de las características de su lesión, habría que pautar el tipo de apósito ideal en cada situación.	No se valoran	-

Tabla X. Variables de la propia intervención estudios originales.

VARIABLES DE LA PROPIA INTERVENCIÓN				
REFERENCIAS ESTUDIOS ORIGINALES	VARIABLES DEL TRATAMIENTO			VARIABLES DE LA PROPIA PATOLOGÍA (Tabaquismo, área, localización y clasificación de la úlcera)
	TIPO DE TTO	EFFECTIVIDAD	COMPLICACIONES	
1. Al-Sabbagh et al. (2020)	Terapia de presión negativa (TPN) estándar (120 mmHg) y alta (160 mmHg).	Sí llega a resultar efectiva la terapia de presión negativa en el proceso de cicatrización de las úlceras y más si la intensidad es lo más elevada posible dentro de los rangos normales.	No se valoran.	Tabaquismo: 33%
2. Becerra-Bayona et al. (2020)	Tratamiento estándar (1 ml de solución salina con 5% de albúmina humana); tratamiento con base de 1 millón de células mesenquimáticas por vía intradérmica; tratamiento con 1 ml de células mesenquimáticas vía intradérmica.	Se concluye que la infiltración de células madre mesenquimales acelera el proceso de cicatrización de úlceras en comparación con el tratamiento estándar.	No se valoran.	Áreas de la úlcera: 4,05 cm ² ; 4,42 cm ² ; 5,03 cm ² .
3. Çetinkaya et al. (2020)	75 µm de factor de crecimiento epidérmico diluido en solución salina de 5 ml de forma intralesional y en el tejido periférico 3 días a la semana, un máximo de 24 dosis por paciente, es decir, un total de 8 semanas.	Gracias a los FdC intralesionales se obtienen resultados prometedores a la hora de cicatrizar úlceras, aunque es necesario seguir estudiando el campo para establecer las dosis óptimas.	No se valoran.	Tabaquismo: 42,4% Clasificación de la úlcera (Wagner): Grado 1: 3,8% Grado 2: 32,7% Grado 3: 63,5%
4. Hahn et al. (2020)	Apósitos compuestos por matriz dérmica acelular humana micronizada junto con terapia de presión negativa, o únicamente terapia de presión negativa durante 120 días.	Los resultados de este estudio aleatorizado muestran que el tratamiento de MDA es efectivo cuando se combina con TPN.	Infección local de la zona.	No se valoran.

Tabla X. Variables de la propia intervención estudios originales.

VARIABLES DE LA PROPIA INTERVENCIÓN				
REFERENCIAS ESTUDIOS ORIGINALES	VARIABLES DEL TRATAMIENTO			VARIABLES DE LA PROPIA PATOLOGÍA (Tabaquismo, área, localización y clasificación de la úlcera)
	TIPO DE TTO	EFFECTIVIDAD	COMPLICACIONES	
5. Magnus Löndahl et al. (2019)	Tratamiento en cámara hiperbárica multicéntrica compuesto por: período de compresión (5 min), período de tratamiento a 2,5 atm absolutas durante 85 minutos y un período de descompresión (5 min) con una frecuencia de 5 días a la semana durante 8 semanas (40 sesiones de tratamiento).	Sí resulta eficaz el tratamiento con oxigenoterapia en la fase de reepitelización de úlceras diabéticas ya que, en comparación con el placebo, esta terapia duplicó el número de UPD totalmente cicatrizadas.	No se valoran.	Tabaquismo: 64,5%. Área media de la úlcera: 3,1 cm ² Clasificación de la úlcera (Wagner): Grado 2: 24% Grado 3: 51% Grado 4: 24%
6. Nik Hisamuddin et al. (2019)	Tratamiento de HBOT en una cámara hiperbárica monocéntrica a una concentración del 100% a 2,4 atm absolutas durante 90 minutos 7 veces a la semana durante 30 sesiones.	La terapia de oxígeno hiperbárico ha mostrado ser eficaz en cuanto al tiempo que las UPD tardan en cicatrizar por completo.	No se valoran.	Tabaquismo: 24,1%.
7. Nteleki et al. (2019)	Fotobiomodulación aplicada con una sonda LED a una frecuencia entre 630 y 850 nm 2 veces a la semana hasta que la úlcera cicatrizó por completo, o, por lo contrario, durante un máximo de 90 días.	La fotobiomodulación potencia y estimula el proceso de cicatrización en combinación con atención podológica	No se valoran.	No se valoran.

Una de las terapias con mayor investigación en este campo es el uso de la terapia de presión negativa (TPN). Esta terapia, comenzó a aplicarse en la práctica clínica en la década de los 90 pero fue hace 15 años cuando supuso una gran evolución en el cuidado de las úlceras diabéticas. La TPN consiste en la aplicación de un vendaje en la zona de la lesión, el cual, unido a una máquina, realizará vacío (vácum) y favorecerá la fase de curación de la úlcera y regeneración de la piel mediante la acumulación de grandes volúmenes de exudados manteniendo el medio limpio. En lo que a la fase de cicatrización se refiere, está demostrado que la aplicación de fuerza mecánica en la úlcera proporciona procesos biológicamente plausibles que promueven esta última fase de curación.¹¹

Otra de las terapias físicas con evidencia científica en el proceso de regeneración de heridas crónicas diabéticas es el uso de luz en formas no ionizantes, de diferentes fuentes como láser, diodo o luz de banca ancha, terapia llamada fotobiomodulación (FBM). Tras varios estudios, se concluyó que la mejor opción para el tratamiento de úlceras en pie diabético es un láser con longitud de onda de 633 nm con una dosis de 2.35 J/cm² 3 veces a la semana. Las úlceras diabéticas muestran una disminución de citoquinas y factores de crecimiento esenciales para su cicatrización y la FBM ha demostrado promover la síntesis de estas proteínas. Además, la inflamación prolongada interfiere también el proceso de cicatrización y la acción de la fotobiomodulación ofrece un efecto antiinflamatorio.¹²

La terapia de oxígeno hiperbárico es otra opción terapéutica con gran investigación en este campo. Consiste en respirar oxígeno al 100% en una cámara de presión, la cual puede ser individual para tratar a un solo paciente o puede tratarse de una multicámara para tratar a varios pacientes a la vez. El oxígeno se proporciona a través de una máscara y su administración se divide en dos fases: la fase de tratamiento, donde es administrado el oxígeno, y una fase de descompresión, donde vuelve a ascender la presión atmosférica. En los últimos años, se han publicado directrices internacionales para la aplicación de oxigenoterapia en úlceras en pie diabético en aquellos pacientes que no evolucionen tras un mes con tratamiento convencional. Un régimen de tratamiento utilizado con frecuencia es la administración de OXT 5 veces a la semana durante 1 hora y media. El número total de sesiones variará en función de la evolución de la úlcera, pero deberá comprender aproximadamente 40 sesiones como máximo. La oxigenoterapia resulta eficaz en el tratamiento de úlceras en pie diabético ya que la diabetes está asociada con la reducción de la perfusión del tejido microcapilar, disfunción neural e hipoxia tisular las cuales son mejoradas por la angiogénesis inducida por la oxigenoterapia.¹³

Hoy en día y gracias a los avances existentes en la ciencia, se están desarrollando técnicas más actuales e innovadoras. Una de ellas es el uso de células madre, entre ellas, las células madre mesenquimales (CMM), un tipo de células madre que residen en la médula ósea y que tienen vital importancia en la reparación y fabricación de tejidos esquelético; estas células se obtienen de donantes, vivos o difuntos, sin necesidad de condicionamiento previo del paciente. Las CMM poseen virtudes de las que otros tipos de células madre carecen debido a su naturaleza multipotente. Gracias a la presencia de moléculas bioactivas pleiotrópicas, la aplicación de estas células en úlceras va a favorecer la formación de tejido de granulación y va a facilitar el proceso de cicatrización de la úlcera.¹⁴ Otra opción terapéutica innovadora consiste en la aplicación de factores de crecimiento sobre la lesión. El factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) es un polipéptido formado por 53 aminoácidos, que actúa estimulando la formación de matriz extracelular, la proliferación celular y la angiogénesis. El papel que juega la administración de factores de crecimiento en las úlceras se basa en la inversión del trastorno de recuperación existente en pacientes diabéticos, donde destaca la falta de factores de crecimiento en el área de la úlcera. De esta manera, se estimula la cicatrización y la angiogénesis además de proteger las células “sanas” de procesos biológicos lesivos.¹⁵

Siguiendo con las terapias más actuales encontramos la nanotecnología, explorada hoy en día con el fin de aportar enfoques innovadores centrados en la investigación de materiales a nanoescala. Esta tecnología ha traído consigo una revolución en las terapias convencionales a través de la aplicación de derivados de polímeros, polisacáridos de fuentes de animales o sintéticas, o de algunos metales junto con componentes biológicamente activos. Los apósitos de nanomateriales presentan dos propiedades interesantes en la práctica clínica: son capaces de acelerar la cicatrización de úlceras debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes además de favorecer la proliferación de células sanas y la remodelación de la piel para su cicatrización. Existen diversos tipos de nanomateriales usados en la práctica clínica en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Por un lado, el quitosano y sus derivados, que poseen propiedades procicatrizantes y mejoran significativamente el proceso de angiogénesis; el mismo efecto puede ser producido por polímeros sintéticos, donde cabe destacar el poliácido-láctico-glucolítico, que al igual que el quitosano, acelera el proceso de cicatrización angiogénesis reparadora. Del mismo modo, las nanopartículas de oro son empleadas en úlceras, donde consiguen regenerar los tejidos y mejorar también la cicatrización de la herida; el zinc también juega un papel vital en la fase de cicatrización

debido a su capacidad de aumentar la agregación plaquetaria, la migración de queratinocitos y la modulación de diferenciación de monocitos a macrófagos. El nanomaterial con más importancia en el campo médico es la plata. La investigación continuada en este campo ha demostrado la eficacia de nanopartículas en el tratamiento de úlceras diabéticas, aunque hoy en día son pocos los compuestos comercializados. Se prevé que en un futuro cercano serán muchos más y se convertirán en los apósitos de elección para la cicatrización de úlceras en pie diabético.¹⁶

Otro enfoque clínico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético es el empleo de plasma rico en plaquetas (PRP). El plasma rico en plaquetas contiene diversos tipos de proteínas que pueden tener un enfoque útil en el proceso fisiológico de cicatrización y reepitelización.¹⁷

Como último tratamiento investigado en esta revisión sistemática encontramos el uso de matriz dérmica acelular humana (MDAH), un aloinjerto acelular, es decir, libre de células, que se obtiene de la piel humana, compuesta de matriz extracelular y membrana basal. Se utiliza de forma común en la cicatrización de úlceras y reparación/reconstrucción de tejidos. Esta proporciona soporte estructural y modula las respuestas celulares. Para su uso clínico en el tratamiento de UPD esta matriz se debe micronizar, es decir, reducir a partículas microscópicas. La MDAH se microniza utilizando un molino de corte hasta alcanzar un tamaño menor a 750 μm . Una vez se logre este tamaño, se desarrolla un gel compuesto por estas partículas que se aplicará en la zona de la lesión promoviendo el proceso de cicatrización de las úlceras en pie diabético.¹⁸

9. DISCUSIÓN.

La cicatrización de las heridas sigue habitualmente una secuencia previsible, pero en algunos casos se prolonga o no llega a conseguirse nunca, como es el caso de las UPD.¹⁹ En el complejo proceso de la cicatrización intervienen diferentes tipos de células, al igual que mediadores químicos. Las plaquetas son las primeras en llegar a la zona lesionada y posteriormente migran los macrófagos y fibroblastos. Una vez en la zona, se organizan y comienzan a producir citoquinas. Posteriormente, se produce un aumento de la síntesis de colágeno y angiogénesis, apareciendo el tejido de granulación y, posteriormente, el período de cicatrización.²⁰

El oxígeno interpreta un papel crucial en los mecanismos de reparación de las lesiones. El suministro de oxígeno a las lesiones crónicas puede acelerar la cicatrización que de por sí es lenta; una presión parcial del oxígeno baja en los tejidos es la causa más común de fracaso en la cicatrización y es capaz de beneficiar manifiestamente el proceso de cicatrización cuando esta se eleva.²⁰ De acuerdo a la bibliografía consultada ^{21,22}, se llegó a la conclusión de que la aportación de oxígeno mediante cámara hiperbárica mostraba diferencias significativas en los pacientes bajo esta terapia que en aquellos tratados con terapias habituales. A pesar de la gran evidencia científica publicada conforme a esta terapia, por desgracia, no todos los pacientes con úlceras diabéticas tienen el derecho a someterse a ella, sino que deben de cumplir una serie de requisitos como son que la úlcera esté clasificada, según la escala Wagner, de nivel 3 o superior, y, además, debe de haber pasado previamente por un tratamiento estándar de mínimo 30 días que haya resultado fallido.²³

La terapia de presión negativa se presenta como tratamiento para el manejo de estas heridas crónicas. Este tipo de terapia elimina líquidos, mejora la circulación y estimula la proliferación de granulación, acelerando la cicatrización en comparación con otros métodos más convencionales.²⁴ Diferentes estudios han avalado sus beneficios ^{11,25}, donde se pudo comprobar de forma significativa los beneficios de esta terapia, sobre todo cuando esta es aplicada a un rango de frecuencia lo más elevado posible dentro de los rangos establecidos, argumentando de esta forma la bibliografía publicada.

Otra de las alternativas de tratamiento presentadas fue la aplicación del láser en este ámbito. La laserterapia de baja tiene valor en el tratamiento de las cicatrices y también para favorecer el cierre de las úlceras mediante la estimulación de la actividad de diferentes macrófagos y fibroblastos.²⁶ El uso de láser no invasivo es una herramienta atractiva para

el manejo de heridas, ya sea en combinación con el cuidado estándar o solo, especialmente teniendo en cuenta todos los efectos celulares de la fotobiomodulación. Sin embargo, la escasez de ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados hace que aún sea difícil evaluar el impacto científico de la FBM sobre las UPD.²⁷

Actualmente diversas terapias más innovadoras están en constante investigación, entre ellas, el uso de células madre mesenquimáticas. Las CMM suprimen la inflamación excesiva, estimulan la angiogénesis, facilitan la cicatrización y reducen el tamaño de la herida, por lo que brinda enormes posibilidades para la sanación de dichas úlceras. La bibliografía revela que, a pesar de que el coste asociado a esta terapia es elevado, compensa en comparación con el tratamiento estándar, que, al no ser tan eficaz, tiene que prolongarse en el tiempo resultando finalmente más costoso que esta terapia actual.²⁸ Con el fin de investigar la eficacia de este tipo de células madre, Becerra-Bayona et al.¹⁴ estudiaron su eficacia en comparación con el tratamiento convencional en 3 pacientes, infiltrando CMM en dos pacientes y utilizando 1 ml de solución salina con 5% de albúmina humana (tratamiento estándar) en el paciente restante. Los resultados fueron transparentes: los dos pacientes tratados con CMM consiguieron la cicatrización completa en su úlcera crónica tras una media de 40 días, mientras que el paciente sobrante aún no mostraba indicios de regeneración.

Çetinkaya et al.¹⁵ indagaron también en una de las terapias más modernas, investigando la repercusión que los factores de crecimiento epidérmicos aplicados de forma intralesional tenían sobre las úlceras diabéticas. Su estudio concluyó que un 90% de los pacientes lograron una cicatrización exitosa de su úlcera crónica. La bibliografía existente coincide en que cada vez hay más pruebas que sugieren que la cicatrización de heridas en las úlceras crónicas del pie diabético depende de factores de crecimiento y que el suministro terapéutico de estos a las heridas tiene la capacidad potencial de acelerar la cicatrización de las úlceras.²⁹ A pesar de ello, hacen falta más estudios, bien diseñados y con un mayor número de pacientes, que añadan FdC a una estrategia de cicatrización dirigida y comparada con estrategias tradicionales, con el fin de determinar su utilidad y el beneficio de su aplicación en la práctica diaria.³⁰

La nanotecnología es una de las opciones terapéuticas investigadas en el trabajo. A pesar de la escasa bibliografía publicada acerca de ella, la existente ofrece resultados muy prometedores. Entre apósitos compuestos por nanomateriales debemos destacar aquellos compuestos por plata, los más investigados y empleados en el campo médico, junto con el quitosano, los polímeros sintéticos y el zinc, ya que pueden acelerar el proceso de

cicatrización gracias a sus propiedades procicatrizantes.⁵ De la misma manera que las infiltraciones de células mesenquimáticas y de factores de crecimiento epidérmicos, se requiere más investigación en el campo de este prototipo apósitos diabéticos e investigar posibles agentes efectivos en diferentes fases del proceso de cicatrización. Además, existen una serie de desventajas de estos apósitos, que incluyen una flexibilidad inadecuada y fuerza mecánica, falta de actividad de coagulación sanguínea, naturaleza no biodegradable y altos costos. Considerando las limitaciones mencionadas, el desarrollo de nuevos apósitos para DFU sigue siendo un gran reto.³¹

Otro tipo de apósitos son aquellos compuestos por plasma rico en plaquetas. Del Pino-Sedeño et al.¹⁷ evaluaron su eficacia en comparación con los tratamientos estándares. Su estudio concluyó que agregar PRP al tratamiento estándar no aumentó el área epitelizada en comparación con el tratamiento estándar sólo. En cambio, sí hubo resultados significativos en cuanto al volumen de la úlcera y al tiempo de cicatrización, los cuales fueron menores en los pacientes tratados con PRP. La bibliografía existente confirma que el plasma rico en plaquetas es un producto de bajo costo y con resultados significativos, además de aportar cierto control en la enfermedad de base.³²

La matriz dérmica acelular humana puede favorecer también esta fase de reepitelización y cicatrización de la que se lleva hablando hasta el momento. Hahn et al.¹⁸ en su estudio de 3 casos clínicos compararon esta terapia con la TPN. Su conclusión fue que las úlceras tratadas con MDA fueron cicatrizadas en un porcentaje mayor, del mismo modo que la formación previa de tejido de granulación se desarrolló en un período más corto. A pesar de ello, es poca la bibliografía existente acerca de la utilización de la MDAH; los futuros estudios con muestras más grandes deben centrarse en aclarar los resultados superiores de los tratamientos combinados a los métodos de tratamiento único. Por último, también debe tenerse en cuenta la relación costo-eficacia de estos tratamientos para poder valorar si compensa al valor clínico que esta aporta.¹⁸

10. CONCLUSIONES.

La constante investigación en el campo de las úlceras diabéticas está proporcionando resultados muy prometedores en cuanto al manejo de la última fase de su curación, la cicatrización. La oxigenoterapia, la terapia de presión negativa, la fotobiomodulación, la infiltración de diversos factores de crecimiento y el uso de apósitos fabricados con matriz dérmica, plasma rico en plaquetas y materiales como la plata entre otros, han demostrado tener éxito en esta etapa acelerando los procesos fisiológicos que esta requiere, dando así una esperanza de curación en estas heridas crónicas de tan difícil manejo.

A pesar de que la bibliografía existente sea clara y confirme los resultados extraídos en esta revisión sistemática, la misma pone algunos óbices a la hora de poner en marcha estas terapias. Por un lado, son necesarios más estudios para establecer los casos concretos en los que estos tratamientos pueden aportar resultados, y, a partir de ahí, determinar los parámetros necesarios en los que su aplicación resulte efectiva. Siguiendo este, es imprescindible indagar en la relación coste-efectividad de estos, ya que la mayoría de esos tratamientos acarrearán un coste elevado.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cognet I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología*. 2002; 55(5):528-535.
2. Viadé Julià J. Royo Serrando J. *Pie Diabético. Guía para la práctica clínica*. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013: 1-7.
3. Hariharan Ezhilarasu, Dinesh Vishalli,S, Thameem Dheen, Boon-Huat Bay, Dinesh Kumar Srinivasan. Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Jun; 10(6): 1234.
4. Martínez Gómez D. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones del pie diabético. Madrid; 2010:17.
5. Choudhury H, Pandey M, Qing Lim Y, Yee Low C, Teck Lee C, Cheng Ling Marilyn T, Seang Loh H, Ping Lim Y, Feng Lee C, Kumar Bhattamishra S, Kesharwani P, Gorain B. Silver nanoparticles: Advanced and promising technology in diabetic wound therapy. *Materials Science and Engineering: C*. 2020 Jun; (112).
6. González-Consuegra RV, Verdú J. Calidad de vida relacionada con heridas crónicas. *Gerokomos* 2010;21(3): 131-139.
7. Platsidaki E, Kouris A, Christodoulou C. Psychosocial Aspects in Patients with Chronic Leg Ulcers. *Wounds*. 2017 Oct;29(10):306-310
8. Martínez Díaz JD, Ortega Chacón V, Muñoz Ronda FJ. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia: modelos de formulación. *Enferm. glob.* [Internet]. 2016;15(43):431-438.
9. Matthew J, E McKenzie J, M Bossuyt P, Boutron I, C Hoffmann T, D Mulrow C, Shamseer L, M Tetzlaff J, Moher D. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol*. 2021 Jun; 134:103-112.
10. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. chil. Infectol*. 2014 Dic [citado 2021 Mayo 27]; 31(6): 705-718.
11. Al-Sabbagh L, Bishara RA, Hanna IN, Mawgoud AA, Meabed MR, Fouad NA, et al. Effect of high negative pressure wound therapy in diabetic foot ulcer healing. *Wounds International*. 2020;11(4):12-5.
12. Nteleki, B.; Abrahamse, H.; Houreld, N. Conventional podiatric intervention and phototherapy in the treatment of diabetic ulcers. *Semin. Vasc. Surg*. 2015, 28, 172–183.

13. Huang X, Liang P, Jiang B, Zhang P, Yu W, Duan M, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis. *Life Sci.* 2020; 259:118246.
14. Becerra-Bayona SM, Solarte-David VA, Sossa CL, Mateus LC, Villamil M, Pereira J, et al. Mesenchymal stem cells derivatives as a novel and potential therapeutic approach to treat diabetic foot ulcers. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020.
15. Çetinkaya ÖA, Çelik SU, Erzincan MB, Hazır B, Uncu H. Intralesional epidermal growth factor application is a potential therapeutic strategy to improve diabetic foot ulcer healing and prevent amputation. *Turkish Journal of Surgery.* 2020;36(1):15-22.
16. Choudhury H, Pandey M, Lim YQ, Low CY, Lee CT, Marilyn TCL, et al. Silver nanoparticles: Advanced and promising technology in diabetic wound therapy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 112:110925.
17. Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andia I, Aragón-Sánchez J, Herrera-Ramos E, Iruzubieta Barragán FJ, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2019;27(2):170-82.
18. Hahn HM, Lee DH, Lee IJ. Ready-to-Use Micronized Human Acellular Dermal Matrix to Accelerate Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Randomized Pilot Study. *Advances in skin & wound care.* 2021;34(5):1-6.
19. Moffatt C, Vowden P, Soldevilla Agreda J. Heridas de difícil cicatrización: hacia un abordaje integral. *Sociedad Gallega de Heridas.*
20. Alexandre Lozano S, Arola Serra N, Jovè Jové M, Blanco Blanco J. Uso de terapias alternativas en la cicatrización de úlceras de etiología venosa: La cromoterapia. 2012.23(4):185-188.
21. Magnus Löndahl, Per Katzman, Anders Nilsson, Christer Hammarlund. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients with Diabetes. *Diabetes Care.* 2010 May; 33(5): 998–1003.
22. Nik Hisamuddin Nik Ab. R, Wan Mohd Zahiruddin Wan M, Mohd Yazid B, Rahmah S. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia.* 2019 Oct;74(5):418-424.
23. Shah J. Oxigenoterapia hiperbárica. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2010;2(1):9-13.
24. Sven G, Maegle M, Sauerland S. Negative Pressure Wound Therapy: A vacuum of evidence? *Arch. Surg.* 2008;143(2):189-196.

25. Liu, S., C.-Z. He, Y.-T. Cai, et al. 2017. Evaluation of negative pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther. Clin.Risk Manag.* 13: 533–544
26. Turner W.A, Merriman LM. *Habilidades clínicas para el tratamiento del pie*. Segunda edición. Elsevier. 2007.
27. Houreld N. Healing Effects of Photobiomodulation on Diabetic Wounds. *Appl. Sci.* 2019, 9(23), 5114.
28. Parra-Barrera A, Mejía-Barradas C.M, Calzada-Mendoza C.C., Mera-Jiménez E, Sánchez-Corrales A.L, Gutiérrez-Iglesias G. Medicina Regenerativa para Úlceras Crónicas: Aplicación Cutánea de Células Troncales Mesenquimales de Gelatina de Wharton. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica.* 2019;40(2):1-11.
29. De la Torre Barbero M.J, Estepa Luna M.J, Rubio Moreno J. Uso del Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento de las úlceras de miembro inferior. Estudio piloto. *Revista de enfermería vascular.* 2020:3(6).
30. Salazar-Álvarez A.E, Riera-del-Moral L.F, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez N.A, Riera-de-Cubas L. Use of Platelet-Rich Plasma in the Healing of Chronic Ulcers of the Lower Extremity. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014; 105(6):597-604.
31. Zare H, Razayi M, Aryan E, Mashkat Z, Hatmaluyi B, Neshani A, Ghazvini K, Derakhshan M, Sankian M. Nanotechnology-driven advances in the treatment of diabetic wounds. *IUBMB. Biotechnol Appl Biochem.* 2020.
32. Enríquez-Vega M.E, Bobadilla-Flores N.O, Rodríguez-Jiménez O.A, Guerra-Márquez A, Carrasco-Nava L, Varela-Silva J. Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras isquémicas del paciente diabético. *Revista Mexicana de Angiología.* 2021;40(2):51-56.