



Facultade de Enfermaría e Podoloxía
UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOXÍA

Curso académico 2021/2022

**TERAPIAS ADYUVANTES DESTINADAS A ESTIMULAR EL
PROCESO DE CICATRIZACIÓN EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO:
UNA REVISIÓN NARRATIVA.**

María Isabel Aguilar Proaño

Director: Pedro Gil Manso

CONTENIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO	4
RESUMO ESTRUCTURADO	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
Diabetes Mellitus.....	7
Pie Diabético y Úlceras de Pie Diabético	7
Fisiopatología de las Úlceras de Pie Diabético	9
Proceso de cicatrización.	9
Justificación y Objetivos	12
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS.....	15
Terapias adyuvantes para estimular el proceso de cicatrización.....	15
Terapias físicas.....	15
Otras Terapias: bioterapias	24
CONCLUSIÓN	31
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS.....	39
ANEXO 1: Estrategia de búsqueda.....	39
ANEXO 2: Acrónimos y abreviaturas	40

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción:

La diabetes mellitus da lugar a diversas complicaciones en el individuo y la ulceración en el pie se cobra el principal tributo. Debido a que en pacientes diabéticos existe un desequilibrio en los procesos fisiológicos de reparación, estos pueden conducir a un estado de no cicatrización, y desarrollo de una herida crónica, por lo que se van a tratar terapias encargadas de revertir este proceso.

Objetivos

El objetivo de esta revisión narrativa es conocer las distintas terapias complementarias destinadas a estimular el proceso de cicatrización de las úlceras, sus mecanismos y sus posibles efectos adversos en los pacientes diabéticos.

Metodología.

Para la realización de esta revisión narrativa se ha realizado una búsqueda bibliográfica en dos bases de datos, Pubmed y Scopus, analizando y seleccionando los artículos más relevantes y evidenciados. Se establecieron distintos parámetros en la selección de artículos; inferiores a 12 años, palabras clave para facilitar la búsqueda mediante términos MESH, artículos publicados en español e inglés, sin barreras en la selección de artículos, pero centrándose sobre todo en revisiones y ensayos clínicos.

De manera que un total de 60 artículos aproximadamente fueron utilizados para la realización de esta revisión narrativa.

Resultados.

Se incluyen en esta revisión terapias más avanzadas como complementarias a las terapias de atención estándar, cuyos resultados constituyen una herramienta potencial para la curación de úlceras, puesto que su objetivo común es lograr una cicatrización lo más rápido posible.

Conclusión.

Muchas de estas terapias innovadoras obtuvieron resultados positivos y favorables en el proceso de cicatrización y reepitelización al promover la angiogénesis y fomentar el desarrollo de células responsables en la reparación de heridas. Aunque se requieren ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y con un tamaño muestral mayor.

RESUMO ESTRUCTURADO

Introducción

A Diabetes mellitus dá lugar a varias complicacións no individuo e a ulceración do pé leva a principal factura. Debido ao feito de que en pacientes diabéticos hai un desequilibrio nos procesos fisiolóxicos de reparación estes poden levar a un estado de non cicatrización e ao desenvolvemento dunha ferida crónica, polo que se vai tratar terapias que revertan este proceso.

Objetivos

O obxectivo desta revisión narrativa é coñecer as diferentes terapias complementarias dirixidas a estimular o proceso de curación das úlceras, o su mecanismo e posibles efectos adversos nos pacientes diabéticos.

Metodología.

Para realizar esta revisión narrativa realizouse unha búsqueda bibliográfica en dúas bases de datos, Pubmed e Scopus, analizando e seleccionando os artigos máis relevantes e evidenciados. Establecéronse diferentes parámetros na selección de artigos; menores de 12 anos, palabras clave para facilitar a búsqueda mediante términos MESH, artigos publicados en castelán e inglés, sen barreiras na selección de artigos pero centrándose sobre todo en revisións e ensaios clínicos. Polo que se utilizaron aproximadamente un total de 60 artigos.

Resultados.

Se añaden nesta revisión terapias máis avanzadas como complementarias ás terapias de atención estándar cuxos resultados constitúen unha ferramenta potencial para á curación das úlceras do pé diabético, posto que o seu obxectivo común é lograr unha cicatrización o máis rápido posible.

Conclusión.

Moitas destas terapias innovadoras obtuvieron resultados positivos e favorables no proceso de cicatrización e reepitelización, ao promover a anxioxénesis e fomentar o desenvolvemento de células responsables na reparación de feridas. Aunque moitos estudos requiren máis ensaios clínicos aleatorizados ben diseñados e con un tamaño muestral maior.

ABSTRACT

Introduction

Diabetes mellitus gives rise to various complications in the individual and foot ulceration takes the main toll. Due to the fact that in diabetic patients there is an imbalance in the physiological processes of repair, they can lead to a state of non healing, and the development of a chronic wound. So therapies that reverse this process will be treated.

Objective

The objective of this narrative review is to know of different complementary therapies aimed at stimulating the healing process of ulcers, knowing their mechanism and possible adverse effects in diabetic patients.

Methodology.

To carry out this narrative review, a bibliographic search has been carried out in two databases Pubmed and Scopus, analyzing and selecting the most relevant and evidenced articles.

Different parameters were established in the selection of articles: less than 10 years old, keywords to facilitate the search using MESH terms, articles published in Spanish and English, without barriers in the selection of articles, but focusing above all on reviews and clinical trials. So total of 60 articles were used to carry out this narrative review. .

Results.

More advanced therapies are included in this review as complementary to standard care therapies whose results constitute a potential tool for the healing of diabetic foot ulcers, since their common goal is to achieve healing as quickly as possible.

Conclusions.

Many of these innovative therapies obtained positive and favorable results in the healing and reepithelialization process; by promoting angiogenesis and encouraging the development of cells responsible for wound repair. Although many studies require more well-designed randomized clinical trials with a larger sample size.

INTRODUCCIÓN

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente. Esta enfermedad puede deberse a una alteración de la secreción de insulina, resistencia a las acciones periféricas de la insulina o ambas.

En esta revisión vamos a centrarnos en la diabetes mellitus tipo 2, ya que representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes. En este caso, la respuesta a la insulina está disminuida, y esto se define como resistencia a la insulina. La DM2 se observa con mayor frecuencia en personas mayores de 45 años, aun así, debido a las crecientes tasas de obesidad, dietas ricas en grasas e inactividad física, los casos en niños, adolescentes y jóvenes van aumentando considerablemente. ¹

La hiperglucemia crónica en sinergia con otras alteraciones metabólicas en pacientes con diabetes mellitus puede causar daño a varios sistemas de órganos, lo que lleva al desarrollo de complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, las complicaciones crónicas más frecuentes son a nivel microvascular (retinopatía 42%, neuropatía 24%, nefropatía 14% y pie diabético 14%) y complicaciones macrovasculares que conducen a un aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares que pueden interferir en la liberación de oxígeno o nutrientes, afectando por lo tanto en la cicatrización, y retrasando dicho proceso. ²

PIE DIABÉTICO Y ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

El pie diabético es una complicación de la diabetes en la que intervienen diferentes factores causales que conducen a su aparición, es por ello por lo que el pie diabético 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 de las extremidades inferiores de los pacientes con diabetes mellitus. ³

En esta revisión vamos a tratar sobre todo una de las complicaciones crónicas más comunes de los pacientes que tienen DM mal controlada: las úlceras de pie diabético.

En todo el mundo, entre 9.1 y 26.1 millones de personas con DM desarrollan úlceras de pie diabético anualmente, y lamentablemente muchos casos deben optar finalmente por la amputación de la extremidad como modalidad de tratamiento. ⁴

Por lo general, la etiología de las úlceras de pie diabético es multifactorial, es decir, puede ser resultado de un control glucémico deficiente, una neuropatía subyacente, una enfermedad vascular periférica, deformidades, amputaciones previas o un cuidado

deficiente de los pies. Lo que conduce con mayor frecuencia a que los pacientes diabéticos desarrollen una úlcera neuropatía diabética, y posteriormente una deformidad del pie o movilidad articular limitada, lo que resulta en una presión anormal del pie. ⁵

La evolución de una úlcera diabética neuropática consta de 3 etapas; el desarrollo de una zona hiperqueratósica sobre los puntos de presión, que junto con la neuropatía sensorial causa pérdida sensorial, lo que provoca lesiones repetitivas o traumatismos no detectados. Estos a su vez generan una hemorragia subcutánea, lesiones tisulares locales, inflamación, muerte tisular (necrosis) que posteriormente se erosiona y se convierte en una úlcera. ⁶

Tras el diagnóstico de la úlcera, esta debe someterse a una identificación correspondiente con la clasificación más utilizada actualmente; La clasificación de Wagner de 1981, que clasifica las heridas en seis grados según su profundidad y la viabilidad del tejido. (tabla 1)

Grado	Descripción.
0	Sin úlcera, pie de riesgo.
1	Úlcera superficial.
2	Úlcera profunda que afecta al tendón, hueso o a la articulación
3	Úlcera profunda con absceso u osteomielitis
4	Gangrena que afecta al antepié
5	Gangrena que afecta a todo el pie

Tabla 1: Clasificación Wagner.

Debido a las complicaciones macrovasculares, éstas pueden generar retrasos o enlentecimiento de la circulación, de manera que las heridas cicatrizan a una velocidad inferior, dando lugar a necrosis y/o gangrena. ⁶

Las complicaciones más temidas por los pacientes son la amputación de la extremidad debido a que provoca una enorme morbilidad y muchos de estos pacientes no pueden pagarse una prótesis, por lo que permanecen discapacitados de por vida, lo que resulta en una mayor sensación de vulnerabilidad y pérdida de autoestima, conduciendo por lo tanto a una mala calidad de vida. ⁷

Por ejemplo, el impacto que tienen las UPD en la calidad de vida es equivalente a la enfermedad pulmonar crónica, el infarto de miocardio y el cáncer de mama. ⁷

Se cree que la mejor medida preventiva es la educación del paciente, se debe concienciar al paciente sobre la importancia de un buen control glucémico, nutrición, movimiento físico, un cuidado adecuado del pie, evitar el tabaco y la necesidad primordial de exámenes frecuentes son los pilares fundamentales para evitar el riesgo de desarrollar úlceras neuropáticas.

Es por ello por lo que el tratamiento de la úlcera del pie diabético debe ser sistemático para obtener un resultado favorable.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

Los factores clave que influyen en el desarrollo de las úlceras de pie diabético son; la enfermedad arterial periférica (EAP), la neuropatía, la isquemia y la infección.

La hiperglucemia favorece el desarrollo de la neuropatía al aumentar la estimulación de las enzimas; aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa, que conducen a la conversión de la glucosa intracelular en sorbitol y fructosa. Esta acumulación de productos de glucosa facilita la disminución en la síntesis de mioinositol de las células nerviosas. ⁵

Posteriormente, en las células nerviosas existirá un aumento del estrés oxidativo y de la vasoconstricción que conducirá a isquemia, dando lugar a daño y/o muerte celular.

Todos los componentes del sistema nervioso (sensorial, motor y autónomo) se ven afectados por la neuropatía. En la neuropatía autonómica, el pie pierde la capacidad de humectar su superficie debido a la disminución de las funciones secretoras de las glándulas sebáceas y sudoríparas, dando lugar a un pie deshidratado con mayor riesgo de infecciones. ⁵

Las complicaciones de las enfermedades arteriales periféricas que afectan al paciente se ven agravadas con factores de riesgo como la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la hiperlipidemia, los marcadores inflamatorios y la disfunción renal. Como resultado se generará una disfunción celular del endotelio y anomalías del músculo liso como consecuencia de una reducción de los vasodilatadores derivados del endotelio, dando lugar, por lo tanto, a una constricción de las arterias sanguíneas del pie junto con el engrosamiento de los capilares sanguíneos y endurecimiento de las paredes arteriolares, dando de nuevo lugar a isquemia. ^{8 9}

PROCESO DE CICATRIZACIÓN.

La cicatrización de heridas es un proceso complejo, constituida por distintas fases como la hemostasia, la inflamación, el movimiento celular y la proliferación, seguidos de la compresión de la herida y su posterior remodelación. Está mediada por interacciones dinámicas de diferentes tipos de células, matriz extracelular (MEC), citoquinas, y factores de crecimiento.

La primera fase es la hemostasia; un proceso de coagulación cuyo objetivo es el cese del sangrado donde las plaquetas son las primeras células en ingresar al sitio de lesión, donde liberan factores de crecimiento; como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento

endotelial (EGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) que apoyan al segundo proceso; la inflamación. Éste se caracteriza por el suministro vascular de agentes inflamatorios y la migración de células al sitio de lesión. El sitio de la lesión se ve invadido por glóbulos blancos que combaten las infecciones microbianas y los macrófagos que estimulan la angiogénesis mediante la secreción de distintos factores de crecimiento, dando lugar a la degradación del tejido necrótico y a la proliferación de fibroblastos que depositan colágeno para la granulación de tejidos. Durante la granulación del tejido, los fibroblastos desempeñan un pilar fundamental en el cierre de heridas, proceso que ocurre a las 2 semanas. Finalmente, cuando el lecho de la herida está cubierto por tejido nuevo y los queratinocitos migran, se diferencian y proliferan para dar lugar a una epidermis estratificada, concediendo cobertura al tejido recién formado. Ésta es la penúltima fase que se conoce como reepitelización. ⁴

La última fase del proceso de cicatrización de heridas, que dura entre 6 y 24 meses es la remodelación de heridas. En dicha fase, se forma tejido de granulación acompañado por el reemplazo de la matriz extracelular con colágeno tipo 1 (sustitución del colágeno tipo III) mediado por los factores de crecimiento derivados de las plaquetas y el transformante β .

En los pacientes diabéticos y sus úlceras, este proceso de cicatrización se verá modificado. Principalmente, cabe destacar la existencia de una mayor cantidad de macrófagos inflamatorios en el sitio de la lesión, que permanecen durante un tiempo más prolongado en comparación con el proceso normal. Estos macrófagos son los responsables de una inflamación persistente debido a una mayor producción de citoquinas proinflamatorias.^{4 5} Esta fase, por lo tanto, daría lugar a una estimulación de factores proliferativos para una cicatrización exitosa, pero se ve afectada debido a la ineficiente eferocitosis por macrófagos, relacionada con la mayor carga de células apoptóticas. De manera que, conducirá al desarrollo de una apoptosis anormal de fibroblastos y queratinocitos. ^{4 8}

Debido a que los fibroblastos no se diferencian adecuadamente en miofibroblastos, este proceso va a generar una reducción de la tensión mecánica de la matriz extracelular y posteriormente un cierre deficiente de la herida. De manera que, el deterioro de la cicatrización se produce debido a un desequilibrio entre las metaloproteinasas de matriz-9 que degradan el colágeno desorganizado en la cicatrización normal de heridas y el inhibidor tisular de metaloproteinasas, que conduce a una degradación y deposición anormales de matriz extracelular. ^{4 8}

Es por ello por lo que, en heridas crónicas, debido a la gran cantidad de citoquinas proinflamatorias y citoquinas profibróticas, los niveles de metaloproteinasas se elevan 60 veces más que en casos de heridas agudas. ⁴

Los factores cruciales para la cicatrización eficaz de heridas son los factores de crecimiento, el depósito de colágeno y la degradación de la matriz extracelular. Esta última se ve mejorada debido al aumento de la actividad de la proteasa en la reconstrucción de tejidos.

En definitiva, todos estos factores, junto con un desequilibrio del microambiente celular y molecular de la herida no genera una respuesta de cicatrización normal, es decir, se produce una cicatrización deficiente de la úlcera diabética. ⁴

La DM también afecta a la función normal de los leucocitos y las funciones inmunitarias, lo que reduce la resistencia del huésped y hace que estos pacientes sean más susceptibles al aumento de la carga bacteriana superficial en la base de la herida y a la infección cutánea profunda o circundante. ⁵

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Estamos ante una población de pacientes diabéticos donde los mecanismos fisiológicos se ven afectados, y esto se verá reflejado en el mecanismo de cicatrización y reepitelización, provocando el retraso de curación de las heridas y su posible infección.

Una vez que una úlcera diabética se desarrolla, el tratamiento estándar consiste en diferentes técnicas para redistribuir presiones plantares, como, por ejemplo, un total contact cast, ortesis de descarga personalizadas, desbridamiento frecuente, cicatrización húmeda de heridas, evaluación vascular y control de la infección y glucemia. Éstas tendrán un pronóstico bueno en el caso de que se identifiquen precozmente y se instaure un tratamiento sistemático y óptimo.

Los efectos perjudiciales aparecen debido a retrasos en la cicatrización o en el diagnóstico, dando lugar a amputaciones de los miembros inferiores, es por ello por lo que se deben realizar esfuerzos para prevenir la aparición de nuevas úlceras o el empeoramiento de estas.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es conocer las distintas terapias adyuvantes, cuyo fin es promover la cicatrización de úlceras de pie diabético cuando el tratamiento estándar ha resultado insuficiente, y comprender más profundamente sus mecanismos y posibles efectos adversos en los pacientes diabéticos.

Se incluyen diferentes tratamientos, tanto físicos, como la terapia de oxígeno hiperbárico, magnetoterapia, terapia de láser, presión negativa, ondas de choque, electroterapia, ultrasonidos, como otras terapias de componentes biológicos, entre las que se encuentran las terapias de apósitos de colágeno, sustitutos de piel y derivados, y factores de crecimiento.

METODOLOGÍA

Se incluyeron en esta revisión diferentes tipos de artículos, centrándose sobre todo en revisiones, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados. Todos ellos de evidencia contrastada y con unos criterios de selección e inclusión establecidos para la selección de pacientes en sus estudios, es por ello por lo que se realizó una recopilación de los mismos, con el fin de conocer dichos parámetros y criterios fundamentales.

Criterios de selección

- Estudios con pacientes diabéticos tipo 2, adultos mayores de 30 años.
- Estudios relacionados con los procesos de cicatrización de heridas en úlceras de pie diabético, de tipo neuropático.
- Estudios relacionados con terapias complementarias a las de atención estándar.
- Estudios de tratamientos de úlceras de pie diabético sin antecedentes de infección.

Criterios de inclusión

- Estudios en humanos, diabéticos tipo 2.
- Estudios en pacientes diabéticos con úlceras neuropáticas en estadios 1 y 2 de Wagner, presentes en miembros inferiores, área de la úlcera de al menos 1cm² (mayor largo-mayor ancho)
- Estudios que presenten úlceras de duración de 6 semanas o más, sin ningún signo de infección y flujo arterial adecuado de la extremidad distal, es decir, sin problemas de circulación.

Criterios de exclusión

- Estudios con pacientes que desarrollaron úlceras por razones no diabéticas, signos clínicos de infección, osteomielitis, enfermedades concurrentes o condiciones que pueden interferir en la cicatrización de heridas.
- Estudios con pacientes con antecedentes de enfermedades vasculares, reumáticas o cualquier otra enfermedad inflamatoria sistémica, embarazadas o en tratamiento con corticoesteroides, medicamentos inmunosupresores o quimioterapia.

- Estudios con pacientes con abuso conocido de alcohol u otras drogas.
- Estudios de más de 12 años de antigüedad.
- Estudios en idiomas diferentes a los seleccionados.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en los meses de febrero, marzo y abril en dos bases de datos populares Pubmed y Scopus para identificar posibles estudios elegibles.

Las palabras clave utilizadas para la estrategia de búsqueda incluyeron: diabetes mellitus tipo 2, pie diabético, úlcera de pie diabético, cicatrización de heridas, terapia de oxígeno hiperbárico, magnetoterapia, presión negativa, láser terapia o terapia con láser de bajo nivel, ondas de choque, electroterapia o electroestimulación, apósitos de colágeno, factores de crecimiento, sustitutos de piel e injertos y Promogran. Las palabras clave se combinaron en la búsqueda avanzada utilizando operadores booleanos.

Además, también se realizó una búsqueda manual en los libros de guía para la práctica clínica del pie diabético de J. Viadé y J. Royo de la editorial médica panamericana, disponibles en la biblioteca do Patín de Ferrol.

Adicionalmente se hizo una búsqueda inversa donde se encontraron diversos artículos de interés.

Se aplicaron restricciones del año de publicación, centrándose en los más novedosos de menos de 12 años desde su publicación, el idioma elegido era español e inglés. No hubo restricciones en la selección del tipo de artículos, pero se centró su búsqueda sobre todo en revisiones, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos.

Todos los artículos fueron descargados y organizados con el gestor bibliográfico Refworks.

RESULTADOS

TERAPIAS ADYUVANTES PARA ESTIMULAR EL PROCESO DE CICATRIZACIÓN.

El manejo de las úlceras en pacientes diabéticos sigue siendo uno de los mayores retos de la medicina en todo el mundo. En los últimos años se han desarrollado diversos tratamientos con nuevas tecnologías para agilizar el proceso de curación de úlceras de pie diabético.

Aunque los principios básicos del cuidado, así como de la atención de las UPD están establecidos, incluida la descarga para redistribuir la presión de una úlcera, el desbridamiento, los vendajes, el equilibrio de la humedad y el control de infecciones, quedan brechas entre los resultados de curación deseados y realizados.

De manera que se crearon nuevas modalidades de tratamiento para promover la curación de las UPD y acelerar las tasas de curación de estas, con el fin de reducir la probabilidad de infección y otras complicaciones, así como el costo de la atención.

Entre estas novedosas terapias encontramos dos grandes bloques; las terapias físicas y las terapias de componentes biológicos o bioterapias. Las terapias físicas se componen de la oxigenoterapia hiperbárica, ondas de choque, magnetoterapia, láser terapia, presión negativa, ultrasonidos y electroterapia. Con respecto a las bioterapias, se incluyen las terapias de apósitos de colágeno, terapias de colágeno y celulosa oxidada regenerada, factores de crecimiento y sustitutos de piel y derivados.

Terapias físicas

Cámara hiperbárica

La primera investigación piloto que sugirió la tasa de amputación de las úlceras del pie diabético se redujo significativamente en pacientes que recibieron tratamiento con oxígeno hiperbárico en 1987.¹⁰

Un elemento fundamental y vital para el proceso de cicatrización de heridas es el oxígeno, ya que participa en la proliferación celular, la síntesis de colágeno, la reepitelización y la defensa contra las bacterias.¹¹

El mecanismo de acción del oxígeno hiperbárico (TOHB, por sus siglas en inglés) se administra en una cámara de compresión, que proporciona oxígeno al 100% y suministra una presión parcial de oxígeno mucho mayor a los tejidos. Consiste en que el oxígeno inhalado a presión se disuelve en el plasma, a la presión equivalente de 3 ATM, puede lograrse una PO₂ arterial de cerca de 2000mmHg, generalmente las sesiones duran 90 minutos cada una, en una cámara de paso comprimida, una mascarilla facial o tubo

endotraqueal. Al aumentar el contenido de oxígeno en la sangre, se crea un gradiente favorable para la difusión de oxígeno en los tejidos. En tejidos hipóxicos, el suministro mejorado de oxígeno tiene múltiples efectos que pueden beneficiar la cicatrización de heridas. De manera que se ha demostrado que la oxigenoterapia hiperbárica (TOHB) es un tratamiento eficaz para las úlceras de pie diabético debido a que mejora la cicatrización de heridas al estimular la angiogénesis, promover tanto los fibroblastos como las células endoteliales y reducir la tasa de amputación al estimular la migración y formación de vasos de células endoteliales. ^{12 13}

Los riesgos involucrados en la utilización del tratamiento con oxígeno hiperbárico están relacionados con los cambios de presión y los efectos tóxicos del oxígeno. Incluyen el barotrauma de los oídos y los senos, accidentes por sobrepresión pulmonar con neumotórax y toxicidad pulmonar. ¹⁴

Sin embargo, el mecanismo celular y molecular de TOHB aún debe dilucidarse y además se identificaron debilidades metodológicas en la mayoría de los ensayos, como la falta de cálculos del tamaño de la muestra y la ausencia de cegamiento de las evaluaciones de resultados, de manera que no hay evidencia suficiente para respaldar el uso rutinario de oxígeno hiperbárico como complemento del cuidado estándar de úlceras en pacientes diabéticos. ¹⁵

Ondas de choque

En estos últimos años, se han acumulado evidencias preclínicas en estudios con células y con animales sobre los efectos de las ondas de choque en las úlceras crónicas y en la reparación ósea en pacientes con pie diabético. ¹⁶ Se han encontrado varios estudios que muestran resultados positivos en la regeneración cutánea mediante esta técnica en úlceras de pacientes diabéticos.

Esta modalidad de tratamiento es una técnica innovadora, segura, no invasiva, bien tolerada por los pacientes debido a su fácil aplicación y con escasas complicaciones asociadas. Para su aplicación, se necesita colocar gel ultrasónico en el área de la piel en contacto con el aplicador de ondas de choque (dermaPACE). La dosis de este tratamiento generalmente depende del tamaño de la úlcera con un número de impulsos igual al área de tratamiento en $\text{cm}^2 \times 8$, con un mínimo de 500 impulsos en el ajuste de energía E2 (equivalente a 0.23 mJ/mm^2 densidad de flujo de energía) a una velocidad de 4 choques

por segundo. Es necesario que la duración del tratamiento sea dos veces por semana durante un mínimo de tres semanas, para un total de seis sesiones.¹⁷

Las ondas de choque activan la angiogénesis, desarrollando nuevos vasos sanguíneos; aumentan la producción de colágeno a partir de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta 1, y el factor de crecimiento insulínico de tipo 1; liberando así óxido nítrico y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), siendo estos mediadores muy importantes en la regeneración vascular y tisular.¹⁸

En el examen histopatológico que se realiza al finalizar las 6 sesiones mínimas, se aprecian aumentos considerables de PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) que indican por lo tanto la presencia de proliferación celular, así como un aumento de la concentración y actividad celular, y una disminución en la apoptosis celular.¹⁷

Se cree, por lo tanto, que las ondas de choque tienen un futuro prometedor en este campo y pueden ser una alternativa válida a los tratamientos conservadores y quirúrgicos de las úlceras de pie diabético debido a que mejora la cicatrización de heridas mediante el aumento de la perfusión sanguínea tópica y la formación de tejido de granulación. Como bien se sabe, un aumento en la perfusión sanguínea tiene un efecto directo sobre las condiciones isquémicas de la herida que causan o contribuyen a la comorbilidad en las úlceras diabéticas crónicas. Dicho aumento en la respuesta de perfusión se debe a una reacción inflamatoria inmediata que es resultado de la aplicación de las ondas acústicas que ejercen tensión de cizallamiento y fuerzas mecánicas en el sistema micro circulatorio. Al elevar la perfusión en el área de la herida, el componente isquémico del estado de la herida disminuye inmediatamente dentro del entorno de cicatrización y promueve la angiogénesis.¹⁹

Cabe destacar como muchas otras técnicas, que su evidencia científica es baja por lo que no hay pruebas suficientes para justificar su uso en la práctica clínica habitual. Por lo que se requieren nuevos ensayos clínicos controlados aleatorizados y con un número importante de pacientes que permitan demostrar al completo la eficacia.

Magnetoterapia

El fenómeno del magnetismo se conoce desde la antigüedad y se ha probado con fines terapéuticos. A lo largo de la historia se han usado como campos magnéticos fuentes naturales (mineral de hierro magnético) o artificiales como electroimanes. Fue a principios de los 80 cuando se comenzó a usar en campos terapéuticos un campo magnético de baja inducción.^{20 21}

Existen diversos tipos de aplicaciones, en este caso vamos a centrar la revisión en los efectos de los campos electromagnéticos pulsados (PEMF) en intervenciones clínicas con el objetivo de mejorar la cicatrización de las úlceras diabéticas crónicas.

La microcirculación es el único lugar para completar el transporte y el intercambio de sustancias nutritivas y desechos metabólicos en la sangre y los fluidos tisulares. Es por ello por lo que los cambios inducidos en el flujo sanguíneo de la microcirculación como, por ejemplo, los cambios microangiopáticos en el sistema vascular provocados por la diabetes mellitus pueden desempeñar un papel fundamental en la patogenia del daño tisular en las extremidades inferiores.²² Cambios muy comunes asociados con la DM en la microvasculatura como la anomalía hemodinámica, podrían ser la principal causa de pérdida sensorial y dolor neuropático que posteriormente podrían aumentar el riesgo de amputación. Estas diversas alteraciones vasculares pueden reducir el espesor epidérmico, aumentando por lo tanto el riesgo de desarrollar heridas de cicatrización lenta o que no cicatrizan. De manera que, el objetivo de esta terapia de campos electromagnéticos pulsados es revertir la disfunción vascular en personas con DM para prevenir que desarrollen futuras complicaciones o retrasos en la cicatrización, mejorando la circulación sanguínea periférica local.²³

Los campos electromagnéticos pulsados (PEMF) son un tratamiento no farmacológico y no invasivo que se puede aplicar en la parte del cuerpo afectada, este penetra a través de la piel y llega así a los tejidos diana. Para obtener resultados favorables, la densidad de flujo magnético debe ser de 0.5 - 2mT a una frecuencia de 12 - 25Hz, intensidad 12 Gauss y con una aplicación mínima de 30 minutos bajo una posición invertida, consta también con un aplicador en forma de u con un diámetro interno de 12 cm y una longitud de 30cm.²⁴

Con una sola sesión, se ha demostrado un aumento significativamente mayor en la velocidad de flujo sanguíneo periférico, sobre todo en las venas pequeñas debido a su menor diámetro. Se sugirió que PEMF puede modificar el control de la concentración intracelular de iones de calcio y modular el flujo sanguíneo a través de los canales de iones de calcio, así como también puede reducir la viscosidad de la sangre y, por lo tanto, aumentar la velocidad del flujo sanguíneo.²⁴

Otro supuesto mecanismo es la regeneración de radicales libres de óxido nítrico, que se reconoce como un modulador endógeno de la permeabilidad microvascular.²⁰

Otro hallazgo por parte de varios autores concluye que el área de la herida como la profundidad de esta se redujo tanto en el grupo control como el grupo de PEMF. También se demostró que el tratamiento con PEMF no ejerció ninguna influencia en el nivel de

glucosa en sangre, pero aumentó la población de miofibroblastos en la herida diabética, lo que resultó en un mejor cierre de la herida a través de la actividad contráctil de los miofibroblastos, que al mejorar la contracción de esta, facilitará una cicatrización más eficaz, aunque no necesariamente se observaría una aceleración del cierre de la herida al final. Se ha informado también de la presencia de hidroxiprolina en la piel. La hidroxiprolina es un aminoácido común no proteínogénico que se encuentra exclusivamente en el colágeno, es por ello por lo que la deposición de colágeno tipo I se vio aumentada y demostró una correlación positiva significativa entre la población de miofibroblastos y el contenido de colágeno tipo I.²⁵

Cabe mencionar que, según hallazgos de varios estudios, destacan que el PEMF administrado a una intensidad más baja podría ser más efectivo para mejorar el cierre de heridas, al menos en la fase temprana de cicatrización de heridas diabéticas.²¹

Es por ello, que se concluye que PEMF es un tratamiento potencial que se puede utilizar para promover el aumento de la circulación sanguínea; para acelerar la eliminación de los desechos metabólicos de los tejidos de la piel, agilizar el proceso de curación y aumentar la resistencia a la tracción del tejido cicatricial en las úlceras de pie diabético con comorbilidades de neuropatía y/o isquemia tisular.²⁶

A pesar de los resultados, existe una falta de evidencia de investigación para apoyar las teorías de las implicaciones biológicas generadas por los campos magnéticos, además de trabajos de investigación para identificar la intensidad óptima de PEMF, y la ventana de tiempo de tratamiento antes de aplicar PEMF para tratar heridas diabéticas en situaciones clínicas.

Terapia láser

Endre Mester descubrió en 1968 que el láser podía promover el crecimiento de cabello en ratones, luego descubrió que también tenía efectos beneficiosos y potenciales para la curación de úlceras.²⁷

Un láser de baja energía tiene un efecto bioestimulante sobre la mitosis celular, la motilidad y proliferación de los queratinocitos y la producción de citoquinas. Entre diversos tratamientos adyuvantes, el láser de baja intensidad (Low level laser therapy o LLLT por sus siglas en inglés) o terapia con fotones de baja energía tiene un alto potencial como terapia no invasiva y no farmacológica para el tratamiento de las úlceras de pie diabético.

La LLLT se realiza a intensidades de irradiación bajas y sus efectos biológicos son secundarios a los efectos directos de la radiación fotónica sin reacciones térmicas. ²⁸

El efecto terapéutico va a depender de diferentes parámetros como la densidad de potencia, la longitud de onda, la fluencia, el tiempo de irradiación y la duración de este. Por lo tanto, los parámetros necesarios y recomendados para obtener unos resultados óptimos son: longitud de onda de 660 u 890nm, densidad de potencia de 50mW/cm², fluencia de 2J/cm², tiempo de irradiación de 30 segundos y una distancia de 1cm de la herida. Con aplicaciones de 6 veces por semana durante dos semanas o diarias durante 15 días respectivamente. Cabe mencionar que cuanto más largo sea el tiempo de tratamiento, mejor será la cicatrización de la úlcera. ²⁹

Se ha llegado a la conclusión tras analizar varios estudios que el láser proporciona directamente estimulación biológica con energía lumínica a las células del cuerpo, promoviendo así la función celular y la reparación de tejidos, sin un aumento significativo de la temperatura del tejido. ³⁰

Como bien sabemos, la diabetes puede causar trastornos de proliferación de fibroblastos y alteración de la síntesis de colágeno, proteína importante en la matriz extracelular que constituye la mayor parte de tejido conectivo durante el proceso de cicatrización. Tras la aplicación de LLLT se ha demostrado mediante un estudio in vitro que este tratamiento puede aumentar la viabilidad celular, la migración celular, la proliferación y síntesis de colágeno gracias a la estimulación de la proliferación de fibroblastos. También aumenta la tasa de granulación de la úlcera en pacientes con UPD. ³¹

Los efectos tras la aplicación de LLLT son: mejoran significativamente la tasa de curación completa, reduce las áreas de las úlceras y acorta el tiempo medio de curación en pacientes con UPD al aumentar la síntesis de colágeno y matriz extracelular, reclutar citoquinas y factores de crecimiento relacionados y fomentar la migración, proliferación y diferenciación de diferentes tipos de células, como fibroblastos o macrófagos. ³⁰

Sin embargo, algunos investigadores informaron que la terapia LLLT podría mejorar la microcirculación en el área de la úlcera al aumentar la producción local de óxido nítrico (NO) secretado por las células endoteliales, así como cambios en la permeabilidad de las paredes de los vasos sanguíneos irradiados. ³¹

Ninguno de los estudios revisados informó de que ocurrieran efectos o eventos adversos como quemaduras o irritación de la piel por el tratamiento LLLT de UPD. Asimismo, esta terapia no tiene interacciones de tratamiento en pacientes que toman múltiples medicamentos. ³¹ Cabe destacar como limitaciones de varios estudios de esta técnica de

tratamiento el tamaño limitado y no suficientemente representativo de la muestra. De manera que se necesitan estudios más completos para determinar al 100% la eficacia de LLLT en las UPD.

Presión negativa

La terapia de heridas con presión negativa (NPWT, por sus siglas en inglés), también llamada cierre de heridas asistido por vacío, fue descrita por primera vez por Charikar como una técnica experimental para el tratamiento de las fístulas subcutáneas. Sin embargo, fue el trabajo clínico de Argente y Morykwas quienes la introdujeron en la práctica clínica a principios de la década de 1990. La administración de alimentos y medicamentos (FDA) autorizó el primer dispositivo para NPWT en 1997. Desde entonces, el sistema ha evolucionado considerablemente con varios dispositivos nuevos y actualizaciones. El sistema original VacTM, sigue siendo uno de los sistemas más utilizados actualmente en el tratamiento de úlceras en pacientes diabéticos.³²

Consiste en la colocación de un apósito de espuma de celda abierta en la cavidad de la herida a tratar y se aplica una presión subatmosférica controlada para succionar el líquido de la herida con la intención de mejorar la cicatrización de la herida.^{33 34}

Se establece tras analizar varios estudios que la terapia de presión negativa de hasta 125mmHg mejora el flujo sanguíneo dérmico a través de mediadores vasomotores. Este nivel de presión es el que normalmente se utiliza en la práctica clínica, aunque también se establece que un nivel mayor de presión puede aumentar el flujo sanguíneo a largo plazo. Sin embargo, niveles desorbitados como 400mmHg pueden generar todo lo contrario, como reducir el flujo vascular del lecho de la herida.³⁴

Además, se ha demostrado que, tras la aplicación de presión negativa, aumenta el tejido de granulación e induce la angiogénesis, la proliferación vascular y moviliza las células progenitoras endoteliales sistémicas que son marcadores de reparación y curación, así como también elimina el exceso de líquido de la herida, lo que no solo reduce el edema, sino que también mejora el flujo sanguíneo local y de nutrientes. Uno de los puntos a destacar es la capacidad protectora que muestra contra las bacterias, debido a que genera una barrera de seguridad que protege a la herida de contaminantes ambientales.³⁵

Antes de aplicar la terapia es obligatorio un desbridamiento adecuado para eliminar todo tejido desvitalizado, necrótico e infectado. Una vez se desbrida, se aplica el vendaje en la herida y a continuación una presión negativa estándar de 125mmHg de modo continuo. El

vendaje se debe cambiar una vez cada 3 días, aunque puede variar según la herida y el tipo de vendaje. La terapia se detendrá una vez se haya desarrollado tejido de granulación en el lecho de la herida.^{33 34}

Uno de los objetivos de esta terapia es reducir la frecuencia de los cambios de vendaje y disminuir el olor al recolectar grandes cantidades de exudado de la propia herida manteniendo limpias las heridas anatómicamente difíciles. La eficacia de este tratamiento adyuvante en el proceso de cicatrización de úlceras de pie diabético ha sido confirmada por varios ensayos controlados aleatorios con pacientes hospitalizados.³⁵

Una desventaja importante para remarcar es que los sistemas NPTW convencionales son muy voluminosos. Es por ello por lo que se han creado nuevos dispositivos portátiles que facilitan su uso durante las actividades médicas rutinarias. Por ejemplo, el último dispositivo creado; PICO®, es un dispositivo de un solo uso, sin recipiente, que se puede colocar en un bolsillo o sujetar en un cinturón.^{28 33}

Los efectos adversos conocidos de esta terapia incluyen maceración de las heridas, retención de apósitos e infecciones, así como otras lesiones. La presión negativa es un potencial tratamiento médico-sanitario, bastante costoso que se utiliza actualmente para las úlceras y heridas en las piernas, cuyo uso está aumentando en todo el mundo.

Ultrasonidos

El ultrasonido terapéutico con los años ha ido ganando aceptación como una modalidad con una eficacia significativa en el tratamiento de las úlceras diabéticas neuropáticas, sobre todo para reducir la morbilidad asociada con las úlceras que no cicatrizan.³⁶ Hay dos tipos de tratamientos ultrasónicos de baja frecuencia disponibles para el cuidado de heridas: ultrasonido de contacto y ultrasonido de baja frecuencia sin contacto. Vamos a centrarnos en el ultrasonido sin contacto debido a que este estimula la cicatrización mientras que el anterior se usa para eliminar áreas adherentes o extensas de tejido no viable.³⁷

El ultrasonido de baja frecuencia sin contacto (NFLU, por sus siglas en inglés) es un tratamiento muy aceptado para manejar las UPD debido a las siguientes cuestiones: no necesita contacto, no termogénico, fácil de manejar, asequible y de un precio bastante económico. Este dispositivo de baja frecuencia y sin contacto está destinado a proporcionar desbridamiento y limpieza de la herida, con el objetivo de promover la cicatrización de UPD. La duración de la terapia normalmente dura 28 días, con una dosis diaria durante los 6 primeros días iniciales, seguida de dos veces por semana al menos con 3 días de diferencia durante las 3 siguientes semanas. El equipo de ultrasonidos se aplica a una distancia de 5

pies de la herida expuesta, con un espectro de frecuencia ultrasónica que va de 26kHz a 60 kHz, variando de forma continua la intensidad (0.2-0.6 W/cm) y es transportada por el aire como medio conductor o través de una niebla salina.^{37 38}

Los beneficios para la cicatrización de heridas se deben a los efectos producidos por las ondas de baja frecuencia; la cavitación y transmisión acústica, es decir, el mecanismo de acción incluye la energía mecánica generada por el ultrasonido que estimula las vías de transducción de señales implicadas en la cicatrización de heridas, es decir, la adhesión de leucocitos, la generación de factores de crecimiento, la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno. Al generar señales vibratorias estas hacen que los fluidos se muevan a lo largo de los límites de la onda de sonido en las membranas celulares, lo que resulta en una alteración de la función celular, mejorando por lo tanto la síntesis de proteínas y también aumentando la permeabilidad de las membranas celulares y paredes vasculares.³⁹

También se describen otros beneficios del ultrasonido en varios artículos, como los siguientes: reducción del edema, inhibición de la colonización bacteriana, prevención de la formación de biopelículas, promoción de la angiogénesis y la deposición de colágeno.⁴⁰

Se ha demostrado con varios estudios que esta terapia mejora significativamente la tasa de curación de las ulceraciones del pie de diversas etiologías, incluidos pacientes con heridas isquémicas, úlceras diabéticas que no cicatrizan, entre otros. Es decir, en esta terapia se pueden observar resultados favorables como la curación acelerada de la herida por la reducción del tamaño de esta en las primeras dos semanas de tratamiento, es por ello por lo que esta terapia puede ser una herramienta potencial para úlceras diabéticas que no cicatrizan, ya que presenta una tasa más rápida de cicatrización, ayuda a reducir costos de tratamiento y la morbilidad de pacientes con UPD.³⁸

La mayor limitación encontrada en varios estudios era la dificultad que presentaban para reclutar participantes, lo que hacía que fuera difícil sacar conclusiones clínicamente significativas.

Electroterapia

La electroestimulación se reconoció como terapia para las heridas por primera vez a mediados del siglo XIX, y fue desde la década de 1960 donde comenzó un interés generalizado sobre su uso e investigación.³⁶

La estimulación eléctrica (ES, por sus siglas en inglés) es una modalidad de la fisioterapia que se basa en la aplicación de diferentes cargas eléctricas sobre la superficie de la piel y

en las capas más profundas, y también en tejidos lesionados. Esta terapia se ha utilizado desde hace varios años atrás para promover la reparación de tejidos y se ha descubierto que aumenta la actividad de los fibroblastos y la angiogénesis, proporciona un efecto antibacteriano, mejora el flujo sanguíneo y la resistencia a la tracción, facilita la cicatrización de heridas/úlceras, estimula la síntesis de proteínas y ADN, así como controla el dolor, alivia la disfunción neuromuscular y mejora la movilidad articular.^{41 42 43}

Existen dos tipos de estimulación eléctrica: la de corriente pulsada cuyo beneficio es aumentar y mejorar la cicatrización de úlceras, y la de corriente continua. En este caso vamos a centrarnos en la de corriente pulsada por sus beneficios, porque es rentable, simple, ventajosa y tiene pocas complicaciones.

La estimulación eléctrica de baja frecuencia pulsada según sugieren varios estudios podría aumentar la perfusión de la piel, lo que estaría asociado con una mayor expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y el óxido nítrico, generando por lo tanto una mayor densidad de los capilares y la angiogénesis de la cicatriz.^{41 44}

El tratamiento puede durar unas 4 semanas aproximadamente o hasta la curación completa de la úlcera, aplicando durante unos 15 minutos una intensidad de corriente de 1.5uA en el área de la herida, durante 2 o 3 aplicaciones por semana mediante un electrodo de unos 5cm de diámetro colocado alrededor del borde de la herida a una distancia mínima de 5cm.³⁶

En muchos estudios se han encontrado como limitaciones el pequeño tamaño muestral, su bajo poder estadístico y poca calidad metodológica, es por ello por lo que algunos estudios se ven limitados en la conclusión general sobre eventos adversos por carecer de datos insuficientes. Por lo que se necesitan más ensayos clínicos a gran escala para definir los eventos adversos, los potenciadores de la ES en pacientes con UPD y para evaluar exhaustivamente la utilidad y la eficacia de la estimulación eléctrica.

Otras Terapias: bioterapias

Apósitos de colágeno

El colágeno es el principal componente proteico básico del tejido conjuntivo, es por lo tanto un elemento esencial del cuerpo humano como componente principal de la matriz extracelular, proporcionando fuerza muscular y flexibilidad. Se utilizó por primera vez en

1970, como colágeno microcristalino de aplicación tópica a partir de piel bovina, y hoy en día se utiliza de diversas formas para aplicaciones médico-clínicas. ⁴⁵

Su uso exógeno es quimiotáctico para los elementos celulares de curación, como macrófagos, granulocitos y fibroblastos. Como en pacientes diabéticos los fibroblastos obtenidos en heridas diabéticas son senescentes y tienen una baja respuesta a los factores de crecimiento, se complementa con el uso de colágeno necesario para el tratamiento de UPD, en vista de su mínima respuesta de inflamación, efecto de citotoxicidad, capacidad de aumentar el crecimiento celular y buena biocompatibilidad, el colágeno es el material más prometedor para este tipo de heridas. Como la interacción de la integrina con el colágeno influye en la capacidad de los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales para migrar y adherirse, el colágeno tipo 1, a su vez, se vuelve esencial para reclutar macrófagos y monocitos. Curiosamente, este proceso de quimiotaxis depende de la concentración, lo que significa que cuanto más colágeno, más fuerte es el estímulo. ⁴⁶

Se utilizó una matriz de conformación de heridas de colágeno (Wound Conforming Matrix) que se diseñó específicamente para generar un homogeneizado altamente purificado de colágeno tipo I que pudiera adaptarse al lecho de la herida mientras conserva la estructura de andamiaje tridimensional de colágeno fibrilar nativo. El colágeno se puede recolectar de una variedad de fuentes que incluyen piel bovina, porcina, y equina. ⁴⁵

Consiste, por lo tanto, en un homogeneizado altamente purificado de colágeno dérmico bovino fibrilar al 2,6% que se adapta a la superficie de la herida, de manera que proporciona un andamio estructural para la migración y proliferación celular, que combinada con la función de activar las plaquetas da como resultado la aceleración de la cicatrización de UPD. ⁴⁷

En la mayoría de los estudios analizados, se administró este tratamiento a pacientes con úlceras de pie diabético durante un promedio de al menos 2 semanas, donde los cambios de apósitos se realizaron dos o tres veces por semana. Las incidencias de cierre a las 2 semanas fueron significativamente altas para el grupo de pacientes tratados con este tratamiento, es decir, incluso con una sola aplicación se progresaba hacia el cierre de la herida. ⁴⁸

De manera que se confirma con varios estudios la exposición a matriz de colágeno dérmico bovino purificado, da como resultado la activación plaquetaria y la liberación dependiente de la dosis de factor de crecimiento derivada de las plaquetas, siendo esta un mediador esencial en la cascada de cicatrización de heridas. ⁴⁵

Es un tratamiento innovador, cuyas propiedades fomentan la tasa de curación de las UPD, lo cual es fundamental para promover y agilizar la curación, reducir el riesgo de complicaciones y disminuir el costo de atención.

Promogran

Esta terapia novedosa fue generada por la empresa farmacéutica Johnson and Johnson Advanced Wound Care. Consiste en una esponja liofilizada preparada a partir de colágeno bovino y celulosa regenerada oxidada (OCR, por sus siglas en inglés) de proporción 55:45. El colágeno purificado se preparó lavando extensamente la división inferior (corium) de piel de bovino, que luego se troceó y homogeneizó en ácido acético.⁴⁹

Una de las propiedades de este tratamiento, es que este apósito de colágeno es impermeable a las bacterias, lo que reduce la colonización, es fácil de aplicar, su curación es natural, no inmunogénica, no pirogénica, mantiene la herida húmeda, hipoalérgica y sin dolor. Se creó específicamente para modificar el entorno de la herida mediante la reducción significativa de la actividad de las proteasas presentes en el líquido de úlceras con una duración inferior a 6 meses, así como para fomentar la formación de tejido de granulación, la deposición rápida y la organización adecuada de las fibrillas de colágeno que en un futuro madurarán y ayudarán a la migración epitelial desde la periferia de la herida para el cierre completo de la misma.⁵⁰

Como bien sabemos las proteasas juegan un papel crítico en muchos de los procesos fisiológicos de reparación de heridas. En heridas crónicas, su actividad se vuelve descontrolada, generando un daño tisular devastador como, por ejemplo, causando la degradación del tejido de granulación, los factores de crecimiento, las proteínas biológicamente activas y las citoquinas. Por lo tanto, el objetivo de esta terapia es modificar este ambiente hostil y corregir el desequilibrio proteolítico, es por ello por lo que se ha demostrado que la adición de este material en heridas crónicas de pacientes con úlceras diabéticas da como resultado una reducción significativa de las actividades de proteasas, elastasas, plasmina y metaloproteinasas de matriz derivadas de neutrófilos.⁵¹

Los dos componentes del Promogran (la celulosa oxidada regenerada y el colágeno) ofrecen el mejor tratamiento para reducir la actividad de las proteasas en heridas crónicas y proporcionan una evidencia suficiente para respaldar la hipótesis de que modifican físicamente el microambiente de la herida y por lo tanto promueven la formación de tejido de granulación y estimulan la reparación de la herida.^{51 52}

En definitiva, se ha demostrado que Promogran puede inactivar proteasas clave elevadas en fluidos de heridas crónicas de duración inferior a 6 meses y el efecto resultante de esta reducción de factores negativos es la corrección del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido.

Se propone por lo tanto que este reequilibrio del entorno de la herida debería iniciar el proceso de reparación y, en consecuencia, proporcionar un tratamiento más eficaz para las úlceras del pie diabético con una duración inferior a 6 meses.

Los efectos adversos asociados con el apósito incluyeron infecciones, septicemia y fracaso en la formación del lecho de granulación.⁵²

Se concluye, por lo tanto, que los apósitos de colágeno y celulosa regenerada oxidada para úlceras de pie diabético son beneficiosos en términos de proporcionar una mejor tasa de curación y una reducción relativa del porcentaje de heridas en comparación con el estándar de atención tradicional ya existente, como la gasa humedecida, y apósitos modernos que incluyen espumas, alginatos, entre otros.

Se requieren futuros estudios que proporcionen evidencia de alta calidad para establecer al 100% el efecto beneficioso y protector de los apósitos de colágeno de celulosa regenerada oxidada en este tratamiento de úlceras diabéticas.

Factores de crecimiento

Se ha demostrado en los últimos años la estrecha relación de los distintos factores de crecimiento con las células de reparación sobre todo durante la reepitelización de heridas.

Los factores de crecimiento pueden ser administrados por vía tópica en la superficie de la úlcera o intralesionalmente, en pacientes con diabetes tipo 1 o 2, ayudando por lo tanto a curar las heridas causadas por UPD.⁵³

Entre ellos destaca el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), este es un tipo de factor de crecimiento polipeptídico con varias actividades biológicas, presente en varios órganos y tejidos.⁵⁴

La administración tópica de FGF para mejorar y acelerar la curación de heridas comenzó en 1989 en pacientes quemados como parte de una terapia de curación aguda. Se destaca por lo tanto el papel de FGF, debido a que es uno de los factores de angiogénesis más potentes en comparación con el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).⁵⁵

Los FGF juegan un papel importante durante las etapas iniciales del proceso de cicatrización de heridas, debido a que estimulan la angiogénesis y la proliferación de

fibroblastos, formando tejido de granulación, es decir, mejorando la capacidad de proliferación celular. Gracias a que es mitógeno promueve la mitosis de células derivadas del mesodermo y ectodermo, mejorando de esta manera la proliferación de células epiteliales epidérmicas y contribuyendo a la epitelización de heridas, así como provocando la migración de células inflamatorias e induciendo la producción de proteasas, colagenasas y diversas citoquinas.⁵⁶

Se ha demostrado según varios estudios que el FGF puede aumentar significativamente el número de capilares y fibroblastos en el tejido de la úlcera, mejorando así el factor de crecimiento transformante $-\beta$ y la proteína proliferante del antígeno nuclear (PCNA), dos factores primordiales en el tejido de la úlcera diabética.⁵³

En China en el año 2005, se desarrolló el factor de crecimiento de fibroblastos ácidos humanos recombinantes (Rh-FGF 1) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de China lo aprobó como el 1º fármaco FGF-1 comercializado en el mundo. En 2006, dicho fármaco se empezó a comercializar para el tratamiento a nivel mundial de las UPD.⁵⁷

Sin embargo, se han encontrado algunas limitaciones entre los FGF, entre los cuales destacamos: presentan una vida media corta, son costosos y, requieren administraciones repetidas, así como la facilidad de degradarse ante heridas crónicas y su entorno altamente proteolítico.⁵⁷

A pesar de los buenos resultados al promover la angiogénesis, sus limitaciones constituyen un obstáculo a la hora de utilizar los FGF. Es por ello por lo que se deben desarrollar portadores o métodos de administración mejorados, como apósitos innovadores y novedosos o la combinación con sustitutos de piel.

No hay suficientes datos acerca de las reacciones adversas o la calidad de vida futura en el paciente con dicho tratamiento.

Aloinjertos y sustitutos dérmicos

Injertos de piel de espesor parcial

Este novedoso tratamiento se demostró por primera vez en Haití, donde el uso de injertos epidérmicos se utilizaba para tratar el vitíligo y las heridas crónicas.⁵⁸

El injerto de piel de espesor parcial (STSG, por sus siglas en inglés), se puede usar para manejar y proporcionar un cierre temprano de las úlceras de pie diabético, debido a su capacidad de secreción del factor de crecimiento, así como su capacidad para actuar como una cubierta principal para el cierre de dicha herida. Para aplicar estos sustitutos es

necesario que el lecho de la herida esté totalmente sano y con suficiente tejido de granulación.⁵⁹ El uso de esta terapia se basa en los resultados que se obtuvieron en los ensayos clínicos, ya que mediante ellos se llegó a la conclusión de que esta terapia podría mejorar la cicatrización al iniciar la secreción del factor de crecimiento en el lecho de la herida, así como también podría actuar como barrera o cubierta primaria para el cierre de heridas.⁵⁸

Los sitios donantes en la mayoría fueron extraídos de extremidades opuestas, después de realizar métodos de limpieza y desinfección. Se necesita una inyección de solución salina, cuya cantidad depende del tamaño del injerto requerido, para separar la epidermis superficial de la dermis más profunda. Los estudios moleculares demostraron que los micro injertos formados en la unión dermoepidérmica secretan varios factores de crecimiento, esenciales para la cicatrización de heridas, incluido el factor de crecimiento derivado de plaquetas, (VEGF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos, fomentando así que el lecho de la herida se regenere e inicie la migración de queratinocitos desde los bordes de la herida.^{58 60}

Existen afirmaciones de que los injertos de piel en la superficie plantar tienen más probabilidades de romperse, es por ello por lo que se debe evitar la aplicación de éstos en zonas que soportan peso. Cabe mencionar también como efectos adversos; infección de la herida y amputaciones.⁵⁹

Es una terapia cuya curva de aprendizaje es corta y no requiere ningún equipo especial aparte de los instrumentos estándar. Es por ello por lo que se considera una terapia potencialmente factible debido a su fácil manejo. Según varios estudios esta terapia requiere más costos de atención médica debido a las múltiples sesiones y visitas que tienen que realizar los pacientes tratados durante un tiempo más prolongado.⁵⁹

Sin embargo, cabe destacar como limitaciones de los estudios analizados la ausencia de la tasa de curación entre los injertos epidérmicos y los de espesor parcial, así como el pequeño tamaño muestral de varios estudios.

Aloinjertos

Cabe mencionar otra bioterapia debido a su interés: aloinjertos compuestos por la gelatina de Wharton, comercialmente conocida como EpiCord, es un aloinjerto de cordón umbilical celular desvitalizado, deshidratado y mínimamente manipulado disponible comercialmente para su uso homólogo, se extrae del cordón umbilical (considerado una membrana fetal) y el líquido amniótico. Se ha reconocido recientemente como un potencial terapéutico y regenerativo para el tratamiento de enfermedades y lesiones debido a que está compuesto

por una matriz extracelular formada de colágeno, proteoglicanos, ácido hialurónico, y una matriz de tejido conectivo, se ha demostrado que proporcionan un entorno protector para el proceso de curación y para reemplazar o complementar el daño o tejido, en las heridas de difícil cicatrización como úlceras de pie diabético.⁶¹

Este aloinjerto se aplicaba semanalmente después del desbridamiento, en el lecho de la herida. Es más duradero y grueso que el injerto Epifix derivado de las membranas de amnios y corion, por lo que puede utilizarse en heridas más profundas. Después de las 12 semanas de duración del tratamiento se determinó que las úlceras tratadas con EpiCord tuvieron tasas significativamente mayores de curación completa y el costo promedio de cada úlcera tratada con EpiCord fue de 3.250,99\$, y se puede almacenar en condiciones ambientales durante 5 años.⁶²

CONCLUSIÓN

Estas novedosas terapias tanto físicas como de componentes biológicos, constituyen definitivamente en mayor o en menor medida una herramienta potencial con el fin de reducir la tasa de amputaciones y futuras complicaciones graves al mejorar la última fase del proceso de curación de heridas, la cicatrización.

Las terapias físicas a diferencia de las bioterapias son engorrosas, pues requieren de infraestructuras complejas, destreza y experiencia, pero se han obtenido resultados óptimos con la capacidad de promover una curación más rápida y una reducción de los costes médicos a largo plazo, aunque de primera mano se perciban como costosas.

Se incluyen dos terapias físicas cuyo objetivo común es lograr la cicatrización lo más rápido posible, estas son; **la terapia de oxígeno hiperbárico y las ondas de choque**. Ambas terapias promueven la angiogénesis y la formación de vasos de células endoteliales, además se ha llegado a la conclusión de que la segunda terapia presenta una tasa de cicatrización mayor en las úlceras diabéticas neuropáticas con respecto a la oxigenoterapia hiperbárica. También es importante conocer que la terapia de ondas de choque aumenta la perfusión sanguínea y forma tejido de granulación y colágeno mediante el estímulo mecánico, por ello en el caso de presentar una úlcera con componente isquémico, esta terapia será la 1º elección.

Con el fin de mejorar y aumentar la microcirculación en el área de la úlcera, acelerar la eliminación de los desechos metabólicos de los tejidos, y aumentar la resistencia a la tracción del tejido cicatricial en las úlceras de pie diabético con comorbilidades de neuropatía y/o isquemia tisular son indispensables dos terapias; **la terapia de láser de baja intensidad y la magnetoterapia**. Según varios hallazgos en una fase temprana de cicatrización de heridas diabéticas, la magnetoterapia administrada a una intensidad más baja podría ser más efectiva para mejorar el cierre de úlceras diabéticas y si se requiere un aumento de la producción local de óxido nítrico secretado por las células endoteliales la terapia de láser podría ser la mejor opción.

La terapia de **presión negativa** es un tratamiento beneficioso porque aumenta la perfusión sanguínea, extrae material infeccioso y aproxima los bordes de la herida, contribuyendo por lo tanto a mejorar la cicatrización. En el caso de necesitar una protección durante el tratamiento, esta terapia es la indicada debido a que genera una barrera de seguridad que protege a la herida de contaminantes ambientales.

El **ultrasonido de baja frecuencia sin contacto** ha demostrado una eficacia significativa en el tratamiento de las úlceras diabéticas neuropáticas, sobre todo para reducir la morbilidad asociada con las úlceras que no cicatrizan, y los costos de tratamiento.

Con respecto a la última terapia física, **la terapia de electroestimulación** está considerada una de las terapias con más beneficios demostrados como, por ejemplo, estimula la síntesis de proteínas y ADN, controla el dolor, alivia la disfunción muscular y mejora la movilidad articular además de promover la reparación de tejidos en las úlceras.

Para finalizar, una de las bioterapias a remarcar por su curación natural son **las terapias de apósitos de colágeno y colágeno con celulosa oxidada regenerada**, ambas muestran beneficios óptimos al generar barreras contra los microbios, ayudar a mantener la herida húmeda y con tejido de granulación, y donde los efectos adversos son escasos.

Para la curación de úlceras durante las etapas iniciales del proceso de cicatrización de heridas, es fundamental **la terapia de factores de crecimiento de fibroblastos** porque mejoran la capacidad de proliferación celular, pero presentan varias limitaciones y altos costes.

Con respecto a las **terapias de sustitutos de piel o aloinjertos**, muchos de los estudios y ensayos establecieron que éstas promovían respuestas celulares al estimular la producción de los factores de crecimiento, por ello se concluye también que su tasa de curación era mucho más alta en comparación con la atención estándar, pero se observó que la calidad de evidencia era insuficiente. La última novedad en terapias de aloinjertos, son las que tienen su origen en el **cordón umbilical y el líquido amniótico**, se le conoce comercialmente con el nombre de Epicord. Esta terapia proporciona un entorno protector para el proceso de curación, pero esta requiere más costos de atención debido al alto precio del aloinjerto.

Muchas de estas terapias físicas y biológicas tienen un futuro prometedor, pero en la mayoría de ellas se establecen como limitaciones la falta de ensayos controlados aleatorios bien diseñados debido a la dificultad que presentaban para reclutar participantes, lo que hacía que fuera difícil sacar conclusiones clínicamente significativas. De manera que, se requiere en un futuro más financiaciones para desarrollar estudios posteriores con un número de tamaño muestral mayor para poder generar una guía de práctica clínica basada en la evidencia. Por ahora, todas y cada una de las aplicaciones de las terapias anteriormente descritas se basarán en el criterio y juicio del profesional, teniendo en cuenta las características de las lesiones y los pacientes, para así evaluar el riesgo y los futuros beneficios que se podrían obtener al terminar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021 -09;50(3):337-355.
2. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Jordi Viadé Julia, Josep Royo Serrando. Pie Diabético de Jordi Viadé Julia | Editorial Médica Panamericana. In: editorial panamericana, editor. pie diabético México: panamericana; 2013. p. 187.
4. Ezhilarasu H, Vishalli D, Dheen ST, Bay B, Srinivasan DK. Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing. *Nanomaterials (Basel)* 2020 -6-25;10(6).
5. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2014 -01;70(1):1.e1-20.
6. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J* 2019 -02;16(1):183-210.
8. Ezhilarasu H, Vishalli D, Dheen ST, Bay B, Srinivasan DK. Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing. *Nanomaterials (Basel)* 2020 -6-25;10(6).
9. Boulton AJM, Whitehouse RW. The Diabetic Foot. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al, editors. *Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.*
10. Wu Q. Hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers: love you more than I can say. *Ann Transl Med* 2018 -06;6(11):228.
11. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci* 2018 -01;1411(1):153-165.
12. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJW. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014 -06;47(6):647-655.

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 -10-15;259:118246.
14. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, Reekers JA, van Dortmont, Laura M. C., Oomen A, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower-Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO2CLES Multicenter Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018 -01;41(1):112-119.
15. Drovandi A, Fernando ME, Singh TP, Woolley T, Golledge J. Opinions of vascular surgeons and podiatrists in Australia and New Zealand on the use of hyperbaric oxygen therapy for lower limb ulcers. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020 -07;8(1).
16. Yan X, Yang G, Cheng L, Chen M, Cheng X, Chai Y, et al. [Effect of extracorporeal shock wave therapy on diabetic chronic wound healing and its histological features]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2012 -08;26(8):961-967.
17. Di Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C, Miraglia R, Romano V, De Angelis A, et al. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J Cell Mol Med* 2012 -04;16(4):936-942.
18. Hitchman LH, Totty JP, Raza A, Cai P, Smith GE, Carradice D, et al. Extracorporeal Shockwave Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg* 2019 -04;56:330-339.
19. Yan X, Yang G, Cheng L, Chen M, Cheng X, Chai Y, et al. [Effect of extracorporeal shock wave therapy on diabetic chronic wound healing and its histological features]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2012 -08;26(8):961-967.
20. Abbruzzese L, Iacopi E, Coppelli A, Bonino G, Goretti C, Piaggese A. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in the management of postsurgical lesion of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2015 -03;14(1):4-10.
21. Choi M, Cheung K, Li X, Cheing GL. Pulsed electromagnetic field (PEMF) promotes collagen fibre deposition associated with increased myofibroblast population in the early healing phase of diabetic wound. *Arch Dermatol Res* 2016 -01;308(1):21-29.
22. Sun J, Kwan RL, Zheng Y, Cheing GL. Effects of pulsed electromagnetic fields on peripheral blood circulation in people with diabetes: A randomized controlled trial. *Bioelectromagnetics* 2016 -07;37(5):290-297.
23. Sun J, Kwan RL, Zheng Y, Cheing GL. Effects of pulsed electromagnetic fields on peripheral blood circulation in people with diabetes: A randomized controlled trial. *Bioelectromagnetics* 2016 -07;37(5):290-297.
24. Kwan RL, Wong W, Yip S, Chan K, Zheng Y, Cheing GL. Pulsed electromagnetic field therapy promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *Adv Skin Wound Care* 2015 -05;28(5):212-219.

25. Cheing GL, Li X, Huang L, Kwan RL, Cheung K. Pulsed electromagnetic fields (PEMF) promote early wound healing and myofibroblast proliferation in diabetic rats. *Bioelectromagnetics* 2014 -04;35(3):161-169.
26. Choi HMC, Cheung AKK, Ng GYF, Cheing GLY. Effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) on the tensile biomechanical properties of diabetic wounds at different phases of healing. *PLoS One* 2018;13(1):e0191074.
27. Tchanque-Fossuo CN, Ho D, Dahle SE, Koo E, Li C, Isseroff RR, et al. A systematic review of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer. *Wound Repair Regen* 2016 -03;24(2):418-426.
28. Li S, Wang C, Wang B, Liu L, Tang L, Liu D, et al. Efficacy of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 -09;143:215-224.
29. Santos CMD, Rocha RBd, Hazime FA, Cardoso VS. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2021 -09;20(3):198-207.
30. Huang J, Chen J, Xiong S, Huang J, Liu Z. The effect of low-level laser therapy on diabetic foot ulcers: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Wound J* 2021 -12;18(6):763-776.
31. Wadee AN, Aref MHF, Nassar AA, Aboughaleb IH, Fahmy SM. The influence of low-intensity laser irradiation versus hyperbaric oxygen therapy on transcutaneous oxygen tension in chronic diabetic foot ulcers: a controlled randomized trial. *J Diabetes Metab Disord* 2021 -12;20(2):1489-1497.
32. Kirsner R, Dove C, Reyzelman A, Vayser D, Jaimes H. A prospective, randomized, controlled clinical trial on the efficacy of a single-use negative pressure wound therapy system, compared to traditional negative pressure wound therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities. *Wound Repair Regen* 2019 -09;27(5):519-529.
33. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 -10-17;10:CD010318.
34. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008 -04;31(4):631-636.
35. Hasan MY, Teo R, Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. *Diabet Foot Ankle* 2015;6:27618.
36. O'Connor T, Moore Z, Patton D, Wilson P, Gillen C, Hughes M, et al. Combined use of modulated ultrasound and electric current stimulation for diabetic foot ulcers: a case series. *J Wound Care* 2017 -11-02;26(11):632-640.

37. Viana L, Pompeo M. Healing Rate of Chronic and Subacute Lower Extremity Ulcers Treated With Contact Ultrasound Followed by Noncontact Ultrasound Therapy: The VIP Ultrasound Protocol. *Wounds* 2017 -08;29(8):231-239.
38. Rastogi A, Bhansali A, Ramachandran S. Efficacy and Safety of Low-Frequency, Noncontact Airborne Ultrasound Therapy (Glybetac) For Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Sham-Control Study. *Int J Low Extrem Wounds* 2019 -03;18(1):81-88.
39. Michailidis L, Bergin SM, Haines TP, Williams CM. A Systematic Review to Compare the Effect of Low-frequency Ultrasonic Versus Nonsurgical Sharp Debridement on the Healing Rate of Chronic Diabetes-related Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2018 -09;64(9):39-46.
40. Fantinati MS, Mendonça DEO, Fantinati AMM, Santos BFD, Reis JCO, Afonso CL, et al. Low intensity ultrasound therapy induces angiogenesis and persistent inflammation in the chronic phase of the healing process of third degree burn wounds experimentally induced in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cir Bras* 2016 -07;31(7):463-471.
41. Chen Z, Chen Z, Liu W, Li G. Electric Stimulation as an Effective Adjunctive Therapy for Diabetic Foot Ulcer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Skin Wound Care* 2020 -11;33(11):608-612.
42. Zheng Y, Du X, Yin L, Liu H. Effect of electrical stimulation on patients with diabetes-related ulcers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2022 -04-27;22(1):112.
43. Kwan RL-, Cheing GL-, Vong SK-, Lo SK. Electrophysical therapy for managing diabetic foot ulcers: a systematic review. *Int Wound J* 2013 -04;10(2):121-131.
44. Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M, Mohajeri-Tehrani MR, Ahmadi M, Gohardani RF. Angiogenic effects of low-intensity cathodal direct current on ischemic diabetic foot ulcers: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 -05;127:147-155.
45. Park KH, Kwon JB, Park JH, Shin JC, Han SH, Lee JW. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 -10;156:107861.
46. Colak B, Yormaz S, Ece I, Çalışır A, Körez K, Çınar M, et al. Comparison of Collagen Granule Dressing Versus Conventional Dressing in Patients With Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds* 2020 -07-31:1534734620938988.
47. Chandler LA, Alvarez OM, Blume PA, Kim PJ, Kirsner RS, Lantis JC, et al. Wound Conforming Matrix Containing Purified Homogenate of Dermal Collagen Promotes Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: Comparative Analysis Versus Standard of Care. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2020 -02-01;9(2):61-67.
48. Papanas N, Eleftheriadou I, Tentolouris N, Maltezos E. Advances in the topical treatment of diabetic foot ulcers. *Curr Diabetes Rev* 2012 -05;8(3):209-218.

49. Chicone G, de Carvalho VF, Paggiaro AO. Use of Oxidized Regenerated Cellulose/Collagen Matrix in Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Adv Skin Wound Care* 2018 -02;31(2):66-71.
50. Fleck CA, Simman R. Modern collagen wound dressings: function and purpose. *J Am Col Certif Wound Spec* 2010 -09;2(3):50-54.
51. Zhang L, Wang S, Tan M, Zhou H, Tang Y, Zou Y. Efficacy of Oxidized Regenerated Cellulose/Collagen Dressing for Management of Skin Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:1058671.
52. Klein RJ. Use of Oxidized Regenerated Cellulose (ORC)/Collagen/Silver-ORC Dressings Alone or Subsequent to Advanced Wound Therapies in Complex Wounds. *Wounds* 2020 -02;32(2):37-43.
53. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2018 -03;84(3):434-444.
54. Berlanga-Acosta J, Camacho-Rodríguez H, Mendoza-Marí Y, Falcón-Cama V, García-Ojalvo A, Herrera-Martínez L, et al. Epidermal Growth Factor in Healing Diabetic Foot Ulcers: From Gene Expression to Tissue Healing and Systemic Biomarker Circulation. *MEDICC Rev* 2020 -07;22(3):24-31.
55. Liu Y, Liu Y, Deng J, Li W, Nie X. Fibroblast Growth Factor in Diabetic Foot Ulcer: Progress and Therapeutic Prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:744868.
56. Wan R, Weissman JP, Grundman K, Lang L, Grybowski DJ, Galiano RD. Diabetic wound healing: The impact of diabetes on myofibroblast activity and its potential therapeutic treatments. *Wound Repair Regen* 2021 -07;29(4):573-581.
57. Yang Q, Zhang Y, Yin H, Lu Y. Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Ann Vasc Surg* 2020 -01;62:442-451.
58. Shetty R, Giridhar BS, Potphode A. Role of ultrathin skin graft in early healing of diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial in comparison with conventional methods. *Wounds* 2022 -02;33(2):57-67.
59. Walters ET, Pandya M, Rajpal N, Abboud MM, Elmarsafi T, Steinberg JS, et al. Long Term Outcomes of Split-Thickness Skin Grafting to the Plantar Foot. *J Foot Ankle Surg* 2020 May - Jun;59(3):498-501.
60. Kraus I, Sabolinski ML, Skornicki M, Parsons NB. The Comparative Effectiveness of a Human Fibroblast Dermal Substitute versus a Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allograft for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers in a Real-world Setting. *Wounds* 2017 -05;29(5):125-132.
61. Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS, Hanft J, et al. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated

human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2019 -02;16(1):122-130.

62. Lakmal K, Basnayake O, Hettiarachchi D. Systematic review on the rational use of amniotic membrane allografts in diabetic foot ulcer treatment. *BMC Surg* 2021 -02-15;21(1):87.

ANEXOS

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

PUBMED

((((((((((("Collagen"[Mesh]) OR "PROMOGRAN" OR "Extracorporeal Shockwave Therapy"[Mesh]) OR "Epidermal Growth Factor"[Mesh]) OR "Magnetic Field Therapy"[Mesh]) OR "Low-Level Light Therapy"[Mesh]) OR "Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh]) OR "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh]) OR "Skin Transplantation"[Mesh]) OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]) OR "Ultrasonic Therapy"[Mesh])

AND "Wound Healing"[Mesh])

AND "Diabetic Foot/therapy"[Mesh])

AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]

Límites:

- revisiones, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.
- Idiomas: español e inglés
- Número total de artículos, 43.
- Adicionalmente se hizo una búsqueda inversa donde se encontraron 15 artículos.

SCOPUS

"Collagen" OR "skin transplantation" OR "growth factors" AND "diabetes mellitus" AND "diabetic foot ulcer" AND "wound healing"

Límites:

- Revisiones.
- Idiomas: español e inglés.
- Últimos 3 años.
- N° total de artículos: 39.

ANEXO 2: ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- **DM:** diabetes mellitus
- **UPD:** úlceras de pie diabético
- **EAP:** enfermedad arterial periférica
- **MEC:** matriz extracelular
- **PDGF:** factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- **TGF β :** factor de crecimiento transformante beta
- **VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular
- **EGF:** factor de crecimiento de fibroblastos
- **TOHB:** oxigenoterapia hiperbárica
- **PCNA:** antígeno nuclear de células en proliferación.
- **PEMF:** campos electromagnéticos pulsados
- **LLLT:** terapia láser de baja intensidad
- **NO:** óxido nítrico
- **NPWT:** terapia de heridas con presión negativa
- **NFLU:** ultrasonido de baja frecuencia sin contacto
- **ES:** estimulación eléctrica
- **OCR:** celulosa regenerada oxidada
- **Rh-FGF-1:** factor de crecimiento de fibroblastos ácidos humanos recombinantes.
- **STSG:** injerto de piel de espesor parcial