

SAM[®]

Heridas y cicatrización



**Cicatrización en el paciente
con diabetes y pie diabético**

Dr. Marco Antonio Bolaños Aguilar



10

SAM® Heridas y cicatrización

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

Derechos reservados © 2021 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-081-4

Una edición de:



Intersistemas, S.A. de C.V.

Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Créditos

Cuidado de la edición: Dra. Magda Luz Atrián Salazar

Coordinación de producción: LDG. Edgar Romero Escobar

Formación: LDG. Marcela Solís Mendoza

Hecho en México/Made in Mexico

Autor

Dr. Marco Antonio Bolaños Aguilar

- Licenciatura de Médico Cirujano, UVM campus Querétaro 2007-2012.
- Formación en Medicina Interna, Hospital Español de México.
- Especialidad en Dermatología en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE/UNAM.
- Miembro del Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología y de la Asociación Queretana de Dermatología.
- Profesor adjunto de Dermatología, Universidad Anáhuac Campus Querétaro.
- Adscrito al servicio de Dermatología del HGR 1 del IMSS, Querétaro.

Contenido

Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético	
Introducción	7
Cicatrización fisiológica	8
Hemostasia	9
Inflamación	9
Fase proliferativa	10
Fase de remodelación	11
Fisiopatología de la cicatrización en los pacientes con diabetes	11
Hiperglucemia	11
Glucosilación de proteínas	12
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	12
Inflamación e infección crónica	12
Resistencia a antibióticos	13
Infección por biofilm	13
Neuropatía	14
Neuropatía periférica	14
Neuropatía craneal	14
Neuropatía autonómica	15
Neuropatía focal	15
<i>Mononeuropatía</i>	15
<i>Polineuropatía</i>	15
Diagnóstico de neuropatía diabética	15
Interrogatorio neurológico dirigido	16
Pruebas de funciones neurológicas	16

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

Estudios paraclínicos para el diagnóstico	16
<i>Electromiografía</i>	<i>17</i>
<i>Medición de la velocidad de conductividad nerviosa</i>	
<i>Biopsias</i>	<i>17</i>
<i>Punción lumbar</i>	<i>18</i>
<i>Estudios séricos</i>	<i>18</i>
Neuropatía periférica y cicatrización	18
Mecanismos moleculares en la cicatrización del paciente con diabetes	20
Citocinas y quimiocinas en la cicatrización	20
<i>Expresión de citocinas y quimiocinas durante la fase aguda</i>	<i>21</i>
<i>El impacto de la diabetes mellitus en las células inmunológicas y citocinas</i>	<i>22</i>
<i>Citocinas que podrían ayudar a cicatrizar heridas de pacientes con diabetes</i>	<i>24</i>
El microbioma en el paciente con diabetes	25
<i>El papel de las bacterias contaminantes en la infección</i>	<i>25</i>
<i>Pruebas basadas en cultivos para detectar microorganismos de las úlceras</i>	<i>27</i>
<i>Identificación del microbioma de las úlceras por pie diabético mediante métodos independientes de cultivo</i>	<i>28</i>
<i>Microorganismos identificados en las úlceras por pie diabético</i>	<i>29</i>
<i>Potencial terapéutico del microbioma</i>	<i>30</i>
Respuesta angiogénica	30
<i>Implicaciones de la angiogénesis</i>	<i>31</i>
Pie diabético	33

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

Introducción	33
Etiología	34
Neuropatía periférica de los pacientes con diabetes	34
Enfermedad arterial periférica	35
Infecciones	35
Tratamiento	36
Tratamiento de la neuropatía diabética	36
Tratamiento de la enfermedad arterial periférica	36
Apósitos para heridas	38
Desbridamiento	
Disminución de la presión	38
Tratamiento de la infección	39
Larvaterapia	39
Terapia láser	40
Sustitutos de piel humana	40
Pirfenidona	40
Referencias	42
Evaluación	46

Introducción

Dr. Marco Antonio Bolaños Aguilar

La diabetes mellitus es un problema de salud pública con impacto global. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores aumentó del 6.7 % en 1993 a 7.5 % en el 2000 y se calcula que podrá llegar a un aproximado de 12.3 % para el 2025.¹ La diabetes mellitus es una de las 10 causas más frecuentes de hospitalización en adultos.^{1,2}

Entre las complicaciones de la diabetes mellitus se encuentran: nefropatía, retinopatía, ulceración e infección del pie. En las heridas persistentes que presentan los pacientes diabéticos, el proceso normal de cicatrización está comprometido, lo que permite que incluso pequeñas heridas se extiendan, presenten necrosis y de manera frecuente requieran amputación.³ Alrededor del 15 % de los pacientes diabéticos tendrán, en el transcurso de su enfermedad, úlceras de las extremidades inferiores, de las cuales 7 a 20 % requerirá algún grado de amputación.⁴

Las amputaciones y los padecimientos del pie en general se encuentran entre las complicaciones más costosas de la diabetes mellitus, constituyen un gran problema de salud que genera un alto costo para el paciente, sus familiares y el sistema de salud pública.¹ En los países de Centro y Sudamérica no existe registro certero sobre los datos de amputaciones, discapacidad y días laborales perdidos por causa del pie diabético.^{5,6}

La cicatrización fisiológica de una herida requiere una integración bien orquestada de eventos biológicos y moleculares complejos de migración celular, proliferación y depósito de matriz extracelular.^{7,8} La respuesta celular a los mediadores inflamatorios, factores de crecimiento, citocinas y fuerza mecánica debe ser apropiada y precisa.⁸

Cicatrización fisiológica

El tipo, tamaño y profundidad de las úlceras cutáneas son características que tienen implicaciones importantes a escalas celular y molecular. Los defectos cutáneos superficiales y pequeños pueden cerrar adecuadamente mediante migración epidérmica, y no tienen que llevar a cabo la proliferación de queratinocitos que requiere más tiempo para activarse.⁹ Las heridas que afectan las capas superficiales y la dermis también tienen un reservorio de queratinocitos en los folículos pilosos y otros anexos cutáneos que se encuentran en el lecho de la úlcera y, por lo tanto, permiten que esta sane desde los bordes y desde el lecho de la úlcera. En cambio, las heridas de espesor completo solo pueden cicatrizar por los bordes y la contracción juega un papel importante en el cierre de estas heridas más profundas.¹⁰

La cascada de eventos moleculares y biológicos que ocurre después de una herida cutánea, con información recolectada principalmente de estudios experimentales en animales, no puede ser explicada de manera simple por una serie de eventos que suceden uno tras otro. Sin embargo, es de utilidad dividir los procesos de cicatrización en: coagulación, inflamación, proliferación-migración y remodelación.⁷ Mientras que la evolución de las heridas agudas progresa de manera similar a lo ya previamente comentado, las heridas crónicas y de difícil cicatrización no lo hacen.^{7,8} Algunas áreas de las heridas crónicas se encuentran en fases distintas al mismo tiempo, y se cree que la progresión a la siguiente fase no ocurre de manera sincrónica.

Las diferencias entre heridas agudas y crónicas no están restringidas únicamente a la inadecuada progresión de una etapa a otra.¹⁰ Ciertos eventos ocurren anormalmente en la herida que tiene cicatrización inadecuada, por lo cual es importante tener cuidado al intentar extrapolar lo que observamos en las heridas agudas a la situación de las heridas crónicas.

Los estudios en animales han demostrado que alteraciones aisladas pueden cambiar de manera importante el proceso de cicatrización.¹¹ La cicatrización inadecuada puede ser encontrada en ratones con deficiencias de moléculas que juegan un papel importante en la inflamación (selectinas), y también en ratones sin plasminógeno, activador de la urocinasa de plasminógeno o activador del plasminógeno tisular.¹¹

Hemostasia

Las diferentes etapas de la cicatrización de heridas no solo se superponen, sino que tienen múltiples ramificaciones más allá de sus propósitos inmediatos obvios. De manera rápida después de la producción de una lesión cutánea, se forma un coágulo de fibrina y las células inflamatorias son reclutadas al sitio de la herida. Se requiere de la coagulación para generar hemostasia y proteger a la herida.¹² El coágulo de fibrina consiste en plaquetas embebidas en una red polimerizada que está hecha principalmente de fibrinógeno (fibrina), fibronectina, vitronectina y trombospondina; es el modo mediante el cual se evita la contaminación por bacterias y ofrece una cobertura temporal a la herida, pero también tiene otros roles.^{12,13} Durante la incorporación al coágulo, las plaquetas se agregan y liberan distintos factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento plaquetario y otros factores de crecimiento transformante. Estos y otros factores de crecimiento, cuya activación depende del pH y otros parámetros dentro del tejido lesionado, juegan un papel importante en el reclutamiento temprano de células y más tarde en la formación de matriz extracelular.¹⁴

Inflamación

La fase inflamatoria en el proceso normal de cicatrización inicia inmediatamente después de la lesión tisular; múltiples células inflamatorias migran al sitio de la herida. Las primeras células que se infiltran a los tejidos son los neutrófilos. Las moléculas de adhesión en la superficie endotelial de los vasos que rodean el sitio de lesión se activan y, por lo tanto, los neutrófilos se adhieren al endotelio.¹⁵ Los neutrófilos entonces migran a través de los capilares rotos o a través de los espacios entre las células endoteliales mediante diapedesis. Los neutrófilos juegan un papel importante en el control de la infección y desbridamiento del tejido. También están relacionados con el proceso de cicatrización, ya que producen distintos factores de crecimiento y promueven la proliferación celular y las

proteasas que degradan la matriz extracelular.¹³ El proceso de inflamación continúa mediante los monocitos circulantes que maduran en macrófagos tisulares. Los macrófagos activados o proinflamatorios remueven bacterias, cuerpos extraños, neutrófilos apoptóticos y componentes del tejido dañado de la herida a través de fagocitosis y también expresan una amplia variedad de mediadores proinflamatorios y citocinas.¹³ Los mastocitos residentes generan también una respuesta rápida en el tejido dañado y juegan un papel importante en el proceso de cicatrización. Los mastocitos presentan degranulación, lo cual libera una gran cantidad de citocinas que a su vez atrae a más neutrófilos. Luego los linfocitos T migran al sitio de la herida en las fases tardías de la inflamación y al parecer tienen una actividad moduladora.¹⁵

Fase proliferativa

Mientras la inflamación disminuye y los macrófagos cambian a un fenotipo antiinflamatorio, la herida pasa a la fase proliferativa. Los macrófagos antiinflamatorios (macrófagos M2) expresan una amplia variedad de mediadores antiinflamatorios, proteasas e inhibidores de proteasas, así como factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que promueven la proliferación celular y síntesis de proteínas.¹⁶ La matriz provisional posteriormente es remplazada por tejido de granulación. Los fibroblastos son activados por factores de crecimiento liberados por los macrófagos y migran hacia la herida utilizando la matriz provisional como andamiaje.¹⁷

La proliferación de fibroblastos se mantiene mediante la angiogénesis de nuevos capilares. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de la red preexistente se requiere para proveer de oxígeno y nutrientes a las células que proliferan rápidamente dentro de la herida en proceso de cicatrización.¹⁶ La vasculogénesis, por otro lado, es la formación *de novo* de vasos sanguíneos mediante el reclutamiento de células provenientes de la médula ósea. Las células endoteliales progenitoras son una población de células madre adultas con la habilidad de promover la regeneración endotelial y neovascularización como respuesta a la isquemia tisular.¹³

La angiogénesis es un proceso dinámico y meticulosamente regulado que depende principalmente de las moléculas proangiogénicas, como el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FGF-2). Al parecer el FGF-2 es liberado como respuesta a la discontinuidad tisular a lo largo de los primeros 3 días de la cicatrización, mientras que el factor de crecimiento

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

endotelial vascular es liberado como respuesta a la hipoxia tisular después de los primeros 3 días.^{13,18} Durante la fase proliferativa temprana los capilares de reciente formación se organizan en una red microvascular a lo largo del tejido de granulación. En la fase proliferativa tardía del proceso de cicatrización la densidad de los vasos sanguíneos disminuye. El tejido de granulación, el cual recibe su nombre de su apariencia granular característica que es resultado de la presencia de capilares nuevos de mayor tamaño, será el nuevo tejido conectivo.¹⁹

Al mismo tiempo que se forma el tejido de granulación, los queratinocitos migran desde los bordes de la herida o de los anexos cutáneos a la nueva matriz para comenzar el proceso de reepitelización.^{20,21} Esto cubre al tejido de granulación y sirve como un puente entre los bordes de la herida. Muchos factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento endotelial (EGF), el factor de crecimiento de queratinocitos y el FGF-2 son liberados por la epidermis como respuesta al daño tisular.²¹

Remodelación

La fase de remodelación de la cicatrización comienza aproximadamente de 2 a 3 semanas después de la lesión inicial y durante esta fase el tejido de granulación gradualmente se transforma en tejido cicatrizal maduro.²¹ La densidad de los vasos sanguíneos disminuye y el colágeno se remodela y reorganiza. Durante la fase de remodelación hay síntesis de colágeno de manera continua y al mismo tiempo hay degradación del mismo, lo cual es regulado principalmente por la actividad de las metaloproteinasas de la matriz.¹⁹ Las fibras de colágeno en formación ya no se disponen al azar, sino que se ajustan a lo largo de las líneas de tensión de la piel, lo cual facilita las uniones cruzadas y, por lo tanto, aumenta la fuerza tensil de la herida. Puede haber también contracción de la herida, para lo cual los miofibroblastos traccionan los bordes de la herida acercándolos entre sí.¹⁸

Fisiopatología de la cicatrización en los pacientes con diabetes

Hiper glucemia

Las alteraciones en la matriz extracelular y el engrosamiento de la membrana basal son cambios bien documentados que aparecen durante los cambios relacionados con la fibrosis en la diabetes mellitus.¹⁵

Glucosilación de proteínas

La patogénesis de los cambios microvasculares que dan como resultado complicaciones en órganos blanco ha sido relacionada con productos de glicación avanzada, sistema renina-angiotensina-aldosterona, vía de plasminógeno y TGF- β .²² La detección de estos factores de crecimiento y otros marcadores de formación y degradación de matriz extracelular pueden ser utilizados para seguimiento de la progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta a la terapia instaurada.²³

Los altos niveles de productos de glicación avanzada debido a la hiperglucemia interfieren con un número importante de interacciones complejas que tienen como resultado la fibrosis.²³ Los productos de glicación avanzada no solo estimulan directamente la producción de matriz extracelular, sino que afectan a las interacciones entre la matriz y las células. La interacción con el receptor de productos de glicación avanzada activa a las citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Los productos de glicación avanzada también interactúan con el sistema renina angiotensina aldosterona.^{22,23}

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel importante en la fibrosis, ya que la cascada de señales da como resultado la liberación de aldosterona, que puede resultar en una variedad de respuestas tisulares, ya sea vasoconstricción, estrés oxidativo, angiogénesis, proliferación y, por lo tanto, resulta en fibrosis de muchos órganos.^{19,22}

La angiotensina II estimula la producción de matriz extracelular, así como la producción de citoquinas y factores de crecimiento.²² El bloquear esta cascada, ya sea mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o mediante los antagonistas del receptor de angiotensina I, no solo disminuye la presión arterial, sino que disminuye la progresión de la nefropatía, mejora la función diastólica y reduce la retinopatía en pacientes diabéticos.²³

Inflamación e infección crónica

La neuropatía y la vasculopatía son factores reconocidos que están involucrados en el desarrollo de úlceras por pie diabético.⁷ Evidencia reciente señala el papel tan importante que juega la infección persistente y la disfunción del sistema inmune que provoca inflamación continua, la cual está entre los factores principales que provocan complicaciones en la cicatrización de las úlceras del pie diabético.²⁴

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

La sobreinfección es una causa frecuente de cronicidad en las úlceras del pie diabético, lo cual provoca un costo económico importante en los sistemas de salud.²⁵ El riesgo de hospitalización aumenta en gran manera en los pacientes con una úlcera por pie diabético infectada, en comparación con aquellos pacientes con úlceras por pie diabético sin infección.²⁶ Se estima que un 85 % de las amputaciones de los miembros pélvicos de los pacientes diabéticos estuvieron precedidas por una úlcera infectada. A pesar de la educación a los pacientes, la incidencia de infecciones en úlceras de pie diabético sigue siendo alta.²⁷

Resistencia a antibióticos

El uso excesivo de antibióticos resulta en una conservación selectiva de los agentes infecciosos y ocasiona que estos desarrollen resistencia a los antibióticos. La naturaleza polimicrobiana de las heridas crónicas promueve el intercambio genético entre especies bacterianas; además, el uso excesivo de antibióticos ha ocasionado que la resistencia a antimicrobianos sea una amenaza importante para el tratamiento adecuado de las heridas crónicas.²⁸ De hecho, los dos primeros casos de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina en los Estados Unidos de América se aislaron de pacientes con heridas crónicas.²⁹ En la mayoría de los casos, el desarrollo de una infección grave de la herida dará lugar a hospitalización del paciente, lo que resulta en la transmisión de bacterias multirresistentes para complicar aún más las condiciones de la herida. El *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se considera una amenaza importante para la salud, tanto en el hospital como en la comunidad. Se ha informado de una alta frecuencia de aislamiento en las úlceras crónicas de los pacientes diabéticos.^{28,30}

Infección por biofilm

Evidencia reciente señala el riesgo tan importante que la infección por biofilm representa para las úlceras crónicas del pie diabético. Según las estimaciones, más del 60 % de las heridas crónicas muestran infección por biofilm.³¹ Biofilm se refiere a un estado único de infección microbiana en el que las bacterias están acomodadas en una película gruesa y firme formada por sustancia polimérica extracelular.³² En sus formas de manifestación clínica, las biopelículas son interactivas y polimicrobiales, a menudo incluyen hongos, virus o protozoos, además de comunidades bacterianas multiespecies. Cuando se encuentran en un biofilm, las bacterias están en un estado metabólico latente y son inherentemente multidrogorresistentes.

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

Por lo tanto, las técnicas clínicas estándar, como el cultivo para detectar la infección, pueden no ser eficaces.³³

Se ha demostrado que la infección por biofilm provoca una reepitelización defectuosa, que compromete la función de barrera en el sitio de la herida.³² Además, la infección por biofilm degrada la matriz extracelular, lo que debilita la fuerza de tracción entre los bordes de la herida y la hace vulnerable a la recurrencia. Así, la infección por biofilm puede ser vista como una amenaza silenciosa en la curación de heridas.³³

Neuropatía

La neuropatía se puede definir como el mal funcionamiento de los nervios en cualquier lugar del cuerpo. Puede provocar síntomas como pérdida de sensibilidad, parestesias, entumecimiento y dolor. La neuropatía puede ser el resultado de diferentes tipos de enfermedades (como el cáncer y la diabetes), efectos secundarios de los tratamientos (como la quimioterapia), deficiencias (como la deficiencia de vitamina B12), infecciones (como la ocasionada por el VIH) y traumatismos o lesiones. Dependiendo de la ubicación de los nervios dañados, la neuropatía se puede clasificar en cuatro categorías diferentes, a saber:

-Neuropatía periférica

La neuropatía periférica diabética (DPN) es la complicación más común, tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la diabetes mellitus tipo 2.³⁵ Se ha encontrado que alrededor del 12 al 50 % de las personas que sufren de diabetes tienen algún grado de características de neuropatía periférica.^{35,36} La neuropatía diabética es una de las principales causas de discapacidad debido a la ulceración del pie, amputación, inestabilidad de la marcha y lesiones relacionadas con caídas. La neuropatía periférica reduce significativamente la calidad de vida y aumenta sustancialmente los costos médicos.³⁷ El daño a los nervios periféricos, que están fuera del cerebro y la médula espinal, afecta a las extremidades.

-Neuropatía craneal

Si alguno de los 12 nervios craneales está dañado se produce neuropatía craneal. Hay dos tipos específicos de neuropatías: la neuropatía óptica y la auditiva. Como su nombre indica, cuando el nervio óptico (que transmite la señal visual de la retina al cerebro) está dañado se presenta la neuropatía óptica. Cuando se daña el nervio auditivo se ocasiona la neuropatía auditiva.

-Neuropatía autonómica

En este tipo de neuropatía, los nervios del sistema nervioso autónomo están dañados. Estos nervios están implicados en el control de los latidos cardiacos, la circulación sanguínea, la digestión, la función de la vejiga, la respuesta sexual y la sudoración.

-Neuropatía focal

Este tipo de neuropatía ocurre cuando los nervios dañados afectan un área particular del cuerpo. En este tipo, la neuropatía periférica es la más común, y puede ser clasificada en las siguientes categorías:

a) Mononeuropatía

Cuando un solo nervio periférico está dañado, como en el caso de lesión física o trauma, se llama mononeuropatía. Uno de los ejemplos de mononeuropatía es el síndrome del túnel del carpo, donde el nervio de la muñeca se comprime repetidamente. Parálisis del nervio cubital, parálisis del nervio radial y parálisis del nervio peroneal son algunos otros ejemplos de mononeuropatía.

b) Polineuropatía

La polineuropatía ocurre cuando múltiples nervios periféricos del cuerpo se dañan al mismo tiempo. Este es el tipo más común de neuropatía periférica. Puede haber una amplia variedad de causas, incluyendo el consumo excesivo de alcohol, la mala nutrición (como la deficiencia de vitamina B) y ciertas enfermedades como el cáncer, la diabetes o la insuficiencia renal. Entre ellas, la diabetes es la causa más común de neuropatía periférica, conocida como neuropatía diabética. La neuropatía diabética es el tipo de neuropatía periférica más común en el mundo occidental y afecta a más del 50 % de las personas que padecen diabetes, lo que da lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas. La neuropatía diabética es la consecuencia más común de los niveles altos de glucosa en sangre y de la diabetes. Dependiendo del tipo de nervio dañado puede ser una de las siguientes: neuropatía sensorial (nervios sensoriales), neuropatía motora (nervios motores) y neuropatía autónoma (nervios autónomos).³⁶

Diagnóstico de neuropatía diabética

La neuropatía diabética ocurre en aproximadamente el 50 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y está asociada con trastornos de la marcha, ansiedad, depresión y amputación, lo que también puede producir una morbilidad significativa. Esta es una enfermedad progresiva que comienza con el daño a las ramas terminales de los nervios periféricos;

generalmente primero afecta a las fibras nerviosas pequeñas, que son responsables del tacto, el dolor y la temperatura; esto es seguido por el daño a las fibras nerviosas grandes responsables del equilibrio y la estabilidad de la marcha. La progresión de la neuropatía diabética puede prevenirse con un diagnóstico oportuno y una atención multidisciplinaria.³⁵ Clínicamente, la neuropatía diabética puede ser valorada en el paciente mediante exámenes completos del pie, evaluaciones neurológicas, electromiografía, biopsia de nervio, biopsia de piel, pruebas sensoriales cuantitativas y pruebas de sangre.^{36,39}

Interrogatorio neurológico dirigido

Las preguntas dirigidas al estado neurológico incluyen síntomas, experiencia, duración y la intensidad del malestar o dolor. A los pacientes se les puede preguntar si sufren de hormigueo, entumecimiento y debilidad. También se pueden hacer algunas preguntas generales sobre la sensación de desmayo, náuseas o cansancio, el control de la vejiga y función sexual. Cualquier antecedente familiar de neuropatía debe ser interrogado también.³⁶ Además, se pueden realizar algunos exámenes físicos para comprobar la pérdida de la sensación vibratoria y la sensación en las manos y los pies con un alfiler. Las respuestas obtenidas ayudarán a llegar a conclusiones específicas.³⁵

Pruebas de funciones neurológicas

Las pruebas de función neurológica incluyen exámenes físicos y algunas pruebas simples e indoloras. Los exámenes físicos se realizan para evaluar funciones neurológicas, como la fuerza muscular, el funcionamiento del nervio autónomo y la capacidad de sentir diferentes tipos de sensaciones, incluyendo dolor, temperatura, presión y posición.³⁶

Estudios paraclínicos para el diagnóstico

Las pruebas diagnósticas pueden realizarse dependiendo de los síntomas del paciente, exámenes médicos y físicos. Las pruebas de diagnóstico incluyen principalmente electrodiagnóstico, biopsia de nervio, punción espinal y resonancia magnética. Sin embargo, la resonancia magnética no es una prueba de neuropatía, pero se realiza para excluir otros trastornos que producen síntomas similares.³⁶ El electrodiagnóstico se utiliza para determinar la presencia, extensión y causa del daño nervioso midiendo la actividad eléctrica de los músculos y nervios. Las pruebas electrodiagnósticas incluyen principalmente a la electromiografía. Si se encuentra algún tipo específico de neuropatía que esté en una condición avanzada, también

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

se pueden sugerir pruebas de tipo sensorial cuantitativas y del sistema nervioso autónomo.

Las pruebas sensoriales cuantitativas se utilizan para medir el daño a las terminaciones nerviosas pequeñas (para detectar cambios en la temperatura) y las terminaciones nerviosas grandes (para detectar vibraciones).³⁸ Las pruebas sensoriales cuantitativas se realizan para medir la gravedad del daño nervioso, especialmente en terminales nerviosas pequeñas. Mientras que las pruebas del sistema nervioso autónomo se realizan para comprobar el funcionamiento del mismo, para determinar cualquier enfermedad que esté atacando al sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo gestiona todas las funciones internas, incluyendo la presión arterial, el flujo sanguíneo, la frecuencia cardíaca, la temperatura de la piel y la sudoración.^{38,39}

Electromiografía. La electromiografía mide la actividad eléctrica de los músculos, para evaluar cualquier debilidad muscular inexplicable, espasmos o parálisis. Este estudio puede distinguir entre la verdadera debilidad y el uso reducido debido al dolor. También puede determinar el origen de los trastornos musculares, ya sea el propio músculo o un trastorno nervioso. Una aguja muy fina, que actúa como un electrodo, se inserta a través de la piel en el músculo, mientras que el músculo se contrae lentamente, lo que conduce al registro de la actividad. Los resultados de las pruebas pueden proporcionar información sobre la capacidad de los músculos para responder a la estimulación nerviosa.³⁶

Medición de la velocidad de conductividad nerviosa. La medición de la velocidad de conductividad nerviosa compara la conducción de impulsos eléctricos a lo largo de un nervio, con nervios sanos que muestran mayor velocidad y fuerza que los dañados. La medición de la velocidad de conductividad nerviosa puede distinguir entre lesiones a la fibra nerviosa (axón) y la vaina de mielina que rodea el nervio, que es útil en estrategias diagnósticas y terapéuticas. Por lo general, la medición de la velocidad de conductividad nerviosa se realiza al mismo tiempo que la electromiografía.³⁷ Se coloca un electrodo plano sobre la piel a intervalos en los nervios, con una corriente eléctrica de baja intensidad introducida para estimular a los nervios. Si la respuesta disminuye debido a una conducción más lenta, entonces se ha producido daño a la vaina de mielina. Por el contrario, si la respuesta disminuye con una velocidad de conducción relativamente normal, entonces puede haber ocurrido daño a los axones nerviosos.³⁶

Biopsias. En una biopsia, se extrae una pequeña muestra de nervio/piel/músculo/otros tejidos del cuerpo para determinar la causa de la neuropatía. La biopsia nerviosa puede ayudar a diferenciar entre la desmieliniza-

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

ción (daño a la vaina de mielina que recubre al nervio) y la degeneración del axón (daño a la parte axonal de la célula nerviosa).³⁹ Una biopsia de tejido muscular proporciona información sobre el daño a los músculos, mientras que la biopsia de piel se utiliza para distinguir trastornos con cambios superficiales que podrían afectar a las fibras nerviosas pequeñas, como neuropatías axonales sensoriales dolorosas. Mientras se realizan las biopsias, se utilizan anestésicos locales para adormecer el área respectiva.³⁶

Punción lumbar. La punción espinal, también conocida como punción lumbar, es el método más común para tomar una muestra de líquido cefalorraquídeo. Por lo general, el líquido cefalorraquídeo es transparente e incoloro y rodea al cerebro y médula espinal, pero en las enfermedades neurológicas, puede mostrar cambios en el color, la consistencia y la cantidad. Por ejemplo, el aumento de bacterias o glóbulos blancos en el líquido espinal muestran infección en el cerebro o la médula espinal y son un signo de meningitis o enfermedad de Lyme.³⁶ Altos niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo indican la presencia de un tumor de médula espinal o un trastorno nervioso periférico agudo, como el síndrome de Guillain-Barré o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, mientras que un nivel anormal de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo es un signo de esclerosis múltiple. En este examen, se inyecta un pequeño anestésico en la piel del centro de la zona lumbar, después se introduce una aguja larga y delgada en la misma región para medir la presión y recoger el líquido cefalorraquídeo.^{36,38}

Estudios séricos. Se utiliza un análisis de sangre para verificar la deficiencia de vitaminas, presencia de elementos tóxicos y la respuesta inmune anormal. Otras pruebas se pueden sugerir dependiendo de la situación del paciente para identificar la causa potencial: pruebas de funcionamiento tiroideo/hepático o renal, evaluación de vasculitis, prueba de tolerancia a la glucosa oral, anticuerpos a los componentes nerviosos, y anticuerpos relacionados con la enfermedad celíaca, enfermedad de Lyme, VIH/SIDA, y hepatitis B y C.³⁶

Neuropatía periférica y cicatrización

La piel es un órgano altamente sensible, que actúa como una interfaz protectora entre el cuerpo y el entorno externo y está densamente innervado por las terminaciones nerviosas sensoriales aferentes primarias emitidas por los ganglios de la raíz dorsal. Esta innervación cutánea juega un papel crucial en diferentes funciones sensoriales aferentes, como la regulación

de la temperatura, el dolor y los estímulos táctiles.³⁹ Además, estas terminaciones nerviosas libres también están en estrecho contacto con las células de la piel (fibroblastos, queratinocitos), así como con estructuras dérmicas -vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y folículos pilosos-. Por lo tanto, se cree que las inervaciones cutáneas son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis de la piel y participan en numerosos procesos fisiológicos, como la cicatrización de heridas. De hecho, la cicatrización anormal de la herida se observa en pacientes que sufren de daño nervioso periférico debido a un trauma, lesiones de la médula espinal o neuropatía diabética. Sin embargo, los mecanismos detrás de la interacción de las terminaciones nerviosas y las células de la piel siguen siendo elusivos; se observa que estas células pueden interactuar con una variedad de moléculas, incluyendo neuropéptidos, neurohormonas y neurotrofinas.⁴⁰

Los receptores específicos de todas estas moléculas se expresan tanto por las células neuronales como no neuronales de la piel, lo que indica una estrecha interacción funcional entre las neuronas y la piel; por lo tanto, se supone que estas moléculas están implicadas en la cicatrización de heridas.³⁹

Se ha reportado que varios neuropéptidos estimulan la proliferación celular y la síntesis de componentes de la matriz extracelular. La concentración de la sustancia P (SP) y la densidad de las fibras nerviosas inmunorreactivas a la SP en la dermis aumentan durante la cicatrización de la herida.⁴⁰ Se ha demostrado que el péptido relacionado con el gen calcitonina y la SP estimulan a los fibroblastos y la inflamación neurogénica, así como la organización epidérmica y la renovación del queratinocito. El papel del neuropéptido vasoactivo intestinal (VIP) en la cicatrización de heridas se ha sospechado debido a su capacidad para estimular la proliferación y migración de queratinocitos. Por otro lado, la acción del VIP y la SP sobre la actividad enzimática de las metaloproteinasas y el recambio de colágeno sigue siendo poco conocida. Así, los detalles que coordinan la actividad de estas moléculas en la cicatrización de heridas siguen siendo poco comprendidos.^{39,40}

Mecanismos moleculares en la cicatrización del paciente con diabetes

Citocinas y quimiocinas en la cicatrización

La cicatrización de heridas está regulada por una interacción de múltiples tipos celulares, moléculas de señalización, factores de crecimiento y matriz extracelular, en conjunto con citocinas y quimiocinas.⁴¹ Por otro lado, la cicatrización anormal observada en las heridas de los pacientes con diabetes se asocia con cambios complejos en el microambiente de la herida y la interrupción simultánea de varias vías implicadas en la respuesta de sanación. El entorno de la herida diabética se asocia a una disregulación, intensificada por un aumento de la proteólisis y que resulta en una neovascularización insuficiente y acumulación de tejido de granulación. Junto con un microambiente de herida severamente alterado, también se observan deficiencias a escala celular. La migración y la función de estas células son controladas por las citocinas y quimiocinas locales en el microambiente de la herida.^{41,42}

Las quimiocinas son una clase de moléculas de señalización bioactivas, identificadas por primera vez por su papel en la migración de los leucocitos, que ahora desempeñan papeles clave en todas las fases de la cicatrización. Las quimiocinas también juegan un papel importante en el reclutamiento de las células inflamatorias y angiogénicas circulantes hacia la herida.⁴³ Particularmente, contribuyen a los mecanismos que coordinan la diferenciación de las células madre y los macrófagos, así como la polarización de las células T. Su papel en el proceso de cicatrización de heridas puede ser como agonistas o antagonistas dependiendo de los receptores acoplados a la proteína G a los que se unen.⁴⁴ Entender cómo las citocinas y quimiocinas se producen y regulan localmente durante la cicatrización de la herida y cómo el microambiente difiere en las heridas diabéticas puede ayudarnos a identificar maneras en las que podemos modificar las

vías inflamatorias para reducir el desarrollo de heridas crónicas y promover la cicatrización. Además, la coadministración de quimiocinas (o inhibidores de las vías de las quimiocinas) podría complementar la aplicación local de terapias basadas en células madre, biomateriales y factores de crecimiento para mejorar la curación mediante la promoción de la migración de células residentes e inflamatorias.⁴⁵

Expresión de citocinas y quimiocinas durante la fase aguda

La cicatrización normal de la herida se produce a través de una serie de etapas secuenciales superpuestas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación.⁴⁵ Las acciones coordinadas ejecutadas por plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, mastocitos, células madre, queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales contribuyen a la curación en sus diferentes etapas. Estas células son reguladores activos de varias citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento en la herida, que controlan a su vez la migración de distintos tipos de células especializadas a sitios de lesión.⁴⁶

En estudios previos se ha determinado la presencia de 37 citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento en el líquido superficial de heridas no cicatrizantes de pacientes diabéticos (> 180 días después de la herida) y en heridas agudas de pacientes (13 días después de la herida).⁴⁷ Se confirmó que IL-6, IL-18, IL-1 β y IL-8/CXCL8 aumentaron significativamente en los sitios de heridas crónicas de pacientes diabéticos, mientras que muchos otros disminuyeron notablemente, incluyendo RANTES/CCL5, I-TAC/CXCL11, IP-10/CXCL10, IL-17A, IL-23, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformador alfa (TGF- α), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-AA, PDGF-BB, SCF, M-CSF y EPO. Sin embargo, a diferencia de los hallazgos anteriores, los niveles de los siguientes factores no se alteraron mucho: proteína activadora (AP1), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), MIG/CXCL9, G-CSF, TARC/CCL17, GRO α /CXCL1, ENA-78/CXCL5, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α)/CCL3, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , Eotaxin/CCL11, MIP-1 β /CCL4, MCP-1/CCL2, MIP-3 α /CCL20, IL-10, IL-12, IL-33. Cabe destacar que las funciones de algunos de los factores expresados no han sido ampliamente estudiadas en las heridas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.^{45,47}

El impacto de la diabetes mellitus en las células inmunológicas y citocinas

Para comprender mejor los perfiles de citocinas y quimiocinas hiperinflamatorias que se observan en las heridas crónicas de los pacientes con diabetes, primero hay que entender cómo las alteraciones producidas por la diabetes en la fisiología normal podrían predisponer a la piel a una inflamación basal excesiva antes de que se produzca una lesión.⁴⁸ Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se caracterizan por una inflamación sistémica crónica de bajo grado y niveles altos de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, IL-6. La IL-1 β se ha implicado en la resistencia a la insulina y la cicatrización aberrante en la diabetes.⁴⁵ La IL-1 β es producida principalmente por monocitos sanguíneos y macrófagos residentes en el tejido y es activada a través de la caspasa-1 por el inflamosoma NALP3, que le permite a la IL-1 β amplificar aún más su propia secreción.

La liberación sostenida de IL-1 β del tejido adiposo en pacientes obesos, que es una comorbilidad común en la diabetes mellitus tipo 2, podría tener amplios efectos en la cicatrización de heridas. De hecho, la grasa visceral es también una fuente significativa de IL-6. La resistencia a la insulina y la inflamación de las células β se asocian con aumento de los niveles de IL-6.⁴⁹ Los pacientes con úlceras de pie mostraron niveles circulantes significativamente más altos de IL-6 que aquellos sin úlceras, con la cronicidad de la herida fuertemente correlacionada con la expresión de los niveles de IL-6 en la úlcera.⁴⁵

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria, que puede activar las cascadas de transducción intracelular que interfieren con la señalización de insulina a través de la inhibición de los receptores.⁵⁰ El TNF- α tiene efectos nocivos en la cicatrización de heridas de los pacientes diabéticos, a través de la inhibición de la proliferación y migración de fibroblastos y queratinocitos, la inducción de apoptosis en células endoteliales y pericitos, y el aumento en la expresión de los factores de transcripción FOXO1. El TNF- α es producido también por grasa visceral, por lo que se observan niveles séricos elevados de TNF- α en pacientes obesos. La hiperglucemia aguda provoca una respuesta mucho más fuerte en pacientes diabéticos que en pacientes sanos.

Junto con IL-1 β e IL-6, el TNF- α actúa como potente quimioatrayente para neutrófilos y estimula la activación de macrófagos M1, mientras estimula la apoptosis de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales.⁴⁹ El entorno proinflamatorio sistémico se extiende a varios tejidos, incluida la piel. En las heridas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el sistema inmune es incapaz de montar la respuesta inmunitaria efectiva necesaria para el control de patógenos y la regeneración de tejidos.⁴⁵

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

La diabetes va acompañada de altos niveles de LTB4 que contribuye aún más a la inflamación sistémica. Durante la infección de la piel, los ratones diabéticos producen niveles más altos de LTB4 en la piel, lo que se asocia con áreas de lesiones no cicatrizantes más grandes, citocinas y quimiocinas disreguladas, quimiotaxis excesiva de neutrófilos, aclaramiento bacteriano insuficiente, y depósito incontrolado de colágeno.⁴⁵

Los neutrófilos pueden secretar enzimas proteolíticas, estas proteasas degradan factores clave de la cicatrización de heridas, incluyendo TGF- β 1, PDGF-BB y VEGF, así como el ECM. Además, la sobrecarga de neutrófilos puede conducir a la liberación sostenida de óxido nítrico, que suprime la expresión de RANTES/CCL5. Los neutrófilos también son reclutados por el tejido adiposo en individuos con diabetes mellitus tipo 2, donde se diferencian del fenotipo proinflamatorio N1 y contribuyen a la inflamación crónica.⁵⁰ En la diabetes, la polarización de los macrófagos favorece el fenotipo proinflamatorio M1 que promueve la inflamación crónica de bajo grado y la resistencia a la insulina a través de la secreción de IL-6 y TNF- α . La hiperglucemia eleva significativamente la producción de IL-6 de manera dosis-dependiente en los macrófagos normales.⁴⁸

En los pacientes diabéticos, el entorno sistémico proinflamatorio se mantiene principalmente gracias a las células T. Dependiendo del entorno antigénico y de las citocinas a las que sean expuestas, las células T CD4 se pueden polarizar en diversos subgrupos con funciones efectoras específicas.⁴⁹ Estos subgrupos se pueden identificar con base en la expresión de factores de transcripción específicos y citocinas. Los subgrupos de células T *helper* (Th) incluyen Th1, Th17 y Th22 que producen citocinas proinflamatorias.

Las células Th1 producen IFN- γ y TNF- α . Las células que producen IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 están reguladas positivamente por IL-6, IL-23 e IL-1 β . Las células Th22 también producen IL-22 en ausencia de IL-17. Las células T antiinflamatorias incluyen a las células Th2 (que producen IL-4 e IL-13) y las células T reguladoras (Tregs, que producen las citocinas antiinflamatorias IL-10 y TGF- β).⁴⁷ Se ha documentado ampliamente en la literatura que los ligandos para los receptores de citocinas CCR1, CCR2, CCR5 y CXCR3 son omnipresentes en la inflamación crónica, mientras que en la inflamación aguda predominan CXCR1 y CXCR2. Los neutrófilos activados y los linfocitos T tienen una alta expresión de CXCR1 y CXCR2, y los linfocitos Th1 también expresan CXCR3.⁴⁵ Los monocitos, eosinófilos y basófilos expresan CCR1 y CCR2, y los monocitos también expresan CCR5.

La diferenciación y las funciones de las células T se ven afectadas por la diabetes mellitus. En la sangre de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las células proinflamatorias Th, Th1, Th17 y Th22 se encuentran

notablemente aumentadas. Los altos niveles de Th22 están relacionados directamente con el HOMA (evaluación del índice de resistencia a la insulina), y probablemente sirven como una distinción fenotípica entre las personas metabólicamente sanas y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.^{47,50}

Por lo tanto, la hiperglucemia casi constante vista en diabetes mellitus tipo 1, así como en la tipo 2, crea un entorno desfavorable para los principales tipos de células, tanto en sobrevivir como en su respuesta a las lesiones. La comprensión de estos factores previos a las lesiones ayudará a explicar por qué las heridas en pacientes diabéticos tienden hacia la inflamación crónica más a menudo que heridas similares en individuos no diabéticos.⁴³

Citocinas que podrían ayudar a cicatrizar heridas de pacientes con diabetes

Las citocinas de la familia de la IL-10, incluyendo IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26, han estado implicadas en la patogénesis de enfermedades inflamatorias crónicas. La IL-22 puede ser producida por las células T $\alpha\beta$ (Th1, Th17, y Th22), células T $\gamma\delta$, células NKT, neutrófilos y macrófagos.⁴⁹ En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la liberación de IL-17 e IL-22 por células T del tejido adiposo CD4+ puede ser propiciada por IL-1 β , la citocina principal derivada de macrófagos. De manera recíproca la IL-22 propicia la expresión de IL-1 β por los macrófagos del tejido adiposo, por lo tanto, amplifica la inflamación impulsada por IL-1 β en tejido adiposo humano.⁴⁷ En cambio, también se ha reportado que la IL-22 desempeñaba diversos papeles beneficiosos en la diabetes, mejorando la sensibilidad a la insulina, suprimiendo las respuestas inflamatorias y aliviando las lesiones tisulares. Además, la IL-22, la más potente entre las citocinas de la subfamilia IL-20 que se unen a la subunidad de receptor común IL-22R, puede promover la reparación de heridas en los ratones con diabetes mellitus tipo 2.

Probablemente, las funciones de la IL-22 están reguladas por otros factores, como la citocina coexpresiva IL-17A y de esta regulación dependerá si predomina su actividad proinflamatoria o de protección tisular.⁴⁶ El CXCL6 aparece como un predictor independiente de cicatrización de heridas en individuos con pie diabético, se ha implicado en fibrosis y vasculopatía en esclerosis sistémica, cáncer de colon y degeneración de discos vertebrales humanos.⁴⁵

El microbioma en el paciente con diabetes

Se cree que el microbioma desempeña un papel importante en la cicatrización deficiente de las úlceras por pie diabético y otras heridas crónicas, y también en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la infección, como el deterioro de las heridas, la osteomielitis y la amputación.⁵¹ Aunque todas las úlceras por pie diabético están colonizadas con microbios, su papel en ausencia de infección clínica no está claro. Además, pueden ser importantes otras variables de la biocarga microbiana, como la cantidad microbiana, la diversidad microbiana y la presencia de microorganismos patógenos.⁵²

Si bien los métodos basados en cultivos han sido el estándar de oro para indentificar y clasificar el microbioma de las heridas, ahora se sabe que son estudios sesgados. Los microorganismos difíciles de cultivar son recalcitrantes al aislamiento en cultivo, al igual que los microorganismos que dependen de las interacciones entre ellos para sobrevivir en el entorno de la herida (eg, biofilms).⁵³ Los nuevos métodos basados en la secuenciación de ADN, independientes de cultivos, han mejorado considerablemente la capacidad de identificar y clasificar a los microbios de las heridas, proporcionando estudios más precisos de la composición de la microbiota de las heridas. La aplicación de tales métodos ha proporcionado nuevos conocimientos sobre la relación entre la microbiota de la herida, la cicatrización inadecuada y la progresión a las complicaciones relacionadas con la infección.⁵⁴

El papel de las bacterias contaminantes en la infección

La piel sana está habitada por una diversidad de microorganismos, que generalmente exhiben un comportamiento comensal o mutualista en condiciones de estado estacionario. Sin embargo, la ruptura de la barrera de la piel cuando se produce una herida expone el tejido subcutáneo, que proporciona un entorno favorable para la proliferación microbiana y la colonización.⁵³ La reparación normal de la herida debido a un trauma agudo sigue una secuencia de eventos orquestados con precisión (coagulación, hemostasia, inflamación, proliferación celular, migración celular y remodelación del tejido) y el cierre de la herida se logra dentro de 3 a 14 días.⁴ Todas las heridas están mínimamente contaminadas con microbiota de los tejidos circundantes y del entorno. Sin embargo, no toda la contaminación o colonización tiene consecuencias clínicas, ya que no todas las heridas se infectan o complican. Por otro lado, las heridas crónicas, como las del

pie diabético, no logran llevar a cabo esta serie de eventos, se estancan en un estado inflamatorio crónico, y a menudo resultan en infección o complicación.⁸

Lo que se define como un microbioma anormal en una úlcera de pie diabético, y su relación con las manifestaciones clínicas, es un debate continuo. La primera fase de la infección de la herida es la contaminación, ya que todas las heridas adquieren microorganismos del tejido circundante y del medio ambiente, pero estos microbios no necesariamente sobreviven o se replican.⁵⁵ La contaminación puede progresar hacia la colonización siempre que sea propicio un entorno adecuado para la replicación, pero no en número o virulencia suficientes para provocar una respuesta inmune.⁵⁶

La infección temprana de la herida ocurre cuando los microbios colonizadores invaden el tejido adyacente, pero la infección aún se localiza en la herida. En esta etapa, los signos sutiles de la infección pueden estar ausentes y seguir siendo difíciles de diagnosticar clínicamente, en especial en aquellos pacientes con diabetes mellitus. Después, la infección local puede presentar signos claros de infección, como eritema y exudado purulento, mientras que al mismo tiempo se observa un cierre inadecuado de la herida.⁵⁷ Una infección local puede propagarse invadiendo más allá de los límites de la herida a tejidos más profundos y, finalmente, diseminarse de manera sistémica.^{57,58}

Se cree que las comunidades microbianas forman biofilms en la superficie de la herida, lo que plantea una serie de desafíos para el manejo clínico y el tratamiento de las úlceras por pie diabético. Los biofilms pueden ser comunidades simples o complejas de microbios agregados incrustados en una matriz de polisacáridos extracelular autosecretada (EPS).⁵⁹ La adherencia bacteriana al colágeno, fibrinógeno y fibronectina, muy abundantes en la herida, es un paso clave para la formación de biofilms. Las bacterias que viven dentro de un biofilm se comportan de manera diferente que las que viven en un estado independiente, modificando su metabolismo para hacerse lento y alterando la producción de factores de virulencia para evadir las respuestas inmunes del huésped.⁵⁵ Estos factores, además de la disfunción de barrera producida por la matriz de polisacáridos extracelular, contribuyen probablemente a la impresionante resistencia de los biofilms a los tratamientos convencionales con antibióticos y antimicrobianos.

Las bacterias cultivadas como biofilms tienen diferentes respuestas de comportamiento en comparación con sus formas aisladas, tanto *in vitro* como *in vivo*. La infección local temprana y la formación de biofilms pueden preceder a la infección clínicamente aparente y pueden ser un punto de intervención para prevenir la infección de úlceras por pie diabético

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

mediante métodos adecuados de limpieza y desbridamiento. Sin embargo, actualmente no es posible una detección precisa y rápida del biofilm *in situ*, y las bacterias de un biofilm son resistentes a la identificación basada en cultivos.⁵⁶

Pruebas basadas en cultivos para detectar microorganismos de las úlceras

De manera histórica, los métodos basados en cultivos han sido el estándar de oro para el aislamiento e identificación de microbios en las heridas. La mayoría de estos estudios se han centrado en el aislamiento bacteriano, donde las bacterias Gram positivas, especialmente los cocos, son los microbios aislados de las úlceras de pie diabético con mayor frecuencia.⁵⁵ Entre ellas, *Staphylococcus aureus* es la especie aeróbica más prevalente, seguida de *Staphylococci* spp coagulasa negativa y *Streptococcus* spp. Algunos estudios también han aislado especies de *Corynebacterium* en úlceras por pie diabético, pero generalmente se consideran contaminantes de la piel. Las bacterias Gram negativas más frecuentemente aisladas en las heridas incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumonia* y *Stenotrophomonas maltophilia*.⁵⁹

Varios estudios han proporcionado evidencia de que además de las comunidades Gram positivas y Gram negativas aeróbicas, las úlceras por pie diabético también están habitadas por bacterias anaeróbicas. Sin embargo, la prevalencia de los anaerobios se ha subestimado en gran medida, debido a las limitaciones de los métodos de cultivo convencionales para identificarlos a partir de las muestras y a la naturaleza general del aislamiento de anaerobios, que requiere mucho tiempo. Como consecuencia, su papel en los resultados de la cicatrización de heridas no se ha estudiado lo suficiente.^{53,54} En los últimos años, los investigadores han hecho grandes esfuerzos para optimizar la recolección de especímenes y el aislamiento de diversas especies. Se ha demostrado *in vitro* que los biofilms tienen nichos pequeños espacios de agotamiento de oxígeno que podrían explicar la presencia de anaerobios en los biofilms polimicrobianos.⁵³

Además de las infecciones bacterianas, las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos son de gran preocupación nivel mundial, y los pacientes diabéticos también son susceptibles a las infecciones fúngicas.⁵⁵ Sin embargo, no se cuenta con información certera y reciente del impacto de las infecciones fúngicas en las dependencias de servicios de salud. Mientras que varios estudios basados en los cultivos han reportado a *Candida* spp. como el hongo más abundante identificado, otro estudio reportó *Aspergillus niger* como el más abundante.^{60,61}

Los métodos basados en cultivos han sido de gran importancia para conocer a los microbios presentes en las úlceras por pie diabético y otras heridas crónicas. Sin embargo, estas técnicas seleccionan microorganismos que se desarrollan bajo las condiciones nutricionales y fisiológicas típicas empleadas por los laboratorios de diagnóstico, en lugar de seleccionar e identificar a los microorganismos incidiosos que pueden ser mediadores clave en el proceso de cicatrización anormal. Además, las cepas de una sola especie son divergentes en su genoma, lo que da lugar a fenotipos de cepas distintos y, por consiguiente, efectos diferentes en la patogénesis.⁵⁹ Por ejemplo, se ha demostrado que la heterogeneidad de las cepas de *Staphylococcus aureus* tiene relación con los distintos grados de extensión de las úlceras y otras afecciones dermatológicas, como la dermatitis atópica, donde las cepas de pacientes más graves provocan respuestas inmunes de mayor intensidad.⁵⁷ Otros han demostrado que diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* inducen respuestas inmunes adaptativas variables. Estas observaciones sugieren que la virulencia de cepas específicas de patógenos en una herida puede ser más significativa que la todas las especies de patógenos en conjunto.⁵³

La variabilidad de las cepas puede afectar a la estructura de las comunidades microbianas o provocar distintos efectos en las respuestas del huésped a la herida. Además, la identificación completa de la microbiota de las heridas por pie diabético también requiere incluir y analizar a virus y protistas que no han sido tomados en cuenta por los microbiólogos de heridas. Con el advenimiento de las tecnologías de secuenciación, ahora tenemos la oportunidad de identificar la composición de la microbiota de las úlceras de pie diabético más específicamente e identificar biomarcadores de infección.⁵⁸

Identificación del microbioma de las úlceras por pie diabético mediante métodos independientes de cultivo

Las estrategias independientes de cultivo que utilizan la secuenciación de nueva generación han arrojado nueva luz sobre las diversas comunidades microbianas que constituyen al microbioma humano. Los avances en las plataformas de secuenciación de nueva generación y las herramientas de análisis permiten la secuenciación integral del genoma.⁵⁷ Estos métodos evitan la necesidad de aislar microbios en cultivo antes su identificación basada en secuencias, este paso limitaba el rango de organismos observables seleccionando aquellos que crecen fácilmente en un ambiente de laboratorio.

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

La secuenciación basada en amplicones es la estrategia más comúnmente utilizada para identificar perfiles comunitarios de microbiota cutánea. Este método se ha utilizado ampliamente para tipificar las comunidades procarióticas centrándose en el gen de ARN ribosomal (ARNr) 16S, que contiene regiones hipervariables que son ampliamente divergentes entre diferentes taxones bacterianos. Las primeras tipificaciones basadas en el ARNr 16S mostraron que los métodos dependientes del cultivo habían subestimado la carga bacteriana y la diversidad presente en las úlceras de pie diabético y otros tipos de heridas crónicas.⁵⁷

Microorganismos identificados en las úlceras por pie diabético

Los primeros estudios que buscaban catalogar el microbioma de las úlceras por pie diabético se centraron en las comunidades bacterianas identificadas por la secuenciación del gen del ARNr 16S. El primer estudio independiente de cultivos se publicó en 2008.⁵⁷ A diferencia de los estudios basados en cultivos, *Corynebacterium* spp. fueron identificadas como los microorganismos más prevalentes. Otros géneros comunes identificados fueron, *Bacteroides*, *Peptoniphilus*, *Finnegoldia*, *Anaerococcus* *Streptococcus* y *Serratia* spp. Otros han informado que *Streptococcus* era más prevalente en las heridas de personas con diabetes que aquellos sin diabetes.⁵⁹

Los hongos también pueden colonizar heridas. El primer estudio que empleó un análisis de hongos independiente del cultivo en heridas crónicas de etiología mixta encontró que el 40.8 % de las úlceras por pie diabético albergaban hongos. En distintos estudios *Candida* fue el género más dominante, con *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* y *Candida tropicalis*.^{60,61}

Los virus han sido reconocidos como un componente importante del microbioma de la piel humana, pero no han sido estudiados ampliamente en el contexto de la cicatrización de heridas.⁵⁹ Notablemente, los bacteriófagos, pueden jugar un papel clave en alterar la virulencia de sus huéspedes. Por ejemplo, el bacteriófago filamentosos Pf es producido en abundancia en las heridas con *Pseudomonas aeruginosa* y promueve la formación del biofilm.

Recientemente se observó que la vacunación contra el fago Pf protege contra las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en las heridas. Las estrategias de secuenciación metagenómica pueden ayudarnos a identificar más componentes del viroma de las úlceras por pie diabético, esta información nos permitiría conocer posibles objetivos para la prevención y el tratamiento de infecciones.^{56,59}

Potencial terapéutico del microbioma

Los microorganismos producen metabolitos secundarios bioactivos, con una estructura química única y una potente actividad citotóxica, antitumoral, antimicrobiana y antiinflamatoria. Estos metabolitos a menudo permiten interacciones con otros microbios y con el entorno del tejido huésped. Por ejemplo, algunos microorganismos comensales producen ácidos grasos de cadena corta, que cuando se inyectan o aplican tópicamente, como el acético, el butírico y el ácido propiónico suprimen la inflamación cutánea al promover a las células T reguladoras de la piel (Tregs).⁵⁷

La piel humana y las bacterias comensales nasales, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus hominis*, producen moléculas antibióticas que pueden alterar la colonización e infección de *Staphylococcus aureus*. Algunos estudios sugieren que el uso de microbios probióticos puede alterar el microbioma de la piel y mejorar la cicatrización. En heridas por quemaduras los probióticos que contienen *Lactobacillus plantarum* inhibieron la formación de biofilm por *Pseudomonas*, mejorando la cicatrización de tejidos en piel de modelos murinos y disminuyendo la mortalidad en modelos porcinos. Todos estos estudios proponen que el microbioma sigue siendo un área relativamente inexplorada con un enorme potencial para generar terapias novedosas.^{55,57}

Respuesta angiogénica

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la red de vasos sanguíneos existentes, caracterizada por la aparición de brotes capilares. El término angiogénesis fue acuñado por primera vez por un embriólogo, Arthur Hertig, quien describió la formación de nuevos vasos sanguíneos en la placenta. De hecho, es un derivado del griego: angio, significa vasos sanguíneos y génesis se refiere a la generación o producción.⁶² Tal formación de nuevos vasos sanguíneos es vital para numerosas condiciones fisiológicas, como el desarrollo embrionario y la cicatrización de heridas. Por otro lado, la angiogénesis incontrolada ha sido relacionada con una serie de condiciones patológicas, incluyendo la progresión tumoral y la retinopatía diabética.⁶³

Las células endoteliales (CE), que constituyen la capa interna de los vasos sanguíneos, son las células efectoras en la angiogénesis. Las CE permanecen inactivas en el tejido normal no lesionado. Sus funciones no son únicamente las de servir como barrera que compartimenta la luz del vaso y el tejido circundante, sino que también sirven para controlar el tono

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

y la permeabilidad vascular.⁶⁴ Se ha informado de que las CE de la piel adulta tienen un tiempo de recambio que oscila entre 100 y 10 000 días. Los factores proangiogénicos perpetúan la vida de las CE al activar ciertas señales intracelulares, como la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la proteína cinasa D (PKD) y el factor nuclear κ B (NF κ B). Por otro lado, la señal proangiogénica facilita la migración de la CE por activación de proteasas, como la metaloproteínasa MMP-1 y MMP-9, que facilitan la migración de las células.⁶⁵

La migración endotelial es un paso clave en la angiogénesis. Hay tres pasos clave para este proceso continuo: quimiotaxis, haptotaxis y mecanotaxis.⁶² La quimiotaxis se refiere a la migración de las células hacia factores solubles, mientras que haptotaxis es la migración guiada por ligandos fijos. Bajo la influencia de factores quimiotácticos, los receptores de las CE detectan los factores angiogénicos solubles, que conducen a la formación de un filopodio, una pequeña estructura de proyección membranosa. Tal polarización celular resulta en la formación de protrusiones citoplasmáticas conocidas como lamelopodios en el borde frontal de las CE migratorias. Los lamelopodios interactúan con la matriz extracelular a través de la adhesión focal, formando una membrana de conexión. La cinasa de adhesión focal, proteínas de anclaje, proteínas estructurales, microfilamentos e integrinas están involucradas en este proceso.⁶⁶

Ejemplos típicos de factores de proangiogénesis son el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la angiogenina (ANG) y los factores de crecimiento transformadores (TGF)- α y TGF- β , mientras que sus contrapartes angiostáticas incluyen factor plaquetario 4, factor epitelial pigmentario, angiostatina y los esteroides. Este equilibrio se inclina en favor de la angiogénesis en los casos en que el tejido necesita perfusión adicional para satisfacer las necesidades fisiológicas: ya sea por la retroalimentación positiva, mayor biodisponibilidad de los factores proangiogénicos o la reducción de la biodisponibilidad de las moléculas antiangiogénicas.⁶² Tras la proliferación y la germinación de las CE, los vasos son inmaduros y con fugas. Para completar la revascularización es necesario discontinuar la señal angiogénica. Entonces la antiangiogénesis persiste, lo que hace que haya regresión de los vasos sobrantes.⁶⁶

Implicaciones de la angiogénesis

Actualmente el tratamiento de heridas diabéticas incluye el desbridamiento (extracción de tejido necrótico e inviable para obtener un lecho

de herida con tejido de granulación), redistribución de la presión (por contacto total o parcial, calzado especial y otros medios), revascularización (farmacológica o por medio de cirugía), tratamiento de infecciones (drenaje de pus y antibióticos de amplio espectro), terapia de herida por presión negativa, terapia de oxígeno hiperbárico y vendaje de heridas.⁶⁷ Existen cuidados avanzados de heridas que están disponibles como una alternativas al tratamiento convencional. Se demostró que la becaplermina mejora la cicatrización en pacientes que sufren de úlceras diabéticas por pie diabético.

Los órganos bioartificiales como los equivalentes de piel son otra opción de cuidados avanzados de heridas que ayudan a pacientes con diagnóstico de úlcera por pie diabético. Actualmente hay dos productos aprobados por la FDA para esta indicación: Apligraf y Dermagraft. Tanto Apligraf como Dermagraft se derivan de células del prepucio de neonatos, y la única diferencia entre los dos productos es la matriz dérmica.^{67,68} Se ha demostrado que ambos equivalentes de piel ayudan al cierre de heridas por pie diabético en humanos. Más recientemente, un dispositivo de matriz conocido como Omnigraft (Integra Omnigraft Dermal Regeneration Matrix) recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de úlceras por pie diabético. Es un dispositivo bicapa acelular que consiste en capas de colágeno/condroitina y una cubierta de silicona para ayudar a mantener la herida húmeda. Un ensayo clínico aleatorizado reveló que el tratamiento de pacientes con diagnóstico de úlceras por pie diabético tratados con Omnigraft disminuyeron el tiempo para completar el cierre completo de la herida, aumentó la tasa de cierre de la herida y mejoró los componentes de la calidad de vida.⁶⁹

A pesar de estos aspectos positivos, algunos de los tratamientos actuales presentan efectos secundarios graves, lo que dificulta la prevalencia de tales tratamientos. Por ejemplo, se advierte en la etiqueta de la becaplermina que la sobredosis de este fármaco (más de tres tubos) podría imponer un mayor riesgo de mortalidad por cáncer. Algunos pacientes con diagnóstico de úlcera por pie diabético tratados con Omnigraft experimentaron heridas recurrentes, dolor alrededor de la herida e infección de la herida.⁷⁰

Pie diabético

Introducción

El pie diabético es una de las causas frecuentes de hospitalización en pacientes diabéticos y con frecuencia genera amputación de los miembros pélvicos. Del millón de personas a las que se les realiza una amputación no traumática de pierna al año a nivel mundial, 75 % se realizan en los pacientes que tienen diabetes mellitus tipo 2.⁷¹ El riesgo de muerte a 10 años en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pie diabético es el doble, en comparación con los pacientes que solo tienen diabetes.²

La infección es una complicación frecuente del pie diabético (> 50 %). Cada vez existe más evidencia que remarca la importancia de los biofilms que se forman en estos pacientes. Hasta un 85 % de las amputaciones de los pacientes con pie diabético se realizan por infecciones crónicas. De manera simple, el pie diabético es resultado de la combinación de cambios mecánicos en el pie, neuropatía periférica y enfermedad arterial periférica.²⁹

El tratamiento del pie diabético incluye el uso de aparatos que redistribuyan el peso del paciente, además de mantener la herida en un ambiente húmedo. El desbridamiento en conjunto con antibioticoterapia agresiva se requiere para las heridas infectadas.⁷² Además, el mantener la glicemia sanguínea dentro de metas y el tratamiento de las insuficiencias vasculares son elementos clave para tratar a las heridas de manera adecuada.⁷³

El pie diabético es cualquier tipo de lesión o ulceración superficial o profunda, que es consecuencia de neuropatía periférica y de la enfermedad arterial periférica que afecta a los miembros pélvicos de los pacientes con diabetes mellitus. Es una complicación compleja, frecuente y costosa de los pacientes diabéticos.⁷¹

Existen muchos factores de riesgo directos e indirectos para desarrollar pie diabético. Algunos de estos son:

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

- a) Factores del estilo de vida: tabaquismo, mal control de la enfermedad de base, desnutrición, postración.
- b) Factores fisiológicos: neuropatía, vasculopatía, tensión por cizallamiento de la piel y deformidades óseas.
- c) Factores étnicos y genéticos se han descrito como implicados en el desarrollo de diabetes y sus complicaciones.⁷²

Etiología

El pie diabético aparece como resultado de una combinación de neuropatía, enfermedad arterial periférica, presión y deformidad plantar. La neuropatía diabética está presente hasta en 80 % de los pacientes con diabetes y es un factor fundamental en el desarrollo de pie diabético.⁷²

Los factores biomecánicos, tales como grosor y rigidez tisular, pueden contribuir también al desarrollo de pie diabético. En pacientes con neuropatía, el tejido blando plantar es más grueso y menos rígido en zonas específicas del pie que son más propensas a desarrollar úlceras. Por lo tanto, las propiedades mecánicas de los tejidos blandos plantares podrían tener un valor predictivo para el pronóstico de los pacientes con pie diabético.⁷³

Neuropatía periférica de los pacientes con diabetes

La neuropatía diabética, se define como la presencia de signos o síntomas de disfunción nerviosa periférica en pacientes que tienen diabetes mellitus y se han excluido otras causas. La neuropatía periférica es la complicación crónica más frecuente de los miembros pélvicos, con una prevalencia mayor al 60 % en pacientes con diabetes mellitus.³⁵

Las alteraciones sensitivas, motoras y autonómicas de los nervios pueden modificar la habilidad del paciente de percibir ciertos estímulos, tales como dolor, temperatura, presión y tacto. La neuropatía motora puede afectar a los pequeños músculos del pie, causando atrofia, debilidad, deformidad del *hallux*, metatarsos prominentes y, como consecuencia, movilidad limitada. Por otro lado, la neuropatía autonómica reduce la sudoración e aumenta la temperatura; que al combinarse con las heridas que no son detectadas a tiempo, movilidad limitada y deformidad de las extremidades, puede causar agrietamiento de la piel, inflamación, necrosis y finalmente las úlceras características del pie diabético.^{38,74}

Enfermedad arterial periférica

La hiperglucemia en conjunto con el estrés oxidativo origina productos finales de la glucosilación avanzada, los cuales intervienen en el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus. La enfermedad arterial periférica (EAP) es un padecimiento que se caracteriza por enfermedad aterosclerótica obstructiva en los miembros pélvicos que se encuentra en aproximadamente 30 % de los pacientes con pie diabético.⁶² Su desarrollo es un proceso gradual en el cual existe un bloqueo o disminución del flujo arterial; además hay inflamación continua dentro de la microcirculación, que provoca engrosamiento de los capilares, disminuye su elasticidad y provoca isquemia.

Respecto de la aterosclerosis que presentan, se trata de la esclerosis de la media de Möckenberg, la cual es frecuente en la diabetes mellitus tipo 2, y se asocia con calcificación progresiva de la capa arterial media, dejando a la íntima intacta.⁷¹ La EAP no causa por sí misma pie diabético, pero agrava el daño causado por varios factores de riesgo, tales como neuropatía diabética, deformidades, xerosis cutánea, traumatismos e infecciones.⁷⁴

Infecciones

Cuando un pie diabético presenta ulceración, esto lo hace susceptible a la aparición de infecciones, esto se debe principalmente a la exposición ambiental prolongada a patógenos. Muchas alteraciones inmunológicas han sido descritas en los pacientes con diabetes mellitus, tales como incapacidad para la fagocitosis y disminución de la actividad bactericida de los polimorfonucleares; disminución en la quimiotaxis y fagocitosis por parte de los macrófagos y monocitos; trastornos en la respuesta inmune innata, incluyendo niveles bajos del factor 4 del complemento; y otras anormalidades en las poblaciones de linfocitos y niveles de inmunoglobulinas. Estas alteraciones, principalmente relacionadas con la respuesta inmune innata, parecen desempeñar un papel en la susceptibilidad que tienen los pacientes diabéticos para presentar infecciones por patógenos resistentes al tratamiento.²⁵

Las infecciones de los pacientes con pie diabético deterioran más el proceso de cicatrización, y son responsables de frecuentes visitas al hospital y generan amputaciones no traumáticas.²⁴

Tratamiento

Una manera de abordar el tratamiento del pie diabético es mediante un enfoque multidisciplinario, con el fin de considerar y atender los múltiples procesos involucrados en este padecimiento.² El uso de equipos multidisciplinarios, que incluye a las especialidades relevantes (i.e.: ortopedia, cirugía plástica, angiología, nutrición, endocrinología y dermatología) ha demostrado tener un impacto pues disminuye el riesgo de amputaciones en un 50 a 85 %, abate costos y conduce a una mejor calidad de vida por parte de los pacientes.⁷¹

El manejo del pie diabético requiere una adecuada clasificación del estado y gravedad del padecimiento. Un cuidado adecuado para el pie diabético incluye un control estricto del padecimiento subyacente, apropiado cuidado de las heridas, adecuado control de la infección, redistribución de la presión y optimización del flujo sanguíneo. Los cuidados básicos para el control y el tratamiento del pie diabético se centran en mantener una perfusión adecuada, control de la infección y desbridación.⁷³ Con los avances tecnológicos, otros tipos de terapias han sido implementadas, tales como el uso de sustitutos de piel, terapia con presión negativa, oxígeno hiperbárico, creación de nuevos apósitos que tienen factores de crecimiento y el uso de tejidos producidos por bioingeniería. De este modo los tratamientos para pie diabético presentan resultados cada vez más prometedores.⁷⁴

Tratamiento de la neuropatía diabética

El tratamiento farmacológico puede ser utilizado para el tratamiento de la neuropatía diabética que se manifiesta como parestesias, o como dolor

neuropático. Solo tres medicamentos están aprobados para esta indicación por la FDA: pregabalina, tapentadol y duloxetina.⁷¹

Otros fármacos que pueden ser de utilidad para el tratamiento de la neuropatía diabética son los analgésicos, tales como el tramadol, paracetamol y algunos opioides, como la oxicodona, la cual tiene como efectos adversos náusea y estreñimiento. El tratamiento con antidepresivos, como la amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina, entre otros, ha demostrado cierta eficacia para el tratamiento del dolor neuropático.⁷⁴ Ejercen su efecto en la recaptura de serotonina y noradrenalina, además de tener efectos muscarínicos. Existen pocos estudios que evalúen estos medicamentos, porque las dosis que se utilizan en los estudios clínicos no son tan fácilmente reproducibles en la práctica clínica.^{71,74}

Actualmente, los tratamientos basados en el uso de células madre derivados del tejido adiposo han sido considerados como un posible tratamiento de la neuropatía diabética. Estos tratamientos promueven la producción de factores proangiogénicos, neuroprotectores y antiinflamatorios, los cuales tienen un impacto positivo en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.⁷³

También se ha intentado con terapia biológica con dosis bajas de IL-6 que se ha demostrado que mejora el flujo sanguíneo, disminuye la inflamación crónica y regenera las fibras nerviosas periféricas. Por ello, la IL-6 puede ser un tratamiento efectivo para la protección y restauración de la función de los nervios periféricos.⁷¹

Tratamiento de la enfermedad arterial periférica

La isquemia que se presenta en los pacientes con pie diabético y se debe a la reducción del flujo sanguíneo que se presenta en los vasos de distinto calibre, además de una disminución en la angiogénesis, puede ser tratada a través de revascularización.⁷³

Las técnicas de revascularización que se utilizan como de primera línea son: la derivación abierta o mediante técnicas endovasculares.⁷³ La derivación por lo general es más efectiva y garantiza la permeabilidad de la arteria femoral común y su bifurcación; sin embargo, la EAP puede ser tratada de forma endovascular en centros de referencia con experiencia en angioplastia. Otra alternativa para el tratamiento de la EAP es la aterectomía, en la cual la placa de ateroma es resecada mediante una hoja rotatoria. Sin embargo, no existe evidencia de superioridad de la aterectomía sobre la angioplastia.⁷⁴

Apósitos para heridas

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de apósitos con la intención de mantener húmedo el ambiente de la herida, ayudar en la absorción de exudado, prevenir infecciones, y promover la cicatrización. Los apósitos habituales que se utilizan en las úlceras de los pacientes con pie diabético son no adherentes, tales como los vendajes.⁷² Sin embargo, se están desarrollando apósitos especializados, incluyendo a los hidrogeles. Respecto a los apósitos hidrocoloides y espumas, no existe evidencia que respalde que estos son más efectivos que los apósitos habituales.^{72,74}

Desbridamiento

El desbridamiento es un procedimiento en el cual el tejido necrótico y el borde la úlcera del pie diabético se remueven y se mantiene el tejido viable. Los objetivos de este procedimiento son el control de la carga bacteriana que permitiría el cierre temprano de la úlcera mediante tratamiento conservador o injerto cutáneo.⁷²

La presión continua sobre las prominencias óseas puede originar la formación de callos óseos, los cuales pueden tener efecto de cuerpo extraño y pueden elevar la presión sobre los tejidos y predisponer el desarrollo de hemorragias subcutáneas, causando que la piel se rompa y forme úlceras. El desbridamiento de los callos ayuda a reducir de manera significativa la presión sobre los tejidos y así facilitar la cicatrización y cierre de las lesiones. La técnica apropiada para eliminar el tejido necrótico sigue siendo muy discutida.^{73,74}

Disminución de la presión

Los traumatismos constantes y repetitivos del pie debidos al calzado inadecuado contribuyen a la formación de úlceras en el pie diabético. Para la redistribución de la presión se puede utilizar: medio zapato volado, zapatos de suelas rígidas, botas rígidas o yeso de contacto completo.⁷⁴ Su uso tiene un importante factor en la redistribución de la presión plantar. Cada caso debe ser evaluado de manera individual para clasificación y determinación del tiempo necesario de tratamiento para lograr el cierre de la herida. Por ejemplo, para úlceras plantares no complicadas es necesario un tiempo estimado de 32 a 52 días para lograr un buen resultado.

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

El yeso de contacto total tiene un 70 % de efectividad y es el tratamiento de referencia que recomienda la Asociación Americana de Diabetes. El calzado terapéutico convencional no es tan efectivo al sanar las úlceras, esto se debe principalmente a la poca adherencia por parte del paciente ya que son aparatos que se pueden remover fácilmente; sin embargo, se siguen recomendando por su precio accesible y las posibilidades que ofrecen de generar una redistribución del peso sin causar alteraciones o mayor sensibilidad en la úlcera. Están contraindicados en pacientes con datos de infección u osteomielitis.^{73,74}

Tratamiento de la infección

La antibioticoterapia indicada para el pie diabético infectado debe ser empírico; en primera instancia, de acuerdo al patógeno que probablemente esté causando la infección y la gravedad. El tratamiento definitivo es modificado de acuerdo a los resultados del cultivo y a la respuesta obtenida al primer antibiótico.⁷² La duración dependerá de la gravedad de la infección; por ejemplo: en una infección leve puede durar de 1 a 2 semanas, o de 2 a 4 para una más grave, o incluso más tiempo si se trata de osteomielitis.⁷²

El tratamiento antibiótico empírico de acuerdo a la gravedad puede ser dicloxacilina, cefalexina, clindamicina, o amoxicilina con clavulanato para casos de leves a moderados; vancomicina + ampicilina/sulbactam, moxifloxacino, cefotaxima o cefotetán para casos moderados; y vancomicina + piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem o cilastatina para casos graves.^{34,72}

Existen muchas variables que hay que tener en cuenta en la infección de la herida, tales como tiempo de evolución, condiciones de higiene, estado de inmunidad, infección polimicrobiana y tratamiento antibiótico previo. La resistencia a los antibióticos puede cambiar drásticamente el panorama pronóstico del paciente.^{72,74}

Larvaterapia

¡Es una terapia que se utiliza poco, pero es un abordaje adecuado para las úlceras recalcitrantes! Las larvas más utilizadas para este procedimiento son las de *Lucilia cuprina*. Las larvas son esterilizadas y colocadas directamente en el tejido necrótico de las úlceras.⁷³ Este procedimiento ha sido probado en pacientes diabéticos y en distintos modelos animales. Se ha

demostrado que después de varios ciclos con larvaterapia, las úlceras estaban completamente libres de contaminación bacteriana y con proceso de cicatrización, además de formación de nuevo tejido.⁷⁴

Terapia láser

La terapia láser consiste en el uso de diodos emisores de luz de bajo nivel. Este tratamiento es considerado un abordaje terapéutico efectivo en las úlceras que tienen ciertos factores de la tecnología, tales como la potencia, dosis, tiempo e intervalo entre las sesiones.⁷⁵ La terapia láser modifica la función celular, además de las vías moleculares y bioquímicas de cicatrización, lo cual resulta en cambios en la forma, migración y comunicación celular. Estos cambios provocan una reducción de la fase inflamatoria, favoreciendo la angiogénesis y la producción de matriz extracelular, acelerando los procesos de cicatrización. La terapia láser tiene la ventaja de ser fácilmente administrada, pero se considera una modalidad de tratamiento de alto costo, de resultados limitados, con base en los estudios publicados.^{75,76}

Sustitutos de piel humana

El uso de sustitutos de piel que combinan factores de crecimiento, células y biomateriales como tratamiento para las úlceras del pie diabético ha sido propuesto y aceptado.⁷⁶ Existe una gran variedad de sustitutos de piel fabricados a través de ingeniería tisular. El mecanismo mediante el cual ayudan al proceso de cicatrización depende de los componentes principales y biomateriales.⁷⁷

Una de las principales ventajas de estos productos es que ayudan al proceso de cicatrización mediante su capacidad de ser adicionados con factores de crecimiento y medicamentos, tales como antiinflamatorios y antibióticos. Sin embargo, algunos pueden llegar a ser muy costosos.^{73,78}

Pirfenidona

La pirfenidona es una piridina (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) con actividad antiinflamatoria y antifibrótica mediante la inhibición de factores de crecimiento profibróticos, como TGF- β 1, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

crecimiento vascular endotelial, así como la disminución de colágena y de actina de músculo liso alfa.^{79,80} La FDA aprobó su uso sistémico para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.⁷⁹ La COFEPRIS aprobó su uso como antiinflamatorio, antiséptico y modulador de la reparación tisular para el cuidado de las lesiones y heridas de la piel de cualquier causa.⁸¹

En la fisiopatogenia del pie diabético intervienen factores que perpetúan el proceso inflamatorio crónico y la colonización crítica, que retrasan la cicatrización. La pirfenidona ha contribuido exitosamente en la curación de heridas de espesor total, quemaduras y úlceras del pie diabético, al modular la inflamación persistente.^{80,82-85} De manera particular, la pirfenidona regula la activación de neutrófilos mediada por lipopolisacáridos bacterianos. La hiperactividad de neutrófilos perpetúa la inflamación en las heridas y retrasa los procesos que normalmente ocurren en la curación de las heridas. Modular el papel de los neutrófilos en las heridas crónicas, como el pie diabético, es otro de los mecanismos por los que la pirfenidona contribuye en la curación de las heridas.⁸⁶

En México, la pirfenidona está disponible en dos presentaciones:

- Gel para aplicación en áreas desepitelizadas, en concentración al 8 %
- Crema para aplicación sobre la piel, en concentración al 16 %

Referencias

1. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366:1736–43. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8).
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111.
3. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Østbye T, Graue M, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag health study. *Diabetes Care*. 2009;32:2193–9.
4. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Madsen KG, Phipps R, Krogfelt K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen*. 2008;16:2–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x>.
5. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003;361:1545–51.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
7. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):775–90.
8. Dinh TL, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(3):154–9.
9. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(6):594–608.
10. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, Doupis J, Gnardellis C, Leal E, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes*. 2012;61(11):2937–47.
11. Santoro MM, Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Exp. Cell Res*. 2005;304:274–286.
12. Erem C, Hacıhasanoglu A, Celik S, Ovali E, Ersoz HO, Ukinç K, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med. Princ Pract*. 2005;14:22–30.
13. Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *J Maxillofac Oral Surg*. 2017;16:403–423.
14. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835–870.
15. Pradhan L, Nabzyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, Veves A. Inflammation and neuropeptides: The connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e2.
16. Lan CC, Liu IH, Fang AH, Wen CH, Wu CS. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility: Implications for impaired wound healing in patients with diabetes. *Br J Dermatol*. 2008;159:1103–1115.
17. Galiano RD, Tepper OM, Pel CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am J Pathol*. 2004;164:1935–1947.
18. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326(7380):88–92.
19. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199–210.
20. Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276(5309):75–81.
21. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49(1):35–43.
22. Ruperez M, Ruiz-Ortega M, Esteban V, et al. Angiotensin II increases connective tissue growth factor in the kidney. *Am J Pathol*. 2003;163:1937–47.

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

23. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2006;70:536–42.
24. Bell M. Antibiotic misuse: a global crisis. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1920–1.
25. Tzaneva V, Mladenova I, Todorova G, Petkov D. Antibiotic treatment and resistance in chronic wounds of vascular origin. *Clujul Med.* 2016;89:365.
26. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:143–9.
27. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet.* 2005;366:1725–35.
28. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. *Foot.* 2011;21:6.
29. Neut D, Tijdens-Creusen EJ, Bulstra SK, van der Mei HC, Busscher HJ. Biofilms in chronic diabetic foot ulcers—a study of 2 cases. *Acta Orthop.* 2011;82:383–5.
30. Davis SC, Martinez L, Kirsner R. The diabetic foot: the importance of biofilms and wound bed preparation. *Curr Diab Rep.* 2006;6:439–45.
31. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2008;16:37–44.
32. Hall-Stoodley L, Stoodley P, Kathju S, Hoiby N, Moser C, Costerton JW, et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65:127–45.
33. Roilides E, Simitsopoulou M, Katragkou A, Walsh TJ. How biofilms evade host defenses. *Microbiol Spectr.* 2015;3.
34. Martinez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:647–79.
35. Das AK, Vijayaraghavan MV. Diabetic peripheral neuropathy. *J Assoc Physicians India.* 1991;39:760–3.
36. Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. *J Postgrad Med.* 2014;60:33–40.
37. Anand R. Diabetic peripheral neuropathy. *J Assoc Physicians India.* 1992;40:636.
38. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2016;33:1466–76.
39. Hoke A. Animal models of peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics.* 2012;9:262–9.
40. Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11.
41. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia.* 2002;45(7):1011–6.
42. Trengove NJ, Stacey MC, Mac Auley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):442–52.
43. Berlanga-Acosta J, Schultz GS, Lopez-Mola E, Guillen-Nieto G, Garcia-Siverio M, Herrera-Martinez L. Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing. *Biomed Res Int.* 2013;2013:256043.
44. Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv Wound Care* 2013;2(7):327–47.
45. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The role of chemokines in wound healing. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3217.

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

46. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610–21.
47. Kufareval, Salanga CL, Handel TM. Chemokine and chemokine receptor structure and interactions: implications for therapeutic strategies. *Immunol Cell Biol* 2015;93(4):372–83.
48. Fivenson DP, Faria DT, Nickoloff BJ, et al. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. *Wound Repair Regen*. 1997;5(4):310–22.
49. Vinader V, Afarinkia K. A beginner's guide to chemokines. *Future Med Chem*. 2012;4(7):845–52.
50. Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:787–820.
51. Robson MC, Heggors JP. Bacterial quantification of open wounds. *Mil Med*. 1969;134(1):19–24.
52. Malone M, Bowling FL, Gannass A, Jude EB, Boulton AJM. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):546–50.
53. Gardner SE, Haleem A, Ying-Ling Jao, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2693–701.
54. Citron DM, Goldstein EJC, Vreni Merriam C, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2819–28.
55. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA. Bacteriological study of diabetic foot infections. *J Diabetes Complications* 2005;19(3):138–41.
56. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986;146 (10):1935–40.
57. Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2018;15(5):776–82.
58. Sun Y, Smith E, Wolcott R, Dowd SE. Propagation of an aerobic bacteria within anaerobic multi-species chronic wound biofilm model. *J Wound Care*. 2009;18(10):426–31.
59. Dalton T, Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, Watters C, Griswold JA, et al. An in vivo polymicrobial biofilm wound infection model to study interspecies interactions. *PLoS One*. 2011;6(11):e27317.
60. Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9(1):97–116.
61. Chellan G, Shivaprakash S, Karimassery Ramaiyar S, Varma AK, Varma N, Thekkeparambil Sukumar M, et al. Spectrum and prevalence of fungi infecting deep tissues of lower-limb wounds in patients with type 2 diabetes. *J Clin Microbiol*. 2010;48(6):2097–102.
62. Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J. Endothelial cell migration during angiogenesis. *Circ Res*. 2007;100(6):782–94.
63. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1995;11:73–91.
64. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964–7.
65. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka Moll WM, Silver M, Kearney M. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(7):3422–7.
66. Chatteman G, Hanlon HD, Jiao C, Dodds SG, Christy BA. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice. *J Clin Invest*. 2000;106(4):571–8.
67. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39:885–910.
68. Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, Tentolouris N. Diabetic Foot Infections: An Update in Diagnosis and Management. *Curr. Diabetes Rep*. 2017;17:3.

10. Cicatrización en el paciente con diabetes y pie diabético

69. Nelson EA, O'Meara S, Craig D, Iglesias C, Golder S, Dalton J, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-221.
70. Moffarah AS, Al Mohajer M, Hurwitz BL, Armstrong DG. Diagnostic microbiology of the immunocompromised host: skin and soft tissue infection. *Microbiol Spectrum*. 2016;4:1-17.
71. Bandyk D. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31(2-4):43-48.
72. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018 Jul 2;27(7):434-441.
73. Blume P, Wu S. Updating the Diabetic Foot Treatment Algorithm: Recommendations on Treatment Using Advanced Medicine and Therapies. *Wounds*. 2018 Feb;30(2):29-35.
74. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1411(1):153-165.
75. Carvalho AF, Feitosa MC, Coelho NP, Rebêlo VC, Castro JG, Sousa PR, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Jul-Aug;50(4):628.
76. Frykberg RG, Cazzell SM, Arroyo-Rivera J, Tallis A, Reyzelman AM, Saba F, et al. Evaluation of tissue engineering products for the management of neuropathic diabetic foot ulcers: an interim analysis. *J Wound Care*. 2016;25:S18-S25.
77. Falanga V, Isaacs C, Paquette D, Downing G, Kouttab N, Butmar J, et al. Wounding of bioengineered skin: Cellular and molecular aspects after injury. *J Invest Dermatol*. 2002;119:653-660.
78. Gilligan AM, Waycaster CR, Milne CT. Cost Effectiveness of Becaplermin Gel on Wound Closure for the Treatment of Pressure Injuries. *Wounds*. 2018;30:197-204.
79. Wells AR, Leung KP. Pirfenidone attenuates the profibrotic contractile phenotype of differentiated human dermal myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;521(3):646-651.
80. Janka-Zires M, Almeda-Valdes P, Uribe-Wiechers AC, Juárez-Comboni SC, López-Gutiérrez J, Escobar-Jiménez JJ, et al. Topical Administration of Pirfenidone Increases Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Crossover Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7340641. doi: 10.1155/2016/7340641
81. COFEPRIS. Modificación del registro sanitario no. 3190C2012 SSA. Secretaría de Salud. Emitido el 17 de diciembre de 2021.
82. Mecott-Rivera GA, Aguilar-Baqueiro JA, Bracho S, Miranda-Maldonado I, Franco-Márquez R, Castro-Govea Y, et al. Pirfenidone increases the epithelialization rate of skin graft donor sites. *Burns*. 2018 Dec;44(8):2051-2058. doi: 10.1016/j.burns.2018.07.007
83. Shah P V, Balani P, Lopez AR, et al. A Review of Pirfenidone as an Anti-Fibrotic in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Probable Role in Other Diseases. *Cureus*. 2021;13(1): e12482. doi 10.7759/cureus.12482
84. Coentro JQ, May U, Prince S, Zwaagstra J, Ritvos O, Järvinen TAH, et al. Adapting the Scar-in-a-Jar to Skin Fibrosis and Screening Traditional and Contemporary Anti-Fibrotic Therapies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:756399. doi: 10.3389/fbioe.2021.756399
85. Mecott GA, González-Cantú I, Dorsey-Treviño EG, Matta-Yee-Chig D, Saucedo-Cárdenas O, Montes de Oca-Luna R, et al. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients with Second-Degree Burns: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *Adv Skin Wound Care*. 2020 Apr;33(4):1-7. doi: 10.1097/01.ASW.0000655484.95155.f7
86. Evani SJ, Karna SLR, Seshu J, Leung KP. Pirfenidone regulates LPS mediated activation of neutrophils. *Sci Rep*. 2020 Nov 17;10(1):19936. doi: 10.1038/s41598-020-76271-3

Evaluación

1. **¿Cuáles son ejemplos de citocinas con efecto antiinflamatorio?**
 - a) $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1 } \beta$, IL-12 , $\text{IFN-}\gamma$, IL-6
 - b) IL-18 , G-CSF , $\text{MIP-1}\alpha$, $\text{MIP-2}\alpha$, RANTES
 - c) $\text{TGF-}\beta$, IL4 , IL10 , IL11 e IL13
 - d) $\text{TNF-}\alpha$ y el $\text{IFN-}\gamma$
2. **Según los estudios basados en cultivos, ¿cuál es la especie de hongo encontrada con mayor frecuencia en las úlceras por pie diabético?**
 - a) *Aspergillus* spp.
 - b) *Candida* spp.
 - c) *Cladosporium* spp.
 - d) *Fusarium* spp.
3. **¿Cuánto tiempo en promedio dura la cicatrización después de una lesión aguda en un tejido sano?**
 - a) 5-7 días
 - b) 3-14 días
 - c) 6-8 semanas
 - d) 2 meses
4. **¿Cuál de las siguientes aseveraciones respecto a los biofilms es falsa?**
 - a) Los biofilms están constituidos únicamente por bacterias
 - b) Por definición las bacterias que se encuentran en biofilm son multirresistentes
 - c) El principal componente de los biofilms es la sustancia extracelular polimérica
 - d) Las bacterias se encuentran en un estado en el que su metabolismo y tasa de reproducción se encuentran muy reducidos
5. **Son las células que juegan el papel principal en la angiogénesis:**
 - a) Macrófagos
 - b) Fibroblastos
 - c) Células madre
 - d) Células endoteliales



CELL PHARMA

