

Curación de heridas en pacientes con diabetes mellitus: perspectiva clínica y molecular

Wound healing in patients with diabetes mellitus: Clinical and molecular perspective

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Alex German Blum Salazar, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-7108-5860>, Manuel Ignacio Álvarez Torres, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5784-7507>, Edwin Leonardo Loor Solórzano, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7058-7703>, Henry Arturo Peralta Bravo, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-1765-8012>, Lessette Mirela García Klinger, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-1086-6305>, Hugo Valentín Saquipay Ortega, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-7987-6213>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Manabí. República del Ecuador.

⁵Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁶Médico General. Universidad Laica Eloy Alfaro. Manabí. República del Ecuador

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales retos en la práctica clínica contemporánea debido a su elevada prevalencia y el amplio espectro de complicaciones crónicas que representan una proporción importante de la carga de morbilidad asociada a esta enfermedad. Entre éstas, las complicaciones asociadas a las alteraciones en la curación de las heridas son especialmente preocupantes, en particular cuando ocurren en los miembros inferiores, que se vinculan con mayor mortalidad que todas las complicaciones macrovasculares de la DM. Por lo tanto, la atención a estas heridas suele ser una de las prioridades en el seguimiento de los pacientes con DM. Además, en los pacientes con DM, los trastornos de la curación de las heridas se asocian a dolor, discapacidad, pérdida de la movilidad, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social y hospitalizaciones prolongadas; deteriorando de manera severa su calidad de vida. Existen numerosos problemas a abordar en el estudio de la curación de heridas en los pacientes con DM. La escasez marcada de evidencia robusta y los diseños de investigación subóptimos en la literatura disponible en la actualidad constituyen puntos a abordar urgentemente. Esta situación se ha agudizado ante el auge de nuevas alternativas terapéuticas en este escenario. En consideración de estas implicaciones, en esta revisión se discuten aspectos esenciales del abordaje clínico y el sustrato fisiopatológico de la curación de heridas en los pacientes con DM.

Palabras clave: diabetes mellitus, curación de heridas, pie diabético, nuevos tratamientos.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) constitutes one of the main challenges in contemporaneous clinical practice due to its high prevalence and the wide spectrum of chronic complications, which represent an important proportion of the morbidity burden of this disease. Among these, complications related to alterations in wound healing are especially worrisome, in particular when they occur in the lower limbs, where they are linked with greater mortality than all macrovascular complications of DM. Therefore, wound care tends to be one of the priorities in the follow-up of diabetic patients. Moreover, in patients with DM, alterations of wound healing are associated with pain, disability, loss of mobility, depression, stress, anxiety, social isolation, and prolonged hospitalizations; severely deteriorating their quality of life. Numerous problems must be approached in the study of wound healing in patients with DM. The marked scarcity of robust evidence and the suboptimal research designs in the available literature are urgent issues. This situation has peaked upon the increasing availability of therapeutic alternatives in this scenario. In consideration of these implications, this review discusses essential aspects in the clinical approach and pathophysiological substrate of wound healing in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, wound healing, diabetic foot, new treatments.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales retos en la práctica clínica contemporánea, con 1 de cada 11 adultos desarrollando esta patología, y representando la novena causa de mortalidad a nivel mundial¹. La prevalencia de la DM se ha cuadruplicado en las últimas 3 décadas, situándose alrededor del 9% globalmente, o más de 400 millones de casos; 90% de los cuales corresponden a diabetes mellitus tipo 2 (DM2)². La DM se asocia con un amplio espectro de complicaciones crónicas que afectan de forma progresiva y severa distintos órganos y sistemas, además representan una proporción importante de la carga de morbilidad asociada a esta enfermedad. Estas complicaciones se vinculan de manera estrecha con la carga económica y asistencial atribuida a la DM³.

Entre éstas, las complicaciones asociadas a las alteraciones en la curación de las heridas son especialmente preocupantes, especialmente cuando asocian en los miembros inferiores, su presentación típica⁴. Las úlceras de pie diabético se asocian con altos niveles de mortalidad, con estimaciones de supervivencia en 1, 2 y 5 años de seguimiento de 81%, 69% y 29%. Esto describe un peor panorama a futuro que varios tipos de cáncer frecuentes, como el cáncer de próstata y el cáncer de mama⁵. En efecto, la mortalidad para estas heridas parece ser superior a la de todas las complicaciones macrovasculares de la DM⁶. Por lo tanto, la atención a estas heridas suele ser una de las prioridades en el seguimiento de los pacientes con DM.

Además, en los pacientes con DM los trastornos de la curación de las heridas se asocian a dolor, discapacidad, pérdida de la movilidad, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social y hospitalizaciones prolongadas; deteriorando de manera severa su calidad de vida⁷. Este impacto además se acompaña de gastos financieros pronunciados para los pacientes y los sistemas de salud pública, estimados en \$US 25 billones anualmente sólo en los Estados Unidos; y una carga financiera incalculable en el resto del mundo⁸. En consideración de estas implicaciones, en esta revisión se discuten aspectos esenciales del abordaje clínico y el sustento fisiopatológico de la curación de heridas en los pacientes con DM.

Aproximación clínica a la curación de heridas en los pacientes con diabetes mellitus

El primer aspecto primordial en el manejo clínico de las heridas en la DM es su prevención y detección temprana. Estos procesos deben estar particularmente focalizados en poblaciones con factores de riesgo como enfermedades neuropáticas e isquémicas o deformidades musculoesqueléticas, y pacientes inmovilizados o con diagnósticos de DM de larga data⁹. Se ha propuesto la protocolización del cribado de estas heridas a través de la implementación de herramientas de uso rápido, como la formulada y validada por Woodbury y cols.¹⁰. Asimismo, la termometría infrarro-

ja ofrece una alternativa rápida y sencilla para la detección de infecciones en heridas en pacientes diabéticos¹¹. El cese del hábito tabáquico también se ha asociado con mejor pronóstico en estos pacientes¹². El control eficaz del metabolismo glucídico y lipídico y de la presión arterial es un componente clave de los cuidados preventivos; junto con el uso de calzado y vestimentas de texturas seguras y con redistribución de las cargas mecánicas¹³.

Una vez desarrolladas las lesiones, es primordial el uso de las medidas terapéuticas actualmente disponibles, entre las cuales la cura periódica con apósitos posee un papel central. La evidencia actual respecto a la efectividad de distintos tipos de apósitos no es suficiente para indicar una superioridad marcada para ningún tipo específico, por lo cual se recomienda ponderar aspectos como la accesibilidad a tipos particulares de apósitos, su costo y las preferencias de los pacientes¹⁴. El tratamiento con antibióticos también está ampliamente aceptado en este contexto, si bien la evidencia justificando el uso de agentes específicos también es escasa¹⁵. Se han investigado numerosas otras alternativas novedales, como el debridamiento con larvas o hidroterapia, preparación con antisépticos, oxígeno y otros gases, terapia por compresión, la terapia con presión negativa (TPN), aplicación de plaquetas y células madre, injertos de piel y otros productos de bioingeniería y estimulación eléctrica, electromagnética, con láser y ultrasonido, entre otras en un extenso catálogo. Aunque promisorios, los resultados son aún preliminares para estas opciones¹⁶. La amputación es típicamente la última opción en la escala de tratamiento y si bien por lo general se persigue evitarla, a menudo prueba ser una medida necesaria salvadora de vidas¹⁷.

Posterior a la curación de las heridas, se recomienda considerar que el problema se encuentra en remisión y no en un estado de resolución absoluta, a la luz de la alta frecuencia de recurrencia de estas lesiones y el empeoramiento del pronóstico que se vincula con esta circunstancia¹⁸. En este escenario, es esencial el reforzamiento de las medidas de prevención primaria como el control metabólico y la protección física; pero además es clave potenciar las medidas de promoción de la adherencia terapéutica a las medidas farmacológicas y no farmacológicas, que a menudo es un área problemática en el trabajo clínico¹⁹. Adicionalmente, debe enfatizarse la educación de los pacientes para el autocuidado. El empoderamiento de los pacientes y su involucramiento activo en la prevención de la recurrencia no sólo retorna mejores resultados, sino que también se refleja en una mejoría global de la salud mental de los pacientes²⁰.

Es importante no menospreciar la atención a la salud mental en esta población de pacientes. La depresión se asocia con peor pronóstico para las heridas, fundamentalmente debido a la influencia de los hábitos de autocuidado deficientes²¹. El estrés, la ansiedad y la depresión además empeoran la percepción del dolor asociado a estas lesiones, lo cual a la vez empeora el estado mental, constituyendo un círculo vicioso en detrimento de la calidad de vida de los

pacientes, lo cual puede ser difícil de abordar²². La derivación oportuna a los servicios de salud mental pertinentes es fundamental para estos pacientes, en paralelo a la construcción de redes de apoyo funcionales con los miembros de su familia y círculo social inmediato²³.

Fronteras biomoleculares en el tratamiento de las heridas en los pacientes con diabetes mellitus

Nuevos descubrimientos en la fisiopatología molecular de las alteraciones de la curación de heridas en la DM han conllevado a la aparición de abundantes propuestas innovadoras para el tratamiento. Aunque no existe aún un consenso concluyente sobre su verdadera utilidad clínica, representan nuevas opciones esperanzadoras en el horizonte para estos pacientes. La implementación de estas herramientas podría revolucionar los esquemas terapéuticos actuales, motivo por el cual éstas representan objetos de estudio prioritarios a futuro.

Entre estos nuevos tratamientos, gran parte de los aportes corresponde al enriquecimiento de apósitos locales con distintos elementos coadyuvantes, especialmente preparaciones peptídicas. Estos dispositivos tienden a mejorar la adherencia, migración y supervivencia de los queratinocitos locales, favoreciendo la re-epitelización y la formación del tejido de granulación²⁴. Las formulaciones con ácido glutámico y quitosán parecen ser especialmente promisorias en este panorama²⁵. Por otro lado, la TPN es una de las más firmemente establecidas. Esta modalidad involucra un sistema de aspiración asistida aplicada sobre heridas abiertas, promoviendo mayor producción de tejido de granulación, incremento en la vascularidad, control de la contaminación y crecimiento bacteriano, y reducción del edema²⁶. La TPN se ha combinado con la instilación de soluciones bioactivas. La irrigación con distintos preparados líquidos podría potenciar los efectos de este tratamiento. La instilación con biguanida de polihexametileno, cloruro de polidialildimetilamonio y yodopovidona se han vinculado con mayor actividad antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa*²⁷.

Asimismo, varios productos basados en células y tejidos han sido desarrollados, pero la evidencia es aún precaria. Éstos incluyen preparaciones dermoconductoras y dermoinductivas con composiciones altamente variables. Sus costos elevados han limitado su aplicación y estudio hasta la fecha²⁸. También se ha instituido la terapia con células madre con el uso de membranas amnióticas humanas derivadas de tejido placentario. Estas membranas son estructuras avasculares con elevada expresión de factores de crecimiento vasculares, plaquetarios, endoteliales, epidermales y neurales²⁹. Su uso se ha asociado con aceleración del cierre de las heridas y de la regeneración dérmica, disminución de la contracción de la herida y promoción de la cicatrización normal³⁰. La terapia hiperbárica con oxígeno podría ofrecer beneficios similares y ha atraído especial atención al extrapolarse sus mecanismos de acción putativos y su eficacia observada en el contexto del tratamiento de la osteomielitis crónica³¹.

En relación a la fototerapia, la irradiación con láser de baja intensidad ha demostrado mejorar la curación de heridas. Este efecto parece estar mediado por un aumento en la migración, viabilidad y supervivencia de células circulantes regeneradoras a los sitios de cicatrización activa y activación de células anti-inflamatorias mediante la estimulación de la producción de ATP en las mitocondrias³². Opciones como la estimulación eléctrica y electromagnética han mostrado estimular la angiogénesis y la síntesis de colágeno y factores de crecimiento a la vez que reducen la inflamación y estrés oxidativo en estudios preclínicos. Sin embargo, los resultados clínicos no parecen revelar ningún beneficio³³.

En contraste, la terapia con estimulación extracorpórea con ondas de choque parece inducir un perfil de efectos similares y se ha asociado con beneficios notorios en varios ensayos clínicos¹⁶. Finalmente, la terapia con larvas parece valerse del efecto mecánico del arrastre de los organismos para la recolección del tejido necrótico local, además de la secreción de sustancias proteolíticas que facilitan este proceso³⁴. Aunque se ha asociado con algunos beneficios, muestra abundantes limitaciones incluyendo su uso en pacientes con coagulopatías o tratamientos anticoagulantes. Además, demanda supervisión cercana para la protección de vasos sanguíneos, órganos expuestos y cavidades; y utilidad circunscrita a lesiones con alta humedad y tejido necrótico en cantidades moderadas³⁵.

Conclusiones

Existen numerosos problemas a abordar en el estudio de la curación de heridas en los pacientes con DM. La escasez marcada de evidencia robusta y los diseños de investigación subóptimos en la literatura disponible en la actualidad constituyen puntos a abordar urgentemente. En efecto, la importancia del abordaje clínico eficaz y certero de estas entidades ha sido tradicionalmente subestimada en la práctica médica y en la investigación clínica terapéutica. No obstante, la formulación de recomendaciones formales basadas en evidencia podría mejorar sustancialmente los resultados terapéuticos en este panorama. Por lo tanto, ésta es un área de investigación clave en el ámbito de la diabetología y sus campos relacionados en la práctica clínica.

Esta situación se ha agudizado ante el auge de nuevas alternativas terapéuticas en este escenario. En el futuro, la profundización de los conocimientos sobre la etiopatogenia de los trastornos de la curación de heridas en la DM y el pie diabético permitirán perfeccionar u optimizar las opciones de tratamiento actualmente disponibles. El estudio de los tratamientos noveles clarificará el correlato clínico real de sus mecanismos de acción propuestos. Se espera que estos avances se reflejen en una mejoría significativa de las condiciones vitales de los pacientes afectados y un alivio notorio de la carga que estos problemas representan para los sistemas de salud pública.

Referencias

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. febrero de 2018;14(2):88-98.
- World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2018 [citado 16 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546-51.
- Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7(7):153-64.
- Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved Survival of Diabetic Foot Ulcer Patients 1995-2008: Possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care*. 1 de noviembre de 2008;31(11):2143-7.
- Brennan MB, Hess TM, Bartle B, Cooper JM, Kang J, Huang ES, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. marzo de 2017;31(3):556-61.
- Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. diciembre de 2016;5(1):152.
- Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. noviembre de 2009;17(6):763-71.
- Shahwan S. Management and Prevention of Diabetic Pressure Ulcers with Neuropathy. *Gen Med Open Access*. 2015;03(04):197.
- Woodbury MG, Sibbald RG, Ostrow B, Persaud R, Lowe JM. Tool for Rapid & Easy Identification of High Risk Diabetic Foot: Validation & Clinical Pilot of the Simplified 60 Second Diabetic Foot Screening Tool. Santanelli, di Pompeo d'Illasi F, editor. *PLOS ONE*. 29 de junio de 2015;10(6):e0125578.
- Sibbald RG, Mufti A, Armstrong DG. Infrared Skin Thermometry: An Underutilized Cost-effective Tool for Routine Wound Care Practice and Patient High-Risk Diabetic Foot Self-monitoring. *Adv Skin Wound Care*. enero de 2015;28(1):37-44.
- Xia N, Morteza A, Yang F, Cao H, Wang A. Review of the role of cigarette smoking in diabetic foot. *J Diabetes Investig*. marzo de 2019;10(2):202-15.
- Sibbald RG, Ayello EA. The Reduction of Diabetic Foot Amputations Starts with Preventing Foot Ulcers: *Adv Skin Wound Care*. septiembre de 2018;31(9):389.
- Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SE. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Wounds Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de julio de 2015;7(7):CD010471.
- Tchero H, Kangambega P, Noubou L, Becsangele B, Fluieraru S, Teot L. Antibiotic therapy of diabetic foot infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*. septiembre de 2018;26(5):381-91.
- Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review: Effectiveness of Interventions to Enhance Healing - A Systematic Review. *Diabetes Metab Res Rev*. enero de 2016;32(1):154-68.
- Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg*. diciembre de 2014;14(1):83.
- Miller JD, Salloum M, Button A, Giovinco NA, Armstrong DG. How Can I Maintain My Patient With Diabetes and History of Foot Ulcer in Remission? *Int J Low Extrem Wounds*. diciembre de 2014;13(4):371-7.
- Polonsky W, Henry R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. julio de 2016;Volume 10(1):1299-307.
- Sharifirad G, Moazam N, Tol A, Alhani F, Shojaezadeh D. An empowering approach to promote the quality of life and self-management among type 2 diabetic patients. *J Educ Health Promot*. 2015;4(1):13.
- Pereira MG, Pedras S, Ferreira G. Self-reported adherence to foot care in type 2 diabetes patients: do illness representations and distress matter? *Prim Health Care Res Dev*. 2019;20(1):e40.
- Timar B, Mut-Vitcu G, Timar R, Oancea C, Citu IC. Depression influences the quality of diabetes-related self-management activities in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging*. abril de 2016;11(1):471-9.
- Ahmad A, Abujbara M, Jaddou H, Younes NA, Ajlouni K. Anxiety and Depression Among Adult Patients With Diabetic Foot: Prevalence and Associated Factors. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):411-8.
- Xiao Y, Reis LA, Feric N, Knee EJ, Gu J, Cao S, et al. Diabetic wound regeneration using peptide-modified hydrogels to target re-epithelialization. *Proc Natl Acad Sci*. 4 de octubre de 2016;113(40):E5792-801.
- Thangavel P, Ramachandran B, Chakraborty S, Kannan R, Lonchin S, Muthuvijayan V. Accelerated Healing of Diabetic Wounds Treated with L-Glutamic acid Loaded Hydrogels Through Enhanced Collagen Deposition and Angiogenesis: An In Vivo Study. *Sci Rep*. diciembre de 2017;7(1):10701.
- Borys S, Hohendorff J, Frankfurter C, Kiec-Wilk B, Malecki MT. Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome—from mechanisms of action to clinical practice. *Eur J Clin Invest*. abril de 2019;49(4):e13067.
- Yang Q, Schultz G. Antimicrobial efficacy of negative pressure wound therapy (NPWT) plus instillation of antimicrobial solutions against mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Wound Repair Regen*. 2011;19(1):A42.
- Garwood CS, Steinberg JS. What's new in wound treatment: a critical appraisal: *New Wound Treatments*. *Diabetes Metab Res Rev*. enero de 2016;32:268-74.
- Zelen CM, Snyder RJ, Serena TE, Li WW. The Use of Human Amnion/Chorion Membrane in the Clinical Setting for Lower Extremity Repair. *Clin Podiatr Med Surg*. enero de 2015;32(1):135-46.
- Burd A, Huang L. An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):229-36.
- Lipsky BA, Berendt AR. Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Wounds: Has hope hurdled hype? *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2010;33(5):1143-5.
- Hourelid NN. Shedding Light on a New Treatment for Diabetic Wound Healing: A Review on Phototherapy. *Sci World J*. 2014;2014(2):1-13.
- Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers: Diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. enero de 2018;1411(1):153-65.
- Jordan A, Khiyani N, Bowers S, Lukaszczuk J, Stawicki S. Maggot debridement therapy: A practical review. *Int J Acad Med*. 2018;4(1):21.
- Naik G, Harding K. Maggot debridement therapy: the current perspectives. *Chronic Wound Care Manag Res*. octubre de 2017;Volume 4:121-8.