

Conductas empleadas en la terapia asistida de las úlceras del pie diabético

El tratamiento de las úlceras del pie diabético debe ser integral:

- Obtener buen control metabólico, generalmente se debe indicar insulina
- Tratamiento de la infección asociada si la hubiera
- Revascularización si estuviera indicada y fuera factible
- Debridamiento temprano con hidrogeles o mediante cirugía
- Descarga para minimizar el trauma en el sitio de la úlcera
- Manejo de la úlcera y del lecho para promover la curación
- Educación del paciente, de familiares y del equipo de salud.

Fisiología de heridas agudas:

La fisiopatología de la cicatrización de una herida aguda ha sido categorizada en cuatro etapas bien definidas. (1-2)

Coagulación

Ocurre inmediatamente de producida la agresión con llegada y activación de las plaquetas. Estas se agregan en el sitio de la lesión combinándose con la trombina formando un coágulo.

Se produce vasoconstricción con liberación de citoquinas y factores de crecimiento – factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de fibroblastos-.

Culmina esta etapa con la llegada de los macrófagos y polimorfonucleares produciendo vasodilatación y comienzo de la segunda etapa.

Inflamación

Estas células conducen a la fagocitosis bacteriana con llegada de citoquinas, factores de crecimiento, interleuquina 6 (IL-6), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor transformador beta (TGF b). Dichas sustancias acumulan fibroblastos que infiltran la matriz provisional con formación de colágeno y fibronectina.

Las células inflamatorias producen metaloproteinasas (MMPs), enzimas que degradan el colágeno, la elastina y la fibrina del coágulo.(3-4-5)

Las MMPs inician el camino para la formación de nuevos vasos o angiogénesis dando lugar a una nueva etapa.

Proliferación

Fibroblastos y células endoteliales son reclutados localmente formándose nueva matriz rica en vasos.

Granulación

Son atraídos al sitio en reparación los queratinocitos creando nueva epidermis.

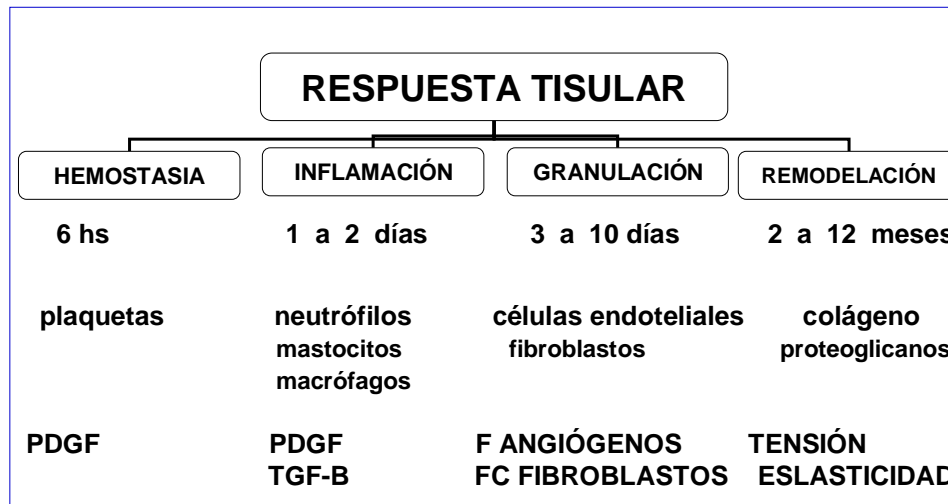
Luego de la reepitelización las células endoteliales entran en apoptosis y el tejido de granulación es reemplazado por colágeno y elementos dérmicos.

Cuando la lesión ha cerrado hallándose con epitelio y sin secreción se puede considerar finalizado este proceso que no debería prolongarse más allá de 14 días.

Remodelamiento

Continúa durante 6 a 12 meses en el cual las MMPs se degradan continuando la producción de matriz proveniente de los fibroblastos.

RESPUESTA TISULAR A LA INJURIA



Fisiopatología de heridas crónicas

A diferencia de las heridas agudas, en las cronificación ocurre una desorganización durante la etapa de inflamación con fallas en la proliferación.(6-7-8)

Inflamación

El exceso de producción de IL6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y fundamentalmente MMPs 1, 8 y 13, conduce a la acumulación de fibronectina en la matriz con degradación de proteínas.

Déficit de factores de crecimiento

Se debe a un aumento en su degradación con consecuencias en la angiogénesis, reclutamiento celular y formación de la matriz.

Colonización y sobrecrecimiento bacteriano

Las bacterias frecuentemente se agrupan en colonias con estructura defensivas denominadas biofilms, las cuales aumentan su virulencia. La pared celular bacteriana con los lipopolisacáridos activan vías inflamatorias con la producción del factor kappaB (NFkB).

Fibroblastos senescentes

Este envejecimiento celular produce una falta de actividad celular con alteración en la cicatrización normal.

Vías celulares e inflamatorias..

La alteración de la cicatrización se evidencia a través del enlentecimiento de la quimiotaxis de los macrófagos y los fibroblastos.

La diabetes es un estado de inflamación crónica vascular que aumenta el stress oxidativo, la disfunción endotelial, la activación de citoquinas inflamatorias reguladas por el NFkB, FGFb y IL6. Este conglomerado de sustancias amplifican el proceso inflamatorio.

La inflamación es sostenida por la acumulación de los productos de glicosilación avanzada (AGE s- y de sus receptores – RAGE) que aumentan aun más el NFkB.(9-10-11)

Factores de crecimiento involucrados en la cicatrización de las heridas:

Cuadro 1:

Factor de crecimiento	Fuente Principal	Acción
Factor de crecimiento epidérmico (ECF)	Plaquetas	Aumenta síntesis de colágeno y epitelización
Factor de crecimiento del fibroblasto (FGF).	Fibroblastos, endotelio, músculo liso, condrocitos.	↑ Angiogénesis, proliferación del fibroblastos y queratinocitos.
Factor de crecimiento del hepatocito (HGF).	Macrófagos, fibroblastos	↑ Angiogénesis, proliferación de fibroblastos y queratinocitos.
Factor de crecimiento insulinoide (IGF-1).	Hepatocitos	↑ Proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno y epitelización.
Factor de crecimiento insulinoide (IGF-2).	Origen fetal	↑ Proliferación de muchos tipos celulares.
Factor de crecimiento del queratina-cito (KGF).	Fibroblastos	Aumenta proliferación de queratinocitos.
Factor de crecimiento derivado de Plaquetas.(PDGF).	Plaquetas, macrófagos, músc. liso, endotelio, fibroblastos.	↑ Macrófagos, migración de fibroblastos y cél. musculares lisas, y síntesis de colágeno.
Factor de crecimiento transformador (TGF- α).	Macrófagos, queratinocitos, hepatocitos, eosinófilos.	Aumentan queratinocitos y fibroblastos.
Factor de crecimiento transformador (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3).	Plaquetas, macrófagos, Fibroblastos, queratinocitos, linfocitos	↑ Angiogénesis, fibroblastos, colágeno Disminuye división celular.
Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).	Endotelio	Aumenta angiogénesis.

Otros factores que alteran la cicatrización :

- Isquemia
- Infección
- Neuropatía
- Edad
- Nutrición
- Tabaco
- Drogas (corticoides, quimioterapia)
- Alcohol
- Enfermedades: (diabetes insuficiencias renal crónica)

Terapéutica de la úlcera crónica

- Tratamiento de infección asociada
- Revascularización si estuviera indicada y fuera factible
- Descarga para minimizar el trauma en el sitio de la úlcera
- Manejo de la úlcera y del lecho de la misma para promover la curación

1- Inspección de la lesión

2-Lavado de la herida con agua y /o solución salina

3 Debridamiento: es la preparación de un lecho adecuado para la cicatrización. Se transformará una úlcera crónica en aguda a través de diferentes métodos.

Sin vasculopatía o isquemia clínica: debridamiento quirúrgico o químico(colagenasas)

Con vasculopatía: no debridar lechos isquémicos, revascularizar y luego tratamiento local

de la úlcera.

4- Mantenimiento de un ambiente húmedo, que ha demostrado ser mejor que el seco, para lograr la cicatrización de las heridas. Es más rápida y eficiente, tiene efectos biológicos demostrados, previene la desecación celular, favorece la migración celular, promueve la angiogénesis y estimula la síntesis de colágeno.(12) (B III).

5- Descarga del pie (Walker)

Un párrafo especial merecen los antisépticos: los alcoholes destruyen las membranas celulares, los amonios cuaternarios desnaturalizan las proteínas, el agua oxigenada es un agente oxidante muy potente y la povidona y la clorhexidina actúan por toxicidad directa. La evidencia de la toxicidad de la Povidona yodada existe desde hace tiempo, y a pesar de ello, continúa su uso. Altera la migración y la función de queratinocitos, macrófagos y fibroblastos. (13-14) (B II)

Otros autores han demostrado que el ácido acético, la solución de Dakin (hipoclorito de sodio), la polimixina, el cloranfenicol y la neomicina son extremadamente tóxicos para fibroblastos y queratinocitos. (15)- (C III)

La elección de los apósitos se hace de acuerdo al objetivo a lograr: debridamiento autolítico, manejo del exudado, protección del tejido de granulación y /o tratamiento de la infección.

Las características y objetivos de los apósitos son:

- lograr un ambiente húmedo,
- ser estériles, tener capacidad de absorción,
- brindar protección contra la infección,
- no ser adherentes ni tóxicos,
- ser fáciles de aplicar y
- disminuir el período de tratamiento
- mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En las heridas superficiales secas se utilizan hidrogeles, hidrocoloides o las gasas embebidas en solución fisiológica.

Los **hidrocoloides** son apósitos que están hechos de carboximetilcelulosa, gelatina y pectinas. Cuando entran en contacto con la herida se gelifican, favoreciendo el ambiente húmedo en la misma

Los **hidrogeles** son polímeros de almidón, como el óxido de polietileno o los polímeros de carboximetilcelulosa. La función es la rehidratación y el debridamiento autolítico. No se deben usar en heridas con abundante exudado o infectadas .

En heridas profundas, con abundante exudado se usan los alginatos y las espumas.

Los **alginatos** son compuestos de fibras polisacáridas derivadas de las algas, con gran capacidad de absorción y gelificación. Esto crea un medio oclusivo y húmedo que favorece la cicatrización. Al entrar en contacto con el exudado, los iones de sodio de la herida se unen a los iones de calcio del apósito y se forma alginato de sodio y sal de calcio.

Las **espumas o hidropolímeros** son hojas de poliuretano polimerizadas con gran capacidad de absorción, que se expanden al atrapar el exudado y se acomodan a la morfología de la herida. Tienen una cubierta de polivinilo impermeable que actúa como barrera protectora.

En úlceras con lecho granulante, sin infección están indicados los apósitos de **colágeno**, compuestos por este material en un 90 % y el 10 % restante por alginatos

Apósitos para control de infección: se presentan como telas de carbón activado impregnadas en sales de plata, dentro de una funda de nylon poroso.

Películas no adherentes: Son gasas impregnadas en petrolato, que previenen su adherencia a la superficie de las heridas. Se indican como apósitos primarios para proteger el tejido de granulación, en conjunto con otros vendajes o con apósitos de control de infección.

Apósitos de control de metaloproteinasas: son compuestos de colágeno y celulosa oxidada que se gelifican en contacto con el exudado de la herida. Inhiben la acción de las metaloproteinasas. Estas se adhieren al apósito lo que favorece la acción de los factores de crecimiento.

Factores de crecimiento terapéutico: uno de los factores de crecimiento de aplicación tópica aprobado comercialmente para su empleo es el becaplermin , factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que acelera la cicatrización de las úlceras diabéticas neuropáticas en un 15%. (B II). La FDA ha advertido sobre incremento del riesgo de mortalidad por cáncer en los pacientes que utilizaron más de tres tubos de becaplermin gel. La FDA recomienda su uso sólo cuando el beneficio potencial es mayor que el riesgo (16-17).

Actualmente también existe el factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante , de uso local, inyectable directamente en la herida intra y perilesional, que acelera el proceso de cicatrización. Aprobado en nuestro país por el ANMAT y por más de doce agencias regulatorias de otros países. No se lo ha relacionado con desarrollo de procesos neoplásicos (18).

Concentrado de plasma rico en plaquetas (PRP)

Las plaquetas contienen: PDGF , TGF B1-2 (factor de crecimiento transformador alfa y beta), VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), EGF (factor de crecimiento epitelial) y IGF (factor de crecimiento tipo insulina)

Las ventajas de este método se basan en la utilización de escasa cantidad de sangre, la preparación es rápida y no es un método costoso.

Actúan varios factores de crecimiento. Es un agente hemostático efectivo, biocompatible y seguro y su acción es localizada y autolimitada.

Incrementa la angiogénesis y la epitelización logrando la movilidad temprana del paciente.

VENTAJAS

Pequeña cantidad de sangre

Preparación rápida

Actúan varios factores de crecimiento

Agente hemostático efectivo, biocompatible y seguro.

Acción localizada y autolimitada

Quimiotáctico

DISMINUYE

Posibilidades de infección

INCREMENTA

Angiogénesis

Epitelización rápida

Movilidad temprana del paciente

El Consenso Internacional del Pie Diabético del 2007 ya menciona evidencia en el uso de este método de curación de heridas con el concentrado de plaquetas.

Productos cutáneos obtenidos por bioingeniería:

Los productos alogénicos que constan de células vivas obtenidas del prepucio neonatal, aceleran la cicatrización de las úlceras del pie diabético. Estos productos aceleran el tiempo de curación entre 15-20% comparado con el tratamiento convencional. (19-20)

El cultivo de piel puede ser una opción de tratamiento para las úlceras en el pie diabético; sin embargo, no permiten recomendar su uso hasta que no se realicen más estudios controlados. 21 (C III)

Sistema de presión negativa o VAC

Consta de un conjunto de espumas y un sistema de reservorio conectados a una máquina de presión negativa o subatmosférica. Sobre la espuma se coloca un apósito. La presión negativa sobre las heridas genera aumento de mitosis y angiogénesis y controla el exudado, lo que permite la contracción de la herida y la aparición rápida de tejido de granulación.

Beneficios del VAC (22-23) (B III)

Reduce el edema intersticial

Disminuye el exudado

Mejora la granulación

Reduce el uso de apósitos

Estimula la angiogénesis

El promedio de uso es de 3-4 semanas

Reduce el tiempo de internación.

Contraindicaciones

Malignidad

Osteomielitis no tratada

Tejido necrótico/ escara

Vaso o tendón expuesto

Isquemia.

Precauciones

Tendencia al sangrado

Paciente anticoagulado

Terapia de oxígeno hiperbárico

Estaría indicado en pacientes con úlceras crónicas asociadas con neuropatía pero sin severa macroangiopatía.(24)

El Grupo Internacional de Pie Diabético en su Consenso halló cuatro trabajos randomizados que demuestran alguna evidencia de disminución de amputaciones con la terapia de oxígeno hiperbárico, aunque el número de pacientes fue escaso. (C III)

Terapia con larvas

El grupo internacional de Pie diabético en su Consenso menciona trabajos en los que se han usado larvas cultivadas, estériles, de la especie *Lucilia sericata* para el dedridamiento de las úlceras. (25-26)

Terapia génica

En la actualidad existe la tecnología capaz de introducir ciertos genes en el interior de las heridas por medio de una variedad de medios físicos o vectores biológicos.

La mayoría de estos trabajos se han llevado a cabo en animales de experimentación. Existen indicios prometedores para el uso en humanos.

Tratamiento con células madre:

Las células madre pluripotenciales serían capaces de diferenciarse en una variedad de tipos celulares, incluidos fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos

Tratamiento antioxidante: El compuesto raxofelast es un agente antioxidante protector de la membrana, que mejora la cicatrización de las heridas en ratones diabéticos por la estimulación de la angiogénesis.(27)

Algunas de las sustancias que están en desarrollo para el tratamiento de las úlceras crónicas diabéticas son: Doxiciclina tópica, Chrysalina, Talactoferrin alfa, Adenosina tópica, Anti-TNF- α , Telbermin (un factor de crecimiento del endotelio vascular tópico) y Nicotina en gel.

La curación de herida basada en la evidencia no guarda relación con el vasto número de productos que hay en el mercado. Hay baja motivación por parte de la industria farmacéutica para realizar estudios comparativos de sus propios productos por lo tanto, la calidad de evidencia y niveles de recomendación son bajos. (28)

Bibliografía

1- Conway K y Harding K. Cicatrización de las heridas en el pie diabético. Levin y O`neal. El Pie Diabético 323-331,2008.

- 2- Witte MB, Barbul,A: General principles of wound healing. *Surg Clin NorthAm* 77:509-528, 1997.
- 3- 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* 45:1011–1016, 2002
- 4-Soo C, Shaw WW, Zhang X, Longaker MT, Howard EW, Ting K: Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg* 105:638–647, 2000
- 5-Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Reschke K, Lehnert H: Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *J Diabetes Complications* 20:329–335, 2006
- 6-Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE: Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil* 26:306–319, 2005
- 7-Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C: Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen* 12:412–418, 2004
- 8-Yu Liu, Danqing Min, Thyra Bolton, Vanessa Nubé, Stephen M. Twigg, Dennis K. Yue, Susan V. McLennan Increased Matrix Metalloproteinase-9 Predicts Poor Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2009 32:117-119
- 9)- International Working Group on the diabetic foot: Progress report: Wound healing and treatment for people with diabetic foot ulcers., 2003.
- 10)- Jude E, Blakytyn R y col. Transforming growth factor beta 1,2,3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabetic Med* 19:440-447, 2002.
- 11)-Blakytyn R, Jude E y col.: Lack of insulin-like growth factor -1 in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers.. *J Pathol* 190:589-594, 2000.
12. Vranckx JJ, Slama J, Preuss S, et al: Wet wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1680.
13. Misra A: Use of Povidone Iodine for dressing wounds. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 2105.
14. Kramer SA: Effect of povidone-iodine on wound healing: a review. *J Vas Nurs* 1999; 17: 1
15. Cooper ML, Laer JA, Hansbrough JF: The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblast and keratinocytes. *J Trauma* 1991; 31: 775.
- 16)- Lucarelli et al. *Biomaterials* 24:3095, 2003.
- 17)- Otho-McNeil Cansen. Pharmaceuticals Inc, 2008
- 18)- Berlanga Acosta,J; Lopez Saura,P; Fernández Montequin,J y col.Infiltración del factor de crecimiento epidérmico, Ed.ELFOS SCIENTIAE, 2009).

19. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML: Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 24: 290–295, 2001
20. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R: The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 26: 1701–1705, 2003
- 21 Skin Replacement Therapies for Diabetic Foot Ulcers Systematic review and meta-analysis Eva Blozik; Martin Scherer *Diabetes Care* 2008 31:693-694
- 22 Guidelines Regarding Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) in the Diabetic Foot: Results of the Tucson Conference Consensus on NPWT. David Armstrong
- 23 Blume PA; Walters J; Payne W; Ayala J; Lantis J. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers *Diabetes Care* 2008, 31:631-636
24. Kessler L, Bilbaut P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric Oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 26:2378–2382, 2003
25. Ronald A. Sherman .Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy .*Diabetes Care* 2003; 26: 446-451
- 26 Bowling FL, Salgami EV, Boulton AJ: Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 30: 370–371, 2007
- 27)- Galeano M y col: Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001, 129:467_477, 2001.
- 28)- Boulton, M. *The Foot in Diabetes*, pag.187, 2006. .