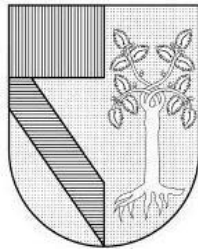


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Enfermería



Evaluación de la efectividad de los tratamientos con nanotecnología comparado con los tratamientos tradicionales en el paciente con lesiones por pie diabético: revisión sistemática.

PROYECTO TERMINAL

QUE PRESENTA

L.E.O. ARUMI DE JESÚS QUIROZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN TERAPIA DE HERIDAS, ESTOMAS Y QUEMADURAS

DIRECTOR METODOLÓGICO:

M. EN C. MANUEL ABRAHAM GÓMEZ MARTÍNEZ

DIRECTORA CLÍNICA:

M.T.H.E.Q. MARIA ALEJANDRA BONILLA DE JESÚS

ÍNDICE

Contenido

PROYECTO TERMINAL.....	1
Q U E P R E S E N T A.....	1
INTRODUCCIÓN	3
Glosario y abreviaturas.....	4
MARCO TEÓRICO	5
EPIDEMIOLOGÍA	5
FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS.....	7
ANATOMÍA DE LA ZONA AFECTADA	10
Pie Diabético	11
DIAGNÓSTICO	15
CLASIFICACIÓN.....	19
TRATAMIENTO	22
Nanotecnología	25
ANTECEDENTES.....	52
Planteamiento del problema.....	66
Justificación	66
Pregunta de investigación	67
Logística	69
Resultados	69
Limitaciones.....	70
Conclusiones.....	70
BIBLIOGRAFÍA	71

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más graves y generalizadas en México y en el mundo, se estima que cada año fallecen 371 millones de personas por esta causa, y que en el continente americano el problema sigue avanzando. Se calcula que, en México, de 10 a 11 millones de individuos padecen diabetes y que más del 50% no lo saben, además, quienes sí saben que padecen la enfermedad, sólo del 28 al 39% toman las medidas necesarias para controlarla.

El pie diabético es una de las complicaciones más graves y representa el 17% de todas las complicaciones de la enfermedad. La combinación de neuropatía, micro y macroangiopatía da por resultado la progresión de una pequeña lesión a lesiones más grandes que pueden terminar con la gangrena del pie tanto así que el 80% de todas las amputaciones de miembros inferiores se debe a complicaciones de la diabetes. Su tratamiento requiere de una atención constante, prevención de las lesiones, por pequeñas que sean, limpieza, debridación, tratamiento con antibiótico y protección de zonas de presión en el pie.

La nanotecnología, que nació el siglo pasado, es ahora una de las grandes promesas para frenar las complicaciones de pie diabético, si bien hace falta hacer más investigación en modelos experimentales con animales han tenido gran éxito y los escasos que hay en personas han obtenido resultados favorables.

En la siguiente revisión se busca hacer un análisis resaltando las nanotecnologías con mayor éxito y exaltar las que ya se utilizan en humanos.

Glosario y abreviaturas.

DM Diabetes mellitus

AgSD sulfadiazina de plata

PLA poli (ácido láctico)

NP nanopartículas

NAC-SNO-NP nanopartículas de N-acetilcisteína S-nitrosotiol

KGF factor de crecimiento de queratinocitos

HA ácido hialurónico

BC celulosa bacteriana

TGF B factor de crecimiento transformante Beta

VEGF factor de crecimiento vascular endotelial

ECF factor de crecimiento epidérmico

ECM la matriz extracelular

IGF-1 factor de crecimiento similar a la insulina 1

FGF factor de crecimiento de fibroblastos

TGF factor de crecimiento transformador

PLGA ácido poliláctico-co-glicólico

IL-6 interleucina-6

SLN nanopartículas lipídicas sólidas

NLC portadores de lípidos nanoestructurados

GM-CSF factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

MMP metaloproteinasas de matriz

MARCO TEÓRICO

La diabetes *mellitus* (DM) es un trastorno que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a falta de secreción de insulina, falla en su acción o ambas alteraciones, se puede asociar a diversas complicaciones, que pueden ser agudas (metabólicas o infecciosas) o crónicas y éstas a su vez pueden ser micro o macrovasculares. Estas complicaciones son causa importante de morbilidad, incapacidad y muerte. Dentro de las mismas se encuentra el pie diabético que es el tema en el que ahondaremos junto con los tratamientos coadyuvantes innovadores

DEFINICIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, el pie diabético se define como la ulceración, infección y/o gangrena de los tejidos del pie, asociada a neuropatía diabética y diferentes grados de compromiso vascular periférico, siendo el resultado de la interacción de diferentes factores metabólicos.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Diabetes mellitus

La Diabetes Mellitus es uno de los temas de salud más relevantes, debido a su prevalencia, consecuencias físicas y psicosociales sobre las personas que la padecen, así como al impacto económico sobre la sociedad. Ocupa el tercer lugar entre las dolencias más serias que enfrenta hoy la humanidad, de acuerdo a un estudio realizado por el Dr. García Herrera, en la Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas, a la vez que constituye la enfermedad endocrina cuyas complicaciones reducen la esperanza de vida entre un 10-30 %, así como su calidad al incrementar los riesgos de minusvalía (ceguera, amputaciones de extremidades, etc.)¹

Las cifras de Diabetes Mellitus a nivel internacional son alarmantes y se han multiplicado exponencialmente en la actualidad, la prevalencia mundial de la DM2 en personas mayores de 18 años ha aumentado de 4.7% (108 millones de personas) en 1980 a 8.5% (422 millones de personas) en 2014 y este aumento ha sido más rápido en los países de ingresos medianos y bajos.²

Los últimos datos publicados en la novena edición del Atlas de la Diabetes de la FID (Federación Internacional de Diabetes) indican que 463 millones de adultos viven con diabetes en la actualidad. Si no se toman las medidas necesarias para atajar esta pandemia, se espera que 578 millones de personas tengan diabetes en el 2030. Y para el 2045, esa cifra se incrementará de manera abrumadora hasta 700 millones.³

En los Estados Unidos de América, las estimaciones del 2018 fueron: 34.1 millones equivalente al 13.0% de la población, la cual contaba con un diagnóstico de dicha enfermedad, sin embargo, un 2.8% (aproximadamente 7.3 millones de personas) no sabían que tienen la enfermedad, pero contaban con los criterios de laboratorio.⁴

La prevalencia de diabetes en México, ha ido en aumento. En 1993 se reportó una prevalencia de 6.7%, la cual se incrementó a más del 200% para el año 2006, cuando se estimó que 7.3 millones de personas vivían con la enfermedad, lo que representó 14.4% de la población (7.3% con diagnóstico previo y 7.1% recién diagnosticada), con una proporción mayor en hombres (15.8%) que en mujeres (13.2%). La Federación Internacional de Diabetes reportó que, en 2019, en México existían 12.8 millones de personas con diabetes y que, para el año 2045, la cantidad de personas con diabetes aumentará a 22.9 millones, ocupando en poco más de 20

años el sexto lugar con más personas con diabetes a nivel mundial, después de China, India, Estados Unidos, Pakistán y Brasil.⁵

Respecto a las complicaciones que presentan los pacientes con DMII el pie diabético es posiblemente la afectación de mayor complejidad, afecta entre 40 y 60 millones de personas en todo el mundo. En la actualidad, menos de un tercio del personal sanitario reconoce los síntomas de la neuropatía periférica relacionada con la diabetes. Esto resulta en diagnósticos erróneos que contribuyen enormemente a los altos índices de morbilidad y mortalidad de esta complicación.⁶

El pie diabético como secuela de la diabetes es considerado un problema de salud pública por su prevalencia, pues el riesgo de tener una úlcera diabética es superior al de sufrir un infarto al miocardio, y por sus enormes costos sanitarios y sociales. Aproximadamente el 20% de los pacientes con diabetes desarrollan úlceras de pie diabético, debido a una neuropatía periférica. Las Infecciones de Pie Diabético (IPD) más severas pueden llegar a producir ulceraciones, gangrena, articulación de Charcot, y son un factor de riesgo importante para la amputación.⁷

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina.¹ Los islotes pancreáticos están constituidos por cuatro tipos celulares: células β , α , δ y PP o F, las cuales sintetizan y liberan hormonas como insulina, glucagón, somatostatina y el polipéptido

pancreático, respectivamente. En la Diabetes Mellitus, la glucemia se eleva a valores anormales hasta alcanzar concentraciones nocivas para los diferentes sistemas del cuerpo provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y en prácticamente el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla.

Las hiperglucemias se clasifican principalmente en diabetes tipo 1, tipo 2, hiperglucemias asociadas a mutaciones y algunas hiperglucemias producto de circunstancias traumáticas o secundarias a otras enfermedades.

La diabetes tipo 1, también conocida como diabetes insulino dependiente, inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica causada por la destrucción específica de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Como se mencionó anteriormente, estas células tienen como función primordial la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia.

Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen, entre el 70-85% de los pacientes; al parecer, influyen diversos factores como la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores de riesgo que incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y una vida sedentaria. Los pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Del 80 al 90% de las personas tienen células β sanas, con capacidad de adaptarse a altas demandas de insulina (obesidad,

embarazo y cortisol) mediante el incremento en su función secretora y en la masa celular. Sin embargo, en el 10 al 20% de las personas se presenta una deficiencia de las células β en adaptarse, lo cual produce un agotamiento celular, con reducción en la liberación y almacenamiento de insulina.

Existen complicaciones tanto agudas como crónicas, el siguiente cuadro las menciona de manera breve.

Agudas	Crónicas
<ul style="list-style-type: none"> ★ Hipoglicemia ★ Hiperglicemia ★ Cetoacidosis ★ Coma hiperglucémico hiperosmolar ★ Ácidois láctica 	<ul style="list-style-type: none"> ★ Complicaciones micro y macrovasculares ★ Retinopatía ★ Nefropatía ★ Neuropatía ★ Cardiopatía isquémica ★ Arteriopatía periférica ★ Enfermedad cerebrovascular

Algunos criterios para la detección de DM son:

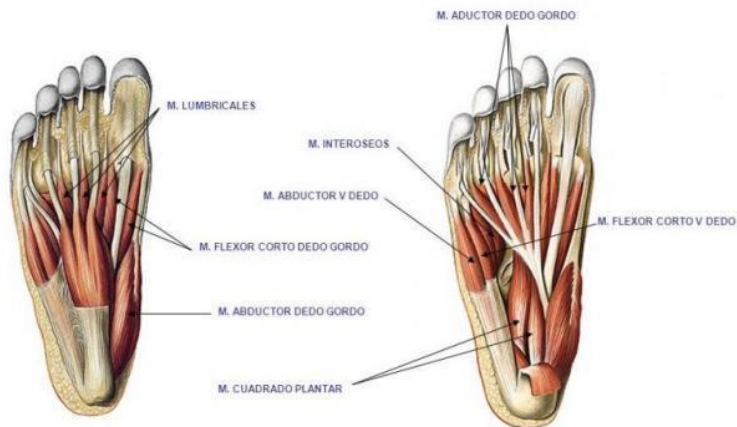
- Glicemias al azar de 200 mg/dl o mayores, más síntomas como poliuria o polifagia.
- Glicemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl .
- Glicemia dos horas después de la ingesta de 75 g glucosa igual o sobre 200 mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada igual o mayor a 6.5%

ANATOMÍA DE LA ZONA AFECTADA

Pie

El pie tiene 26 huesos, a los que se añaden una cantidad variable de huesos sesamoideos y accesorios, unidos entre sí por medio de ligamentos, constituirán articulaciones variables en su configuración y grados de movilidad, cuya estabilidad y congruencia aseguran unos ligamentos de interconexión, reforzando las cápsulas articulares. (figura 2)

Figura 2. Anatomía del pie.



Pie Diabético

Existe un trastorno de los pies provocado por el daño de las arterias periféricas que irrigan el pie (calcificación de las arterias) y daño de los nervios periféricos e infecciones. Debido a la oclusión de las arterias que llevan sangre a los pies se produce gangrena.

El pie del paciente diabético es muy sensible a cualquier forma de traumatismo, el talón y las prominencias óseas resultan especialmente vulnerables, el paciente puede tener lesiones y no percatarse por la falta de sensibilidad, otro mecanismo de lesión es al realizar el corte de uñas inadecuado.

Los daños a los nervios periféricos de las extremidades provocan trastornos sensoriales, úlceras de la planta del pie y atrofas musculares.

En los pacientes con diabetes es frecuente que las lesiones propias del denominado pie diabético transcurran sin dolor, debido a lo cual se suele agravar la lesión antes que el paciente solicite ayuda especializada.

Para esto debemos considerar las neuropatías diabéticas y la polineuropatía diabética es la complicación de mayor prevalencia en esta enfermedad y uno de los principales determinantes del temido pie diabético.⁹

Neuropatía

Es la causante de la pérdida de sensibilidad protectora y de las deformidades en el pie, también altera la biomecánica lo cual a su vez provoca tilomas en zonas de fricción que desencadenan en una herida. La glucosilación de las proteínas en los axones neuronales interfiere con la habilidad para transmitir señales, la afección de la vasa nervorum, provoca daño isquémico en las fibras nerviosas y la inflamación autoinmune de los nervios. La neuropatía será responsable del 85-90% de los casos.

Angiopatía

Es el resultado de varios procesos fisiopatológicos y se caracteriza por abarcar una gama de síndromes venosos y arteriales, estos pueden contribuir a la estenosis o a la oclusión, tiene dos componentes de relevancia. Macro y microangiopatía y está presente en el 50% de pacientes ulcerados y es secundaria a la obstrucción parcial.

La isquemia hace que ante una lesión la cicatrización alterada y la hipoxia generen con facilidad un sitio de entrada a los microorganismos patógenos, que a su vez provocan demanda tisular de oxígeno y provocan un círculo vicioso que agrava progresivamente la isquemia.

Alteraciones inmunológicas que facilitan la infección

El aumento de los productos de glucosilación incrementa a su vez el estrés oxidativo, esto provoca una respuesta pobre ante la infección, otros componentes son los defectos en la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria alterada.

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores que pueden ser detonantes para la diabetes mellitus tipo 2, a continuación, se mencionan algunos entre los que podemos encontrar de tipo clínicos, metabólicos, modificables y no modificables.

Clínicos:

- ☐ Alta ingesta de grasas, particularmente saturadas (más de 30% del aporte calórico/día).
- ☐ Elevada ingesta alcohólica.
- ☐ Sedentarismo.
- ☐ Grupos étnicos de alto riesgo: afroamericanos, latinos y afroasiáticos.
- ☐ Edad mayor de 45 años o 30 años con un IMC mayor de 25 kg/m².
- ☐ Antecedentes familiares de DM2 en familiares de primer grado.
- ☐ Obesidad visceral.

- ☐ Hipertensión arterial.
- ☐ Síndrome de ovario poliquísticos (SOP).
- ☐ Diabetes gestacional.
- ☐ Madres de hijo con peso mayor de 4 kg al nacer.
- ☐ Hipogonadismo masculino.
- ☐ Otros: Acantosis nigricans, macrosomía, hiperandrogenismo, adrenarquia temprana, menopausia precoz, multiparidad, bajo peso al nacer, antecedentes de polihidramnios, mortinato o recién nacido fallecido en la primera semana, gota, esteatosis hepática.

Metabólicos:

- ☐ Glucemia alterada en ayunas.
- ☐ Intolerancia en el test a la glucosa.
- ☐ Dislipidemia, particularmente triglicéridos mayores de 150 mg/dL y HDL-C menor de 35 mg/dL.
- ☐ Prueba de tolerancia anormal a las grasas.
- ☐ Niveles elevados de insulina basal.

Factores de riesgo

- ☐ Sobrepeso y obesidad. Representan los más importantes para el desarrollo de DM2. La prevalencia de la obesidad va en aumento progresivo a nivel mundial y muy especialmente en Latinoamérica.
- ☐ Sedentarismo. Es bien conocido que la inactividad física es un factor predictor independiente de DM2.
- ☐ Factores dietéticos. La alta ingestión de calorías, el bajo consumo de fibra dietética, la sobrecarga de carbohidratos y el predominio de la ingesta de grasas saturadas sobre las poliinsaturadas, pueden predisponer a DM2.
- ☐ Ambiente intrauterino. Se ha determinado que sujetos con bajo peso al nacer, así como aquellos cuyas madres presentaron diabetes gestacional tienen un riesgo aumentado de DM2.
- ☐ Inflamación: Los estados inflamatorios que acompañan a la obesidad visceral que incluyen elevación de varios marcadores séricos entre los cuales se

encuentran: la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), interleuquinas, moléculas de adhesión, factor de von Willebrand (vWF), resistina, E-selectina, pueden predisponer al desarrollo no sólo de enfermedad cardiovascular sino también de DM2.

- ▣ Hipertensión arterial: Tanto los pacientes prehipertensos como los hipertensos presentan un mayor riesgo de desarrollar DM2, atribuido a una mayor posibilidad de tener resistencia a la insulina.

DIAGNÓSTICO

Se recomienda usar el modelo "CINPATi" ya que permite explorar el pie diabético de manera fácil y completa, esta mnemotecnica hace referencia a circulación, infección, neuropatía, presión y afección tisular.

Circulación

Se debe determinar si la extremidad del paciente tiene o no buena circulación, se evalúa mediante la observación y algunos signos son: la presencia de palidez, zonas de necrosis, ausencia de vello, por mencionar algunas. Se pueden también detectar embolias de colesterol que se manifiestan con zonas purpúricas en las puntas de los dedos y posteriormente se convierten en escaras necróticas, se debe preguntar también si existe algún grado de claudicación intermitente, esta puede ir desde una condición asintomática hasta el estadio III con dolor en reposo o el estadio IV ya con lesiones presentes.

Palpar los pulsos es una de las pruebas más sencillas y económicas para determinar la isquemia, se deben palpar tanto el pulso pedio como el tibial posterior, si se detectan anomalías lo ideal es obtener el índice tobillo-brazo.

Otro signo que se debe tomar en cuenta es el llenado capilar, el cual se obtiene al presionar los pulpejos de los dedos y este se debe realizar en un lapso de 3 segundos, un estudio más amplio puede ser realizar un electrocardiograma o auscultar el área cardiaca buscando unas arritmias productoras de émbolos a distancia.

Infección

Los pacientes con DM no presentan de forma temprana los clásicos signos de infección debido a las alteraciones en la función neutrofílica y las citocinas por este motivo solicitan ayuda de un profesional de la salud de manera tardía y en un proceso avanzado de infección. Se debe inspeccionar el aumento de temperatura, eritema, edema, cambios de olor, salida de pus o franca necrosis, también se deben revisar los espacios interdigitales, la estructura de las uñas y la presencia de infecciones debajo o alrededor de las mismas.

Los datos de alarma son: la necrosis extensa, la presencia de gas, ya sea en una pequeña parte o en gran extensión del pie, salida de pus, formación de vesículas o necrosis sobre zonas de celulitis y la presencia de respuesta sistémica o sepsis.

El dolor intenso en una herida que debería provocar un dolor leve se debe a un proceso disruptivo de estructuras profundas o también llamado síndrome compartimental donde la secreción atrapada en las estructuras osteotendinosas del

espacio medio del pie aumenta la presión sobre los paquetes neurovasculares dando lugar a la aparición del dolor antes inexistente y a la necrosis de los dedos del pie.

Evaluación de la osteomielitis.

La osteomielitis tiene prevalencia en hasta del 66%, su detección nos guía a tratamientos más agresivos. Las pruebas que podemos utilizar para la detección del mismo son: la prueba de sondeo de hueso (probing to bone), tiene alta sensibilidad y consiste en insertar una sonda roma metálica y delgada por el orificio de la úlcera y evaluar si la misma toca el hueso. Podemos utilizar también estudios de gabinete y de laboratorio, tales como: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, radiografía simple y tomografía. El estándar de oro es la biopsia de hueso.

Neuropatía

Es caracterizada por la presencia de signos o síntomas de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes, en México es la primera causa de ulceración y amputaciones en personas jóvenes.

Se valoran tres aspectos: sensitiva, autonómica y motora, se pueden resumir en el acrónimo: SAM.

En el área sensitiva se puede evaluar mediante un biotensómetro, consiste en provocar vibraciones cada vez de mayor intensidad y se utiliza para detectar el

voltaje al cual las diversas zonas del pie detectan esta sensación. Se pueden utilizar otras pruebas como un diapasón de 128 Hz y el monofilamento de nylon.

En la disfunción autonómica de los nervios es difícil evaluar de forma objetiva. De manera subjetiva podemos apreciar los pies resecos, grietas o incluso fisuras, otra consecuencia es el pie de Charcot. dentro de las manifestaciones clínicas podemos apreciar:

- Edema
- Eritema
- Hipertermia
- Aparición progresiva de fracturas.
- Dislocación y luxación articular asociada a la pérdida de la sensibilidad que le permite al paciente seguir caminando durante este proceso inflamatorio, provocando un trauma repetitivo que contribuye a la destrucción ósea.

La neuropatía motora se manifiesta por la pérdida de reflejos tendinosos profundos y por las deformidades en el pie, ocasionados por la atrofia de grupos musculares en “gatillo” o “martillo” o bien los pies en “garra”. Estas deformidades provocan cambios en la marcha y roce de los dedos en el interior del calzado. Podemos encontrar escalas para evaluar estos parámetros y darles una puntuación, por ejemplo: la escala de Michigan, la escala de Toronto y la Neuropathy Disability Score (NDS).

Presión

La presión anormal y continua en zonas específicas es la causante de las heridas en el pie diabético. Se deben inspeccionar ambos pies en busca de zonas de eritema, ampollas (fricción), y tilomas (fricción y presión). Las pruebas para evaluar la presión son: podoscopia, moldes de espuma con memoria o sistemas como el "F-scanner".

Se debe revisar también el calzado.

Afección tisular

Se deben evaluar los tejidos superficiales, si tenemos este tipo de heridas se debe trabajar en la prevención de no llegar al tejido celular subcutáneo ya que en este las heridas cicatrizan con mayor dificultad.

CLASIFICACIÓN

Existen diversas escalas que evalúan algunos aspectos propios del pie diabético y proporcionan diferentes clasificaciones, dentro de las más utilizadas podemos encontrar:

La de San Elián, cuyo puntaje evalúa infección, isquemia, topografía de la lesión y neuropatía entre otros aspectos, con un puntaje > 10 para infecciones moderadas y > 21 para infecciones graves, en puntajes mayores a 15 podemos




considerar una amenaza de pérdida parcial del pie, del miembro o incluso de la vida.

Tabla 1 Clasificación de Saint Elian.¹⁰

REGIÓN ANATÓMICA	FACTORES AGRAVANTES	AFECTACIÓN TISULAR
Localización 1. Falanges/dedos 2. Metatarsal 3. Tarsal	Isquemia 1. No 2. Leve 3. Moderada 4. Severa	Profundidad 1. Superficial (solo piel) 2. Úlcera profunda (bajo dermis) 3. Todas las capas Hueso y articulación)
Aspectos topográficos 1. Dorsal o plantar 2. Lateral o medial 3. Dos o más	Infección 1. Leve. Eritema <2cm, induración, color, calor, exudado purulento. 2. Moderada. Eritema >2cm, infección del musculo, tendón, hueso o articulación. 3. Severa. Respuesta inflamatoria sistémica.	Área 1. Pequeña (< 10 cm ²) 2. Mediana (10-40 cm ²) 3. Grande (>40 cm ²)
Zonas afectadas 1. Una 2. Dos 3. Todo el pie	Edema 1. No 2. Perilesional. 3. Solo l apierna afectada. 4. Bilateral secundario a enfermedad sistémica.	Fase de cicatrización 1. Epitelización. 2. Granulación. 3. Inflamatorio.
	Isquemia 1. No 2. Sensibilidad protectora o vibratoria disminuida. 3. Pérdida de sensibilidad protectora. 4. Neuro osteo artropatía diabética de Charcot.	
Puntuación Total	Grado	Pronóstico
<10	I. Leve	Probable cicatrización de la herida.
11-20	II. Moderado	Amenaza de una parte del pie, resultado relacionado con las terapias empleadas y asociado con una buena respuesta biológica del paciente.
21-30	III. Severo	Amenaza para la extremidad y para la vida, resultado no relacionado con las terapias empleadas debido a la pobre respuesta biológica del paciente

La clasificación de WIFI en la cual se valora infección, isquemia y características de la herida, indica riesgo de amputación de 1 a 4 (muy bajo, bajo, moderado y alto) la misma arroja por lo general moderada a alta probabilidad de amputación con bajo beneficio de revascularización.

Tabla 2. Clasificación de Wifi¹¹

GRADO	W		I	FI
	ULCERA	GANGRENA		
0	 <p>NO ULCERA Dolor isquémico en reposo</p>	NO GANGRENA	<p>SDF $\leq 0,8$ ITB ≤ 100 PST ≤ 60 TCPO₂</p>	NO INFECTADA
1	 <p>Úlcera Superficial No compromiso óseo Excepto si esta limitada a falange distal</p>	NO GANGRENA	<p>0,6- 0,79 → ITB 70 - 100 → PST 40 - 59 → TCPO₂</p>	INFECCIÓN LEVE PIEL TCSC ERITEMA > 0,5 CM A < 2 CM.
2	 <p>Úlcera profunda con exposición ósea. Generalmente no involucra talón Sin compromiso de calcáneo</p>	<p>Gangrena: Limitada a los digitos</p> 	<p>0,4 - 5,9 → ITB 50 - 70 → PST 30 - 39 → TCPO₂</p>	INFECCIÓN MODERADA PIEL TCSC ERITEMA > 2 CM. OSEO
3	<p>Úlcera Profunda:</p>  <p>← Antepie y/o ← Mediopie y/o ← Calcáneo</p>	<p>Gangrena Extensa:</p>  <p>← Antepie y/o ← Mediopie y/o ← Calcáneo</p>	<p>< 0,39 ITB < 50 PST < 30 TCPO₂</p>	INFECCIÓN SEVERA INFECCIÓN + SIRS

La de escala de Texas, en la cual 0 a 3 indica profundidad de la lesión y A a D grado de infección e isquemia.

Tabla 3. Clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas¹²

Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

TRATAMIENTO

El tratamiento para pie diabético depende del estadio en que se encuentre el mismo, debe ser multidisciplinario, y requiere compromiso por parte del paciente. En los últimos años se han desarrollado diversos tratamientos para ayudar a la calidad de vida de las personas con el padecimiento, muchos de estos tratamientos aún no cuentan con suficiente respaldo científico o bien se encuentran en vías de desarrollo. Por ahora mencionaremos los tratamientos tradicionales.

En los últimos años se ha manejado el concepto de Ataque de Pie Diabético (APD), este término se ha utilizado en el Reino Unido desde 2013 y posteriormente se ha enfatizado por parte de la sociedad argentina de diabetes, su intención es conferir un sentido de urgencia buscando la analogía con ataque cardíaco o

cerebrovascular, ya que en este padecimiento también contamos con las valiosas “horas de oro” las cuales hacen referencia a la importancia del manejo adecuado en las primeras horas con el tratamiento oportuno. Con esto se busca que la lesión no progrese a necrosis o infección grave. También se busca el diagnóstico temprano de la isquemia y revascularización urgente, lo cual es fundamental para mejorar la evolución y disminuir las amputaciones.

Los diversos tratamientos que requiere un paciente con APD incluyen la internación y el inmediato drenaje de colecciones y desbridamiento de tejido esfacelado, descarga, aplicación de antibióticos de amplio espectro en forma endovenosa posterior a los resultados de cultivos que se realicen y, en algunos casos, revascularización. El fracaso en la identificación de este cuadro y la demora en la definición de los tratamientos, empeora gravemente el pronóstico y en cuestión de horas o días se puede producir la pérdida del miembro y un alto riesgo de muerte.

Clasificación de APD

1. Pie diabético infectado: Requiere internación y una intervención quirúrgica inmediata, con exploración y remoción de tejido esfacelado, drenaje de colecciones, toma de muestra para cultivo, e inicio rápido de tratamiento con antibióticos de amplio espectro en forma endovenosa, con cobertura de Gram positivos, Gram negativos y anaerobios, posterior a los resultados de la biopsia se debe modificar a un esquema antibiótico ideal para el agente infeccioso. Se debe realizar la intervención quirúrgica aun cuando el paciente

no haya sido valorado por el cirujano vascular, debiendo removerse de inmediato el foco séptico y descomprimir las zonas afectadas por las colecciones.

2. Pie diabético isquémico con isquemia progresiva: se trata en general de pacientes con isquemia crítica que ya se encuentran en el final de la evolución, con dolor en reposo, con o sin pérdida de tejido y que han progresado en los últimos días (isquemia evolutiva). El tratamiento es la internación y la revascularización urgente, ya sea por métodos endovasculares o cirugía.

3. Neuroartropatía de Charcot (NC) en fase aguda: El tratamiento oportuno consta de la descarga de la zona afectada, consistiendo en yeso de contacto total o bota Walker cuando se localiza en el pie, si se trata de neuropatía de Charcot de tobillo no se utiliza algún recurso. Esta descarga debe continuar mientras dure el edema y la diferencia de temperatura, el proceso puede llevar varios meses. A diferencia de las otras dos entidades, no requiere internación ni tratamiento antibiótico, sin embargo, es un proceso deformante y destructivo asociado a un aumento de la morbimortalidad a causa de úlceras recurrentes, inestabilidad del pie y amputaciones. Se produce como consecuencia de la interacción de diferentes componentes: diabetes, polineuropatía sensitivo motora, neuropatía autonómica, traumatismos y anormalidades metabólicas óseas, que resultan en una condición aguda inflamatoria localizada que produce destrucción ósea, luxaciones y deformidad.

Nanotecnología

La nanotecnología nació en el siglo pasado y es la manipulación de la materia a escala atómica, molecular y supramolecular, su objetivo es manipular en forma precisa los átomos y moléculas para la fabricación de productos a nano escala, lo que se llama nanotecnología molecular. Nano es un prefijo griego que indica una medida ($10^{-9} = 0,000\ 000\ 001$), la millonésima parte de un milímetro.¹³

Las nanopartículas (NP), con un diámetro de 1 a 100 nm, están muy exploradas en el campo de la biomedicina y la ingeniería de tejidos. En la cicatrización de heridas, se pueden subdividir en dos categorías principales: NP con propiedades intrínsecas positivas para la cicatrización de heridas y NP como sistemas de administración de fármacos. Sus principales ventajas son la liberación controlada y sostenida, el aumento de la vida media del fármaco y la biodisponibilidad.¹⁴

Tabla 4. **Construcción de la búsqueda sistemática**

Acrónimo		Definiciones MeSH
P	PACIENTE CON PIE DIABÉTICO	Individuos que participan en el sistema de atención médica con el propósito de recibir procedimientos terapéuticos, diagnósticos o preventivos. Presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y diferentes grados de enfermedad vascular periférica, resultados de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida.
I	TRATAMIENTOS TRADICIONALES	Algún grado de intervención quirúrgica (desbridamiento, revascularización o amputación)
C	TRATAMIENTOS CON NANOPARTÍCULAS	Aplicación de nanopartículas de SiO ₂ -TiO ₂ . (dióxido de silicio) (dióxido de titanio)
O	RECUPERACIÓN DE TEJIDO SANO	Presencia de tejido de granulación y adecuada cicatrización de la herida

Comentado [MAGM1]: ¿Si son las MESH?

Comentado [1M2R1]:

Comentado [1M3R1]:

Tabla 5. Tabla de Evidencias del uso de nanotecnología en úlcera de pie diabético

Autor	Titulo	Objetivo	Metodología	Resultados
<p>Sagray et Al (2014)</p>	<p>Terapias actuales para las infecciones del pie diabético y la osteomielitis.</p>	<p>Revisar la incidencia de amputaciones e infección en pacientes con pie diabético</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>El 15%de los pacientes desarrollan una úlcera que requiere tratamiento, sin embargo, el 84% termina en amputación.</p>
<p>Blanco et Al (2021).</p>	<p>Nanotechnology Approaches in Chronic Wound Healing. Advances in wound care</p>	<p>Se revisó y evaluó la eficacia de cada tratamiento en modelos diabéticos <i>in vivo</i> de cicatrización de heridas crónicas basados en las nanotecnologías desarrolladas recientemente</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>En modelos animales en donde se incluyeron conejos con diabetes tipo 1, ratas con diabetes tipo 1, ratones con diabetes tipo 1 y ratones con diabetes tipo 2, los que</p>

				tuvieron mejor respuesta fueron los ratones tratados con gel de nanopartícula s de cobre, la respuesta a la cicatrización fue en 7 días en una herida de un centímetro de escisión, por el contrario la nanopartícula con resultados menos favorables fue la de cobre pero modificada con ácido fólico, esta tuvo una recuperación
--	--	--	--	---

de 30 días en ratones con diabetes tipo 2, el tamaño de escisión fue de 0.3 cm².

En este estudio también se utilizaron otras nanopartículas como oro y plata. Las cuales se encontraron en la media del resultado con un promedio de 10 a 18 días en los animales ya mencionados con anterioridad.

<p>Bai, Q. et Al (2020).</p>	<p>Potential Applications of Nanomaterials and Technology for Diabetic Wound Healing.</p>	<p>Revisar los desarrollos actuales de nanopartículas hidrogeles y nanotecnología utilizados para promover el proceso de cicatrización de heridas en modelos animales diabéticos o pacientes con diabetes mellitus</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Se han evaluado diferentes vectores de la nanotecnología y se ha concluido que, como se sabe, la IL-8 es un potente promotor de la angiogénesis. La IL-8 y el MIP-3α se liberó a través del hidrogel de GH en 7 días y las células endógenas pudieron atraer quimiocinas a la herida. La incorporación de quimiocinas no afectó las propiedades de los hidrogeles (incluida la relación de hinchamiento y la rigidez mecánica), y las bioactividades de IL-8 y MIP-3α se mantuvieron de manera estable en el hidrogel de GH. Los</p>
-------------------------------------	---	--	-----------------------------	---

				<p>apósitos de hidrogel GH, IL-8 y MIP-3α promueven la regeneración de heridas diabéticas, mejoran la reepitelización, neovascularización y la deposición de colágeno. El hidrogel de GH se puede utilizar como plataforma de administración de diversas proteínas terapéuticas para la cicatrización de heridas en el futuro. Por otra parte, se necesitan dosis altas repetidas de factores de crecimiento para lograr efectos terapéuticos las proteasas en las células hacen que los factores de crecimiento se degraden rápidamente. Por lo tanto, se requiere un sistema de</p>
--	--	--	--	---

				<p>administración no solo para mantener la actividad del factor de crecimiento, sino también para permitir la liberación sostenida y controlada de factores de crecimiento al objetivo. Actualmente, se han utilizado varios sistemas (incluidas nanopartículas, hidrogeles y nanofibras) para la administración de factores de crecimiento en heridas diabéticas. Se ha demostrado que el VEGF-A es el factor proangiogénico principal en las heridas que cicatrizan normalmente. Su expresión alcanzó un pico a los 2-3 días después de la lesión y continuó aumentando</p>
--	--	--	--	---

				<p>durante aproximadamente una semana. Sin embargo, en comparación con los ratones normales, el aumento de VEGF en ratones con diabetes es transitorio, en lugar de sostenido, y disminuye rápidamente a niveles casi indetectables cuando se forma tejido de granulación. Los resultados de los ensayos clínicos mostraron que la aplicación de dosis única de VEGF solo en las heridas tiene un éxito limitado debido a su corta vida media. La administración local repetida de VEGF-165 promovió una rápida reepitelización</p>
--	--	--	--	---

				<p>n y mejoró la angiogénesis de las heridas diabéticas. Para superar las desventajas de la vida media corta y la administración repetida de VEGF, la administración de VEGF mediante la estrategia de activación génica debería ser eficaz. La encapsulación física de complejos de ácido nucleico-portador en un hidrogel puede proteger al portador de la degradación y proporcionar una transfección localizada más sostenida en comparación con la entrega rápida de factores de crecimiento o genes</p>
--	--	--	--	---

				<p>La mejora de algunas propiedades de los armazones o hidrogeles compuestos puede aumentar la carga de fármaco y controlar la liberación de fármaco. Cuando los andamios o hidrogeles se someten a cierta estimulación (irradiación con láser de infrarrojo cercano o ph), los fármacos se liberan en modo "encendido-apagado" sin liberación explosiva de fármacos al comienzo del proceso de liberación, y tiene un rendimiento de administración de fármacos a largo plazo.</p>
--	--	--	--	---

<p>Wang, et Al. (2019).</p>	<p>Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration</p>	<p>Desarrollar un hidrogel inyectable autocurativo</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>El hidrogel FHE poseía propiedades multifuncional es que incluían un proceso de autocuración rápido, capacidad inyectable de dilución por cizallamiento, actividad antibacteriana eficiente y comportamiento de liberación de exosomas bioactivos sensibles al pH a largo plazo. <i>In vitro</i>, el hidrogel de exosomas FHE @ (FHE @ exo) promovió</p>
------------------------------------	---	--	-----------------------	---

				<p>significativamente la capacidad de proliferación, migración y formación de tubos de las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). <i>En vivo</i>, el hidrogel FHE @ exo mejoró significativamente la eficiencia de curación de las heridas cutáneas de espesor total de los diabéticos, caracterizadas por tasas mejoradas de cierre de heridas,</p>
--	--	--	--	---

				<p>angiogénesis rápida, reepitelización y deposición de colágeno dentro del sitio de la herida. Además, el hidrogel FHE @ exo mostró mejores resultados de curación que los de los exosomas o el hidrogel FHE solo, lo que sugiere que la liberación sostenida de exosomas e hidrogel FHE puede facilitar sinérgicamente la curación de heridas diabéticas. También</p>
--	--	--	--	---

				<p>aparecieron apéndices cutáneos y menos tejido cicatricial en las heridas tratadas con hidrogel FHE @ exo, lo que indica su potente capacidad para lograr una regeneración completa de la piel</p>
<p>Bhattacharya et Al. (2019).</p>	<p>Development of nanotechnology for advancement and application in wound healing: a review. <i>IET nanobiotechnology</i></p>	<p>Proporcionar una descripción general de los avances actuales en nanotecnología, como nanopartículas (NP) de base metálica, NP de lípidos</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Nanotecnologías, como NP, hidrogeles y nanocompuestos, son excelentes materiales para la cicatrización de heridas, ya que tienen todas estas</p>

		<p>sólidos (SLN), NP poliméricas, hidrogeles, nanofibras, etc., utilizadas para el tratamiento de heridas crónicas, especialmente dirigidas a diferentes fases de la reparación de heridas.</p>	<p>propiedades. Entre todos los NM, el hidrogel es uno de los agentes de mejora más prometedores para la cicatrización de heridas debido a su ambiente húmedo y fresco.</p> <p>Las investigaciones recientes han profundizado en el tema de la imitación de la piel, que podría reducir eficazmente la toxicidad celular de los NP mediante la liberación controlada de</p>
--	--	---	---

				<p>fármacos y la cicatrización acelerada de heridas sin formación de cicatrices ni inflamación. También se pueden analizar compuestos de polímeros naturales más novedosos con mejor resistencia mecánica y actividad antimicrobiana con tecnología mejorada de curación de heridas.</p>
<p>Wang, W. et Al. (2019).</p>	<p>Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration.</p>	<p>Resumir y discutir los sistemas actuales de administración</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>Se evaluaron diferentes liposomas, membrana liposomal,</p>

		<p>de nanofármacos que tienen un potencial fundamental para la cicatrización de heridas y la regeneración de la piel, con un énfasis especial en los liposomas.</p>	<p>nanopartículas de trombina, plata, óxido de cerio, ZnO₂, nanofibras, apósito nanofibroso, membranas nanofibrosas, gel bioadhesivo, nanohidrogeles con diferentes agentes y también, se utilizaron diferentes técnicas de aplicaciones como tópica, inyección intra muscular, inyección intradérmica, inyección local, vía tópica con</p>
--	--	---	--

apósito e incluso frotar la herida una vez al día por 12 días.

Dentro de lo mas destacable estan los liposmas deformables que mostraron

Restauración completa de la piel e inhibición de marcadores inflamatorios como edema, TNF- α e IL-1 β en tan solo 3 días.

Nanoparticulas con de carga de hidrogel mostraron aumento del

			<p>contenido de ADN, proteína total, hexosamina e hidroxiprolina y reepitelización superior, disposición de fibras de colágeno y angiogénesis.</p> <p>Las nanopartículas LL37 en inyección intradérmica mostraron granulación significativamente promovida, deposición de colágeno, composición reepitelizada y neovascularizada.</p>
--	--	--	---

<p>Naderi, N. et al (2018).</p>	<p>Nanopartículas en la curación de heridas; de esperanza en promesa, de promesa a rutina</p>	<p>Revisar y analizar críticamente el papel de la nanotecnología en la promoción del proceso de cicatrización de heridas</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Se analizaron ratas, ratones, perros y humanos para medir la eficacia de diferentes nanopartículas, en ratas se utilizó nanopartícula de gelatina en una laceración de espesor total y se obtuvo aceleración de la tasa de cierre de heridas y deposición elevada de colágeno.</p> <p>En ratas se colocaron partículas de hipericina en una herida de</p>
--	---	--	-----------------------------	--

				<p>escisión infectada obteniendo como resultado mejora de la epitelización, la queratinización y la deposición de colágeno.</p>
<p>Ezhilarasu, H. et Al. (2020).</p>	<p>Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing. <i>Nanomaterials</i></p>	<p>Revisar el desarrollo de terapias basadas en nanopartículas para mejorar la cicatrización de heridas diabéticas</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Se creó una herida cutánea de 8 mm de diámetro en ratones machos diabéticos y se aplicaron nanopartículas de PLGA VEGF, bFGF, la herida tratada con nanopartículas cargadas con VEGF y bFGF estimuló la formación significativa de tejido de granulación, la secreción y reepitelización de</p>

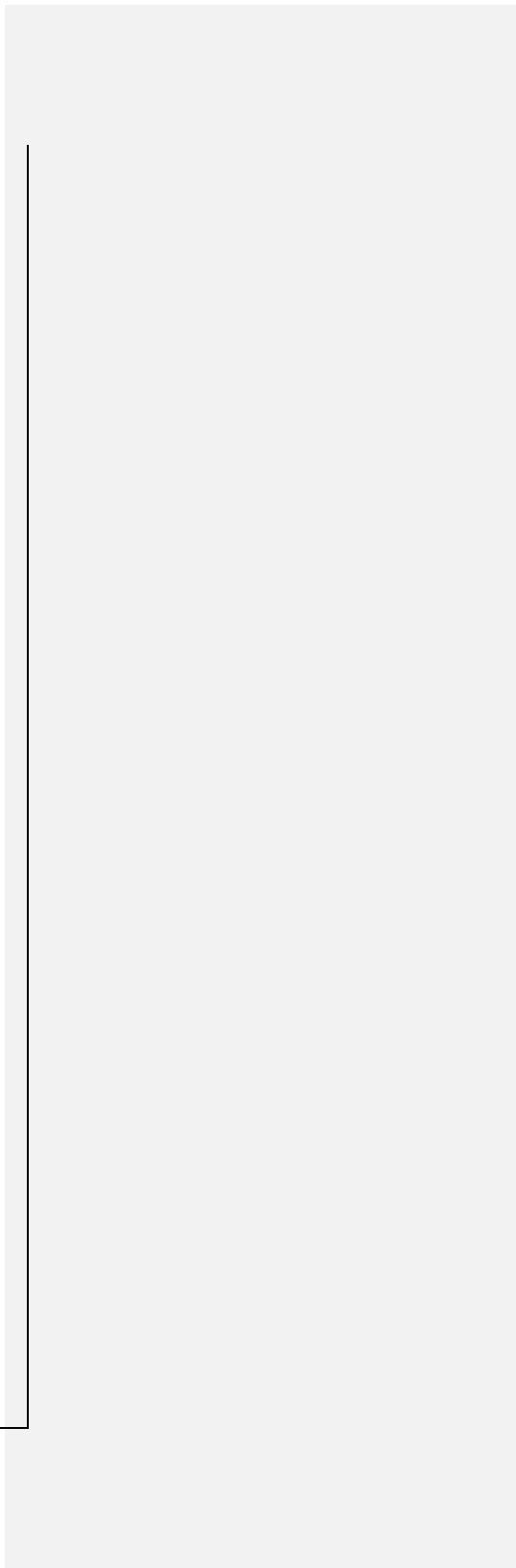
				<p>colágeno y el cierre acelerado de la herida en comparación con los controles y las NP sin biomoléculas. Se creó una herida cutánea de 15 mm de diámetro en ratas macho diabéticas Sprague-Dawley se aplicaron nanopartículas de gelatina en combinación con VEGF, PDGF, bFGF, EGF, las nanopartículas de gelatina cargadas con múltiples factores de crecimiento angiogénicos mostraron una alta proliferación celular y una curación completa acelerada junto con una síntesis mejorada de colágeno, reepitelización y</p>
--	--	--	--	--

				vascularización en comparación con los controles.
--	--	--	--	---

<p>López et Al.</p>	<p>Uso de la nanopartícula de SiO₂-TiO₂ en el tratamiento de úlceras en pie diabético: comunicación preliminar</p>	<p>Evaluar la eficacia terapéutica de la aplicación de las nanopartículas de SiO₂-TiO₂ como tratamiento alternativo para el cierre de heridas de pacientes diabéticos.</p>	<p>Se estudiaron 62 pacientes: 47 era del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con una edad mínima de 21 años, y máxima de 83 años. Tiempo de evolución fue de 1 mes a 2 años</p> <p>Un total de 55 pacientes terminaron y toleraron bien su tratamiento, en todos ellos la evolución fue favorable, no se observaron o se informaron efectos colaterales locales o generales por la aplicación de las nanopartículas.</p> <p>Las primeras observaciones mostraron la</p>
----------------------------	--	--	---

				<p>herida seca o con menor secreción, desaparecieron las áreas necróticas, evidencia de tejido de granulación, la coloración de la zona mejoró, bajó el edema perilesional con la progresión hacia la cicatrización, los cultivos al terminar el tratamiento fueron negativos y la apariencia del pie diabético fue más sana; 7 pacientes no terminaron su tratamiento porque dejaron de asistir al Centro, uno de ellos debido a muerte por infarto del miocardio.</p>
--	--	--	--	---

--	--	--	--	--	--



ANTECEDENTES

Sagray menciona en una revisión, que la terapia conservadora en realidad puede ser preferible para evitar complicaciones quirúrgicas innecesarias. Debe mantenerse un diálogo abierto con el paciente para que sea consciente de toda la situación, este debe ser educado y motivado en combinación con un entorno hogareño de apoyo, esto puede hacer la diferencia entre la terapia ambulatoria exitosa y la necesidad de acudir a urgencias u hospitalización.

El análisis citó el fracaso en 22,7% de los pacientes tratados con antibioticoterapia después de revisar 18 estudios separados. La presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, presencia de fiebre, aumento de creatinina sérica, hospitalizaciones previas por pie diabético infectado y cambios gangrenosos fueron los signos relacionados con el fracaso del tratamiento. Otro estudio delineó aún más los resultados cuando la osteomielitis acompañada de infección de tejidos blandos resultó en más procedimientos quirúrgicos con mayor duración del antibiótico, mayor tiempo para la cicatrización de heridas y hospitalización prolongada.

La medición exacta del éxito del tratamiento también es difícil porque la literatura a menudo considera el rescate de extremidades como el objetivo final. Sin embargo, a menudo estos pacientes pueden tener una úlcera isquémica y una úlcera del pie diabético que no cicatriza, esta situación extrapola los datos y la interrupción del seguimiento del paciente, lo cual se convierte en datos confusos. Teóricamente, para que el tratamiento de un paciente se clasifique como exitoso requiere de el rescate de la extremidad, control de la infección y la cicatrización de heridas.¹⁵

Blanco, Castaño y Timoneda mencionan en su revisión que, las terapias actuales para tratar heridas crónicas están destinadas a cubrir la herida, proteger contra infecciones bacterianas, eliminar tejido muerto, humedecer y absorber el exceso de líquido, en cambio las plataformas de nanotecnología, por sus características, han demostrado nuevas promesas y beneficios en el campo los recientes avances en

Comentado [MAGM4]: Estructura

Autor
Diseño
Muestra
Objetivo
Metodología
resultado

nanotecnología han abierto nuevas áreas en el campo de las aplicaciones de administración de fármacos que permiten la administración de biomoléculas como ADN / ARN o GF que se pueden aplicar en la cicatrización de heridas crónicas. Su pequeño tamaño y sus propiedades fisicoquímicas permiten la administración intracelular de estas biomoléculas o fármacos, protegen a estos agentes de la degradación y mejoran la penetración del fármaco en la herida. Todos juntos permiten la administración tópica y aumentan la vida media de estos agentes, disminuyendo el número de aplicaciones y los costos. Además, la encapsulación de fármacos y biomoléculas dentro de nanoportadores permite diferentes perfiles de liberación de fármacos que pueden coincidir con los requisitos de cicatrización de heridas.¹⁶

Según Bai, Hang y Dong, en su revisión, mencionan que las terapias clínicas generales de heridas incluyen la restauración de la perfusión de la piel, el tratamiento de infecciones, el control metabólico, el tratamiento de la comorbilidad y el cuidado local de las heridas. Aunque estos tratamientos estándar pueden lograr el objetivo del control de los síntomas, el tratamiento eficaz de la cicatrización de heridas diabéticas sigue siendo limitado. Además, el tratamiento tradicional utiliza principalmente apósitos, el proceso de tratamiento es largo, fácil de causar lesiones secundarias, efectos adversos psicológicos y fisiológicos en pacientes diabéticos. Mencionan también que actualmente, existen algunas tecnologías de tratamiento de cicatrización de heridas para la diabetes, a saber, tratamiento con fármacos tópicos (fármacos, péptidos y factores de crecimiento), terapias celulares (células madre y fibroblastos) y tratamientos basados en biomateriales. Los biomateriales con liberación controlada de moléculas de señalización se pueden combinar con otros métodos terapéuticos, que es un método de tratamiento prometedor para la cicatrización de heridas diabéticas.

La nanopartícula es un componente básico de la nanoestructura y tiene su tamaño y características únicos, esta y la nanotecnología permiten alcanzar altas concentraciones de fármacos locales con relativamente pocos efectos secundarios

en comparación con los sistemas tradicionales de administración de fármacos, por lo que la terapia con fármacos es más eficaz. Hay dos criterios principales de los nanomateriales utilizados en la cicatrización de heridas el primero es que los nanomateriales son beneficiosos para la cicatrización de heridas y dos, los nanomateriales como vehículos de reparto.

Como conclusión mencionan que la etiopatogenia de las úlceras diabéticas es demasiado compleja, una o dos sustancias no son suficientes para acelerar la cicatrización de heridas, por lo que se pueden combinar una variedad de sustancias para liberarlas en diferentes etapas de las heridas para acelerar la cicatrización. En general, la dirección futura puede ser el desarrollo de nuevos biomateriales con múltiples funciones (que incluyen mejorar la hipoxia, mejorar la angiogénesis, reducir el estrés oxidativo y prevenir infecciones) que pueden regular la cicatrización de heridas en todas las etapas y proporcionar un entorno equilibrado durante todo el proceso de cicatrización, de esta manera se reducen las posibles complicaciones.¹⁷

Wang, Wang y Xu, desarrollaron, por primera vez, un hidrogel FHE inyectable, autocurativo y antibacteriano basado en polipéptidos con exosomas de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo que responden a estímulos para la liberación sinérgica mejorando la cicatrización crónica de heridas y la regeneración completa de la piel. Se realizaron y analizaron la caracterización de materiales, la actividad antibacteriana, el comportamiento celular estimulado y la capacidad de curación de heridas diabéticas de espesor completo *in vivo* de los hidrogeles. Los exosomas son vesículas de tamaño nanométrico (40-150 nm) que se consideran productos secretorios primarios de las CMM y pueden regular la comunicación de célula a célula mediante la transferencia de los ARNm, miARN y proteínas contenidas a las células diana, con esto se logra facilitar la cicatrización de heridas.

Para explorar la eficacia de curación del hidrogel FHE @ exo en el proceso de reparación de heridas cutáneas, se aplicaron hidrogel FHE @ exo, exosomas e

hidrogel FHE a las heridas diabéticas de espesor total y se utilizó solución salina como control en blanco. En el estudio se muestra el cambio de tamaño de las heridas diabéticas de cuatro grupos en los días 0, 3, 7, 14 y 21 después de la cirugía. La observación general del cierre de la herida en ratones mostró que todas las heridas tratadas lograron una disminución notable en el tamaño de la herida a los 14 y 21 días, mientras que el control negativo exhibió una disminución lenta del tamaño de la herida durante el tiempo experimental. Entre ellos, el hidrogel FHE @ exo poseía la cicatrización más eficiente con cierre completo y crecimiento del cabello de las heridas diabéticas en el día 21. De acuerdo con la observación general, las tasas cuantitativas de cierre de heridas mostraron que el grupo de hidrogel FHE @ exo exhibió tasas de cicatrización más rápidas que los de otros grupos durante todo el proceso de curación con $88,67 \pm 6,9\%$ de tasa de cierre el día 14, mientras que otros grupos alcanzaron tasas de curación final de $76,3 \pm 3,2\%$ (exosomas), $64,3 \pm 9,8\%$ (hidrogel FHE) y $36,3 \pm 10,4$ (control). Además, con la carga de exosomas en el hidrogel FHE, el rendimiento curativo del hidrogel FHE @ exo fue obviamente promovido en comparación con los exosomas puros, lo que indica que el hidrogel FHE @ exo puede promover el proceso de curación de heridas a través de la liberación sostenida de exosomas. De todos los resultados anteriores, podemos ver que el hidrogel FHE @ exo, que posee propiedades de autocuración, inyectabilidad, actividad antibacteriana y comportamiento de liberación de exosomas sensibles al pH a largo plazo, tiene un efecto potente en la promoción del proceso de curación de las heridas diabéticas.

En conclusión, se fabricó fácilmente un nuevo hidrogel bioactivo FHE @ exo para mejorar la angiogénesis y la cicatrización de heridas diabéticas. El hidrogel FHE @ exo muestra propiedades multifuncionales bioactivas que incluyen inyectabilidad, autocuración, actividad antibacteriana y liberación de exosomas que responden a estímulos. El hidrogel FHE @ exo mejoró significativamente la proliferación, migración y angiogénesis. Más *in vivo* el estudio confirmó que se promovió la neovascularización y la proliferación celular de las heridas tratadas con hidrogel FHE @ exo, lo que condujo a una formación de tejido de granulación más rápida, reepitelización y remodelación del colágeno dentro de los sitios de la herida; así se

aceleró el proceso de cicatrización de heridas diabéticas. Además, en comparación con los grupos de hidrogel FHE, exo y control, la aparición de abundantes apéndices cutáneos y mucho menos tejido cicatricial en el grupo de hidrogel FHE @ exo hace que el hidrogel FHE @ exo sea un tratamiento terapéutico muy prometedor para las heridas crónicas y la regeneración de la piel.¹⁸

En una revisión, Bhattacharya, Ghosh y Mukhopadhyay, mencionan que, las heridas son uno de los daños tisulares más sensibles que se deben tratar. La curación de heridas involucra muchos factores. Hay muchos agentes de cicatrización de heridas disponibles, pero su aplicación y eficacia dependen del tipo de herida. La proliferación celular, la citocompatibilidad, la adherencia celular y las actividades antimicrobianas son los factores que afectan en gran medida la cicatrización de las heridas. Muchas nanotecnologías, como NP, hidrogeles y nanocompuestos, son excelentes materiales para la cicatrización de heridas, ya que tienen todas estas propiedades.

Los NP debido a su amplia gama de propiedades antimicrobianas y su rápida eficacia con una dosis mínima son una de las opciones de los investigadores para la cicatrización de heridas. Los fármacos convencionales para la cicatrización de heridas tienen un potencial limitado, ya que no pueden penetrar la membrana celular, lo que puede hacer un NP. La actividad antimicrobiana de las NP incluye la destrucción de la membrana celular, la alteración a nivel genético y el bloqueo de las enzimas y su síntesis, que provocan la muerte celular. Aparte de esto, los NM proporcionan el material de apósito para heridas suave, flexible y biocompatible, que puede tener actividad antimicrobiana, barrera de gas, absorbe exudados adicionales y protege de un mayor trauma o calentamiento de la herida. Hay dos categorías principales de NM utilizadas en la cicatrización de heridas: 1, NM que exhiben propiedades intrínsecas beneficiosas para el tratamiento de heridas y 2 NM empleadas como vehículos de administración.

Orlowski y col. han informado que las nanopartículas de plata (AgNP) modificadas con ácido tánico (TA) exhibieron una actividad antibacteriana eficaz

contra *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* y *E. coli* y estimularon la migración de queratinocitos in vitro. Los AgNP modificados con TA promovieron un mejor cierre de la herida, la epitelización, la angiogénesis y la formación del tejido de granulación en un modelo de herida con férula de ratón. Además, este TA-AgNP provocó la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) α , el factor de crecimiento derivado de plaquetas- β y el factor de crecimiento transformante- β 1 citocinas implicadas en la cicatrización de heridas de manera más eficiente.

Como conclusión los autores resumen que entre todos los NM, el hidrogel es uno de los agentes de mejora más prometedores para la cicatrización de heridas debido a su ambiente húmedo y fresco.¹⁹

Según Wang, Lu y Yu, las terapias tradicionales generalmente implican tratamientos costosos y duraderos con una tasa de recaída de la úlcera superior al 70%.

Los sistemas de administración de nanofármacos anclan moléculas bioactivas al área aplicada, mantienen la liberación del fármaco y mejoran explícitamente la eficacia terapéutica de los fármacos, lo que hace una figura fina en el campo relevante para la regeneración de la piel.

También señalan, que se ha descubierto que los nano-DDS no son tóxicos, son perfectamente compatibles con la piel y crean favorablemente un ambiente húmedo beneficioso para la activación y aceleración del proceso de cicatrización de heridas. Algunos nano-DDS específicos están equipados con la capacidad de entrar en el espacio citoplasmático a través de barreras celulares o activar mecanismos de transporte específicos para mejorar la retención del fármaco, cuando se incorporan con moléculas bioactivas, los nano-DDS protegen a los fármacos de la degradación provocada por las proteasas en las heridas, mejorando notablemente la eficacia terapéutica. La liberación sostenida del fármaco también prolonga el mantenimiento de la concentración eficaz del fármaco, reduce la frecuencia de administración y conduce a una disminución del costo, así como a una mejora del cumplimiento

Los liposomas son vesículas bicapa construidas por moléculas anfifílicas como los fosfolípidos, emergiendo como uno de los nanoportadores prometedores para la administración tópica de fármacos. No son tóxicos, son biodegradables, biocompatibles con la piel y capaces de acomodar tanto fármacos hidrófilos (por ejemplo, factores de crecimiento) en la cavidad interna del agua como agente hidrófobo en la bicapa. De esta manera, los liposomas brindan protección al fármaco encapsulado y mantienen la liberación del fármaco. Además, los liposomas cubren eficazmente la herida y crean un ambiente húmedo en la superficie de la herida después de la aplicación, lo que favorece la cicatrización de la herida. Aprovechando todos estos méritos, los liposomas se han aplicado universalmente en el tratamiento de heridas y la regeneración de la piel. Xu y col. preparó un nuevo liposoma con un núcleo de hidrogel de fibroína de seda que encapsuló eficazmente el bFGF. Los vehículos mejoraron notablemente la estabilidad del bFGF en los fluidos de heridas y mantuvieron la actividad de proliferación celular con respecto a los liposomas tradicionales. Además, los liposomas con núcleo de hidrogel aceleraron eficazmente la cicatrización de heridas, particularmente en la inducción de angiogénesis. Nunes y col. evaluó el efecto promotor de una membrana a base de gelatina que contiene liposomas cargados con ácido úsnico sobre la cicatrización de heridas. Los experimentos en un modelo porcino indicaron que la membrana liposomal controlaba de manera notoria la infección secundaria. Además, se observó tejido de granulación más exuberante y celularizado con mejor deposición de colágeno en el grupo tratado con membrana liposomal, por lo tanto, la membrana especial se jactó de una capacidad comparable al producto comercial DuoDerm con respecto a mejorar la maduración del tejido de granulación y la reparación de cicatrices.

Este artículo también hace referencia de una nueva generación de liposomas, los liposomas deformables, también llamados transferomas, consisten principalmente en fosfolípidos y un activador de borde (como colato de sodio, desoxicolato de sodio y Tween-80) No obstante, los liposomas también presentan algunos deméritos en su aplicación: la fuga de fármaco en los liposomas a veces puede ser inevitable y

rápida, la baja reproducibilidad y estabilidad de los liposomas sigue siendo un obstáculo importante para su expansión en el uso clínico.

Por otro lado, varias combinaciones de nano-DDS sirven como plataformas sinérgicas para la administración, algunas de las cuales incluso imitan y ofrecen un entorno fisiológico perfecto para el proceso de curación. A pesar del enorme potencial de los nano-DDS, estos sistemas también han expuesto algunas limitaciones en las investigaciones como la falta de estándares y métodos de evaluación internacionales sobre su toxicología, biocompatibilidad y eficiencia de focalización, así como la innegable restricción de la producción industrial por sus complicados procedimientos de preparación.

A modo de conclusión esta revisión menciona que el tratamiento de heridas o úlceras crónicas sigue siendo un desafío espinoso y abrumador porque las terapias actuales en su mayoría no lograron proporcionar resultados favorables en la cicatrización de heridas y se augura un buen resultado para la nanotecnología con sus ventajas y bemoles.²⁰

Este artículo revisa críticamente y discute el papel de la nanotecnología en la promoción del proceso de curación de heridas, según Naderi, Karponis y Mosahebi.

Estos autores comentan que, recientemente, la administración basada en NP de iones, como calcio y oxígeno, se ha utilizado para promover la angiogénesis. La aplicación de andamios a base de nanomateriales con entrega controlada de iones de calcio u oxígeno promovería la diferenciación de ADSC a células endoteliales y angiogénesis

Las nanopartículas se pueden incorporar a biomateriales y andamios para crear materiales inteligentes nanocompuestos, que pueden ayudar a la curación de heridas a través de sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias selectivas y

proinflamatorias y proangiogénicas. Se pueden utilizar como vectores de entrega de genes que alteran la expresión génica intracelular y la síntesis de proteínas relacionadas con el proceso de cicatrización de heridas. Además, pueden afectar el proceso de curación de heridas al influir en la deposición y realineación de colágeno

En un modelo murino (con roedores) de cicatrización de heridas demostró que la aplicación tópica de estos nanocompuestos estimuló el cierre de heridas y aceleró la deposición de tejido de granulación y colágeno a concentraciones de Ag mucho más bajas que la sulfadiazina Ag comercial

En este artículo también se mencionan las nanopartículas a base de grafeno, en particular, han demostrado promover la cicatrización de heridas a través de sus propiedades antimicrobianas. Además de estas propiedades, se pueden combinar con otros materiales para formar nanocompuestos, utilizados para la administración de células madre y/o factores de crecimiento, esto con la finalidad de mejorar la bioactividad de los materiales y promover la angiogénesis. Se cree que la formación intracelular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, así como la activación del fosfo-eno-eno y el fosfo-Akt, son los mecanismos subyacentes para la angiogénesis inducida por grafeno y las propiedades antimicrobianas. Los resultados de estos estudios confirman el importante papel que las NP de grafenos pueden desempeñar en la cicatrización de heridas

En otro apartado del artículo se puede revisar que la presencia de óxido nítrico (NO) juega un papel importante en el proceso de cicatrización de heridas a través de la modulación de la angiogénesis, la deposición de colágeno y la proliferación de queratinocitos. El NO y sus derivados reactivos de especies de nitrógeno son efectivos para matar patógenos y potencialmente forman una estrategia preventiva y terapéutica útil contra las infecciones de la piel.

En un estudio, revisado dentro de este mismo artículo, los ratones knockout de NO sintetasa (NOS) han mostrado deterioros en los procesos de cicatrización de heridas que solo se mejoraron después de la adición del exceso de sustrato de L-arginina o la reintroducción del gen NOS a través de la transfección. Los hidrogeles

y nanocompuestos liberadores de NO han mostrado una actividad antimicrobiana significativa con una aceleración de la cicatrización de heridas infectadas tanto ex como in vivo. También, la liberación de NO disminuye la inflamación supurativa y la degradación del colágeno, minimiza la carga bacteriana e inhibe los fibroblastos en menor medida que las concentraciones clínicamente administradas de antisépticos como el yodo de povidona. Las nanopartículas de NO aceleran significativamente la cicatrización de heridas a través de la modificación de la migración de leucocitos y el aumento de la producción del factor de crecimiento tumoral beta con una promoción posterior de la angiogénesis, lo que conduce a un aumento de la migración de fibroblastos, el tejido tratado con nanopartículas de NO teñido representa una disminución del infiltrado de neutrófilos y la carga bacteriana, así como una rápida curación.

En consecuencia, el hecho de que NO nanopartículas acelere en gran medida la cicatrización de heridas no es sorprendente. En conjunto, estos datos sugieren que NO nanopartículas tiene el potencial de servir como una nueva categoría de antimicrobianos aplicados para el tratamiento de heridas infectadas y también pueden funcionar como una nueva estrategia de cicatrización de heridas en el entorno de estados inmunocomprometidos asociados con la cicatrización de heridas defectuosa.

En conclusión, el campo de la nanotecnología aplicado a la cicatrización de heridas se está moviendo a un ritmo rápido. Con nuevos avances, es probable que los avances en los tratamientos nanoinspirados mejoren significativamente la cicatrización de heridas en un futuro previsible. Tal vez los aspectos más emocionantes de la nanotecnología, tal como se aplica a las heridas, serían los avances en los sistemas de administración de factores de crecimiento basados en NP para la angiogénesis, así como las propiedades antimicrobianas inherentes de los NP que resultan en una regeneración eficiente de la piel. Por lo tanto, se puede concluir razonablemente que los remedios basados en nanotecnología serán la

próxima frontera preparada para avances en las necesidades clínicas insatisfechas de regeneración de la piel y cicatrización de heridas²¹

En una revisión Ezhilarazu, Vishalli, y Dheen comentan que, los métodos de cicatrización de heridas basados en nanotecnología confieren ventajas como la administración tópica de medicamentos, la especificidad celular y la liberación sostenible y controlada de medicamentos encapsulados durante un período requerido hasta que la herida sane. En el caso de la cicatrización de heridas, las nanopartículas son ideales para la entrega tópica, lo que apoya mejores interacciones con el objetivo biológico y una mayor penetración en los sitios de las heridas. Además, los medicamentos encapsulados podrían administrarse de manera sostenida y la tasa de entrega podría alterarse adecuadamente cambiando la distribución de nanopartículas. Por lo tanto, los tratamientos de cicatrización de heridas que incorporan el enfoque nanoterapéutico para la administración de biomoléculas terapéuticas allanan el camino para una excelente oportunidad para abordar la complejidad de la cicatrización de heridas diabéticas. De esta manera, la administración tópica de nanoterapéutica tiene grandes ventajas para heridas crónicas como la herida diabética, al promover la cicatrización efectiva de heridas y la regeneración de la piel debido a: 1, factores multifactoriales y especificidad de tipo celular y 2 uso de agente terapéutico durante un tiempo limitado o hasta que la herida haya sanado. Los materiales basados en nanotecnología actúan como nanomateriales inteligentes en forma de nanofibras e hidrogel, espumas cargadas con nanopartículas que pueden encapsular antibióticos, factores de crecimiento, péptidos, ácidos nucleicos y sustratos extracelulares, con la posibilidad de la entrega combinada de dos agentes terapéuticos diferentes con características diferentes.

Los fármacos se absorben, dispersan o disuelven alrededor de la nanopartícula, y se confinan en un núcleo acuoso con un entorno similar a una cáscara, o alternativamente el medicamento puede vincularse covalentemente a la matriz

superficial de las nanopartículas. En el sistema biológico, los medicamentos cargados en las nanopartículas se liberarán por difusión, disolución, reducción y distensión. Además, las nanopartículas se pueden encapsular en nanofibra, hidrogel, espuma, películas y nanocristales como un sistema nanocompuesto junto con otros medicamentos, lo que permite un efecto sinérgico entre las nanopartículas y el medicamento de interés, creando un nuevo concepto de vendaje de heridas que promueve una mejor cicatrización. Tales apósitos han aumentado la relación porosidad superficie-volumen, y su estructura simula la apariencia topográfica del ECM endógeno, permitiendo la unión y propagación de fibroblastos y queratinocitos, facilitando así la síntesis de colágeno y la reepitelización de heridas.

El uso de tratamientos basados en nanopartículas mediante la incorporación de medicamentos terapéuticos y siRNAs, es un campo emocionante y novedoso para el tratamiento de heridas, con perspectivas y oportunidades ilimitadas. Los remedios basados en nanopartículas implican la administración de medicamentos terapéuticos que promueven la cicatrización de heridas, debido a las propiedades integrales de las nanopartículas como sistemas de administración eficientes. Hay promesas de lograr una mayor eficacia y especificidad, con una menor cantidad de efectos secundarios sistémicos.

Sin embargo, los efectos biológicos adversos provocados por las nanopartículas deben investigarse más a fondo y el desarrollo de terapias basadas en nanopartículas debe llevarse a cabo con una precaución razonable, teniendo en cuenta las preocupaciones de nanoseguridad.

Como conclusión en este artículo los autores mencionan que la curación de heridas es un intrincado proceso en tres etapas que implica inflamación, proliferación y remodelación. La fisiología del proceso de curación se ve perturbada en el caso del DFU por factores internos y externos, como la respuesta celular y de citocinas alteradas, la mala vascularización y la infección por microorganismos. Esta visión general centrada en la terapia basada en nanopartículas que suministran péptidos; ácidos nucleicos; antibióticos; y antioxidantes incorporados en nanoestructuras

poliméricas y naturales, hidrogeles y nanofibras, ha revelado resultados prometedores en la reepitelialización, la deposición de fibras de colágeno, la regeneración de tejidos y, en última instancia, una tasa más rápida de cierre de heridas en heridas diabéticas crónicas. Además, los estudios han demostrado claramente la propiedad antibacteriana efectiva de los sistemas de nanopartículas contra las principales bacterias resistentes a los medicamentos. La combinación de nanopartículas y biopolímeros como nanocompuesto tiene un mayor efecto en la aceleración de la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas. El uso de nanomateriales para la cicatrización de heridas ha sido ampliamente explorado, aunque todavía está lejos de ser comercializado y practicar clínica rutinariamente. Sin embargo, los estudios recopilados en esta revisión pueden proporcionar más información para las pruebas preclínicas de terapias basadas en nanopartículas para el DFU, antes de instituir los ensayos clínicos relevantes y una mayor comercialización. El pronóstico general de las nanopartículas DDS es prometedora, ya que se están desarrollando no solo para el tratamiento de heridas diabéticas, sino también para muchas otras enfermedades, incluido el cáncer²²

Según López, Rodríguez y Álvarez en un protocolo de investigación con pacientes que acuden a un centro de atención especializado para el paciente diabético, en un estudio prospectivo, se estudió a 62 pacientes con diversas formas de úlcera diabética y se aplicaron las nanopartículas haciendo una curación cada 48 horas, fueron evaluadas con fotografías seriadas y cultivos de la úlcera. Todos los pacientes que recibieron el tratamiento lograron la curación, con desaparición de las úlceras y cicatrización satisfactoria, los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos, con un control aceptable de su diabetes (glucosa 100-180, hemoglobina glucosilada < 6.5), dispuestos a seguir el tratamiento, y que lo hayan autorizado con la firma del documento de consentimiento informado.

En los resultados podemos encontrar que, para la realización de este trabajo, se estudiaron 62 pacientes: 47 era del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con una

edad mínima de 21 años, y máxima de 83 años; tiempo de evolución era de 1 mes a 2 años y todos los pacientes fueron evaluados dependiendo de su caso.

Un total de 55 pacientes terminaron y toleraron bien su tratamiento, en todos ellos la evolución fue favorable, no se observaron o se informaron efectos colaterales locales o generales por la aplicación de las nanopartículas.

Las primeras observaciones mostraron la herida seca o con menor secreción, desaparecieron las áreas necróticas, evidencia de tejido de granulación, la coloración de la zona mejoró, bajó el edema perilesional con la progresión hacia la cicatrización, los cultivos al terminar el tratamiento fueron negativos y la apariencia del pie diabético fue más sana; 7 pacientes no terminaron su tratamiento porque dejaron de asistir al centro, uno de ellos debido a muerte por infarto del miocardio.

En conclusión, la utilización de nanopartículas de óxidos metálicos preparadas mediante la técnica sol-gel, fue utilizada en esta serie de pacientes con complicaciones de pie diabético, y se pudo corroborar tanto la acción “desecante” de las úlceras como la eliminación de los microorganismos que se encontraban en las lesiones.²³

A lo largo de esta revisión podemos encontrar el gran avance y reconocimiento que ha tomado la nanotecnología y su aplicación con éxito en un estudio, aunque la mayoría de artículos mencionan su generosidad en modelos murinos, en México se ha llevado a cabo con personas que padecen pie diabético, lo cual da un gran aliento para seguir investigando e innovando en esta materia.

Como también algunos autores comentan es importante regular e investigar los efectos negativos que estas nuevas técnicas pudieran generar, sin embargo, por mucho resultan mejor en costo, calidad de vida y regeneración de tejidos que las curas que se utilizan actualmente.

Planteamiento del problema

Esta revisión es necesaria dado que la incidencia de DM es ya considerada una pandemia y los problemas de los pacientes con diabetes, específicamente el pie diabético que en un estudio en donde se consideraron 1253 pacientes el 6.4% padecían pie diabético, por lo tanto, se requieren mejores alternativas en cuanto a tiempo y calidad de vida ya que el gasto a nivel mundial y nacional es exagerado y son complicaciones prevenibles con un adecuado manejo del paciente, también el pie diabético la mayoría de veces termina en amputaciones lo cual finaliza en la incapacidad y no solo de quien la padece sino también de los familiares. En el peor de los escenarios los pacientes padecen varias complicaciones hasta llegar a la muerte.

Justificación

Esta revisión aporta nuevas alternativas para el tratamiento del pie diabético, las cuales han tenido éxito, pero se busca mejorar, por lo tanto, resulta sumamente interesante ahondar en el tema de la nanotecnología ya que es considerada la medicina del futuro y no solo en la curación de heridas, sino en distintos campos incluso la cura del cáncer.

La diabetes es una epidemia a nivel nacional y mundial, tan solo en México es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda entre los hombres y en cuestión de gastos el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) gasta alrededor de 50 mil millones de pesos anuales en la atención de este padecimiento. De continuar la tendencia, en el año 2050 el IMSS requeriría un presupuesto de 340 mil millones de pesos para hacer frente a esta problemática.

Según los datos de la ENSANUT, las personas con diabetes gastan cada año alrededor de 700 dólares per capita (alrededor de 14,000 pesos), lo cual representa una enorme erogación, sobre todo para los más pobres, considerando que en el país hay al menos 7 millones de personas viviendo con esta enfermedad. El costo

es estratosférico, pues equivale a una suma de alrededor de 98 mil millones de pesos anuales.

Entre los años de 2000 y el 2017 se confirmaron 7.32 millones de casos nuevos, y debe destacarse que entre 2000 y 2009 el promedio anual de nuevos casos diagnosticados fue de alrededor de 370 mil, mientras que de 2010 a 2018 el promedio anual se incrementó a poco más de 402 mil casos anuales.

Lo más complejo es que muchas personas viven sin el diagnóstico o son diagnosticadas ya muy tarde cuando la enfermedad ha causado estragos, esta enfermedad es prevenible y sus complicaciones también.

Pregunta de investigación

¿Cuál será la eficacia de utilizar nanotecnología en comparación con tratamiento de heridas tradicionales en pacientes con pie diabético?

Diseño

Revisión sistemática

Muestra

Animales y humanos

Fuentes de consulta

Pubmed

Scielo

Cochrane library

Variable antecedente

Paciente con diabetes Mellitus

Variable independiente

Nanotecnología

Variable dependiente

Tiempo de cicatrización

Variables confusoras

Estado proinflamatorio

Ausencia de angiogenesis

Infección

Hiperglicemia crónica

Criterios de inclusión

Artículos que contengan información de tratamiento con nanotecnología en modelos humanos y modelos murinos.

Criterios de exclusión

Pacientes mayores de 85 años

Criterios de eliminación

Pobre o baja calidad metodológica y con gran cantidad de sesgos metodológicos.

Tipos de estudios incluidos

Revisiones narrativas

Revisiones sistemáticas

Ensayo clínico

Extracción de la información

Posterior a la lectura se analizó, clasifico y se sistematizó la información.

Logística

Se ha revisado extensamente el tema de pie diabético tanto en libros de consulta como en 92 artículos relacionados a tratamiento tradicional, manejo avanzado y las nuevas alternativas de tratamiento con nanotecnología, de los cuales se excluyeron 84 y se incluyeron 9 por mencionar información concreta e innovadora.

Se realizó una búsqueda sistematizada en pubmed, scielo, Cochrane library con metodología MeSh incluyendo las palabras clave como nanotecnología, pie diabético, úlcera, infección, terapia, nanogel, hidrogel.

Resultados

El desarrollo de la tecnología crece cada día a pasos agigantados y el área de la salud no es la excepción, después de revisar múltiples estudios, una alternativa coadyuvante de alta relevancia para la curación y manejo avanzado de heridas será la nanotecnología y sus diferentes aplicaciones, que algunas de estas ya se utilizan con gran éxito.

Se han utilizado en modelo murinos y humanos, las partículas que se utilizan con regularidad son nanopartículas de plata, cobre, oro, algunos nanomateriales que ya son habitualmente usados como los apósitos de plata y plata nanocristalina.

En donde se encontró mayor efectividad fue en los hidrogeles con partículas de oro aplicados a ratones, esto en los modelos murinos, en los modelos humanos solgel que contiene partículas de titanio y silicio tuvo un éxito con un total de 55 pacientes de que terminaron y toleraron bien su tratamiento, en todos ellos la evolución fue

favorable, no se observaron o se informaron efectos colaterales locales o generales por la aplicación de las nanopartícula, esto de un total de 62 personas, las 7 restantes no tienen resultados dado que dejaron de asistir.

Limitaciones

Se encontraron pocos reportes de experimentación en humanos, artículos con falta de reporte de resultados, artículos con deficiencias metodológicas, falta de investigación nacional, también se encontraron algunos reportes donde es confuso el resultado.

Conclusiones

El manejo del paciente diabético sigue siendo un reto por todas las complicaciones que derivan de la enfermedad, el tratamiento de úlceras y heridas en el pie del diabético también se convierte en algo abrumador para el paciente, el familiar y en algunas ocasiones el profesional de salud ya que el tratamiento es largo, costoso y muchas veces se ve mermado por estos factores.

Hasta ahora el manejo avanzado de heridas ha mostrado resultados para aquellos pacientes que siguen sus indicaciones y cuidan de su enfermedad, desafortunadamente es un porcentaje mínimo el que lleva a cabo dichas acciones,

En el personal de salud también hace falta cultivar el manejo adecuado de los pacientes con complicaciones ya que muchas veces el paciente se ve afectado por la falta de información y pericia para dicho fin.

La nanotecnología sin duda será la medicina del futuro y esta comenzando a tomar auge para coadyuvar y mejorar en el manejo avanzado de heridas, impactando en la calidad de vida del paciente y su entorno ya que mejorará los tiempos de cicatrización y economía,

Cabe destacar que no es un remedio mágico y requiere compromiso por parte del paciente para tener resultados favorables.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Herrera AL. El pie diabético en cifras. Apuntes de una epidemia. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 Jul-Ago [citado: 09/09/2021];38(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1953/3092>
2. Mendoza Romo MÁ, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano da diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Publica*. 2017; 41: e103. Publicado el 30 de noviembre de 2017. doi: 10.26633 / RPSP.2017.103 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6645285/>
3. Guía de Incidencia política de la novena edición del atlas de la diabetes de la FID 2019. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191219_091956_2019_IDF_Advocacy_Guide_ES.pdf
4. Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes, 2020. Atlanta, Georgia: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU.; 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/NDSR_2020_Spanish-508.pdf
5. Espinoza, Hernández, Cantú, Prevalencia y perfil de resistencia a antibióticos de microorganismos aislados de infecciones en pie diabético, ciencia UAT, 13 de febrero de 2014, Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/cuat/v9n1/2007-7858-cuat-9-01-00084.pdf>
6. Badillo Vázquez, Anatomía y fisiología del páncreas. Disponible en: [https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1475§ionid=101526236#:~:text=El%20p%C3%A1ncreas%20\(del%20griego%20pankreas,que%20penetran%20en%20la%20sangre](https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1475§ionid=101526236#:~:text=El%20p%C3%A1ncreas%20(del%20griego%20pankreas,que%20penetran%20en%20la%20sangre).
7. Sastre, Sabater, Aparisi, Fisiología de la secreción pancreática. Elsevier, 2005. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-fisiologia-secrecion-pancreatica-13071380>
8. Cervantes, Presno, Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas, artículo de revisión, medigraphic. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>

9. Triana Ricci, Rodrigo, Pie diabético. Fisiopatología y consecuencias, Elsevier, 2015, disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-ortopedia-traumatologia-380-articulo-pie-diabetico-fisiopatologia-consecuencias-S0120884515000486>
10. Contreras Ruíz, José, abordaje y manejo de heridas, México, 2013.
11. González, Berenguer, Mosquera, clasificaciones de lesiones en el pie diabético II. El problema permanece, Clasificación de Saint Elian, disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2018000400197
12. González, Mosquera, Quintana, Clasificaciones de lesiones en pie diabético. Un problema no resuelto, Barcelona, 2012. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2012000200006
13. Carro GV, Saurral R, Witman EL, Braver JD, David R, Alterini PA, Illuminati G, Carrió LM, Torres JC. Ataque de pie diabético. Descripción fisiopatológica, presentación clínica, tratamiento y evolución [Diabetic foot attack. Pathophysiological description, clinical presentation, treatment and outcomes]. Medicina (B Aires). 2020;80(5):523-530. Spanish. PMID: 33048798. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048798/>
14. Sagray, BA, Malhotra, S. y Steinberg, JS (2014). Terapias actuales para las infecciones del pie diabético y la osteomielitis. Clínicas de cirugía y medicina podiátrica, 31 (1), 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2013.09.003>
15. Blanco-Fernandez, B., Castaño, O., Mateos-Timoneda, M. Á., Engel, E., & Pérez-Amodio, S. (2021). Nanotechnology Approaches in Chronic Wound Healing. *Advances in wound care*, 10(5), 234–256. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1094>
- 16.¹ Bai, Q., Han, K., Dong, K., Zheng, C., Zhang, Y., Long, Q., & Lu, T. (2020). Potential Applications of Nanomaterials and Technology for Diabetic Wound Healing. *International journal of nanomedicine*, 15, 9717–9743. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276001>
- 17.¹ Wang, C., Wang, M., Xu, T., Zhang, X., Lin, C., Gao, W., Xu, H., Lei, B., & Mao, C. (2019). Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Theranostics*, 9(1), 65–76. <https://doi.org/10.7150/thno.29766>

- 18.¹ Bhattacharya, D., Ghosh, B., & Mukhopadhyay, M. (2019). Development of nanotechnology for advancement and application in wound healing: a review. *IET nanobiotechnology*, 13(8), 778–785. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2018.5312>
- 19.¹ Wang, W., Lu, K. J., Yu, C. H., Huang, Q. L., & Du, Y. Z. (2019). Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0514-y>
- 20.¹ Naderi, N., Karponis, D., Mosahebi, A. y Seifalian, A. M. (2018). Nanopartículas en la curación de heridas; de esperanza en promesa, de promesa a rutina. *Fronteras en biociencia (edición Landmark)*, 23, 1038-1059. <https://doi.org/10.2741/4632>
- 21.¹ Ezhilarasu, H., Vishalli, D., Dheen, S. T., Bay, B. H., & Srinivasan, D. K. (2020). Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 10(6), 1234. <https://doi.org/10.3390/nano1006123>
- 22.¹ López Göerne Tessy, Rodríguez Pérez Citlali Ekaterina, Álvarez Cordero Rafael. Uso de la nanopartícula de SiO₂-TiO₂ en el tratamiento de úlceras en pie diabético: comunicación preliminar. *Rev. Fac. Med. (Méx.) [revista en la Internet]*. 2015 Jun [citado 2021 Nov 08]; 58(3): 5-12. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422015000300005&lng=es.