



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**  
*La Universidad Católica de Loja*

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**Factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras de  
pie diabético**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

**MÉDICA**

**Autor:** Sotomayor Campoverde, Vivian Salomé

**Director:** Ludeña González, Lucía del Carmen

LOJA

2023



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2023

## Aprobación del director del trabajo de titulación

Loja, 11 de septiembre de 2023

Doctora,  
María Irene Carrillo Mayanquer  
**Directora de la carrera de Medicina**  
Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras de pie diabético realizado por Vivian Salomé Sotomayor Campoverde ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Directora: Dra. Lucía del Carmen Ludeña González  
C.I.: 1103492946  
Correo electrónico: lcludena2@utpl.edu.ec

### **Declaración de autoría y cesión de derechos**

Yo, Vivian Salomé Sotomayor Campoverde, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente: Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras de pie diabético, de la carrera de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Capítulo 1. Marco teórico, Capítulo 2. Metodología, Capítulo 3. Resultados, Capítulo 4. Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, siendo Lucía del Carmen Ludeña Gonzalez, directora del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Autor: Vivian Salomé Sotomayor Campoverde

C.I.: 1105750473

Correo electrónico: [vssotomayor@utpl.edu.ec](mailto:vssotomayor@utpl.edu.ec)

## **Dedicatoria**

Dedico el constante esfuerzo de este trabajo a la persona más fuerte y perseverante que conozco, mi madre Lastenia, por ser mi sostén en todos estos años de estudio y lucha inmutable lejos de mi hogar, eres mi mayor inspiración; a mi padre Rigoberto por apoyarme cuando más lo he necesitado y heredarme el amor por la medicina, me han educado para servir y para ser feliz a pesar de los obstáculos.

A mi hermana Cristina que desde pequeña me inculcó su espíritu en cada acto de bondad, por enseñarme el valor de la responsabilidad y disciplina, pero sobre todo el amor, sin ella nada de esto hubiera sido posible. A mis sobrinos Alanna y Pablo por ser mi alegría en los momentos difíciles y enseñarme la pureza del ser humano. A mis hermanos Pablo y Santiago por cuidarme desde siempre.

Todo lo que soy es gracias a su aporte de amor y respeto, anhelo poder algún día compensar todo lo que me han ofrecido. Los amo.

## **Agradecimiento**

Mi persistente y trascendental agradecimiento a Dios, toda mi vida ha girado en torno a la fe que le tengo, ha sido mi guía en este recorrido. A mi familia por ser mi luz y mi motivo de lucha diario.

A mi tutora de trabajo de fin de titulación, Dra. Lucía Ludeña, por su paciencia, amabilidad y gentil atención en la realización de este, por ilustrarme y ayudarme a que se lleve a cabo con éxito.

Asimismo, a todos los docentes, quienes han sido parte de mi formación profesional, por haber colaborado en mi aprendizaje para llegar a ser una excelente médico.

Agradezco de manera especial a mis amigas Rebecca, Violeta, María Antonia y Noelia, quienes conocí a mitad de carrera y han sido mi red de apoyo más importante, gracias por las noches de estudio, por mostrarme su lealtad y cariño.

A Aarón, por ser mi compañero en todos estos años de carrera y brindarme su amor y apoyo incondicional.

## Índice de contenido

<b>Carátula .....</b>	<b>I</b>
<b>Aprobación del director del trabajo de titulación .....</b>	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Declaración de autoría y cesión de derechos .....</b>	<b>III</b>
<b>Dedicatoria .....</b>	<b>V</b>
<b>Agradecimiento .....</b>	<b>VI</b>
<b>Índice de contenido.....</b>	<b>VII</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>4</b>
<b>Capítulo uno .....</b>	<b>5</b>
<b>Marco Teórico .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Pie diabético: generalidades .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Clasificación de pie diabético .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Fisiopatología de la úlcera de pie diabético .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Clasificación de úlcera de pie diabético .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Tratamiento.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1. Tratamiento convencional de pie diabético.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2. Tratamiento complementario del pie diabético .....</b>	<b>8</b>
<b>Capítulo dos .....</b>	<b>11</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1. Diseño de estudio y estrategia de búsqueda .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2. Criterios de inclusión .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. Criterios de exclusión.....</b>	<b>12</b>

2.4. Selección de artículos .....	12
Capítulo tres .....	15
Resultados .....	15
3.1. Características de los resultados .....	15
3.2. Descripción de los resultados .....	15
Capítulo cuatro.....	31
Discusión.....	31
Conclusiones .....	34
Recomendaciones.....	35
Referencias .....	36

#### Índice de tablas

Tabla 1. Estrategia de búsqueda .....	13
Tabla 2. Resultados obtenidos .....	16

#### Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del resultado de búsqueda de artículos científicos. 14	
--	--

## Resumen

El pie diabético constituye la principal complicación de la diabetes mellitus, siendo la úlcera la primera presentación. Las úlceras generan grandes limitaciones, disminuyen la funcionalidad diaria, provocando dependencia en los pacientes. El tratamiento convencional del pie diabético no ha evidenciado resultados eficaces en el periodo de cierre de heridas. Se ha demostrado que los factores de crecimiento facilitan el cierre completo y reducen el tiempo de cicatrización de heridas, además de disminuir complicaciones como la amputación. Esta revisión bibliográfica narrativa se ejecuta para determinar la eficacia de estos factores biológicos en el tratamiento complementario de úlceras de pie diabético, haciendo énfasis en encontrar aquellos que generan mayor beneficio, determinar su mecanismo de acción y efecto. Se realizó una minuciosa búsqueda en Pubmed, Science Direct y Biblioteca virtual en salud (BVS), 10 artículos fueron analizados y corroboraron la efectividad de estos factores al disminuir el tiempo de curación de la herida, reducir efectos adversos y evitar la necesidad de fármacos sistémicos, siendo más eficaces el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas y plasma rico en plaquetas autólogo.

*Palabras clave:* factores de crecimiento, tratamiento, pie diabético.

### **Abstract**

Diabetic foot is the main complication of diabetes mellitus, with ulcer being the first presentation. Ulcers generate great limitations, decrease daily functionality, causing dependency in patients. Conventional diabetic foot treatment has not shown effective results in the wound closure period. Growth factors have been shown to facilitate complete closure and reduce wound healing time, in addition to reducing complications such as amputation. This narrative bibliographic review is carried out to determine the efficacy of these biological factors in the complementary treatment of diabetic foot ulcers, emphasizing finding those that generate the greatest benefit, determining their mechanism of action and effect. A thorough search was carried out in the Pubmed, Science Direct and Virtual Health Library (VHL) databases, 10 articles were analyzed and corroborated the efficacy of these factors by reducing wound healing time, reducing adverse effects, and avoiding the need for systemic drugs, being epidermal growth factor, platelet growth factor, and autologous platelet-rich plasma more effective.

*Keywords:* Growth factors, treatment, diabetic foot.

## Introducción

El pie diabético se refiere a la variedad de condiciones patológicas que pueden afectar los pies en pacientes con diabetes mellitus. Las úlceras del pie se definen como lesiones que implican una ruptura de la piel con pérdida de epitelio: pueden extenderse a la dermis y capas más profundas, a veces involucrando hueso y músculo.

La amputación se define como la extirpación de una porción terminal no viable de la extremidad. Se ha estimado que el riesgo de por vida de un paciente diabético de desarrollar una úlcera del pie es de hasta un 25 % (Boulton & Whitehouse, 2020).

Las úlceras del pie diabético son una complicación común de la diabetes y representan una gran carga para la salud de los pacientes con diabetes. Las úlceras del pie pueden ocurrir en aproximadamente el 15 % de los pacientes con diabetes durante su vida y representan alrededor del 85 % de todas las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores en estos pacientes (Qi et al., 2018)

Se conoce que varios factores de crecimiento están relacionados con la cicatrización de heridas del pie diabético como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimientos vascular endotelial, y factores de crecimiento transformantes, aunque también existen factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas que pueden estimular la proliferación y supervivencia celular, pero que no muestran eficacia en la práctica clínica. (Qi et al., 2018). Mahdipour y Sahebkar (2020) mencionan que el efecto primordial de los factores de crecimiento es el cierre de la herida. Asimismo, uno de los grandes beneficios que ofrecen estos productos son la reducción de amputación de miembros inferiores, al aumentar la cicatrización en la herida (Sridharan & Sivaramakrishnan, 2018).

## Justificación

El manejo de heridas en pacientes diabéticos es de extrema preocupación clínica y social. La investigación sobre el deterioro del proceso de curación está siendo evidentemente apresurada por nuevos enfoques terapéuticos distintos de los convencionales, como el factor de crecimiento único, el factor de crecimiento dual, entre otros. Tomando en cuenta que aproximadamente del 50% al 70% de todas las amputaciones de las extremidades se deben a heridas diabéticas y se considera que en cada 30 s, una pierna se amputa debido a heridas diabéticas en todo el mundo (Patel et al., 2019) se formuló la pregunta de análisis: ¿Cómo contribuyen los factores de crecimiento en el tiempo de curación de las úlceras de pie diabético y evitan la aparición de complicaciones en comparación con el tratamiento convencional?. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar la efectividad de los factores de crecimiento en el tratamiento adyuvante de las úlceras de pie diabético; y de manera específica, identificar los factores de crecimiento con mayor efectividad, describir el mecanismo de acción benéfico de los más usados en la práctica clínica y definir sus beneficios en el manejo complementario de las úlceras de pie diabético. Todo esto permitirá estudiar a profundidad este importante tema, y valorar la necesidad de terapias combinadas con distintos factores de crecimiento pues ya se ha hablado del importante papel que juega cada uno de ellos en las úlceras de pie diabético.

## **Capítulo uno**

### **Marco Teórico**

#### **1. Pie diabético: generalidades**

##### **1.1. Clasificación de pie diabético.**

“El pie diabético es un cuadro de enfermedad avanzada de la diabetes, que se define como una alteración estructural o funcional del pie que puede manifestarse como úlceras, osteomielitis o gangrena, ya sea por hiperglucemia sostenida o causas traumáticas previas” (Primadhi & Herman, 2021).

Las úlceras de pie diabético constituyen una de las complicaciones más frecuentes y limitantes de la diabetes mellitus tipo 2, con una incidencia de por vida de hasta el 25% (Coffey et al., 2019). Los factores de riesgo para desarrollar úlceras son neuropatía periférica distal, enfermedad arterial periférica, úlceras o amputaciones previas, deformidades, aumento de carga biomecánica que eleva la presión plantar y zapatos ajustados (Miranda et al., 2021).

El resultado de un pie diabético crónico y sin tratamiento ideal, es la amputación, que según datos epidemiológicos, se realiza en más de un millón de personas diabéticas cada año, en otras palabras, una amputación por cada 30 segundos con antecedente de úlcera previa a nivel mundial (Rojo García et al., 2021). Vas y Papanas (2019) mencionan que el deterioro de la calidad de vida en estos pacientes es gigantesco, pues las complicaciones de miembros inferiores relacionadas con la diabetes constituyen la décima causa más común de carga de enfermedad y discapacidad en el mundo, por lo que se fomenta el sedentarismo y se genera un impacto negativo en la salud mental.

#### **2. Fisiopatología de la úlcera de pie diabético**

La mayoría de pacientes diabéticos que no mantienen un control adecuado de su enfermedad pueden desarrollar úlceras a lo largo de su vida.

De acuerdo con Bandyk, las úlceras de pie diabético se producen por tres alteraciones principales, la neuropatía, enfermedad arterial oclusiva y trauma con infección secundaria; la primera consecuencia de la neuropatía periférica es la atrofia muscular intrínseca, cuando los

músculos dejan de suplir sus funciones, los dedos toman aspecto de martillo ante la incapacidad muscular, y son los encargados de recibir la presión elevada que se genera, especialmente en las cabezas de metatarsianos. Tomando en cuenta esta disfunción muscular, cada vez que la persona camine se provocará un trauma, sumado también a hiposensibilidad y reducción de la propiocepción, es decir que el paciente no sentirá el dolor del trauma y será muy difícil que se de cuenta a tiempo, por lo que este constante daño es el que dará como resultado lesiones en la piel, debido a la atrofia y dislocación de la almohadilla de grasa que protege la zona plantar, así es que, finalmente aparecerá la úlcera que por ser una herida abierta al medio ambiente, estará expuesta y vulnerable a infecciones de todo tipo (Bandyk, 2018).

“La ulceración/destrucción causa infección en tejidos profundos acompañada de aberraciones neurológicas en diversas condiciones de enfermedad arterial periférica del miembro inferior de pacientes con diabetes mellitus” (Mariadoss et al., 2022).

Existe un riesgo gigantesco de ulceración y de amputación cuando se combinan el traumatismo del pie con neuropatía, pues este constante daño hace que el proceso patológico y la infección, en caso de que hubiere, ingresen a los músculos y se esparsan provocando un daño mayor, con amputación no solo de pie, sino, de miembros inferiores (Bandyk, 2018).

### **3. Clasificación de úlcera de pie diabético**

Existen varias escalas para clasificar las úlceras de pie diabético, entre ellas se encuentra la clasificación de Wagner, la escala de clasificación de Texas y el sistema SINBAD que significa S (sitio), I (isquemia), N (neuropatía), B (infección bacteriana), A (área), D (profundidad); cada uno de ellos evalúa información proveniente de la localización de la úlcera, su área de extensión y el grado de profundidad, estado infeccioso, y presencia de factores de riesgo como neuropatía e isquemia (Goyal et al., 2020).

El sistema primitivo y más utilizado por los expertos es la clasificación de Wagner-Meggitt, pues de este se derivan las demás escalas; encasilla a las úlceras desde grado 0 que es ninguna afección hasta el grado 5 que es la afección más grave; el grado 0 indica que no existe lesión en pie; en grado 1 ya se presenta lesión, pero solamente en capa superficial;

en el grado 2 la úlcera es más profunda, llegando a la articulación o tejidos profundos; el grado 3 es una infección alta que causa sepsis, ya que afecta al hueso provocando osteomielitis; en el grado 4 ya existe necrosis o gangrena del tejido pero en menor grado, mientras que el grado 5 representa una lesión severa del pie del paciente que amerita amputación más extensa (Mariadoss et al., 2022).

## **4. Tratamiento**

### **4.1. Tratamiento convencional de pie diabético**

El estándar de manejo de las úlceras de pie diabético tiene tres pilares fundamentales: desbridamiento agudo, descarga y educación al paciente sobre el pie diabético. De acuerdo con estas bases, actualmente el manejo convencional definido por Everret y Mathioudakis (2018), está formado por:

- **Desbridamiento quirúrgico:** su función es despojar el tejido necrótico de la herida para permitir la cicatrización y formación de tejido de granulación. Adicionalmente sirve como prevención de infecciones, evitando que las bacterias formen un nido de proliferación en el tejido desvitalizado (Everett & Mathioudakis, 2018).
- **Vendajes:** Los apósitos deben permitir un ambiente húmedo y controlar el exudado, por lo que su elección dependerá de la evolución de la herida. De acuerdo con Everett & Mathioudakis (2018) “el objetivo de un apósito debe ser crear un ambiente húmedo que promueva la granulación, los procesos autolíticos, la angiogénesis y una migración más rápida de las células epidérmicas a través de la base de la herida”.
- **Descarga de herida:** significa redistribuir las presiones fuera de la herida, para aliviar la presión plantar, promover la cicatrización y evitar la recurrencia. El mecanismo para reducción de presiones se logra con la modificación de calzado (zapatos adecuados para pie diabético) y andadores ortopédicos (Everett & Mathioudakis, 2018).
- **Evaluación vascular:** se utiliza el índice tobillo brazo, para descartar enfermedad arterial periférica, si el índice es menor a 0,7 se considera patológico, y si es mayor a

1,4 indica calcificación vascular o vasos no comprimibles (Everett & Mathioudakis, 2018).

- Tratamiento de la infección activa: consiste en la obtención de cultivos en adición con el tratamiento antibiótico específico para cada germen.
- Control glicémico: como se ha mencionado, una de las causas de presentación de las úlceras es la hiperglicemia sostenida. El control de la glucosa en sangre es necesario para la cicatrización temprana de las heridas (Everett & Mathioudakis, 2018).

#### **4.2. Tratamiento complementario del pie diabético**

El tratamiento multidisciplinario es fundamental para la disminución del tiempo de curación de las úlceras en el pie diabético, es por eso que se ha generado la ingeniería de tejidos, para reconstruir, mantener o mejorar tejidos u órganos completos dañados mediante la combinación de células como células madre mesenquimales con poder regenerativo, ayudando a acelerar y mejorar el cierre y cicatrización de heridas, respectivamente; andamios naturales (colágeno, ácido hialurónico, fibrina, etc) o sintéticos (ácido poliglicólico, metacrilato de gelatina, etc); y factores de crecimiento para estimular y activar la proliferación de células, como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, entre otros (Perez-Favila et al., 2019).

Existen productos biológicos que se usan exclusivamente para la aceleración de cicatrización y reparación de heridas, como:

- Injerto.
- Cultivo de fibroblastos.
- Cultivo de fibroblastos más queratinocitos.
- Colágeno fluido bovino.
- Matriz dérmica celular.
- Membrana amniótica humana (Ramirez-Acuña et al., 2019).

#### **4.2.1. Factores de crecimiento**

Patel et al. (2019) menciona que “Los factores de crecimiento son polipéptidos biológicamente activos que intervienen tanto en las fases de curación de heridas como en el inicio y mantenimiento de las diferentes fases de la cicatrización de heridas”, por medio de la activación de angiogénesis y transcripción de genes. “Se considera que el agotamiento de los factores de crecimiento es la razón principal del patrón crónico de úlceras de pie diabético. Por lo tanto, los factores de crecimiento se consideran un mecanismo de perspectiva para la gestión de las úlceras” (Gonchar et al., 2018).

Los factores de crecimiento más utilizados en el tratamiento de las úlceras del pie diabético según Everett y Mathioudakis (2018) son: factor de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento vascular endotelial, factor estimulante de colonias de granulocitos y productos derivados de plaquetas que surgen de una muestra de sangre centrifugada del propio paciente que separa las plaquetas en una base de factores de crecimiento provenientes de estas; se administra como una suspensión y se implanta en el área de la herida, sin embargo no existe un tiempo específico de aplicación, pues dependiendo del grado de la úlcera se producirá un periodo distinto de curación (Ramirez-Acuña et al., 2019).

El mecanismo de acción de estos principales factores es:

1. Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF): Proliferación mejorada, migración, adhesión de fibroblastos, reepitelización, angiogénesis, restauración y remodelación de matriz extracelular (Patel et al., 2019).
2. Factores de crecimiento epidérmico (EGF):
  - a. Factor de crecimiento epidérmico humano: Incrementa la motilidad celular, la migración de células al tejido afectado, induce angiogénesis, haciendo que proliferen células nuevas y se regenere el mesénquima (Patel et al., 2019). Por lo tanto, es muy eficaz en la formación de tejido de granulación, lo que puede evitar la amputación (Ramirez-Acuña et al., 2019).

- b. Factor de crecimiento epidérmico recombinante: Induce la proliferación de fibroblastos y mejora el antígeno nuclear de células en proliferación, incrementando la cicatrización (Patel et al., 2019). La modalidad recombinante mediante inyecciones intralesionales de este factor de crecimiento es efectiva en crecimiento del tejido de granulación y cierre de la herida (Ramirez-Acuña et al., 2019).
3. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF): tiene un gran poder angiogénico, es liberado por células epiteliales y queratinocitos cuando existe hipoxia, y también contribuye a la formación de vasos sanguíneos, pues eleva la permeabilidad vascular. Por tanto su aplicación mejora la granulación tisular de la herida (Miller & Wynes, 2019).
4. Productos derivados de plaquetas: las plaquetas tienen un potencial liberador de factores de crecimiento, capaces de producir la cicatrización de heridas, es por eso que en los productos derivados de plaquetas o plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo, se prepara este último con algunas mililitros de sangre, y mediante la técnica de centrifugado, se utiliza calcio para activarlo, posteriormente se aplica en la herida para que supla el déficit de factores de crecimiento que la úlcera presenta. Los factores de crecimiento que PRP aporta son factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), VEGF, EGF, y factor de crecimiento de insulina 1 (IGF1) (Gonchar et al., 2018).

Existe otro factor importante que ha mostrado eficacia en el tratamiento complementario de las úlceras de pie diabético, el PDGF: actúa mediante la quimioatracción y factor mitógeno para fibroblastos, músculo liso y endotelio, potencia la eficacia de otros factores como el EGF y aumenta la síntesis de fibronectina y ácido hialurónico que ayudan a regenerar la matriz extracelular (Gonchar et al., 2018).

## Capítulo dos

### Metodología

#### 2.1. Diseño de estudio y estrategia de búsqueda

En la presente revisión bibliográfica narrativa, se efectuó una meticulosa recopilación de información de la literatura por medio de la pregunta “¿Cómo contribuyen los factores de crecimiento en el tiempo de curación de las úlceras de pie diabético y evitan la aparición de complicaciones en comparación con el tratamiento convencional?”, elaborada por medio de la estrategia PICO.

Para la búsqueda de los artículos científicos, se utilizaron las bases de datos en línea, “Pubmed” y “Science Direct” caracterizadas por su abundante contenido médico de calidad, ambas en inglés. Por otra parte, se usó la “Biblioteca virtual en salud (BVS)” para la búsqueda de bibliografía en español, sin embargo, los artículos no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos o se repetían con los estudios escogidos en las bases de datos previas.

Para la investigación, se obtuvieron los términos MeSH (Medical Subject Headings) que permitieron formular la ecuación de búsqueda de Pubmed: (((Growth factors) AND (Diabetic foot)) AND (Ulcer)) AND (treatment). Asimismo, se realizó la ecuación de búsqueda en Science Direct, aumentando sinónimos y algunos factores de crecimiento específicos: (growth factors OR Platelet Rich Plasma OR Epidermal growth factor OR Fibroblast growth factor OR vascular endothelial growth factor ) AND diabetic foot AND (treatment OR management OR therapeutics).

#### 2.2. Criterios de inclusión

- Artículos con texto completo.
- Artículos de libre acceso.
- Artículos en inglés y español.
- Artículos relacionados específicamente al tema de investigación.
- Metanálisis.

- Revisiones sistemáticas.
- Ensayo clínico controlado aleatorizado.
- Ensayos clínicos.
- Reporte de casos.

### **2.3. Criterios de exclusión**

- Artículos publicados hace más de 5 años.
- Artículos con costo.
- Artículos sin texto completo.
- Artículos que se repitan en las bases de datos elegidas.
- Artículos que no se efectúan en humanos.
- Artículos en otro idioma que no sea inglés o español.

### **2.4. Selección de artículos**

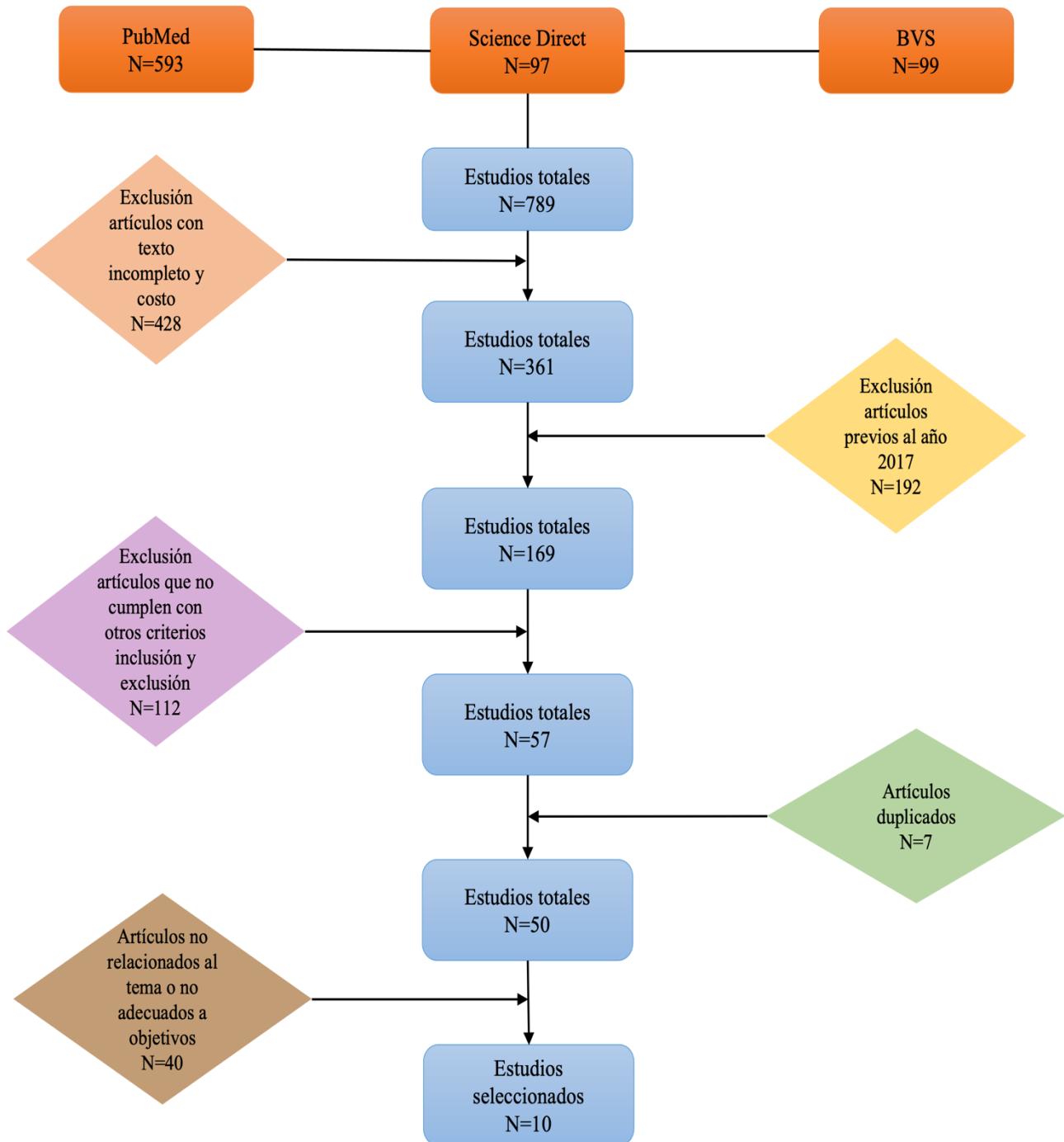
Tabla 1

*Estrategia de búsqueda*

Base de datos	Ecuación de términos	Filtros	Número de artículos encontrados	Número de artículos incluidos	Fecha de investigación
PUBMED	((Growth factors) AND (Diabetic foot)) AND (Ulcer) AND (treatment)	- Texto completo gratis. - Texto completo - Fecha de publicación últimos 5 años. - Ensayo clínico. - Metanálisis. - Ensayo controlado aleatorizado. - Revisión sistemática.	TOTAL: 593 Filtros: 16	4	Marzo/2022
SCIENCE DIRECT	(Growth factors OR Platelet Rich Plasma OR Epidermal growth factor OR Fibroblast growth factor OR vascular endothelial growth factor) AND diabetic foot AND (treatment OR management OR therapeutics)	- Libre acceso. - Fecha de publicación 2017-2022. - Artículos de investigación.	TOTAL: 95 Filtros: 34	6	Marzo/2022
BVS		-	TOTAL: 99 Filtros: 7	0	Marzo/2022

Figura 1

Diagrama de flujo del resultado de búsqueda de artículos científicos



## Capítulo tres

### Resultados

#### 3.1. Características de los resultados

Se seleccionaron 10 artículos de las bases de datos PubMed y Science Direct para la presente revisión bibliográfica narrativa, todos fueron redactados en el período 2017 a 2022.

Con respecto al tipo de estudio, de los 10 artículos totales, gran parte eran ensayos clínicos aleatorizados (n=4), uno de ellos doble ciego, y otro de un solo brazo; los siguientes estudios fueron metanálisis y revisiones sistemáticas a la vez (n=3); se encontró una revisión sistemática y un metanálisis puro; finalmente, solo uno de los artículos escogidos se trató de serie de casos retrospectivo. La figura 1 representa el diagrama de búsqueda y obtención de los artículos científicos.

#### 3.2. Descripción de los resultados

En el análisis de los artículos se puede observar que la mayoría, es decir 4 de ellos, hacen referencia a la eficacia y seguridad del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el tratamiento de las úlceras de pie diabético (Bui et al., 2019; Kahraman et al., 2019; Park et al., 2018; Zhao et al., 2020), los siguientes 3 estudios evalúan la eficacia del plasma rico en plaquetas autólogo (PRP) en la cicatrización de estas (Dai et al., 2020; Malekpour Alamdari et al., 2021; Mohammadi et al., 2017). Por otra parte, solamente dos estudios mencionan generalmente a todos los factores de crecimiento y el papel que cumplen en la curación de las úlceras, además de definir qué factor es el más eficaz (Mahdipour & Sahebkar, 2020; Sridharan & Sivaramakrishnan, 2018). En contraste, solamente un artículo compara la tasa de curación de la úlcera de pie diabético con el uso de apósito convencional, amnios deshidratado y apósito con factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Mohammadi Tofigh & Tajik, 2022).

Los resultados y conclusiones más relevantes se plasman en la tabla a continuación:

**Tabla 2***Resultados obtenidos*

<b>Autor/Año</b>	<b>Base de datos</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>
Sridharan, K. Sivaramakrishnan, G. (2017)	PUBMED	“Comparar la eficacia y seguridad de los factores de crecimiento”	Metanálisis y revisión sistemática	Las bases de datos en las que se buscaron artículos potenciales incluyeron Medline (a través de PubMed), Cochrane CENTRAL y Google Scholar. Se obtuvo un total de 837 artículos de los cuales 26 fueron elegibles para el análisis final. Hubo un total de 2088 participantes con 1018 eventos de todos estos estudios elegibles.	Se creó un formulario de extracción de datos probado previamente y ambos autores extrajeron de forma independiente los siguientes datos de cada estudio elegible: sitio del ensayo, año, métodos del ensayo, participantes, intervenciones y resultados. Los desacuerdos entre los autores se resolvieron mediante discusión. La presente revisión y el metanálisis en red se informaron según las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)	El factor de crecimiento epidérmico recombinante (rhEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas humano recombinante (rhPDGF) y el plasma rico en plaquetas autólogo (PRP) tópicos adyuvantes son más beneficiosos que el tratamiento estándar y el rhEGF es el mejor factor de crecimiento del grupo y se asoció con una mayor proporción de curación completa en

						comparación con el estándar de atención, rhPDGF, PRP autólogo, rhbFGF y rhTGFβ.
Mahdipour, E. Sahebkar, A. (2020)	PUBMED	Evaluar la eficacia y seguridad de las proteínas recombinantes y los factores de crecimiento en las úlceras del pie diabético mediante una revisión sistemática actualizada de ensayos controlados aleatorios	Revisión sistemática	Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase y Google Scholar. Se obtuvo un total de 406 artículos, de los cuales 26 fueron elegibles para ser incluidos en la revisión sistemática final.	La búsqueda se realizó desde el inicio hasta el 16 de abril de 2019. Solo se consideraron los estudios publicados en idioma inglés. La revisión se llevó a cabo de acuerdo con la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Las búsquedas bibliográficas y las evaluaciones fueron realizadas por dos revisores independientes y se seleccionaron ECA sobre la eficacia de proteínas recombinantes y factores de crecimiento en el tratamiento de heridas cutáneas en pacientes diabéticos. Los artículos incluidos fueron evaluados críticamente	De todos los factores de crecimiento y proteínas recombinantes analizados en los ensayos clínicos, el factor de crecimiento epidérmico tiene mayor eficacia para mejorar la cicatrización de las úlceras diabéticas. Sin embargo, se carece de evidencia existente para otros agentes ya que se han realizado pocos ensayos para la mayoría de los factores de crecimiento. Es muy

					utilizando la escala de Jadad para informar ECA.	demandada la realización de ECA que evalúen las diferentes combinaciones de factores de crecimiento.
Bui, T. Van Phu Bui, Q. Németh, D. Hegyi, P. Szakács, Z. Rumbus, Z. Tóth, B. Emri, G. Párniczky, A. Sarlós, P. Varga, O. (2019)	PUBMED	Sintetizar la evidencia del tratamiento con factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) en úlceras de pie diabético en comparación con placebo.	Metanálisis y revisión sistemática	La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, EMBASE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), Web of Science, EBSCOhost, ScienceDirect y Scopus hasta el 10 de enero de 2019. Los ensayos controlados aleatorios (ECA) elegibles se seleccionaron de acuerdo con el	Se incluyeron ensayos aleatorios controlados con placebo que evaluaron los efectos de la administración de rhEGF (inyección intralesional, gel tópico, crema) en pacientes con úlceras de pie diabético. Tres investigadores independientes (TQB, QVPB y OV) realizaron la selección de la base del título, el resumen y el texto completo. Un investigador (TQB) extrajo los datos de los estudios elegibles y dos investigadores (QVPB, OV) verificaron la precisión de los datos.	Se respalda el uso de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) en la curación de las úlceras de pie diabético. Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con cautela. El número de estudios fue limitado, así como numerosos factores que no se tuvieron en cuenta al estudiar la eficacia del rhEGF. Esto refleja la

diagrama de flujo PRISMA. Se encontró que 7 estudios eran elegibles para el análisis cualitativo y 6 de ellos se incluyeron en síntesis cuantitativa (metanálisis). Se reclutó un total de 610 pacientes en todos los estudios y 540 pacientes completaron los períodos de estudio, 307 de los cuales recibieron tratamiento con rhEGF y 233 de los cuales recibieron tratamiento con placebo.

El metanálisis se informó de acuerdo con la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), y se registró en el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PROSPERO).

necesidad de más ECA bien diseñados sobre el tratamiento con rhEGF y UPD.

Zhao, D. Su, Y. Li, Y. Yu, T. Li, J. Tu, C.	PUBMED	Evaluar la eficacia y la seguridad del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) para las úlceras de pie diabético	Metanálisis y revisión sistemática	Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas, incluidas Ovid Medline, Embase, PubMed, el Registro	Se utilizó la estrategia PICOS para incluir ensayos elegibles: (a) población (P): pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 con úlceras en los pies; (b) intervención (I): factor de	Esta revisión sistemática y metanálisis demostraron que el rhEGF es efectivo y seguro en el
--	--------	---	------------------------------------	---	---	---

(2020)

Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Web of Science hasta el 30 de enero de 2020. Se identificaron un total de 154 citas a través de la búsqueda bibliográfica sistemática y se identificaron dos citas adicionales a través de la búsqueda de referencias. De las 156 citas, nueve ensayos con 720 participantes (404 asignados al azar al grupo rhEGF y 317 al grupo placebo) cumplieron con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en el estudio.

crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF); (c) comparación (C): placebo; (d) resultados (O): no limitado; y (e) diseño del estudio (S): ensayo controlado aleatorizado. Dos investigadores revisaron los títulos y resúmenes de forma independiente, excluyendo los manuscritos aparentemente irrelevantes. Esta revisión sistemática y metanálisis siguieron las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se utilizó el enfoque por intención de tratar para analizar todos los datos. Para los resultados binarios, los resultados se presentaron como razones de probabilidad (OR). Para los resultados continuos, se informaron las diferencias de medias (DM) con los correspondientes IC del

tratamiento de las UPD. El rhEGF podría mejorar las oportunidades de recuperación de úlceras y acelerar la cicatrización de heridas. El rhEGF reduce el tiempo de cicatrización en unas 2 semanas, siendo la aplicación tópica más efectiva que la vía intralesional. Sin embargo, se cree que este resultado es por la diferencia de grados de úlceras de Wagner, cuando se usaron aplicaciones tópicas, los pacientes fueron grados Wagner 1 o 2. Cuando se usaron inyecciones intralesionales, los pacientes también

					95%. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un nivel de significancia del 5%. Además, el tiempo para completar la cicatrización de las curvas de Kaplan-Meier se agruparon en el software R (versión 3.6.1) mediante el método de Tierney.	incluyeron grados Wagner 3 y 4, que eran más graves con la infección. Por lo tanto, para comparar el verdadero efecto terapéutico, se necesitan más ensayos con patentes del mismo grado de Wagner.
Mohammadi Tofigh, A. Tajik, M. (2022)	SCIENCE DIRECT	Comparar los efectos terapéuticos de los tres métodos de cuidado de heridas diabéticas: desbridamiento quirúrgico y vendaje, vendaje con polvo de amnios deshidratado y vendaje con gel de factor de crecimiento derivado de plaquetas.	Ensayo clínico aleatorizado	Este estudio prospectivo de intervención se realizó en todos los pacientes con úlceras crónicas de pie diabético grado 1 y 2 de Wagner referido al Hospital Imam Hossein en Teherán en los primeros 10 meses de 2020. En la realización del estudio se	Se dividió en tres grupos aleatoriamente, a los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión. Nueve pacientes fueron retirados de cada grupo por falta de cooperación y finalmente quedaron 81 pacientes en cada grupo. Después de una preinclusión de 2 semanas, la aleatorización se realizó usando una tabla aleatoria y un asistente de investigación ciego etiquetó a cada paciente con un número	Este estudio muestra que en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, el apósito con amnios deshidratado o un gel que contiene PDGF tiene ventajas sobre los métodos convencionales de desbridamiento y apósito. Cuando se comparó el amnios

---

examinaron 400 pacientes con úlceras de pie diabético. De estos, 270 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El tamaño de la muestra se calculó utilizando el software G-Power 3.1.9.2 para tres grupos con un nivel de significación de  $<0,05$  y una potencia de prueba del 95%. Además, la pérdida de muestra del 20 % dio como resultado una estimación de 80 personas en cada grupo.

aleatorio. Se tomaron los datos necesarios en la primera sesión, como tamaño de úlcera, profundidad, etc. En el primer grupo se realizó el método convencional de desbridamiento y vendaje diariamente; en el segundo grupo, tras el desbridamiento e irrigación de la herida, se utilizó diariamente un gel con Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) de nombre genérico Becaplermin 0,01%; en el tercer grupo después del desbridamiento y lavado, se espolvoreó sobre la herida un polvo que contenía amnios deshidratado estéril con el nombre genérico AMOR, luego se cubrió con una gasa empapada en solución salina, y el apósito se cambió cada 7 días. Los pacientes fueron examinados una vez por semana, se calculó el efecto sobre la cicatrización de heridas o reducción del área puntual con deshidratado con el gel que contenía PDGF, se descubrió que el vendaje para amnios deshidratado se asocia con una curación más rápida y mejor en las úlceras del pie diabético. Sin embargo, el gel PDGF también es efectivo.

---

					PAR = (área primaria de la herida - área secundaria / área primaria)×100. Esto se repitió en las semanas cuarta, sexta, octava y décima por un asistente ciego.	
Kahraman, M. Misir, A. Kizkapan, T. Ozcamdalli, M. Uzun, E. Mutlu, M. (2019)	SCIENCE DIRECT	Presentar los resultados del seguimiento a largo plazo de las inyecciones de factor de crecimiento epidérmico (EGF) intralesional en pacientes con úlceras de pie diabético.	Serie de casos retrospectivo	Treinta y seis UPD en 34 pacientes (28 hombres y 6 mujeres; edad media 61.000 ± 13.743 años) fueron tratados con inyecciones de EGF intralesional además del cuidado estándar entre junio de 2012 y febrero de 2013. El cuidado estándar en las UPD incluye regulación de la glucosa en sangre, desbridamiento de tejidos necróticos, tratamiento de infecciones, corrección de deformidades y descarga.	La inyección se aplicó de la siguiente manera: se diluyeron 75 µg de viales de EGF de 1 mL con 4 mL de solución salina normal. Antes de la aplicación, los tejidos necróticos se desbridaron bruscamente y la herida se lavó con solución salina normal. La solución de EGF se inyectó con una aguja de insulina de calibre 27 x 0,5 pulgadas, primero en la unión dermoepidérmica por toda la herida, luego se profundizó y se inyectó de manera homogénea en toda la herida. Las inyecciones continuaron 3 veces a la semana durante ≤8 semanas o hasta que se logró una respuesta de granulación completa. Se utilizó tratamiento antibiótico sistémico si se demostró infección	En conclusión, nuestros resultados sugieren que la aplicación intralesional de EGF es una modalidad de tratamiento adyuvante eficaz. Se puede obtener una cicatrización completa de la herida y bajas tasas de amputación y recurrencia a largo plazo cuando se agrega EGF al protocolo de tratamiento estándar.

---

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, pacientes mayores de 40 años con úlcera crónica del pie, aquellos con un área de úlcera de >3 cm<sup>2</sup>, pacientes sin deformidades del pie o leves y aquellos con estadio de Wagner. 2 y 3 lesiones. Los pacientes fueron excluidos si tenían una infección local o sistémica, embarazo, malignidad o reacciones alérgicas previas.

de la herida con cultivos. Los pacientes se sometieron a desbridamientos en serie, 7 días de tratamiento con antibióticos sistémicos y continuaron con antibióticos orales durante 21 días.

Luego, se usaron soluciones salinas y de clorhexidina para limpiar la herida. Se inyectó EGF-interleucina 75 µg (Heberprot-P<sup>®</sup> 75, Heber Biotec, La Habana, Cuba) por vía intralesional 3 veces por semana durante ≤8 semanas. Se aplicaron una media de 18.125 ± 4.494 (rango 9 a 24) dosis.

Los resultados se investigaron luego de un rango de 5-6 años. Se utilizó el Short Form 36 (versión 1) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Para evaluar los resultados funcionales de los pacientes, utilizamos el Módulo de pie y tobillo de la Academia

---

Estadounidense de Cirujanos  
Ortopédicos (AAOS).

Park, K. Han, S. Hong, J. Han, S. Lee, D. Kim, B. Ahn, J. Lee, J. (2018)	SCIENCE DIRECT	Evaluar la eficacia y la seguridad de una nueva terapia de factor de crecimiento aplicada por aspersion que contiene factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) para el tratamiento de úlceras crónicas del pie diabético (UPD).	Ensayo multicéntrico de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Este estudio fue un estudio de fase III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes diabéticos con úlceras en los pies fueron reclutados consecutivamente desde enero de 2011 hasta junio de 2012 en seis centros médicos y el número de pacientes fue relativamente igual en todos los centros médicos. Los pacientes eran elegibles para la inclusión en el estudio	De una cohorte inicial de sujetos potenciales (n = 176), 5 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión y 4 pacientes no dieron su consentimiento informado y se negaron a participar. Por lo tanto, se inscribieron 167 pacientes y se asignaron al azar a uno de los dos grupos de estudio. Entre estos 167 participantes, 82 pacientes fueron asignados al grupo rhEGF y 85 pacientes fueron asignados al grupo placebo; recibieron cuidado de heridas de rutina además de un tratamiento de aerosol tópico con rhEGF al 0,005 % (n = 82) o un volumen equivalente de aerosol de solución salina (n = 85) dos veces al día hasta la cicatrización de la úlcera o hasta 12 semanas. 141 (84,4 %) pacientes	En conclusión, este estudio de fase III respalda la eficacia y seguridad del tratamiento con rhEGF aplicado por aspersion para UPD crónicas. Descubrimos que el rhEGF aplicado por aspersion aumentó significativamente la velocidad de curación de la DFU y disminuyó el tiempo para completar la curación y, en consecuencia, mostró una mayor tasa de curación completa independientemente
--	-------------------	--	--	---	--	---

---

si cumplían con los siguientes criterios: diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 1 o 2; tamaño de la úlcera del pie  $\geq 1 \text{ cm}^2$ ; úlcera que persiste durante más de cuatro semanas sin signos de curación; úlcera de Wagner grado I o II; y flujo arterial de la extremidad distal adecuado, definido como presión parcial transcutánea de oxígeno ( $\text{TcPO}_2$ )  $\geq 30 \text{ mm Hg}$  o pulsos palpables en la arteria dorsal del pie o en la arteria tibial posterior del tobillo. Se excluyó a los pacientes si tenían alguna infección, osteomielitis u otro trastorno que pudiera completaron el ensayo y 13 de los niveles de HbA1c sin ningún problema de seguridad identificado. durante el seguimiento. El análisis ITT se realizó utilizando datos de todos los pacientes asignados a los grupos rhEGF y placebo.

---

interferir con la cicatrización de heridas (como trombosis venosa profunda, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o cualquier otra enfermedad inflamatoria sistémica).

Malekpour Alamdari, N. Shafiee, A. Mirmohseni, A. Besharat, S. (2021)	SCIENCE DIRECT	Evaluar la eficacia del plasma rico en plaquetas (PRP) en la curación de úlceras de pie diabético (UPD) limpias.	Ensayo clínico aleatorizado	Entre junio de 2017 y diciembre de 2018, se inscribieron en el presente estudio 90 pacientes con úlceras de pie diabético (UPD). Pacientes diabéticos con un control adecuado de la glucosa en sangre (nivel de glucosa en sangre aleatorio: 100–160 mg/dL), que padecían UPD que no cicatrizaba (ubicada en	Los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos: un grupo de control de 47 pacientes recibió tratamiento convencional de UPD irrigando la úlcera con solución salina normal y cubriéndola con pomada de sulfadiazina de plata dos veces al día. El otro grupo de 43 pacientes (grupo de casos) recibió plasma rico en plaquetas (PRP) dos veces por semana durante 3 semanas por el mismo cirujano. Los participantes fueron seguidos durante 6 meses desde el inicio del estudio. El gel de PRP	El PRP reduce el tiempo de curación de las úlceras de pie diabético, independientemente de la edad, sexo, tabaquismo o presión arterial. Sin embargo, el PRP no tuvo ningún impacto significativo en la necesidad de amputación, o el nivel de amputación, cuando se compararon los
---	----------------	--	-----------------------------	--	---	---

---

la cara medial, lateral, dorsal o plantar del pie, con una duración de más de 4 semanas) se incluyeron en este estudio si cumplían criterios adicionales: Las úlceras debían estar limpias, sin afectación vascular. Se incluyeron úlceras de grado 1 y 2 de acuerdo con la clasificación de Wagner.

se aplicó dos veces por semana durante 3 semanas. El apósito se cambiaba dos veces por semana, con un intervalo mínimo de 3 días, y la úlcera se irrigaba con suero fisiológico antes de cada renovación. En cada visita, se obtuvo una historia detallada del paciente sobre la fiebre subjetiva, el dolor, los efectos adversos locales, cualquier molestia relacionada con el tratamiento y el estado de soporte de peso. Se examinó el aspecto de la úlcera y se evaluaron signos de infección como fiebre y sensibilidad. Se registraron datos de longitud, anchura, profundidad, nivel de glucosa y calcio en sangre, y secreción purulenta al momento de iniciar el tratamiento, así como una semana, 3 semanas, 2 meses, 4 meses y 6 meses después. Todos los procesos de tratamiento, desde el primer día de tratamiento hasta la última visita,

pacientes de nuestro grupo de casos con los pacientes del grupo control con la misma edad, sexo o estado de tabaquismo y presión arterial, por lo tanto, este estudio respalda la eficacia clínica del PRP para acelerar la tasa de curación de las úlceras del pie limpias.

---

					fueron realizados por un mismo cirujano.	
Dai, J. Jiang, C. Sun, Y. Chen, H. (2020)	SCIENCE DIRECT	Explorar la efectividad y seguridad del PRP autólogo en el tratamiento de pacientes con UPD	Metanálisis	Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas de PubMed, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central y Google Scholar en Internet actualizadas el 30 de enero de 2020. Los resultados evaluados incluyeron la tasa de curación completa de la úlcera , el tiempo hasta la curación y los eventos adversos. El análisis estadístico se realizó con el software RevMan 5.0 y el software STATA 10.0. Se incluyeron diez ensayos clínicos aleatorizados con 456 pacientes.	La revisión sistemática y el metanálisis se realizaron de acuerdo con las pautas de los elementos de informe preferidos para la revisión sistemática y el metanálisis (PRISMA). La estrategia de búsqueda se diseñó y perfeccionó, y dos investigadores (JZD y CYJ) realizaron la estrategia de búsqueda para seleccionar las referencias extrajeron de forma independiente todos los datos relevantes.	Los hallazgos de este estudio proporcionaron un resumen detallado de la evidencia actual de PRP autólogo para el tratamiento de UPD . Indicó que, en comparación con la atención estándar, el PRP autólogo mejoró significativamente la tasa de curación completa de la úlcera , acortó el tiempo de curación y no aumentó la incidencia de eventos adversos.

<p>Mohammadi, M. Molavi, B. Mohammadi, S. Nikbakht, M. Mohammadi, A. Mostafaei, S. Norooznezhad, A. Abdegah, A. Ghavamzadeh, A. (2017)</p>	<p>SCIENCE DIRECT</p>	<p>Evaluar la efectividad del uso de gel autólogo de plasma rico en plaquetas (PRP) para el tratamiento de la úlcera del pie diabético (UPD) durante las primeras 4 semanas del tratamiento</p>	<p>Ensayo clínico de un solo brazo</p>	<p>Este ensayo clínico longitudinal y de un solo brazo se llevó a cabo entre mayo de 2014 y diciembre de 2015 en el Hospital Shariati (Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, Teherán, Irán). En el periodo de tiempo mencionado, 100 pacientes con UPD crónicas fueron seleccionados en el estudio por muestreo aleatorio simple. Luego se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a todos los pacientes.</p>	<p>Después de las acciones de atención primaria como el desbridamiento de heridas, se calculó y registró el área de cada herida. La terapia con PRP (2 0,05) se consideró estadísticamente significativa. La media (DE) de la duración de la DFU fue de 19,71 semanas (4,94) para las unidades de muestreo. La proporción de sujetos que se retiraron del estudio se calculó en 2 (2,8 %) de 71 úlceras mL/cm<sup>2</sup> de úlceras) se realizó semanalmente hasta el momento de la cicatrización de cada paciente. Utilizamos una prueba T de muestra para curar heridas y un enfoque de remuestreo de Bootstrap para informar el intervalo de confianza con 1000 muestras de Bootstrap</p>	<p>Este estudio afirmó una aplicación altamente eficiente del gel de PRP en el tratamiento y la cicatrización de UPD crónicas que no cicatrizan, de modo que en los 70 casos evaluados se observó una mejora relativa y la cicatrización de la herida. PRP podría considerarse como un tratamiento candidato para las UPD que no cicatrizan, ya que puede prevenir futuras complicaciones como la amputación o la muerte en este fenómeno patológico.</p>
--	---------------------------	---	--	--	---	---

## Capítulo cuatro

### Discusión

En este trabajo de investigación se encontraron varios artículos relacionados con los factores de crecimiento como tratamiento complementario de las úlceras de pie diabético, algunos hablan en forma general sobre el nivel de efectividad que tiene cada factor, mientras que otros utilizan solamente un factor de crecimiento que según los resultados ha sido el más eficaz de todos, adicionalmente se menciona también el papel de un producto que directamente no es un factor de crecimiento, pero que actúa así al producir numerosos factores, como es el plasma rico en plaquetas.

En esta revisión bibliográfica se comprobó que los factores de crecimiento constituyen una terapia complementaria ideal, ya que se reconoce que el tratamiento de pacientes con úlceras de pie diabético debe ser integral y multidisciplinario para lograr una mejoría completa, el papel que juegan los factores es contribuir al cierre de las heridas, disminuyendo el tiempo de curación de las mismas y el posible riesgo de complicaciones.

Sridharan y Sivaramakrishnan (2018) analizaron el efecto de diversos factores de crecimiento en la cicatrización de las úlceras de pie diabético, ellos encontraron que tanto el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas recombinante (rhPDGF), y el plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo son los únicos factores de crecimiento con más eficacia que el tratamiento convencional, cuyos pilares fundamentales consisten en desbridamiento agudo del tejido no viable, descarga mediante redistribución de presiones en las zonas sanas del pie y fuera de la herida más vendajes o apósitos de acuerdo al estado o evolución de la herida, que permitan humidificar el ambiente y contribuir a la granulación, además de controlar las infecciones activas, hacer la valoración vascular y el control glicémico. Sin embargo, de estos, probablemente rhEGF sea el mejor, pues mostró una mayor proporción o tasa de curación completa de la úlcera en comparación con el tratamiento estándar (desbridamiento, descarga, apósitos, control vascular y glicémico) y en comparación con rhPDGF, PRP autólogo, factor

de crecimiento endotelial vascular humano recombinante (rhbFGF) y factor de crecimiento transformante beta (rhTGF $\beta$ ); este efecto positivo lo logra al mejorar la proliferación y migración celular porque promueve la síntesis de proteínas de matriz extracelular en la úlcera.

Existe similitud con el estudio de Mahdipour y Sahebkar (2020), pues también menciona al factor de crecimiento epidérmico (EGF) superior que el tratamiento convencional en las heridas diabéticas, no solo por la mejora que genera en la cicatrización, sino, porque existió un menor riesgo de amputación en el 39% de los pacientes que fueron manejados con EGF, no obstante, este estudio no recomienda el uso de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), pues a pesar de estar aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) no resultó mejor que el tratamiento estándar. Tampoco se aconseja el uso de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), pues implica el uso de dosis elevadas para ser eficaz. El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) resultó ser más beneficioso por su papel acelerador en la angiogénesis y cicatrización de heridas, sin embargo, los datos no son completamente fiables, porque no existió el suficiente período de seguimiento para valorar la mejoría en la reparación de heridas (Mahdipour & Sahebkar, 2020).

El estudio de Kahraman et al (2019), que comparó el cuidado estándar de las úlceras de pie diabético (consistente en regulación de glucosa en sangre, desbridamiento de tejido necrótico, tratamiento de infecciones, descarga, en conjunto con corrección de deformidades), con inyecciones intralesiones de EGF, sugiere la inyección intralesional como el mejor medio de aplicación del EGF y como un tratamiento adyuvante eficaz, especialmente para heridas complejas, porque permite generar resultados positivos como bajo porcentaje de amputación y recurrencia a largo plazo, que en este caso fueron investigados después de al menos 5 a 6 años.

El plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo, capaz de producir grandes cantidades de factores de crecimiento, es una opción terapéutica prometedora, no solo por los efectos positivos si no por la accesibilidad que tiene; el PRP autólogo ha aumentado la tasa de curación de úlceras en pies de diabéticos, porque es capaz de reducir el tiempo de curación

(en 23 a 42 días) (Dai et al., 2020), el área de la úlcera y sobretodo proporciona seguridad para el paciente ya que no se asocia con efectos adversos (Malekpour Alamdari et al., 2021; Mohammadi et al., 2017). La característica fisiológica que hace que el PRP autólogo sea efectivo es que al aplicarlo en la herida, las plaquetas producirán cantidades excesivas de factores de crecimiento como PDGF, factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que juegan un papel fundamental en la patogénesis de la úlcera, pues la extensión del tiempo de la cicatrización se produce por el déficit de factores de crecimiento (Malekpour Alamdari et al., 2021).

## Conclusiones

Los factores de crecimiento más utilizados en el tratamiento complementario de las úlceras de pie diabético son el factor de crecimiento epidérmico (en cualquiera de sus formas de presentación), el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el plasma rico en plaquetas autólogo, siendo considerados mucho más eficaces que el tratamiento convencional o estándar. En orden de eficacia, el mejor es el factor de de crecimiento epidérmico, seguido del plasma rico en plaquetas autólogo y finalmente el factor de crecimiento derivado de plaquetas, que cabe recalcar, es el único aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

Los principales beneficios del uso de factores de crecimiento son el aumento de las tasas de curación completa de las úlceras, la disminución del tiempo de curación de la herida (23 a 42 días) y la reducción del área o tamaño de la úlcera al acelerar su cicatrización, el descenso del porcentaje de amputaciones y recurrencias a largo plazo (5 a 6 años), al mismo tiempo que proporcionan seguridad para el paciente, porque reducen los efectos adversos al evitar la necesidad de otros fármacos sistémicos que pueden provocar varias afecciones. Esto se traduce finalmente en la mejora de la calidad de vida, pues el cierre rápido de las úlceras ofrece a las personas la capacidad de volver a realizar con normalidad sus actividades diarias.

El mecanismo de acción de los factores más eficaces es, para el factor de crecimiento epidérmico, la promoción de proliferación y migración de células epidérmicas al facilitar la síntesis de proteínas de matriz extracelular junto con la mejora del microambiente de la úlcera que permite su nutrición adecuada para que cicatrice y granule rápidamente. El plasma rico en plaquetas autólogo genera varios factores de crecimiento cuando se deposita en la herida, como el TGF-  $\beta$ , el PDGF, y el VEGF, que suplen la falta de factores de crecimiento en la patogénesis de las úlceras. Por último, el PDGF, tiene un efecto mitógeno, quimioatrae las células que regulan el entorno de la herida y es un estimulante de la producción de otros factores como el VEGF y el TGF-  $\beta$  que colaboran en la cascada de cicatrización.

## Recomendaciones

El tema de los factores de crecimiento en el tratamiento de úlceras de pie diabético aun no se encuentra muy definido, esto en virtud de que no existen suficientes estudios, sobretodo experimentales. Se recomienda realizar ensayos clínicos con la menor cantidad de sesgo, que evalúen la eficacia de los principales factores de crecimiento en pacientes con las mismas condiciones y similares grados de úlceras, sobretodo en comparación con el tratamiento estándar, o con algún otro factor de crecimiento que se considere efectivo.

A la comunidad médica se recomienda siempre tratar de forma integral y única la enfermedad diabética de cada paciente, pues como se ha estudiado, cada presentación es auténtica y las comorbilidades distintas. Al ser la diabetes una patología muy prevalente hoy en día, se exhorta a realizar las medidas de prevención necesarias para evitar las complicaciones, como el pie diabético o la amputación.

A la sociedad se recomienda implementar estilos de vida saludables, no solo para controlar la diabetes, si no para evitar que aparezca, puesto que a largo plazo sus consecuencias son desastrosas.

## Referencias

- Bandyk, D. (2018). The diabetic foot\_ Pathophysiology, evaluation, and treatment \_ Lector mejorado de Elsevier. *Seminars in Vascular Surgery*, 31, 43–48.
- Boulton, A. J. M., & Whitehouse, R. W. (2020). *The Diabetic Foot*. MDText.com, Inc.
- Bui, T. Q., van Phu Bui, Q., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Rumbus, Z., Tóth, B., Emri, G., Párniczky, A., Sarlós, P., & Varga, O. (2019). Epidermal growth factor is effective in the treatment of diabetic foot ulcers: Meta-analysis and systematic review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 16, Issue 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142584>
- Coffey, L., Mahon, C., & Gallagher, P. (2019). Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *International Wound Journal*, 16(1), 183–210. <https://doi.org/10.1111/iwj.13010>
- Dai, J., Jiang, C., Sun, Y., & Chen, H. (2020). Autologous platelet-rich plasma treatment for patients with diabetic foot ulcers\_ a meta-analysis of randomized studies \_ Lector mejorado de Elsevier. *Journal of Diabetes and Its Complications*.
- Everett, E., & Mathioudakis, N. (2018). Update on management of diabetic foot ulcers. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1411, Issue 1, pp. 153–165). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>
- Gonchar, I., Lipunov, A., Afanasov, I., Larina, V., Faller, A., & Kibardin, A. (2018). Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment\_ State of art developments and future prospects \_ Lector mejorado de Elsevier. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12, 189–194.
- Goyal, M., Reeves, N., Rajbhandari, S., Ahmad, N., Wang, C., & Yap, M. (2020). Recognition of ischaemia and infection in diabetic foot ulcers\_ Dataset and techniques \_ Lector mejorado de Elsevier. *Computers in Biology and Medicine*, 117.
- Kahraman, M., Misir, A., Kizkapan, T. B., Ozcamdalli, M., Uzun, E., & Mutlu, M. (2019). *The Long-Term Outcomes Following the Application of Intralesional Epi...tor in Patients With*

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S106725161830382X?tok>

- Mahdipour, E., & Sahebkar, A. (2020). The Role of Recombinant Proteins and Growth Factors in the Management of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. In *Journal of Diabetes Research* (Vol. 2020). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/6320514>
- Malekpour Alamdari, N., Shafiee, A., Mirmohseni, A., & Besharat, S. (2021). Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(2), 621–626. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.005>
- Mariadoss, A. V. A., Sivakumar, A. S., Lee, C.-H., & Kim, S. J. (2022). Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113134>
- Miller, J., & Wynes, J. (2019). Updates on Bioengineered Alternative Tissues. In *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* (Vol. 36, Issue 3, pp. 413–424). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.009>
- Miranda, C., da Ros, R., & Marfella, R. (2021). Update on prevention of diabetic foot ulcer. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases*, 6(1), 123–131. <https://doi.org/10.5114/amsad.2021.107817>
- Mohammadi, M., Molavi, B., Mohammadi, S., Nikbakht, M., Mohammadi, A. M., Mostafaei, S., Norooznezhad, A., Abdegah, A. G., & Ghavamzadeh, A. (2017). Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel\_ A single-arm clinical trial \_ Elsevier Enhanced Reader. *Transfusion and Apheresis Science*, 160–164.
- Mohammadi Tofigh, A., & Tajik, M. (2022). Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: A randomized clinical trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109775>

- Park, K. H., Han, S. H., Hong, J. P., Han, S.-K., Lee, D.-H., Kim, B. S., Ahn, J. H., & Lee, J. W. (2018). Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial | Elsevier Enhanced Reader. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 42, 335–344.
- Patel, S., Srivastava, S., Singh, M. R., & Singh, D. (2019). Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 112). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>
- Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. D. J., Martinez-Blanco, M. D. R., Mollinedo-Montaño, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castañeda-Miranda, R., & Garza-Veloz, I. (2019). Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 55, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina55110714>
- Primadhi, R. A., & Herman, H. (2021). Diabetic foot: Which one comes first, the ulcer or the contracture? *World Journal of Orthopedics*, 12(2), 61–68. <https://doi.org/10.5312/WJO.V12.I2.61>
- Qi, M., Zhou, Q., Zeng, W., Wu, L., Zhao, S., Chen, W., Luo, C., Shen, M., Zhang, J., & Tang, C. (2018). Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *Frontiers In Bioscience*, 23, 310–317. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.5.513>
- Ramirez-Acuña, J. M., Cardenas-Cadena, S. A., Marquez-Salas, P. A., Garza-Veloz, I., Perez-Favila, A., Cid-Baez, M. A., Flores-Morales, V., & Martinez-Fierro, M. L. (2019). Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. In *Antibiotics* (Vol. 8, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040193>
- Rojo García, D. A., López Flores, R., & Carballo Ordoñez, F. (2021). Diabetic foot and lifestyle: Case Report. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 22(1), 201–205. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v22i1.4137>

- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2018). Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *84*(3), 434–444. <https://doi.org/10.1111/bcp.13470>
- Vas, P. R. J., & Papanas, N. (2019). Editorial and mini-review: Topical oxygen therapy for diabetic foot ulcerations - Avenue towards new hope? In *The Review of Diabetic Studies* (Vol. 15, Issue 1, pp. 71–73). Society for Biomedical Diabetes Research. <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.71>
- Zhao, D. Y., Su, Y. N., Li, Y. H., Yu, T. Q., Li, J., & Tu, C. Q. (2020). Efficacy and safety of recombinant human epidermal growth factor for diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International Wound Journal*, *17*(4), 1062–1073. <https://doi.org/10.1111/iwj.13377>