



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DEL PIE
DIABÉTICO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PAULO DARÍO ROMERO ANAZCO

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DEL PIE
DIABÉTICO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PAULO DARÍO ROMERO ANAZCO

DIRECTOR: ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Paulo Darío Romero Añazco portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706622941**. Declaro ser el autor de la obra: “**Células madre en el tratamiento del pie diabético**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **4 de Junio de 2025**

F:

Paulo Darío Romero Añazco

C.I. 0706622941

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO**" realizado por **PAULO DARÍO ROMERO AÑAZCO** con documento de identidad No. **0706622941** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 4 de Junio de 2025



Firmado electrónicamente por:
**ESTEBAN ADRIAN
REIBAN ESPINOZA**

Validar únicamente con FirmaKC

F:

Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza
DIRECTOR

DEDICATORIA

A mis queridos padres y hermano, pilares de mi vida, les dedico este logro con profundo agradecimiento y amor. Su constante apoyo, sabiduría y sacrificio han sido el faro que guió cada paso en este viaje académico. Cada desafío superado es también su triunfo. A ustedes, cuyo amor incondicional y ejemplo de dedicación han sido mi inspiración, les ofrezco este pequeño logro como expresión de gratitud eterna. En cada palabra de esta tesis, resuena vuestro legado.

Finalmente, dedico estas últimas palabras en memoria de mi padre, que por su esfuerzo y entrega me permitió conseguir mi objetivo de titularme como médico. Estaré infinitamente agradecido por enseñarme el valor del trabajo honesto, por tu ejemplo de humildad y por creer en mí incluso cuando yo dudaba.

No estuviste en la foto final, pero estuviste en cada página de esta historia.

AGRADECIMIENTO

Expreso mi sincero agradecimiento a la honorable Universidad Católica de Cuenca por brindarme el privilegio de formarme en sus aulas. Su excelencia académica y compromiso con la educación han sido fundamentales en mi desarrollo intelectual y profesional. Agradezco a cada docente, mentor y miembros del cuerpo administrativo por su guía y dedicación. Esta institución ha sido el escenario donde cultivé conocimientos, habilidades y valores que me han preparado para enfrentar los desafíos del mañana.

RESUMEN

La diabetes mellitus representa un problema de salud público mundial, siendo las úlceras del pie diabético una complicación catastrófica al provocar infección, gangrena y hospitalizaciones a repetición. Es una situación médica desafiante producto de una terapéutica actual ineficaz para prevenir la amputación del miembro inferior, planteando la necesidad de opciones terapéuticas complementarias.

Una opción vanguardista es la terapia basada en células madre que permite regenerar tejidos, promover la angiogénesis, modular el sistema inmunológico y ofrecer un enfoque regenerativo único que en etapas iniciales refleja un potencial prometedor para mejorar la curación de heridas y úlcera en pacientes con diabetes. La principal opción terapéutica son las células madre mesenquimales al permitir la renovación celular y evadir la apoptosis de células funcionales. Sin embargo, las principales limitaciones incluyen el riesgo de rechazo inmunológico, costo elevado, riesgo de degeneración maligna y la inexistencia de protocolos estandarizados y seguridad a largo plazo.

Su potencial terapéutico deriva en su capacidad para diferenciarse en varios tipos celulares encargados del proceso de cicatrización, facilitan la cicatrización de úlceras y mejoran la microcirculación, reduciendo el riesgo de infecciones y amputaciones. Mejorando su pronóstico, calidad de vida y disminuyendo complicaciones graves asociadas al pie diabético.

Palabras clave: Células Madre, Diabetes Mellitus Tipo 2, Pie Diabético.

ABSTRACT

Diabetes mellitus represents a worldwide public health problem, with diabetic foot ulcers being a catastrophic complication causing infection, gangrene, and repeated hospitalizations. It is a challenging medical situation resulting from current ineffective therapy to prevent lower limb amputation, highlighting the need for complementary therapeutic options.

One cutting-edge option is stem cell-based therapy that allows tissue regeneration, promotes angiogenesis, modulates the immune system, and offers a unique regenerative approach that, in early stages, demonstrates promising potential to improve wound and ulcer healing in patients with diabetes. The primary therapeutic option is mesenchymal stem cells, which enable cell renewal and avoid apoptosis of functional cells. However, the leading limitations include the risks of immunological rejection, high cost, and malignant degeneration, as well as the lack of standardized protocols and long-term safety.

Their therapeutic potential derives from their ability to differentiate into various cell types responsible for healing, facilitate ulcer healing, and improve microcirculation, reducing the risk of infections and amputations. This enhances prognosis and quality of life and reduces serious complications associated with diabetic foot.

Keywords: Stem Cells, Diabetes Mellitus Type 2, Diabetic Foot.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA.....	11
DESARROLLO DEL TRABAJO	13
Pie Diabético.....	13
Epidemiología.....	13
Fisiopatología.....	13
Características clínicas.....	14
Diagnóstico	15
Clasificación	15
Tratamiento.....	16
Pronóstico	17
Mecanismo de cicatrización de heridas y desregulación de las UPD.....	17
Terapia con células madre	18
Potencial de las Células madre mesenquimales (MSC).....	19
Otros tratamientos.....	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	28

INTRODUCCIÓN

Las úlceras del pie (UPD) son una combinación compleja de enfermedad vascular periférica, neuropatía y deformidad del pie asociada a infecciones (1). Acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS), las UPD tienen una fuerte relación con la discapacidad y muerte de diabéticos sumado a costos significativos si no controlan apropiadamente (2). Se estima que representa la complicación de la diabetes mellitus (DM) de mayor crecimiento, con alrededor de 400 millones de personas diagnosticadas globalmente, de las cuales el 85% sufren amputaciones de extremidades inferiores (3). El Grupo Internacional de Trabajo sobre Diabetes (IWGDF) estableció en 2019 que la mitad de estas personas morirán dentro de los cinco años posteriores (4).

A nivel nacional, la diabetes tipo 2 se considera un dilema de salud pública debido a su prevalencia de 3,2% y al manejo de sus complicaciones, según lo reportado por la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2016 (ENDES) (5). El Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) publica un Anuario de Nacimientos y Defunciones, que muestra 66.724 defunciones generales en 2015. La cardiopatía isquémica y la diabetes fueron las principales causas de muerte, con 4.401 y 4.430 casos, respectivamente (6).

Debido a la ineficacia de los tratamientos tradicionales, no ha existido mejoras en las tasas de incidencia y discapacidad del pie diabético en las últimas décadas (7). Actualmente, el tratamiento con células madre representa un opción efectiva y fiable para heridas persistentes que no se resuelven con las terapias convencionales (8). En el metanálisis de Sun, Yuming donde se incluyeron 683 participantes, se identificó que la terapia con células madre fue más efectiva que la convencional en términos de curación (9).

Al desarrollar terapias basadas en células madre, se podría evitar la amputación y mejorar su pronóstico, influyendo positivamente en su calidad de vida y reduciendo la carga económica y emocional que conlleva esta condición para los pacientes y el sistema de salud. La finalidad de este trabajo investigativo es conocer el tratamiento con células madre para el pie diabético.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde el 5 de diciembre de 2023 al 9 de abril de 2024 en bases de datos como Pubmed y Scopus, empleando las palabras clave: células madre, stem cells, pie diabético y diabetic foot, las cuales fueron consultadas en la página web de descriptores en ciencia de la salud DECS/MESH. De igual manera, se empleó el operador booleano "and" para construir el algoritmo de búsqueda ("Stem cells"[mesh]) and "Diabetic foot"[mesh].

Se obtuvieron un total de 1166 artículos, se aplicaron los criterios de inclusión:

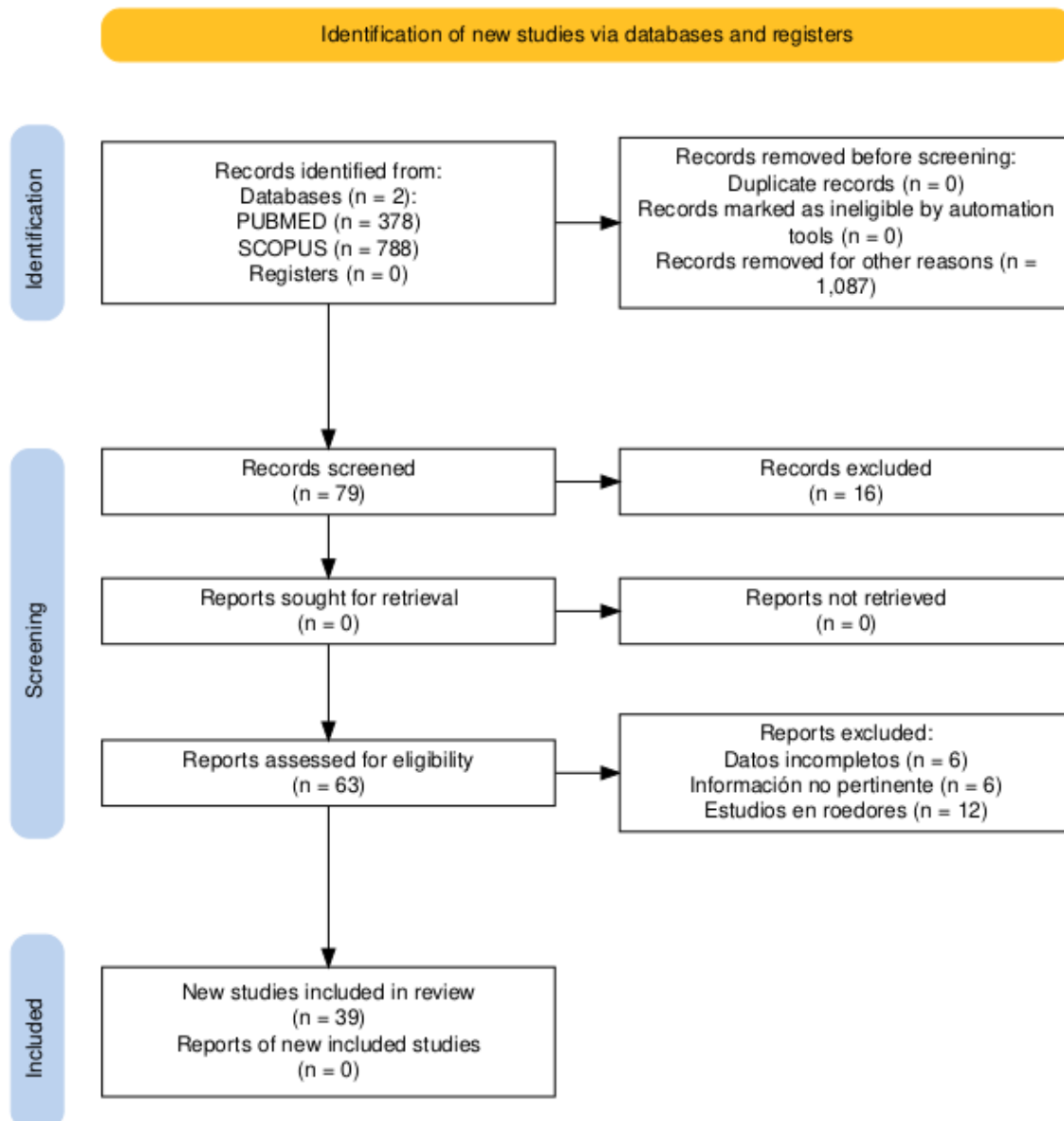
- Artículos completos gratuitos
- Artículos en humanos
- Artículos cuya publicación sea en los últimos 5 años
- Artículos en español e inglés

Criterios de Exclusión

- Artículos en sitios web sin rigor científico
- Artículos sin lectura completa
- Estudios en animales
- Información no pertinente al tema propuesto

Obteniendo un total de 79 artículos. Se procedió con el análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyéndose 16 artículos por presentar un resumen no relevante para la investigación. Se analizaron los sesenta y tres artículos de forma completa y se suprimieron 6 artículos por datos incompletos, 6 artículos por información no pertinente y 12 por tratarse de estudios en roedores. Incluyendo finalmente 39 artículos de calidad en la presente revisión bibliográfica.

Figura 1. Selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia en base a Prisma Flow Diagram.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Pie Diabético

Complicación relativamente común, potencialmente grave y permanente de la DM que deriva en una carga económica y psicológica sustancial para los pacientes que la padecen (9). Es una de las complicaciones con mayor tasa de recurrencia que supone una dificultad para la movilidad, que provocará en última instancia la pérdida de la extremidad cuando se retrasa el tratamiento o el mismo resulta ineficaz (10).

Representa un inminente peligro para el desarrollo de procesos ulcerativos, necróticos y consiguientemente una gangrena del pie producto de modificaciones vasculares, a nivel del lecho arterial y microcirculatorio, del sistema nervioso periférico y osteoarticular del pie (11).

Epidemiología

Se estima que la prevalencia a nivel global de las úlceras del pie diabético es de alrededor del 6,3%, existiendo una mayor frecuencia en el sexo masculino frente al femenino y en sujetos con DM tipo 2 con respecto a aquellos con DM tipo 1 (6,4% frente a 5,5% respectivamente). Igualmente se informa una prevalencia de aproximadamente 13% en América del norte, 5,5% en el continente asiático, 5,1% en el europeo, 7,2% en el africano y cerca del 3% en Oceanía. De los cuales el 25% desarrollarán una úlcera en algún momento de su vida y entre el 14 a 24% de los mismos requerían como último recurso de una amputación (12).

Fisiopatología

Es el resultado de una combinación en la alteración en la perfusión, neuropatía diabética y del sistema inmunológico que contribuyen a la gestación y progresión de procesos infecciosos y úlceras isquémicas que derivan en una amputación (13).

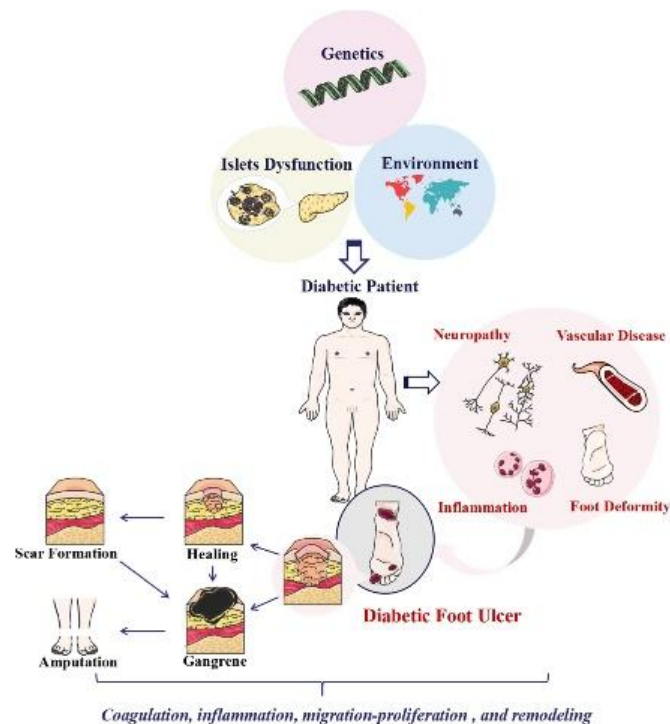
El primer componente es la neuropatía diabética, de carácter heterogéneo resultado de complejos trastornos fisiopatológicos de los componentes autonómicos y somáticos del sistema nervioso (14). Los síntomas clínicos propios de la neuropatía somática son el ardor, parestesias y entumecimiento de las extremidades distales, mientras que los signos característicos de la neuropatía autonómica son los cambios estructurales de la parte media del pie y la atrofia de los músculos intrínsecos que contribuyen a la formación de úlceras en el pie (15).

Otro componente importante de riesgo es la enfermedad arterial de los miembros inferiores que contribuye a un riego sanguíneo deficiente con hipercoagulabilidad y finalmente isquemia e hipoxia grave en las extremidades. Se va a caracterizar por una evidente desnutrición y atrofia

muscular, dolor en reposo, reducción en la temperatura cutánea, pigmentación, pulso arterial periférico débil o ausente e incluso claudicación intermitente y ulceración (16).

Se estima que alrededor de un 50% de los pacientes con úlcera de pie diabético refieren enfermedad arterial periférica (EAP), usualmente provocada por aterosclerosis que va a aportar negativamente en la cicatrización de las úlceras y favorecerá la amputación de la extremidad inferior. Excepcionalmente, las úlceras del pie son neuroisquémicas o neuropáticas en la mayoría de pacientes (17). Dicha EAP fomenta la invasión de microorganismos patógenos y simultáneamente facilita a una rápida progresión hacia la infección, ya que una oxigenación deficiente de los tejidos perjudica la curación de las úlceras (18).

Figura 2. Fisiopatología del pie diabético



Fuente: Wang Y, Shao T, Wang J, Huang X, Deng X, Cao Y, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomed Pharmacother* 2021 (14).

Características clínicas

Los pacientes diabéticos presentan claudicación intermitente con dificultad para caminar y recuperación espontánea inmediata al reposo, parestesia del miembro inferior, úlceras y gangrena con mayor frecuencia en el talón, específicamente en el primer y quinto metatarsiano, y deformidad del pie (19).

Los indicios para sospechar de úlceras del pie diabético son la maceración del exudado de una herida preexistente, enrojecimiento, hinchazón inusual, irritación y picazón. Siendo así, las úlceras en los pies la principal razón por la que los diabéticos son ingresados hospitalariamente. Debe existir una evaluación adecuada de riesgos e implementarse un manejo integral de los pies de un paciente diabético a cargo de un equipo multidisciplinario para su cuidado (20).

Diagnóstico

Al momento de la examinación de la herida, una evaluación completa y precisa tiene un rol fundamental para un tratamiento adecuado. En general, es necesario combinar un examen de los tejidos vasculares y óseos subyacentes con la recolección de muestras de las zonas más profundas de la herida para identificar los patógenos etiológicos relacionados (21).

Es relevante indicar que la naturaleza polibacteriana de la UPD dificulta la identificación de diferentes especies de bacterias y requiere el uso de métodos de detección tanto fenotípicos como genotípicos. Los estudios han demostrado que las especies bacterianas aisladas más comunes incluyen *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, especies de *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterococcus* (21).

El pronóstico y el diagnóstico clínico son esenciales, ya que con ello se busca disminuir la tasa de hospitalización, discapacidad y mortalidad en pacientes con diabetes al estratificar tempranamente el riesgo de la UPD. El empleo de biomarcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), pentraxina-3 e interleucinas, se requieren para una predicción más completa del riesgo y la gravedad de la UPD en conjunto con el uso de biomarcadores metabólicos, microbiológicos, genómicos y proteómicos (22).

En la práctica actual, los médicos y profesionales de la salud realizan pruebas adicionales utilizando tecnologías que incluyen rayos X, tomografía axial computarizada, resonancia magnética y pruebas ecográficas (23).

Clasificación

Para clasificar las úlceras del pie diabético se utilizan dos escalas: El método Meggitt-Wagner se fundamenta en parámetros como profundidad y extensión del tejido necrótico mientras que el Sistema de Clasificación de Heridas de la Universidad de Texas (TEXAS) permite encasillar las lesiones en varios grados en relación a la profundidad y presencia o no de isquemia o infección (24).

Tabla 1. Clasificación de Texas

Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial que no afecta el tendón, la cápsula o el 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

Obtenido de: Díaz J. Clinical and pathophysiologic aspects of diabetic foot. vol. 37. Med Int Méx; 2021 (19).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de las UPD es curar la lesión manteniendo al mismo tiempo el rango de movimiento del paciente. La revolución en el manejo se debe a innovaciones en las modalidades de tratamiento que involucra la farmacoterapia e intervenciones quirúrgicas, entre las que destacan ciertas técnicas avanzadas como la revascularización, la descompresión y la terapia con células madre. Se recomienda realizar un seguimiento durante todo el tratamiento para asegurar una eficacia satisfactoria y seguridad en el ajuste de las estrategias de tratamiento (25).

El cuidado integral comprende el desbridamiento, el empleo de aparatos ortopédicos de descarga para aminorar la presión sobre la herida y el uso de antibióticos por vía oral de amplio espectro en infecciones de leves a moderadas e intravenoso en las graves (26). En el caso de heridas del pie diabético con osteomielitis es necesario un desbridamiento completo con eliminación de secuestros y tratamiento antibiótico sistémico en un plazo de 2 a 4 semanas (27). Actualmente, se recurre a la terapia con oxígeno hiperbárico local para mejorar la cicatrización de heridas con diversos grados de úlceras crónicas del pie (28).

Cuando se trata de una infección de progresión rápida de los planos tisulares hasta los tejidos adyacentes, que provoca necrosis y genera una respuesta sistémica, se recomienda la cirugía de ataque de pie diabético (29).

El tratamiento de primera línea se ha convertido en la angioplastia transluminal percutánea (ATP). Sin embargo, a pesar de la alta tasa de éxito que ha demostrado, la reestenosis clínica sigue siendo un problema importante, llegando a alcanzar a más del 70% durante el año de seguimiento (30).

Pronóstico

Una terapia apropiada, que involucre un desbridamiento quirúrgico, reconstrucciones vasculares, prevención y tratamiento de infecciones evita la necesidad de amputación y reintervención y posibilita una curación de las lesiones del pie. No obstante, el 40% de los pacientes experimentó una recurrencia de la lesión anterior un año después de su curación, y el 60% experimentó una recurrencia a los tres años a pesar de una terapéutica bien implementada (31).

Mecanismo de cicatrización de heridas y desregulación de las UPD

La cicatrización de heridas es un proceso secuencial interrelacionado de pasos que contribuyen a la revascularización de la piel y restablece la integridad de la dermis o epidermis. La primera etapa de la cicatrización es la de hemostasia que consiste en la creación de un tapón plaquetario que impide la pérdida sanguínea y la posterior formación preliminar de un coágulo fibrina. En la siguiente fase de inflamación intervienen células fagocitarias, como neutrófilos y macrófagos que secretan tanto citocinas como factores de crecimiento para destruir restos celulares, previniendo la infección de la herida (32).

A lo largo de la fase proliferativa, se acelera la angiogénesis mediada por células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y macrófagos cerrando la fisura de la herida, y simultáneamente se sustituye la matriz de fibrina inicial por tejido de granulación. El proceso finaliza con la fase de remodelación que provoca una contracción y cierre general de la herida por secreción de miofibroblastos y maduración de macrófagos (32).

En caso de anomalías en el proceso de curación, las células endoteliales pueden facilitar la expresión desenfrenada de moléculas de adhesión celular vascular tipo 1 e intersticiales tipo 1 provocando un reclutamiento masivo de células inflamatorias en el lecho de la herida que favorecen la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), provocando deterioro a nivel de la matriz extracelular y de los elementos estructurales de la membrana celular, resultando en un envejecimiento celular prematuro (33).

A la vez, la síntesis de serina proteinasa y metaloproteinasa por ROS y citocinas proinflamatorias conllevan a la inactivación y destrucción de la matriz extracelular y los factores de crecimiento fundamentales para un correcto funcionamiento y reparación celular (33).

En las heridas crónicas existe un incremento notorio en la síntesis de factores de crecimiento, pero paradójicamente hay una reducción sustancial en su cantidad y biodisponibilidad (33). Por lo tanto, en una inflamación crónica se instaura un proceso fibroso con reducción del estrés

angiogénico que modifican la cascada de cicatrización resultando en la génesis de úlceras del pie diabético que no curan (34).

Finalmente, un ambiente hiperglucémico se asocia la activación de vías proinflamatorias con liberación de citocinas que promoverán la inflamación y atraerán células inmunitarias a los tejidos afectados, sumado a ello la debilidad inmunitaria dificultará que el cuerpo controle las infecciones (35).

Terapia con células madre

Se reconoce dos tipos de células madre involucradas en el tratamiento de las UPD e incluyen las células autólogas derivadas de la médula ósea, sangre periférica y tejido adiposo consideradas eficaces para el manejo de lesiones crónicas leves y células madre alogénicas como las placentarias, amnióticas, embrionarias y del cordón umbilical (35).

Se destacan por su origen diverso y capacidad de multidiferenciación y autorenovación. Esta forma de tratamiento induce la reparación a través de la síntesis y liberación de citocinas y factores de crecimiento para la formación de nuevos vasos sanguíneos que proporcionen mayor perfusión de las extremidades y alivian la isquemia e hipoxia, promoviendo en última instancia la curación de las heridas (36).

Actúan mediante dos mecanismos, minorizando la respuesta inflamatoria y en segundo lugar a través de su potencial de diferenciación en células encargadas del proceso de cicatrización de heridas como fibroblastos, células progenitoras endoteliales, miofibroblastos y células presentadoras de antígenos (37).

Posterior a una lesión tisular, las quimiocinas inflamatorias activan a las células madre que se encargarán de regular el proceso de regeneración tisular, liberando una serie de factores que facilitan e impulsan la diferenciación y proliferación de las células progenitoras. Al mismo tiempo contribuyen regulando la función inmunitaria, inhibiendo las respuestas inflamatorias e inmunomodulando al minimizar la síntesis de ROS que generan procesos inflamatorios y causan daño oxidativo, resultando en estrés celular, lo cual es ventajoso para mantener e incentivar la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (38).

La creación de vasos sanguíneos en la localización de la UPD permite el paso de nutrientes para el desarrollo del tejido de granulación, esencial para reducir el diámetro de la úlcera y permitir su reparación. Es así que, mediante la capacidad intrínseca de las células madres para secretar una gran amplitud de citocinas y factores como el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), crecimiento endotelial vascular (VEGF), crecimiento de fibroblastos básico, crecimiento epidérmico (EGF), crecimiento de queratinocitos 2 y factor de crecimiento

similar a la insulina 1 (IGF1) promueven la agregación de células del musculo liso vascular (VSMC) y pericitos para generar un proceso de vasculogénesis y neoangiogénesis que permiten un alivio en la microhemodinámica y por lo tanto en la cicatrización de heridas (38).

La angiogénesis se suprime mediante la forma inhibitoria del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el aumento en la producción de endostatina (colágeno XVIII) cuando la cicatrización de la UPD entre en fase posterior de curación (39).

Hay varias limitaciones en esta terapéutica que incluyen la viabilidad y el volumen celular, su proliferación y capacidad de especialización, incluido el riesgo de proliferación excesiva y tumorigenicidad que obliga a regular su administración (39).

El sitio local de la úlcera mediante inyección directa es el lugar predilecto para la terapia celular. Los ensayos clínicos emplean principalmente la vía intramuscular para la administración celular, mientras que los estudios preclínicos se prefieren las vías intradérmicas y subcutáneas. Sin embargo, la administración tópica mediante el uso de gotas y aerosoles es considerada como la vía estándar local. Aunque estas rutas locales son menos riesgos y más beneficiosas, están relacionadas con una tasa significativa de muerte celular y un injerto defectuoso que requerirá desbridamiento (39).

Potencial de las Células madre mesenquimales (MSC)

Las MSC representan células madre pluripotentes originadas a partir del mesodermo durante las etapas iniciales del desarrollo, capaces de aislarse de la placenta, cordón umbilical, médula ósea y tejido adiposo con capacidad reparación y regeneración de tejido por su habilidad para diferenciarse en múltiples células, como adipocitos, células musculares y osteoblastos (40).

Utilizan dos mecanismos principales para reparar el tejido dañado. El primero es representado por el potencial que tienen los tejidos necróticos para ser renovados, reemplazados y reparados por las células madre mesenquimales al diferenciarse en células efectivas para incorporarse con las dañadas. El segundo mecanismo es la propiedad de las células madre para anclarse efectivamente a diferentes tipos de células durante el ciclo de regeneración para evitar la apoptosis de las células funcionales. Estos factores estimulan y facilitan la migración células madre endógenas al sitio de lesión tisular (40).

Estudios actuales reportan que las MSC tienen la capacidad de migrar a los sitios de la lesión, lo que les permite participar en las tres fases de cicatrización de una herida. Así mismo, mediante la síntesis y producción de factores de crecimiento acortan el tiempo de cicatrización de las UPD, favorecen simultáneamente la neovascularización y reepitelización, restablecen la angiogénesis y aceleran el cierre completo de la heria (41).

Ha cobrado especial importancia los efectos de los exosomas de MSC, término para referirse a vesículas extracelulares (EV) que se originan a partir de la exudación de varios cultivos de líneas celulares y que participan en la comunicación intercelular a través de la transferencia de proteínas, ARN, ADN y lípidos bioactivos (41).

Los exosomas aceleran la reparación de heridas crónicas al reducir la inflamación, inducir respuestas angiogénicas, promover el crecimiento de fibroblastos y queratinocitos, además desempeñan un papel importante en el proceso patológico de respuesta inmune y apoptosis (42).

En comparación con las MSC, los exosomas tienen baja inmunogenicidad, permiten cruzar varias barreras biológicas, evitan el riesgo de embolia, las modificaciones genéticas son más fáciles y seguras, evitan el problema de la transformación maligna y también se pueden utilizar como portadores ideales para transportar y administrar medicamentos terapéuticos, genes, enzimas o ARN. Asimismo, se anticipa que actuarán como agentes terapéuticos para varios tipos de diabetes al reducir la resistencia a la insulina y mitigar los daños autoinmunes (41).

En el caso de diabetes tipo 2, pueden restaurar la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina y la proteína quinasa B, que contribuyen a la expresión del transportador 4 de glucosa muscular para revertir la resistencia periférica a la insulina, también alivia la apoptosis de las células β de los islotes y restaura la función de secreción de insulina (43).

No obstante, un entorno hiperglucémico persistente en pacientes no controlados causará anomalías morfológicas de las MSC, reducirá su viabilidad y mermará su capacidad proliferativa al duplicar su periodo división celular contribuyendo en última instancia a la ineficacia del tratamiento (44).

Se estima que después de tratamientos conservadores, la recurrencia de la UPD es frecuente, con una proporción alta del 40% en un año y del 65% en tres años. En el estudio del Zhang, C et al. donde se empleó MSC como terapia, se notó que el 7% de los pacientes rehospitalizaban por recurrencia de UPD durante el año posterior al tratamiento, y el 36% de los pacientes en los 3 años tras el mismo. A su vez los pacientes tuvieron una tasa de supervivencia positiva sin amputación durante tres años, ya que no se realizó ninguna amputación debido a la recurrencia de la UPD hasta la finalización del tratamiento, en los mismos se evidenció una disminución significativa de la sintomatología de isquemia crónica en las extremidades inferiores mediante evaluaciones en la escala de Wagner, grados de Rutherford y las evaluaciones de la escala analógica visual del dolor (EVA) (45).

En cuanto al estudio patológico, el estudio de Zhang, C. et al. reveló una tasa de recambio incrementada del tejido de granulación por tejido epitelial posterior al tratamiento

con MSC, permitiendo que el paciente se beneficie del potencial de las MSC para la reepitelización. También se identificó que existe una mejor vasorreactividad demostrada mediante evaluaciones realizadas con el láser Doppler y la presión de oxígeno transcutáneo. El análisis de muchos casos demostró por angiotomografía el desarrollo de nuevos vasos colaterales un mes después de la inyección intramuscular de MSC derivadas del cordón umbilical, lo que indica la resolución de la angiostenosis (46).

La evidencia actual pone de manifiesto que el uso de MSC procedentes de la médula ósea (BM-MSC) representa el tipo celular mayoritariamente empleado tanto en investigaciones preliminares como clínicas, lo que ha permitido comprobar su eficacia para regenerar la dermis de las UPD y se demostró que, en heridas crónicas, pueden volverse senescentes o a su vez presentar cambios fenotípicos (46).

Los hallazgos de Badiavas et al., han permitido dilucidar que la administración tópica de BM-MSC promueve la regeneración de heridas crónicas entre 2 y 4 semanas después del tratamiento. Además, la aplicación inmediata de BM-MSC resultó en la regeneración de piel en cada uno de los sujetos involucrados en la investigación (46).

Otros tratamientos

Según las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia en la Atención de la Salud (NICE) establecen que el empleo de factores de crecimiento (GF) no se recomiendan, a menos que sean parte de un ensayo clínico (47).

La administración exógena ha emergido como una alternativa para corregir la señalización anómala de los factores de crecimiento (GF). Ejemplo de ellos es Regranex, una formulación tópica de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que ha obtenido la aprobación de la FDA. Otras formulaciones incluyen Fiblast, que contiene factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y Heberprot-P, Regen-D 150 y Easy-ef, que contienen factor de crecimiento epidérmico (EGF). Sin embargo, la inestabilidad de los GF en el microambiente de la herida y las preocupaciones de seguridad asociadas con las altas dosis necesarias para lograr la eficacia han resultado en varios fracasos en ensayos clínicos avanzados (48).

Los GF activan los receptores de EGF (EGFR) en la superficie de los queratinocitos, lo que desencadena una serie de respuestas biológicas que promueven la migración y proliferación de queratinocitos y conducen a la restauración de la capa epitelial. No obstante, la terapia con GF recombinantes requiere administraciones repetidas de dosis suprafisiológicas para lograr

efectos positivos en la cicatrización de heridas, pudiendo provocar una respuesta celular descontrolada que aumenta el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer (48).

Las directrices más recientes planteadas por la OMS, que analizan el uso de adyuvante en heridas diabéticas, decretan que no se ha demostrado que el factor de crecimiento epidérmico aumente la proporción de heridas que cicatrizan o la tasa de curación de las UPD (47).

CONCLUSIONES

El pie diabético representa una de las complicaciones de la diabetes tipo 2 de mayor incidencia con elevadas tasas de morbimortalidad a nivel global producto de exposiciones prologadas a un ambiente hiperglucémico que genera efectos deletéreos a nivel de sistemas como el vascular, neurológico, inmune y osteoarticular de la extremidad inferior. Esta enfermedad posee un enorme impacto en la calidad de vida del paciente al provocar una restricción importante en su movilidad, sumado a un riesgo inminente de muerte a corto plazo. Representa a su vez una enorme carga económica del presupuesto sanitario gubernamental y emocional para los familiares del paciente. El tratamiento actual resulta insatisfactorio, con altas tasas de recurrencia y porcentajes considerables de pacientes que requerirán amputación del miembro inferior, por lo que el tratamiento con células madre emerge como una opción esperanzadora para los pacientes que padecen diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Pitocco D, Spanu T, Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23: 26-37.
- [2] Talaya E, Tárraga L, Madrona F, Romero J, Tárraga P. Prevención de amputaciones relacionadas con el pie diabético. *Journal of Negative & No Positive Results* 2022; 7:235-265.
- [3] Perez A, Martinez M, Rodriguez J, Cid M, Zamudio M, Martinez M, et al. Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55:714
- [4] Dayya D, O'Neill O, Huedo T, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2022; 11:666–86.
- [5] Shi H, Yuan X, Wu F, Li X, Fan W, Yang X, et al. Research progress and challenges in stem cell therapy for diabetic foot: Bibliometric analysis and perspectives. *World J Stem Cells* 2024; 16:33–53.
- [6] Gonzabay G, Gelacio H. Factores de riesgo y complicaciones que inciden en la presentación de pie diabético en mayores de 35 años, Hospital Liborio Panchana 2019. Universidad Estatal de Milagro, 2022.
- [7] Romero A, Raphael J. Riesgo de pie diabético y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Club de diabéticos del Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2017 - 2018. Universidad de Cuenca, 2019.
- [8] Chen X, Wu J, Cao X, Jiang H, Wu Z, Zeng Z, et al. The role of gel wound dressings loaded with stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Transl Res* 2021; 13:13261-13272.
- [9] Yuming S, Zhao J, Zhang L, Li Z, Lei S. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13:416.
- [10] Rümenapf G, Kommission PAVK und Diabetisches Fußsyndrom der DGG e. V., Morbach S, Rother U, Uhl C, Görtz H, et al. Diabetisches Fußsyndrom – Teil 1: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Klassifikation. *Chirurg* 2021; 92:81–94.
- [11] Lukin P, Kuchumov A, Zarivchatskiy M, Kravtsova T. Clinical classification of the diabetic foot syndrome adapted to ICD-10 as a solution to the problem of diagnostics, statistics and standardisation. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57:817.
- [12] Du S, Zeugolis D, O'Brien T. Scaffold-based delivery of mesenchymal stromal cells to diabetic wounds. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13:426.

- [13] Rubitschung K, Sherwood A, Crisologo A, Bhavan K, Haley R, Wukich D, et al. Pathophysiology and molecular imaging of diabetic foot infections. *Int J Mol Sci* 2021; 22:11552.
- [14] Pérez A, Ruiz M, Cuesta A, González M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98: e16877.
- [15] Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract* 2020; 49:250–5.
- [16] Yang L, Rong G, Wu Q. Diabetic foot ulcer: Challenges and future. *World J Diabetes* 2022; 13:1014–34.
- [17] Apelqvist J, Bus S, Hinchli R, Lipsky B. IWGDF Guías 2019.
- [18] Lauri C, Leone A, Cavallini M, Signore A, Giurato L, Uccioli L. Diabetic foot infections: The diagnostic challenges. *J Clin Med* 2020; 9:1779.
- [19] Li M. Guidelines and standards for comprehensive clinical diagnosis and interventional treatment for diabetic foot in China (Issue 7.0). *J Interv Med* 2021; 4:117–29.
- [20] Das S, Roy P, Singh P, Diwakar M, Singh V, Maurya A, et al. Diabetic foot ulcer identification: A review. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13:1998.
- [21] Rajab A, Hegazy W. What's old is new again: Insights into diabetic foot microbiome. *World J Diabetes* 2023; 14:680–704.
- [22] Wang Y, Shao T, Wang J, Huang X, Deng X, Cao Y, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomed Pharmacother* 2021; 133:110991.
- [23] Díaz J. Clinical and pathophysiologic aspects of diabetic foot. vol. 37. *Med Int Méx*; 2021; 37:540-550.
- [24] Matheson E, Bragg S, Blackwelder R. Diabetes-related foot infections: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2021;104:386-394.
- [25] Guan H, Wang Y, Niu P, Zhang Y, Zhang Y, Miao R, et al. The role of machine learning in advancing diabetic foot: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15: 1325434.
- [26] Ji S, Liu X, Huang J, Bao J, Chen Z, Han C, et al. Consensus on the application of negative pressure wound therapy of diabetic foot wounds. *Burns Trauma* 2021;9.
- [27] Nataraj M, Maiya A, Karkada G, Hande M, Rodrigues G, Shenoy R, et al. Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers - A systematic review. *Rev Diabet Stud* 2019; 15:74–82.

- [28] Frykberg R, Attinger C, Smeets L, Koller A, Bal A, Kavarthapu V. Surgical strategies for prevention of amputation of the diabetic foot. *J Clin Orthop Trauma* 2021;17:99–105.
- [29] Soria B, Escacena N, Gonzaga A, Soria B, Hmadch A. Cell Therapy of Vascular and Neuropathic Complications of Diabetes: Can We Avoid Limb Amputation? *Int J Mol Sci* 2023;24:17512.
- [30] Verdi J, Shirian S, Saleh M, Khadem H, Kavianpour M. Mesenchymal stem cells regenerate diabetic foot ulcers: A review article. *World J Plast Surg* 2022;11:12–22.
- [31] Stancu B, Ilyés T, Farcas M, Coman H, Chiş B, Andercou O. Diabetic foot complications: A retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;20:187.
- [32] Kondej K, Zawrzykraj M, Czerwiec K, Deptuła M, Tymińska A, Pięka M. Bioengineering skin substitutes for wound management—perspectives and challenges. *Int J Mol Sci* 2024;25:3702.
- [33] Nalisa DL, Moneruzzaman M, Changwe G, Mobet Y, Li L, Ma Y, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: Theory and practice. *J Diabetes Res* 2022;2022:1–12.
- [34] Yu Q, Qiao G, Wang M, Yu L, Sun Y, Shi H, et al. Stem cell-based therapy for diabetic foot ulcers. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:812262.
- [35] Memarpour S. The future of diabetic wound healing: unveiling the potential of mesenchymal stem cell and exosomes therapy. *Am J Stem Cells* 2024;13:87–100.
- [36] Shafiee S, Heidarpour M, Sabbagh S, Amini E, Saffari H, Dolati S, et al. Stem cell transplantation therapy for diabetic foot ulcer: a narrative review. *Asian Biomed (Res Rev News)* 2021;15:3–18.
- [37] Yu X, Liu P, Li Z, Zhang Z. Function and mechanism of mesenchymal stem cells in the healing of diabetic foot wounds. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1099310.
- [38] Rai V, Moellmer R, Agrawal D. Stem cells and angiogenesis: Implications and limitations in enhancing chronic diabetic foot ulcer healing. *Cells* 2022;11:2287.
- [39] El Hage R, Knippschild U, Arnold T, Hinterseher I. Stem cell-based therapy: A promising treatment for diabetic foot ulcer. *Biomedicines* 2022;10:1507.
- [40] Mahmoudvand G, Karimi Rouzbahani A, Razavi Z, Mahjoor M, Afkhami H. Mesenchymal stem cell therapy for non-healing diabetic foot ulcer infection: New insight. *Front Bioeng Biotechnol* 2023;11:115.
- [41] Wu J, Chen L, Sun S, Li Y, Ran X. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: The dawn of diabetic wound healing. *World J Diabetes* 2022;13:1066–95.

- [42] Feng J, Yao Y, Wang Q, Han X, Deng X, Cao Y, et al. Exosomes: Potential key players towards novel therapeutic options in diabetic wounds. *Biomed Pharmacother* 2023;166:115297.
- [43] Xiong J, Hu H, Guo R, Wang H, Jiang H. Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the treatment of diabetes complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12.
- [44] Mikłosz A, Chabowski A. Efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of chronic micro- and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:793–808.
- [45] Zhang C, Huang L, Wang X, Zhou X, Zhang X, Li L, et al. Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up. *Stem Cell Res Ther* 2022;13.
- [46] Hetta H, Elsaghir A, Sijercic V, Akhtar M, Gad S, Moses A, et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer: An updated comprehensive review. *Health Sci Rep* 2024;7.
- [47] Bui T, Bui Q, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Rumbus Z, et al. Epidermal growth factor is effective in the treatment of diabetic foot ulcers: Meta-analysis and systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2584.
- [48] Mullin J, Rahmani E, Kiick K, Sullivan M. Growth factors and growth factor gene therapies for treating chronic wounds. *Bioeng Transl Med* 2024;9.

ANEXOS

Tabla 2. Selección de estudios.

Numeración	Año de publicación	Autor	Título	Revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Razón de ser Excluido
1	2021	Chen, X	The role of gel wound dressings loaded with stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers	Am J Transl Res.	Q2	X		
2	2022	Sun, Y	Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update	Stem Cell Res Ther	Q1	X		
3	2021	Rumenapf, G	Diabetisches Fußsyndrom – Teil 1: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Klassifikation. Chirurg	Chirurg	Not assigned yet	X		
4	2021	Lukin, P	Clinical classification of the diabetic foot syndrome adapted to ICD-10 as a solution to the problem of diagnostics, statistics and standardisation	Medicina (Lithuania)	Q2	X		
5	2022	Du, S	Scaffold-based delivery of mesenchymal stromal cells to diabetic wounds.	Stem Cell Res Ther	Q1	X		
6	2021	Rubitschug, K	Pathophysiology and molecular imaging of diabetic foot infections	Int J Mol Sci	Q1	X		
7	2019	Perez, A	Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review	Medicine (Baltimore)	Q3	X		
8	2020	Reardon, R	The diabetic foot ulcer	Aust J Gen Pract	Q2	X		
9	2022	Yang, L	Diabetic foot ulcer: Challenges and future	World J Diabetes	Q2	X		
10	2020	Lauri, C	Diabetic foot infections: The diagnostic challenges.	J Clin Med	Q1	X		
11	2021	Li, M	Guidelines and standards for comprehensive clinical diagnosis and interventional treatment for	J Interv Med	Q3	X		

			diabetic foot in China (Issue 7.0)					
12	2023	Das, S	Diabetic foot ulcer identification: A review.	Diagnostics (Basel)	Q2	X		
13	2021	Wang, Y	An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage	Biomed Pharmacother	Q1	X		
14	2021	Diaz, J	Clinical and pathophysiologic aspects of diabetic foot.	Med Int Mex	Q3	X		
15	2021	Mathenson,	Diabetes-related foot infections: Diagnosis and treatment.	Am Fam Physician	Q2	X		
16	2021	Ji, S	Consensus on the application of negative pressure wound therapy of diabetic foot wounds	Burns Trauma	Q1	X		
17	2019	Nataraj, M	Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers - A systematic review.	Rev Diabet Stud	Q3	X		
18	2021	Frykberg,R	Surgical strategies for prevention of amputation of the diabetic foot.	J Clin Orthop Trauma	Q2	X		
19	2023	Soria, B	Cell Therapy of Vascular and Neuropathic Complications of Diabetes: Can We Avoid Limb Amputation?	Int J Mol Sci	Q1	X		
20	2022	Verdy, J	Mesenchymal stem cells regenerate diabetic foot ulcers: A review article.	World J Plast Surg	Q2	X		
21	2023	Rajab, A	What's old is new again: Insights into diabetic foot microbiome.	World J Diabetes	Not assigned yet	X		
22	2022	Nalisa, D	Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: Theory and practice.	J Diabetes Res	Q2	X		
23	2022	Yu, Q	Stem cell-based therapy for diabetic foot ulcers.	Front Cell Dev Biol	Q1	X		
24	2021	Shafiee, S	Stem cell transplantation therapy for diabetic foot ulcer: a narrative review.	Asian Biomed (Res Rev News)	Q3	X		
25	2024	Guan, H	The role of machine learning in advancing diabetic foot: a review.	Front Endocrinol (Lausanne)	Q1	X		
26	2023	Yu, X	Function and mechanism of mesenchymal stem	Front Endocrinol (Lausanne)	Q1	X		

			cells in the healing of diabetic foot wounds					
27	2022	Rai, V	Stem cells and angiogenesis: Implications and limitations in enhancing chronic diabetic foot ulcer healing.	Cells	Q1	X		
28	2022	Hage, R	Stem cell-based therapy: A promising treatment for diabetic foot ulcer.	Biomedicines	Q1	X		
29	2023	Mahmoudvand, G	Mesenchymal stem cell therapy for non-healing diabetic foot ulcer infection: New insight.	Front Bioeng Biotechnol	Q1	X		
30	2022	Wu, J	Mesenchymal stem cell-derived exosomes: The dawn of diabetic wound healing.	World J Diabetes	Q2	X		
31	2022	Zhang, C	Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up.	Stem Cell Res Ther	Q1	X		
32	2022	Stancu, B	Diabetic foot complications: A retrospective cohort study.	Int J Environ Res Public Health	Q2	X		
33	2024	Kondej, K	Bioengineering skin substitutes for wound management—perspectives and challenges..	Int J Mol Sci	Q1	X		
34	2024	Memarpour, S	The future of diabetic wound healing: unveiling the potential of mesenchymal stem cell and exosomes therapy.	Am J Stem Cells	Q2	X		
35	2024	Hetta, H	Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer: An updated comprehensive review.	Health Sci Rep	Q2	X		
36	2023	Feng J	Exosomes: Potential key players towards novel therapeutic options in diabetic wounds.	Biomed Pharmacother	Q1	X		
37	2021	Xiong J	Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the	Front Endocrinol (Lausanne)	Q1	X		

			treatment of diabetes complications					
38	2019	Bui T	Epidermal growth factor is effective in the treatment of diabetic foot ulcers: Meta-analysis and systematic review.	Int J Environ Res Public Health	Q2	X		
39	2024	Mullin J	Growth factors and growth factor gene therapies for treating chronic wounds.	Bioeng Transl Med	Q1	X		
40	2021	Holl, J	Chronic diabetic wounds and their treatment with skin substitutes	Int J Environ Res Public Health	Q2		X	Terapias en base a apósitos biológicos y andamios dérmicos Información incompleta
41	2023	Jiang, P	Current status and progress in research on dressing management for diabetic foot ulcer	Front Endocrinol (Lausanne)	Q1		X	Información incompleta Revisión de apósitos tradicionales, básicos, bacteriostáticos y compuestos Información incompleta
42	2022	Deng, H	The role of adipose-derived stem cells-derived extracellular vesicles in the treatment of diabetic foot ulcer: Trends and prospects	Front Endocrinol (Lausanne)	Q1		X	Información incompleta Estudio de cicatrización de heridas in vitro
43	2023	Chen, J	External Application of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Hyaluronic Acid Gel Repairs Foot Wounds of Types I and II Diabetic Rats Through Paracrine Action Mode	Stem Cells Transl Med	Q2		X	Estudio en roedores
44	2023	Lee, Y	External application of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in hyaluronic acid gel repairs foot wounds of types i and ii diabetic rats through paracrine action mode	Front Endocrinol (Lausanne)	Q1		X	Estudio en roedores
45	2020	Gregorio, C	Human adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium ameliorates polyneuropathy and foot ulceration in	Stem Cell Res Ther	Q1		X	Estudio en roedores

			diabetic bks db/db mice					
46	2020	Gorecka, J	Induced pluripotent stem cell-derived smooth muscle cells increase angiogenesis and accelerate diabetic wound healing	Regen Med	Q2		X	Estudio en roedores
47	2020	Shi, R	Role and effect of vein-transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells in the repair of diabetic foot ulcers in rats	Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)	Q2		X	Estudio en roedores
48	2020	Yang, H	Combination product of dermal matrix, human mesenchymal stem cells, and timolol promotes diabetic wound healing in mice	Stem Cells Transl Med	Q2		X	Estudio en roedores
49	2020	Ahmadi, H	Transplantation of photobiomodulation-preconditioned diabetic stem cells accelerates ischemic wound healing in diabetic rats	Stem Cell Res Ther	Q1		X	Estudio en roedores
50	2023	Chang, S	Human Fibroblast Growth Factor-Treated Adipose-Derived Stem Cells Facilitate Wound Healing and Revascularization in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus	Cells	Q1		X	Estudio en roedores
51	2024	Shi, R	Human Fibroblast Growth Factor-Treated Adipose-Derived Stem Cells Facilitate Wound Healing and Revascularization in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus	Arco Gerontol Geriatr	Q1		X	Estudio en roedores
52	2020	Smith, O	Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial	Int Wound J	Q1		X	Información incompleta
53	2024	Jingjing, H	Amelioration of diabetic nephropathy in mice by a single intravenous injection of human mesenchymal stromal cells at early	Stem Cell Res Ther	Q1		X	Estudio en roedores

			and later disease stages is associated with restoration of autophagy					
54	2024	Tejedor, S	The Combination of Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) and Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1) Modified mRNA Improves Wound Healing in Diabetic Mice: An Ex Investigation	Cells	Q1		X	Estudio ex vivo en roedores.
55	2024	Emre, O	Unique combination of hyaluronic acid and amino acids in the management of patients with a wide range of moderate-to-severe chronic wounds: Evidence from international clinical practice	International Wound Journal	Q1		X	Ensayo clínico de una combinación única de ácido hialurónico y aminoácidos en una variedad de heridas
56	2023	Xiaohui, B	Diabetic kidney disease induces transcriptome alterations associated with angiogenesis activity in human mesenchymal stromal cells	Stem Cell Res Ther	Q1		X	El estudio se enfoca en el efecto de la ERC en el potencial angiogénico de las MSC.
57	2023	Xueyao, C	Exploration of the common pathogenic link between COVID-19 and diabetic foot ulcers: An in silico approach	Health Science Reports	Q2		X	Se enfoca en la posible correlación entre el COVID-19 y la aparición de úlceras en diabéticos Información incompleta.
58	2021	Konstantinos, P	Novel Use of Intraarticular Granulocyte Colony Stimulating Factor (hG-CSF) Combined with Activated Autologous Peripheral Blood Stem Cells Mobilized with Systemic hG-CSF: Safe and Efficient in Early Osteoarthritis	Cartilage	Q1		X	Información no pertinente al tema.
59	2021	Hauck, S	Collagen/hyaluronan based hydrogels releasing sulfated hyaluronan improve dermal wound healing in diabetic mice via reducing inflammatory macrophage activity	Bioactive materials	Q1		X	Estudio en roedores

60	2020	Spampinato, S	The treatment of impaired wound healing in diabetes: Looking among old drugs	Pharmaceuticals	Q1		X	Información no pertinente al tema.
61	2023	Zhao, Y	Predictive factors and clinical efficacy of Chinese medicine Shengji ointment in the treatment of diabetic foot ulcers in the elderly: a prospective study	Frontiers in Pharmacology	Q1		X	Información no pertinente al tema.
62	2023	Zhou, P	Clinical Effect Analysis of Spinal Cord Electrical Stimulator Implantation for Diabetic Foot	Neuromodulation	Q2		X	Información no pertinente al tema.
63	2021	Huang, C	Human mesenchymal stem cells promote ischemic repairment and angiogenesis of diabetic foot through exosome miRNA-21-5p	Stem Cell Res	Q1		X	Información incompleta

Fuente: Elaboración propia en base a (9-48).

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Paulo Darío Romero Añazco portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706622941**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Células madre en el tratamiento del pie diabético**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **04 de Junio de 2025**

F:

Paulo Darío Romero Añazco

C.I. 0706622941