Modulación del estrés oxidativo y pH en heridas crónicas como complicación directa de la diabetes mellitus

Sinopsis

Uno de los desafíos en el cuidado de heridas es tratar las complicaciones que se presentan como consecuencia de los altos niveles de glucosa. Las heridas en pacientes con diabetes se caracterizan por cambios físicos, bioquímicos y celulares que interfieren y alteran los procesos de cicatrización. El propósito de esta revisión es evaluar la literatura publicada para describir, explicar y conocer los cambios en el pH y estrés oxidativo, tanto dentro de la respuesta del huésped ante el desarrollo de infecciones como dentro de los procesos de reparación tisular. Aunque los parámetros del pH y el estrés oxidativo han sido estudiados por separado, este escrito demuestra la correlación entre ambos y cómo uno afecta al otro, dando como resultado un proceso de cicatrización entorpecido y prolongado. El pH de la herida rara vez es tenido en cuenta dentro de las estrategias actuales de diagnóstico y manejo. La adaptación de un control rutinario del pH de la herida en combinación con terapias antioxidantes mejoraría el tratamiento de heridas crónicas en pacientes diabéticos.

Conflicto de interés: Ninguno

estrés oxidativo • pH • heridas crónicas • diabetes • infección

Las heridas crónicas o de difícil cicatrización que surgen como consecuencia de la diabetes mellitus suelen ser una gran carga para los sistemas de salud a nivel mundial. Estas heridas pueden derivar en amputaciones y muchas veces incluso causar la muerte del paciente.

La cicatrización de heridas es la interacción precisa de eventos biológicos y moleculares complejos e influenciados por las funciones de células y citoquinas, incluida la migración, proliferación, diferenciación, polarización, secreción y metabolismo.[1] Las etapas de la cicatrización de heridas requieren la acción combinada de varias células: plaquetas, monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, células formadoras de glías, fibroblastos y miofibroblastos (*Figura 1*).[1] La hiperglucemia, sin embargo, hace que las heridas exhiban un estrés oxidativo excesivo, que rompe el equilibrio entre las actividades oxidativas y antioxidantes.[1]

El problema de una cicatrización retrasada o incompleta en pacientes con diabetes es uno de los desafíos globales en medicina. Estas heridas crónicas se caracterizan por infecciones con bacterias multirresistentes, formación de biopelículas, un proceso de angiogénesis disminuido o detenido, problemas a nivel macro y micro circulatorios, mantenimiento de un proceso inflamatorio prolongado, y daño oxidativo al microambiente celular.[2] En un ambiente que se destaca por hiperglicemia crónica, aumenta el estrés oxidativo, incrementan las especies reactivas intracelulares de oxígeno y se produce un desequilibrio entre la oxidación y el antioxidante, lo cual hace que todo el entorno de la herida se deteriore[3] y surjan alteraciones en el pH intracelular y extracelular.[4]

El pH en una herida

El pH sanguíneo está comprendido entre 7,35 y 7,45, con un valor medio de referencia de 7,40 (los valores compatibles con la vida celular varían entre 6,8 y 7,7).[5] El organismo produce continuamente ácidos no volátiles y dióxido de carbono (CO_2) como consecuencia del metabolismo. Estas moléculas generadoras de hidrógeno (H)+ modificarán la concentración de estos

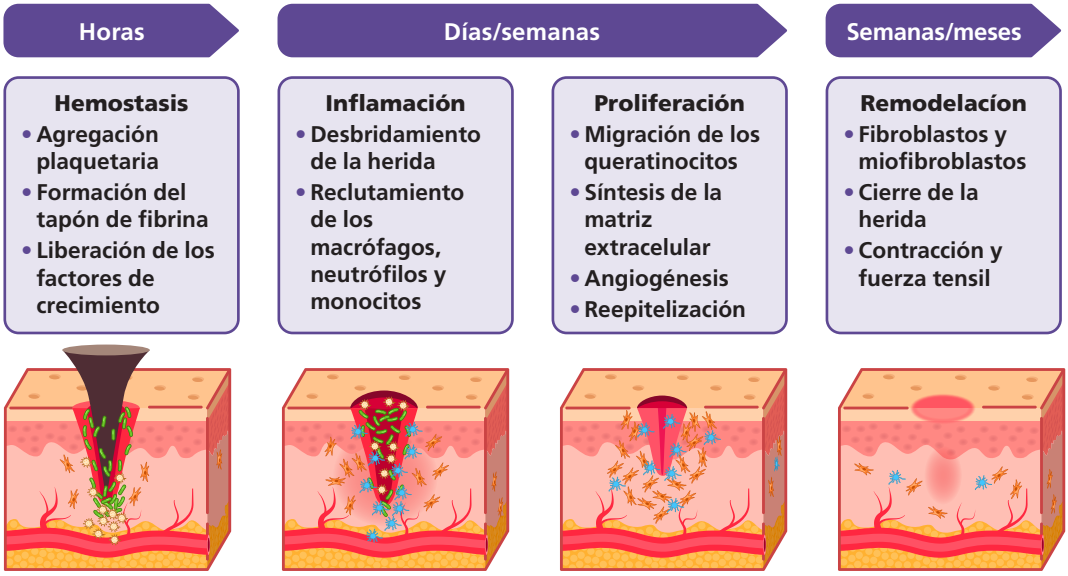
Leticia Vallejo Carmona, PhD, NP, MSN, CWS, CSWS, CLWT, FCCWS. Presidente, Puerto Rico Wound Healing Society. Presidente, Wound Care Plus Research and Education Center;[1] **José A. González Correa**, Médico (farmacólogo clínico);[2] **José P. De la Cruz Cortés**, Médico[2]

1 Catedrática del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Ana G Mendez, Recinto Cupey, San Juan de Puerto Rico (Puerto Rico); **2** Catedrático de Farmacología, Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Grupo A07 del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma BIONAND, España

*__Correspondencia:__ *vallejol1@uagm.edu*

© 2024 MA Healthcare

Figura 1. Fases de la cicatrización y componentes celulares dentro de cada fase



Adaptado y realizado por Leticia Vallejo Carmona

iones y el valor del pH. La regulación se realiza en dos etapas: los iones H+ son amortiguados o neutralizados por otras moléculas; luego, son eliminados del organismo.

Las células son sensibles al pH del medio extracelular, que es igual al pH sanguíneo. Un descenso por debajo de 7 o un ascenso por encima de 7,8 puede resultar letal para la célula.[5] La sangre es ligeramente alcalina, con un pH de 7,4. En cuanto al pH intracelular, las células son menos alcalinas que el plasma, con un pH cercano a 7. En el interior celular hay una gran cantidad de funciones que dependen del pH (glucolisis, gluconeogénesis, síntesis de ADN, proliferación celular, funcionamiento de canales, etc.). El pH extracelular es un reflejo del pH intracelular y viceversa. La concentración de H+ en el cuerpo se regula de forma exacta, ya que las proteínas intracelulares como enzimas y canales de membrana son extremadamente sensibles al pH.[5]

El pH, microambiente de la herida y procesos de reparación tisular

Cada herida tiene factores que influyen en el entorno de su lecho. Muchos de estos factores ocurren a nivel microscópico y, por lo tanto, pueden denominarse "microambiente de la herida".[6] Dentro de este microambiente, hay factores en juego que influyen en si una herida cicatriza o se estanca de manera crónica.

El proceso usual de sanación de una herida se compone de cuatro fases reguladas e integradas entre sí: hemostasia, inflamatoria, proliferativa y remodelación. Estas fases son distintas en sus funciones y características histológicas. Durante el proceso, ocurren cambios bioquímicos, biofísicos y biomecánicos que forman parte esencial de la sanación. Los cambios están regulados y dependen de la interacción entre las citoquinas, factores de crecimientos y mediadores químicos que provienen de las células. Estos mediadores tienen un importante rol dentro de los procesos de diferenciación, proliferación y mantenimiento de procesos celulares y de reparación.[7]

Entre 1997 y 2007 varios grupos de investigadores realizaron estudios que comenzaban a sugerir que la modulación del pH puede ser un buen estimador de los procesos de cicatrización de heridas. Estos grupos de investigación demostraron que las heridas con un pH alcalino elevado tenían una tasa de cicatrización más baja que las heridas con un pH más cercano al neutro. Informaron, también, que en condiciones alcalinas la cicatrización de heridas no progresa de forma adecuada, y que tanto las heridas agudas como las crónicas pasan de un estado alcalino a un estado neutro y luego a un estado ácido cuando la herida comienza a progresar dentro del proceso de cicatrización.[8,9] Como consecuencia de estos hallazgos, se comenzó a estudiar el rol del estrés oxidativo y el pH dentro de los procesos de cicatrización (*Figura 2*).[7,9,10]

© 2024 MA Healthcare

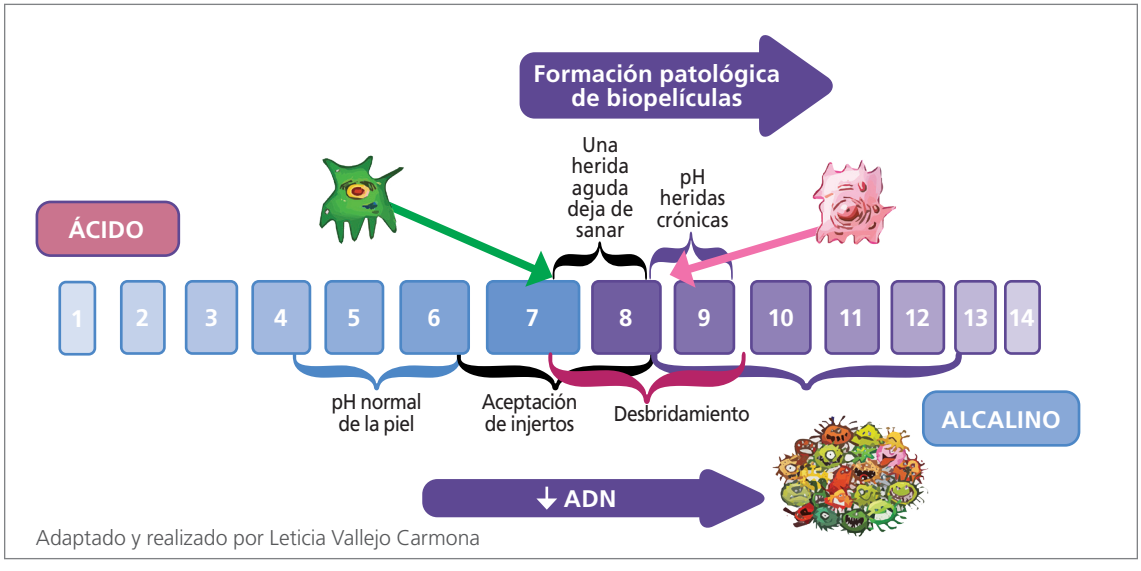
Se ha demostrado que el pH de una herida afecta a muchos de los procesos biológicos necesarios para una curación efectiva, incluida la promoción de la angiogénesis, y el aumento de la actividad de los fibroblastos y macrófagos.[11,12] También se sabe que los cambios en el pH tienen un efecto sobre la actividad de las enzimas, particularmente las metaloproteinasas de matriz humana (MMP, por sus siglas en inglés).[11] Enzimas como la elastasa, MMP-2 y plasmina tienen una actividad óptima a un pH de 8, en comparación con la elastasa de neutrófilos a 8,3. Aunque las MMP humanas tienen un papel importante que desempeñar en la cicatrización de heridas, cuando se producen en grandes cantidades y no están controladas, sus acciones se vuelven perjudiciales para la cicatrización de heridas.[13] La razón de este comportamiento es que la actividad enzimática excesiva no regulada conduce a la degradación de muchos componentes en la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés).[7] Como resultado de estos procesos biológicos y bioquímicos se produce un incremento del pH, lo que genera una paralización del proceso de reparación celular en la base de la herida.[14]

Un método adicional de control del MMP podría implicar el ajuste del pH de la herida. Además de afectar la actividad enzimática, el pH influye en la disponibilidad de oxígeno.[13] Por ejemplo, se informa que una disminución del pH en sólo 0.6 unidades mejora la liberación de casi un 50% más de oxígeno en una herida.[11] En una herida crónica, la probabilidad de curación es alta si la tensión de oxígeno del tejido es -40mm Hg, pero poco probable en niveles -20mm Hg. Un pH ácido puede mejorar la oxigenación del tejido, que es una condición esencial para la cicatrización exitosa de las heridas.[7,14] En síntesis, el pH de la herida influye en la viabilidad celular y acelera la reepitelización, favoreciendo una cicatrización más rápida.[15]

Estrés oxidativo, antioxidante y proceso de sanación

Las personas necesitan oxígeno (O_2) para la producción de energía. Sin embargo, el exceso de O_2 en las células es nocivo debido a la formación de especies reactivas generadas durante su oxidación.[16] Para contrarrestar el efecto nocivo del O_2 y derivados, la célula cuenta con mecanismos capaces de remover los productos tóxicos. Estos mecanismos de defensa son conocidos como sistema antioxidante (AOX) y se encargan de mantener el equilibrio de las reacciones de óxido, reducción y sobrevivencia celular. El sistema antioxidante incluye enzimas, secuestrantes de electrones y nutrientes encargados de eliminar y reducir los efectos de las

Figura 2. La importancia del pH dentro de los procesos de reparación y control de la carga bacteriana en una herida. Cuando aumenta el pH, la migración celular y síntesis de ADN cae. La mayor migración de fibroblastos ocurre entre pH 7,2 y 7,5. Los queratinocitos de la piel toleran un rango de pH más amplio en comparación con los fibroblastos y muestran una migración óptima en un pH 8,5. Si los cambios en el pH pueden modificar el comportamiento de los queratinocitos cutáneos y las células fibroblásticas, también pueden modificar el proceso de cicatrización de la herida. Un pH alcalino podría ser beneficioso para el aumento del crecimiento epitelial. Sin embargo, un entorno alcalino también sería más ventajoso para el crecimiento microbiano y la infección.



Adaptado y realizado por Leticia Vallejo Carmona

© 2024 MA Healthcare

especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en la célula. En el organismo existe un equilibrio entre las ROS y los sistemas de defensa AOX; cuando estos se descompensan a favor de las ROS, se establece en la célula el estrés oxidativo.[16]

El estrés oxidativo es otro aspecto crucial que afecta la restauración de las heridas en pacientes con diabetes. Implica un desequilibrio entre la producción de oxidantes y las defensas antioxidantes que puede resultar en daños en los sistemas biológicos.[17] El estrés oxidativo que contribuye al daño de la cicatrización en heridas en pacientes con diabetes podría atribuirse a dos mecanismos principales. El primero consiste en la producción de ROS, que oxida directamente las macromoléculas (lípidos de membrana, proteínas estructurales,enzimas y ácidos nucleicos) y genera una función celular deteriorada, daño en la membrana y muerte celular (*Figura* 3).[18] El segundo mecanismo del estrés oxidativo es la señalización redox aberrante, que consiste en reacciones donde hay una transferencia de electrones de una especie a otra; la especie que pierde electrones se oxida, mientras que la especie que gana electrones se reduce. En el estrés oxidativo, la producción no fisiológica de ROS, como el H_2O_2, puede resultar en una señalización redox anormal.[19]

El estrés oxidativo dificulta la migración y proliferación de células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos (*Figura 4b,c*). La base patológica de la microangiopatía diabética es la disfunción endotelial que conduce a una angiogénesis disminuida o nula en el área de la herida y trastornos vasculares, lo que resulta en una herida con suministro de sangre insuficiente y soporte que no se volverá angiogénico y que, como consecuencia, no sanará.[16] El estrés oxidativo también altera las funciones del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y degrada directamente el óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) vasoprotectivo al aumentar las ROS, lo que resulta en una biodisponibilidad reducida de NO y disfunción endotelial. La migración de queratinocitos es esencial para la cicatrización de heridas y epitelización (*Figura 4d*).[1]

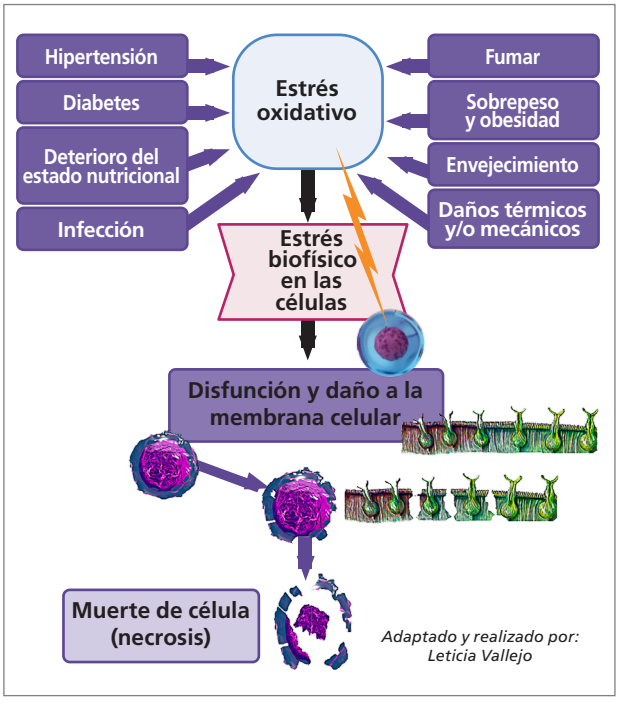
El estrés oxidativo en diabetes mellitus

En pacientes con diabetes mellitus, la glucosa elevada altera la función de las proteínas que, junto con la autooxidación de los azúcares, generan ROS. La disminución de la hemoxigenasa-1 afecta las células-β del páncreas, promoviendo así el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. En este sentido, varios estudios clínicos han demostrado que la diabetes se asocia fuertemente con el estrés oxidativo; la evidencia mostrada apoya la participación directa del estrés oxidativo en esta patología.[11,18]

Las ROS, reguladoras cruciales en el proceso de curación de heridas, aumentan significativamente durante la exposición del cuerpo a un ambiente hiperglucémico.[16] Los pacientes con diabetes tienen más probabilidades de desarrollar una cicatrización tardía o incompleta de la herida debido a la desregulación de los niveles de ROS en comparación con personas sanas.[16] Sin embargo, en un ambiente hiperglucémico (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2), el equilibrio redox puede alterarse debido al estrés oxidativo excesivo y la disminución de la capacidad antioxidante, lo que puede contribuir a la producción excesiva de ROS y causar que las heridas en personas con diabetes no cicatricen.[1]

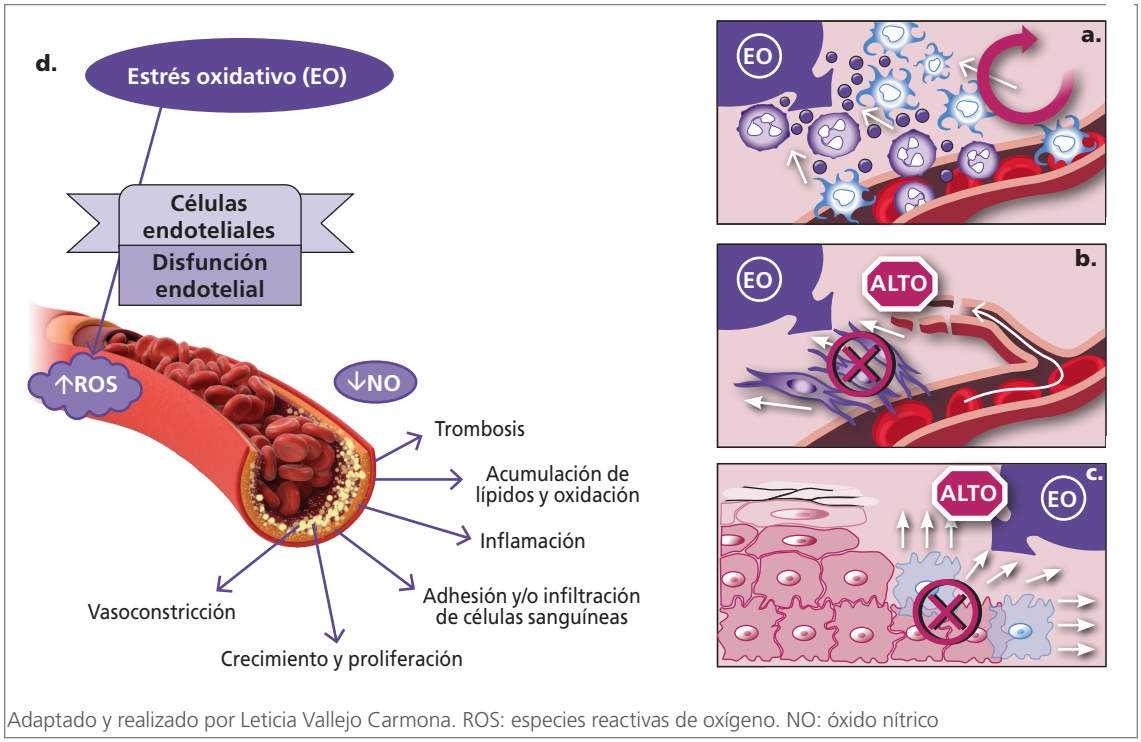
Además, los productos finales de glicación avanzada (AGE), los poderosos pro-oxidantes, se producen cuando la glucosa reacciona con grupos amino en proteínas, lo que puede retrasar la contracción de la herida, inducir una inflamación excesiva, dañar la matriz extracelular y promover la acumulación de ROS excesivas. El exceso de ROS también puede promover la generación de MMP, seguido por el daño de la remodelación de ECM. Durante este proceso complejo, el estrés oxidativo puede dificultar la cicatrización de heridas al causar

Figura 3. Impacto del estrés oxidativo en el proceso de sanación



© 2024 MA Healthcare

Figura 4. Impacto del estrés oxidativo en la migración y proliferación de las células durante la etapa de reparación tisular. a) **Aumento de** infiltración de neutrófilos y macrófagos (mantiene la herida en un estado inflamatorio continuo). b) y c) Inhibición de la migración de los fibroblastos y queratinocitos. d) Disfunción endotelial que puede conducir a una angiogénesis reducida o nula en el área de la herida y producir como consecuencia trastornos vasculares



Adaptado y realizado por Leticia Vallejo Carmona. ROS: especies reactivas de oxígeno. NO: óxido nítrico

lesiones cutáneas, infecciones locales, y lesiones neurológicas y vasculares (*Figura 5*).[1]

Estrés oxidativo, pH y su relación con el espectro de infección

Un pH alcalino en el lecho de la herida puede contribuir a crear un ambiente inadecuado para la curación al fomentar el crecimiento de bacterias patógenas. Por el contrario, un lecho de herida ácida puede detener el crecimiento de bacterias patógenas y mantener el microambiente del lecho de la herida bajo control y avanzando hacia la trayectoria de curación deseada.[2,11,20,21]

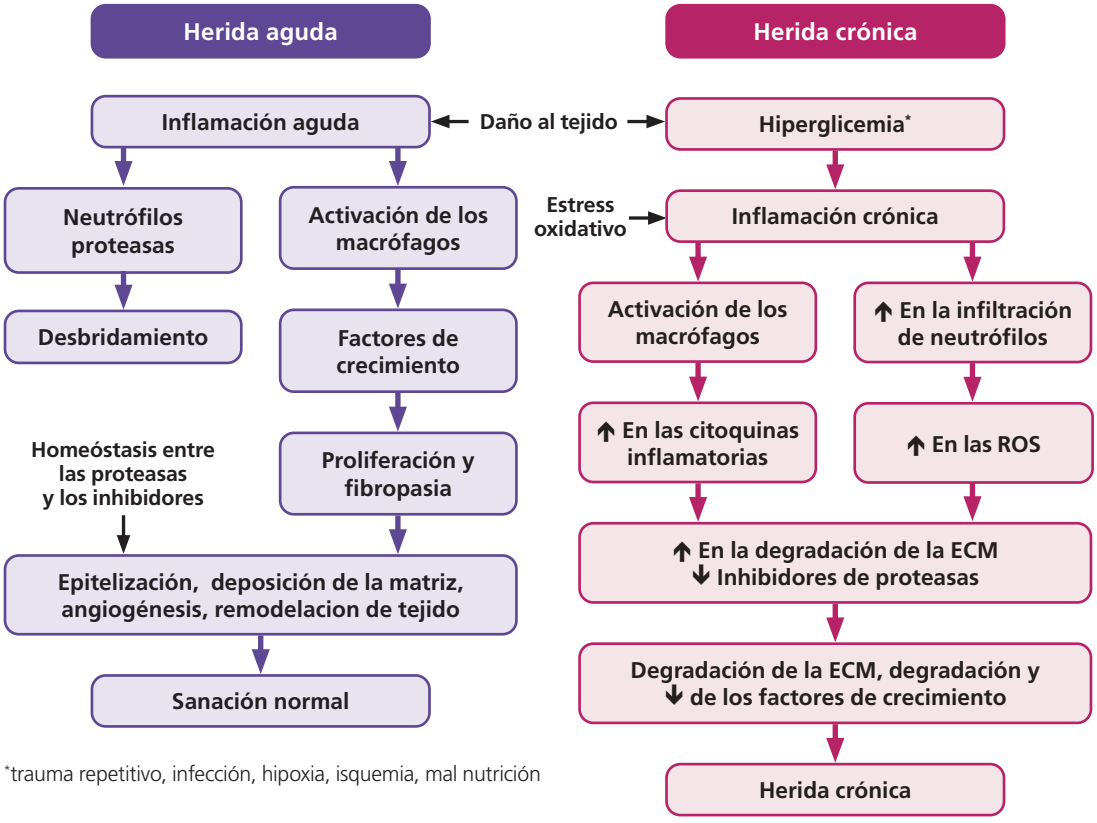
Los resultados en pacientes con lesiones de pie diabético infectadas son subóptimos. Un estudio prospectivo reciente reflejó que, al final de un año, las lesiones de un gran número de pacientes se curaron en sólo el 46% de los casos (y reocurrieron en el 10% de estos), mientras que el 15% había muerto al final de ese año y el 17% requirió una amputación de extremidad inferior. Por eso, el manejo de las infecciones del pie relacionadas con la diabetes requiere una atención cuidadosa para diagnosticar adecuadamente la afección, obtener muestras apropiadas para el cultivo, seleccionar cuidadosamente la terapia antimicrobiana, determinar rápidamente cuándo se requieren intervenciones quirúrgicas y proporcionar cualquier cuidado a la herida adicional que sea necesario.[19]

En las heridas de los pacientes con diabetes el proceso de inflamación excesiva impide totalmente la reparación histológica de la herida en un paso biológico predecible y en orden cronológico. Por lo tanto, resolver la inflamación excesiva en la cicatrización de heridas en pacientes con diabetes es crucial. Además, los niveles altos de glucosa en sangre en los sitios de la herida pueden conducir a un crecimiento bacteriano más rápido que las heridas normales, y la infección bacteriana resistente a múltiples fármacos limita aún más el uso de muchas terapias en la cicatrización.[16]

A menudo, se pasa por alto en el cuidado de heridas la importancia de las proteasas y otras enzimas producidas por bacterias y hongos. La abundancia de enzimas microbianas en una herida es significativa para las tasas de curación, y su actividad suele conducir a un aumento en la alcalinidad del entorno de la herida.[2,11,20,21] Por ejemplo, la enzima ureasa producida por bacterias como Proteus mirabilis, Klebsiella spp y Pseudomonas aeruginosa en una herida libera amoníaco de la urea. En

© 2024 MA Healthcare

Figura 5. Fisiología normal de la sanación comparada con la patofisiología de las heridas en pacientes con diabetes. El exceso de especies reactivas de oxígeno promueve un efecto proinflamatorio y daño en la remodelación de ECM



Adaptado y realizado por Leticia Vallejo Carmona. ROS: especies reactivas de oxígeno. ECM: matriz extracelular

consecuencia, la alta actividad de la ureasa en una herida conduce a un aumento de las concentraciones de amoníaco y, por lo tanto, a un ambiente más alcalino. Este cambio en el pH conducirá a un deterioro de la herida y un mayor riesgo de infección.[11]

El espectro de la infección de heridas de Wound Infection Continuum[21] (WIC) (*Figura 6*) es una herramienta educativa reconocida que ofrece un marco para conceptualizar cómo afectan los microorganismos al huésped, la herida y la cicatrización de esta. El WIC, basado en un consenso de expertos, es una forma de conceptualizar el proceso microbiológico a partir de la presentación clínica de las heridas, ya que representa las distintas etapas de la presencia microbiana en una herida y cómo va aumentando la gravedad, desde la contaminación hasta la colonización y desde la extensión de la infección local (oculta y manifiesta) hasta la propagación y la infección sistémica. Para que resulte de utilidad en la cabecera del paciente, y sin olvidar los principios de uso prudente de antimicrobianos y el cuidado de las heridas basado en la biopelícula, en este documento se incluye, junto con el WIC, el tratamiento de la infección clínica de la herida.[21]

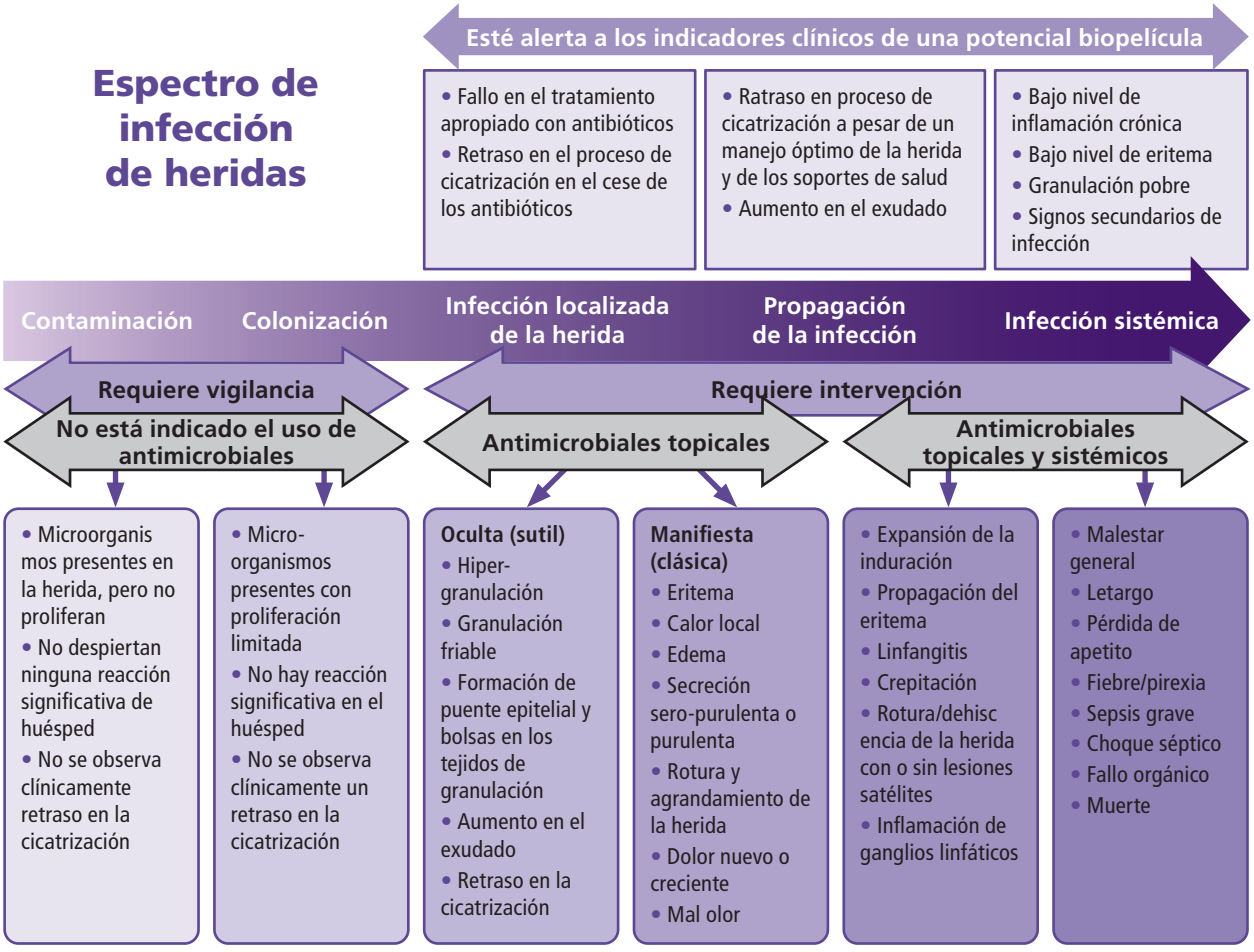
Implicaciones para la práctica

Las defensas inmunitarias de la persona que sufre una herida (especialmente, aquella con diabetes) son el factor que más influye para que la contaminación de la herida evolucione hacia una infección clínica. Las personas con heridas infectadas pueden ver limitada su función física, social y psicológica, y eso afecta su calidad de vida. Para lograr resultados positivos, es fundamental que la evaluación se centre en la persona, la herida y el entorno de cuidado.[22]

Tomando en consideración todo lo antes mencionado, el objetivo de la atención holística a las personas que sufren infecciones en las heridas es reequilibrar la relación entre la persona y el estrés oxidativo, modular los niveles de pH y la identificación del patógeno infeccioso en favor de esta, identificar los factores que

© 2024 MA Healthcare

Figura 6. Esquema adaptado del consenso de Wound Infection Continuum y su espectro de infección de heridas[11]



Adaptado y realizado por Leticia Vallejo Carmona

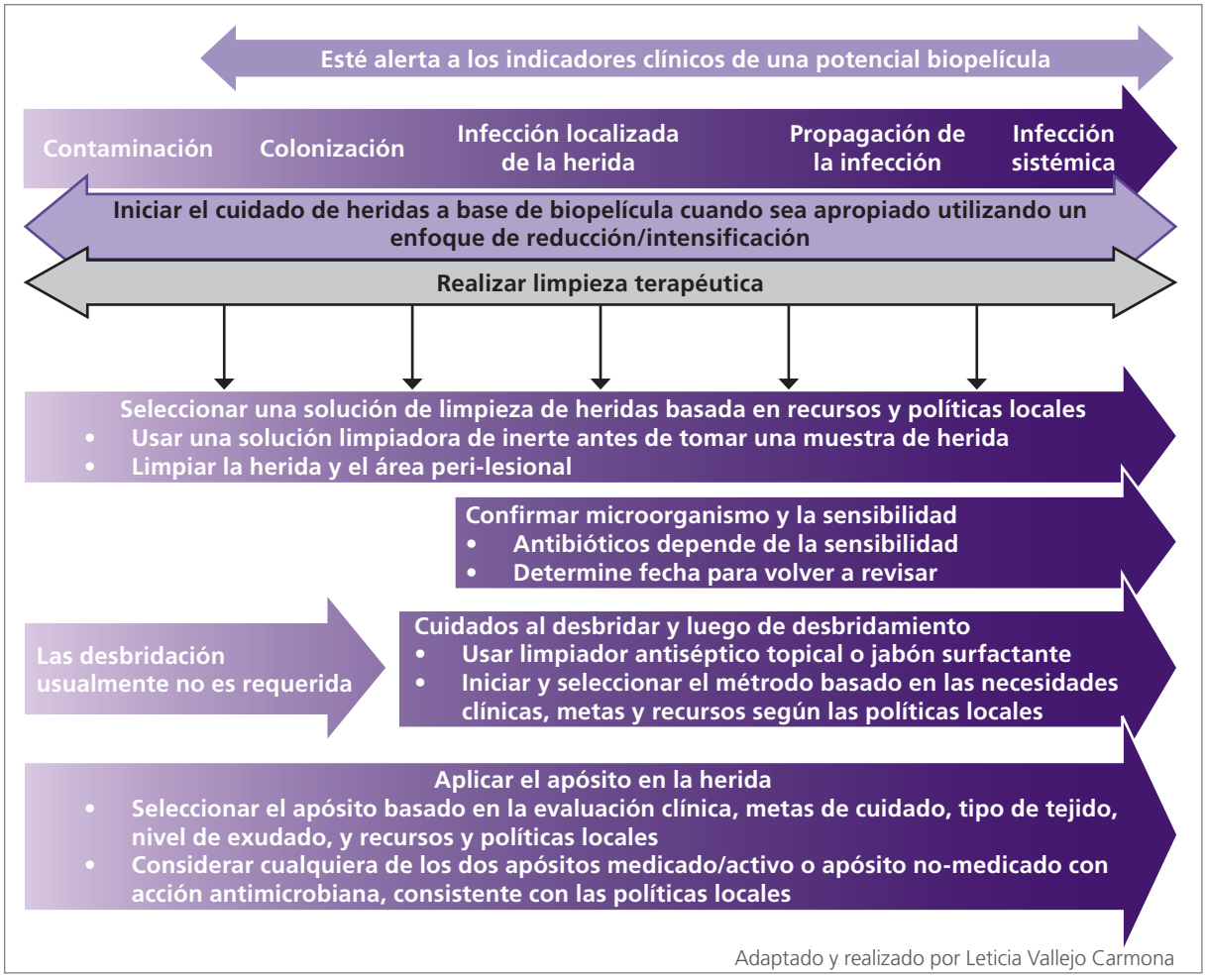
pueden contribuir a que la infección se desarrolle o alargue, establecer objetivos asistenciales y opciones de tratamiento factibles que sean aceptables para la persona y el cuidador, y desarrollar un plan integral de prevención. El pH de la herida no sólo influye en la actividad de las enzimas y la liberación de oxígeno, sino que también depende del tamaño real de la herida, lo que puede afectar directamente la tasa de curación.[23]

Conclusión

Los procesos de cicatrización de heridas en pacientes con diabetes son un desafío para los profesionales de la salud. Varios estudios han demostrado que, en un ambiente hiperglucémico, aumenta el estrés oxidativo, que a su vez altera el pH intra y extracelular, provocando la perpetuación de la reacción de Fenton (proceso de oxidación avanzada, en el cual se producen radicales altamente reactivos del hidroxilo) y dañando significativamente el proceso normal de curación de heridas a través de una serie de cambios fisiológicos, como la función neurotrófica lesionada, la disminución de la angiogénesis, el aumento de la inflamación y una mayor susceptibilidad a infecciones. Para resolver este desafío, numerosos investigadores destacaron el potencial de la terapia antioxidante en heridas de pacientes con diabetes. Los antioxidantes pueden regular significativamente el estrés oxidativo, disminuyendo la inflamación y promoviendo el cierre de la herida.[24] Por lo tanto, el alcance de los estudios futuros debería centrarse más en la aplicación de estrategias antioxidantes en humanos en combinación con un buen diagnóstico, control de los índices glicémicos, manejo y tratamiento holístico de las infecciones. Es responsabilidad de los proveedores de

© 2024 MA Healthcare

Figura 7. Esquema adaptado del consenso de WIC. Guía para el manejo holístico en infección de heridas[10]



Adaptado y realizado por Leticia Vallejo Carmona

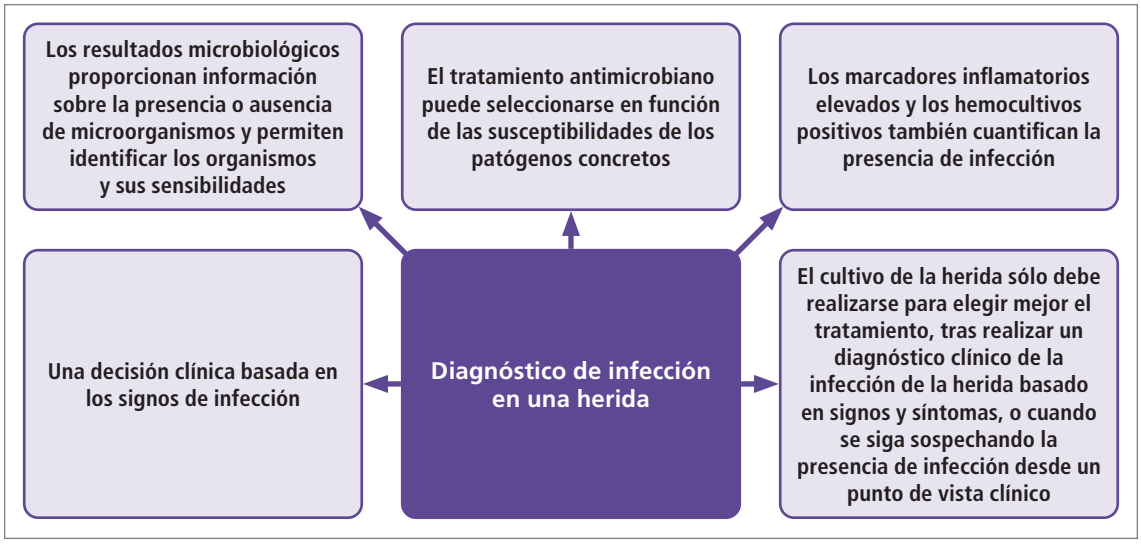
atención médica determinar el mejor curso de tratamiento para nuestros pacientes basado en evidencia científica. Sólo esto ayudará a obtener resultados positivos en el manejo de este tipo de pacientes, reduciendo la carga mundial de la enfermedad del pie relacionada con la diabetes. JWC LATAM

Referencias

1 Cai F, Chen W, Zhao R, Liu Y. Mechanisms of Nrf2 and NF-κB pathways in diabetic wound and potential treatment strategies. Mol Biol Rep. 2023;50(6):5355–5367. https://doi.org/10.1007/s11033-023-08392-7
2 Wallace IA, Gwynne L, Jenkins T. Challenges and opportunities of pH in chronic wounds. Ther Delivery. 2019;10(11) https://doi.org/10.4155/tde-2019-0066.
3 Sim P, Song Y, Yang GN, Cowin AJ, Garg S. In vitro wound healing properties of novel acidic treatment regimen in enhancing metabolic activity and migration of skin cells. Int J Mol Sci. 2022;23(13):7188. https://doi.org/10.3390/ijms23137188
4 Liu H-M, Cheng M-Y, Xun M-H et al. Possible mechanisms of oxidative stress-induced skin cellular senescence, inflammation, and cancer and the therapeutic potential of plant polyphenols. Int J Molec Sci. 2023;24(4):3755. https://doi.org/10.3390/ijms24043755
5 Noriega Borge MJ. Tema 5: Regulación del equilibrio ácido-base. En fisiología humana. CeFoNT, Universidad de Cantabria. 2011. https://ocw.unican.es/course/view.php?id=45#section-0 (aceso 19 julio 2024)
6 Kelso, M. The importance of acidic pH on wound healing. Why all the (pH) uss about microenvironments?. Wound Care Advisor
7 Serra MB, Barroso WA, da Silva NN, Silva SDN, Borges ACR, Abreu IC, Borges MODR. From inflammation to current and alternative therapies involved in wound healing. Int J Inflam. 2017;2017:3406215. https://doi.org/10.1155/2017/3406215
8 Percival SL, McCarty S, Hunt JA, Woods EJ. pH and wound repair. Wound Rep Regen. 2014;22:174–186. https://doi.org/10.1111/wrr.12125
9 Schreml S, Szeimies R-M, Karrer S, Heinlin J, Landthaler M, Babilas P. The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:373–378. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03413.x
10 Lemarie A, Huc L, Pazarentzos E et al. Specific disintegration of complex II succinate: ubiquinone oxidoreductase links pH changes to oxidative stress for apoptosis induction. Cell Death Differ. 2011;18:338–349. https://doi.org/10.1038/cdd.2010.93
11 Slone W, Linton S, Okel T, Corum L, Thomas JG, Percival SL. The effect of pH on the antimicrobial efficiency of silver alginate on chronic wound isolates. J Am Col Certif Wound Spec. 2011;2(4):86–90. https://doi.org/10.1016/j.jcws.2011.01.001
12 Dissemond J, Witthoff M, Brauns TC, Haberer D, Goos M. pH-Wert des Milieus chronischer Wunden. Untersuchungen im Rahmen einer modernen Wundtherapie. Hautarzt. 2003;54(10):959–965. https://doi.org/10.1007/s00105-003-0554-x
13 Greener B, Hughes AA, Bannister NP, Douglass J. Proteases and pH in chronic wounds. J Wound Care. 2005;14:59–61. https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.2.26739
14 Sim P, Strudwick XL, Song Y, Cowin AJ, Garg S. Influence of acidic pH on

© 2024 MA Healthcare

Figura 8. Esquema de diagnóstico holístico en infección de heridas



wound healing in vivo: a novel perspective for wound treatment. Int J Mol Sci. 2022;23(21):13655. https://doi.org/10.3390/ijms232113655
15 Kruse CR, Singh M, Targosinski S et al. The effect of pH on cell viability, cell migration, cell proliferation, wound closure, and wound reepithelialization: in vitro and in vivo study. Wound Rep Regen. 2017;25:260–269. https://doi.org/10.1111/wrr.12526
16 Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitu. Revista de Educación Bioquímica. 2013;32(2):53–66
17 Li S, Ding X, Yan X, Qian J, Tan Q. ceAF ameliorates diabetic wound healing by alleviating inflammation and oxidative stress via TLR4/NF-κB and Nrf2 Pathways. J Diabetes Res. 2023:2422303. https://doi.org/10.1155/2023/2422303
18 De La Cruz Cortés JP, Vallejo-Carmona L, Arrebola MM et al. Synergistic effect of 3',4'-dihidroxifenilglicol and hydroxytyrosol on oxidative and nitrosative stress and some cardiovascular biomarkers in an experimental model of type 1 diabetes mellitus. Antioxidants. 2021;10:1983. https://doi.org/10.3390/antiox10121983
19 Zhang W, Zha K, Xiong Y et al. Glucose-responsive, antioxidative HA-PBA-FA/EN106 hydrogel enhanced diabetic wound healing through modulation of FEM1b-FNIP1 axis and promoting angiogenesis. Bioact Mater. 2023;30:29–45. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.07.006
20 Schape NC, van NettenJJ, Apelqvist J et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease: IWGDF update. 2023. https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2023/07/IWGDF-2023-01-practical-guidelines.pdf (aceso 19 julio 2024)
21 International Wound Infection Institute. La infección de heridas en la práctica clínica. Wounds International. 2022. https://woundinfection-institute.com/wp-content/uploads/IWII-CD-2022_ES-web.pdf (aceso 19 julio 2024)
22 Kim JH, Yang B, Tedesco A, Lebig EGD, Ruegger PM, Xu K, Borneman J, Martins-Green M. High levels of oxidative stress and skin microbiome are critical for initiation and development of chronic wounds in diabetic mice. Sci Rep. 2019;9(1):19318. https://doi.org/10.1038/s41598-019-55644-3
23 Sirkka T, Skiba JB, Apell SP. Wound pH depends on actual wound size. 2016. https://arxiv.org/pdf/1601.06365 (aceso 8 Jul 2024)
24 Xu Z, Han S, Gu Z, Wu J. Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing. Adv Healthc Mater. 2020;9(5):e1901502. https://doi.org/10.1002/adhm.201901502

© 2024 MA Healthcare