

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA



**MECANISMOS MOLECULARES INMUNOLÓGICOS DE LAS
ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO: TRATAMIENTOS ACTUALES Y
POTENCIAL TERAPEÚTICO DE LA REPOLARIZACIÓN DE
MACRÓFAGOS**

AUTOR: CARBONELL GALERA, MARTA

TUTOR: CAPARROS CAYUELA, ESTHER

COTUTOR: ÁNGEL GOMIS, ENRIQUE

Departamento y Área: MEDICINA CLÍNICA,
INMUNOLOGÍA **Curso académico** 2024 - 2025

Convocatoria de JUNIO

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	1
2. RESUMEN	2
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1 EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA	4
3.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO..	5
3.3 ASPECTOS GENERALES DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS AGUDAS	7
3.4 SISTEMA INMUNE EN LA ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO: PAPEL ALTERADO DE LOS MACRÓFAGOS EN LA CICATRIZACIÓN TISULAR.....	8
3.5 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ACTUALES EN LA ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO.....	11
4. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1 DISEÑO	14
6. RESULTADOS.....	16
6.1 DESREGULARIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN HERIDAS AGUDAS DIABÉTICAS	16
6.2 EFECTO POSITIVO DE LA POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS EN HERIDAS AGUDAS EN MODELOS PRECLÍNICOS DE DIABETES	18
6.3 POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA REPOLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS SOBRE PACIENTES CON ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO....	25
7. DISCUSIÓN	31

8. CONCLUSIONES.....	33
9. ANEXO	35
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37



1. ABREVIATURAS

- **UPD:** Úlcera del Pie Diabético
- **MMII:** Miembros Inferiores
- **FID:** Federación Internacional de la Diabetes
- **DM (2):** Diabetes Mellitus (tipo 2)
- **IL:** Interleucina
- **TFN- α :** Factor de Necrosis Tumoral Alfa
- **TGF- β :** Factor de Crecimiento Transformante Beta
- **IFN- γ :** Interferón Gamma
- **TPN:** Terapia de presión negativa
- **ALBC:** Cemento óseo cargado con antibióticos
- **BMSC:** Células madre mesenquimales de médula ósea
- **KBP:** Proteína de unión a la calicreína
- **PBS:** Tampón Fosfato Salino
- **miRNA:** micro RNA
- **MDT:** Terapia de Desbridamiento con Larvas
- **ES:** Productos de excreción/secreción
- **MDSC:** Células Supresoras de Origen Mieloide
- **HPGDS:** Enzima Hematopoyética Prostaglandina D Sintasa
- **ADSC:** Células Madre Mesenquimales Derivadas de Tejido Adiposo
- **ED-EV:** Vesículas Extracelulares Derivadas de Células Endoteliales plasmáticas
- **ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno
- **CMF:** Campos Magnéticos Complejos
- **CMM:** Células Madre Mesenquimales
- **GM-CSF:** Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos
- **AAV:** Adenovirus Asociados
- **IgG:** Inmunoglobulina G
- **PGH2:** Prostaglandina H2

2. RESUMEN

Introducción: Las úlceras de pie diabético (UPD) son una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus, patología que afecta a millones de personas a nivel mundial. Las UPD se caracterizan por un estado de hiperglucemia, neuropatía y vasculopatía; pudiendo llevar a una ruptura ulcerosa de la piel asociada a un incremento de la morbilidad y mortalidad. El sistema inmune juega un papel fundamental en la resolución apropiada de estas lesiones, con un papel relevante de los macrófagos debido a su capacidad de diferenciación a un fenotipo M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio). En pacientes diabéticos este proceso se encuentra desregulado, predominando el fenotipo M1 y promoviendo un estado inflamatorio.

Hipótesis y objetivos: Realizar una revisión bibliográfica actualizada de la polarización alterada de macrófagos en las UPD, atendiendo a los procesos inmunológicos de la patología y valorando posibles terapias efectivas para la reparación tisular.

Metodología: Revisión bibliográfica mediante las bases de datos: Medline (PubMed) y Scopus. Se consideraron artículos con una antigüedad no superior a 10 años (2015- 2015) que abordan diferentes formas para modular la repolarización de macrófagos.

Resultados: Un total de 13 artículos fueron incluidos en esta revisión: 3 ensayos clínicos, 7 estudios experimentales y 3 revisiones bibliográficas.

Conclusiones: Aunque en etapas tempranas de desarrollo, las terapias que favorecen la repolarización disfuncional de macrófagos en UPD al fenotipo M2 favorecen la resolución efectiva de las heridas ulcerosas.

Palabras clave: *Diabetic foot ulcer, macrophage, polarization, diabetes.*

2. ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcer (DFU) stands as one of the most prevalent complications of diabetes mellitus, a pathology affecting millions globally. DFUs are characterized by a state of hyperglycemia, neuropathy and vasculopathy; potentially leading to ulcerative skin wounds associated with increased morbidity and mortality. The immune system plays a pivotal role in the appropriate resolution of these lesions, with macrophages having a significant part due to their capacity for differentiation into an M1 (pro-inflammatory) or M2 (anti-inflammatory) phenotype. In diabetic patients, this process is dysregulated, with a predominance of the M1 phenotype promoting an inflammatory state

Hypothesis and objectives: To conduct an updated literature review of the altered polarization of macrophages in DFUs, considering the immunological processes of the pathology and evaluating potential therapies effective for tissue repair.

Methodology: A literature review was performed using the following databases: Medline (PubMed) and Scopus. Articles no older than 10 years (2015-2025) addressing different approaches to modulate macrophage polarization were considered.

Results: A total of 13 articles were included in this review: 3 clinical trials, 7 experimental studies and 3 literature reviews.

Conclusions: Although in early stages of development, therapies that promote a physiological polarization of macrophages in DFUs towards the M2 phenotype favor the effective resolution of ulcerative wounds.

Key words: *Diabetic foot ulcer, macrophage, polarization, diabetes.*

3. INTRODUCCIÓN

3.1 EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

La diabetes mellitus es un término empleado para designar a un grupo de alteraciones fisiopatológicas y metabólicas cuya característica común es la hiperglucemia (aumento de los niveles de glucosa en sangre) debido a la incapacidad de las células β -pancreáticas para secretar una cantidad adecuada de insulina; o la insensibilidad del receptor de insulina a esta, lo que altera la oxidación de la glucosa en sangre (1,2).

En 2021, la Federación Internacional de la Diabetes (FID), publicó en su Atlas de Diabetes (10ª edición) que la prevalencia mundial de diabetes mellitus, estimada en 537 millones, se vería incrementada a 643 millones para el año 2030 y a 783 millones para el año 2045 si la tendencia se seguía manteniendo. Esto es una evidencia manifiesta del grave problema que supone la diabetes para la salud pública a nivel mundial.

Desde el punto de vista clínico, la diabetes es una patología crónica con un amplio abanico de comorbilidades, tales como: complicaciones macrovasculares (enfermedad cardiovascular), microvasculares (retinopatía, neuropatía, nefropatía, etc.) y pie diabético, siendo esta última una de las complicaciones más frecuentes a largo plazo (3). El término “pie diabético” se define en líneas generales como un escenario de neuropatía y vasculopatía concurrentes, presentando lesiones tales como la ruptura de la epidermis y parte de la dermis subyacente en personas diabéticas; siendo la causa más común de complicaciones y hospitalización en la población diabética (4,5). Entre el 19% y 34% de pacientes diabéticos desarrollarán una úlcera de pie diabético (UPD) a lo largo de su vida y, de aquellos que tengan una UPD, aproximadamente el 20% necesitarán de una amputación de miembros inferiores (MMII), pudiendo esta ser mayor o menor (por encima o debajo del tobillo, respectivamente) (6).

Esta complicación en las personas diabéticas conduce a una morbilidad y mortalidad significativas (231 muertes por cada 1000 personas al año con UPD frente a 182 muertes por cada 1000 en aquellos sin úlcera del pie diabético) (3), lo que sitúa a las úlceras de pie diabético como un problema sanitario de gran magnitud a escala global.

3.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

Las manifestaciones clínicas de la úlcera de pie diabético se desarrollan como resultado de la neuropatía diabética periférica sensorial, motora y autonómica. La neuropatía periférica sensorial provoca que la persona pierda la sensibilidad profunda (sentido de la posición de los dedos) y la superficial ante los estímulos externos, no sintiendo dolor cuando se produce una lesión mecánica o térmica. Por su parte, la neuropatía periférica motora conduce a un cambio en la forma de los pies causando anomalías a nivel biomecánico y anatómico (dedos en garra, pie cavo o subluxaciones de la articulación metatarsofalángica), alterando la distribución de cargas y favoreciendo la aparición de callosidades. Finalmente, la neuropatía periférica autonómica puede producir una modificación en la viscoelasticidad de la piel, con signos característicos como sequedad cutánea por sudoración deficiente, causando grietas y propiciando la rotura de la epidermis. Los traumatismos repetidos o estrés en una zona determinada del pie acompañados de arteriopatía periférica contribuirán a la aparición de úlceras (5,6), tal como ilustra la **Figura 1**.

La difícil resolución de este tipo de úlceras, manifestada como una cicatrización ineficiente, se debe a diversos mecanismos patológicos añadidos a la neuropatía como son la hiperglucemia, insuficiencia arterial, inflamación sostenida, aumento de la apoptosis y disminución de la expresión de diversos factores de crecimiento (7). El incremento en la incidencia de lesiones anteriormente descrito combinado con los factores citados en este párrafo, provocan un deterioro en el proceso de cicatrización, generando un bucle que se retroalimenta positivamente en la UPD.



Figura 1. Vía común y factores que conducen a la aparición y recurrencia de la UPD. La aparición y recurrencia de las úlceras de pie diabético están causadas por varios factores que conducen en última instancia a la laceración ulcerosa de la piel (6).

3.3 ASPECTOS GENERALES DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS AGUDAS

El sistema inmune defiende nuestro cuerpo de agentes patógenos y tiene un rol muy importante en los eventos de cicatrización y reparación de los tejidos lesionados. En líneas generales, la cicatrización consta de 4 fases (8):

- **Hemostasia:** En ella se produce una vasoconstricción para disminuir el flujo de sangre, favoreciendo la adhesión y agregación plaquetaria y formando el tapón plaquetario. También se activa la cascada de coagulación y la formación de fibrina.
- **Inflamación:** Reacción temporal para incrementar el reclutamiento de células del sistema inmune.
- **Proliferación:** Fenómeno de replicación celular masiva para generar y activar una progenie de células específicas para orquestar el cierre de la herida.
- **Remodelación:** Fase final en la que el tejido de granulación madura, transformándose en una cicatriz.

Todas las fases mencionadas anteriormente ocurren de manera lineal, coordinada y superpuesta en determinadas ocasiones. Para un correcto desarrollo y regulación de los procesos de cicatrización y reparación, se requieren múltiples tipos celulares diferentes, incluyendo: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, monocitos, células dendríticas, linfocitos y macrófagos; siendo éstos últimos células clave (9).

Los monocitos circulantes son reclutados rápidamente a la zona lesionada, donde se diferencian y llevan a cabo funciones antagónicas en base a su perfil de diferenciación: En fases tempranas de la respuesta inmune, los monocitos se diferencian a macrófagos proinflamatorios o M1, que promueven la inflamación y la eliminación de patógenos en

la fase de hemostasia. Posteriormente, en el proceso de reparación, los monocitos reclutados darán lugar a macrófagos antiinflamatorios o M2, que secretarán factores que regulan la proliferación, diferenciación y migración de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, favoreciendo la reducción de la inflamación, la neovascularización y el cierre de la herida (10).

3.4 SISTEMA INMUNE EN LA ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO: PAPEL ALTERADO DE LOS MACRÓFAGOS EN LA CICATRIZACIÓN TISULAR

En personas con diabetes los procesos de polarización y diferenciación de macrófagos hacia los fenotipos mencionados en el apartado anterior se encuentran alterados, siendo hiperreactivos a los estimulantes inflamatorios y provocando un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias. Adicionalmente, cuentan con una capacidad reducida para fagocitar patógenos, lo que reduce su efectividad en la evolución del proceso de cicatrización y favorece la formación de UPD, pudiendo haber una infección y aumentando la probabilidad de amputación (**Figura 2.**) (11).

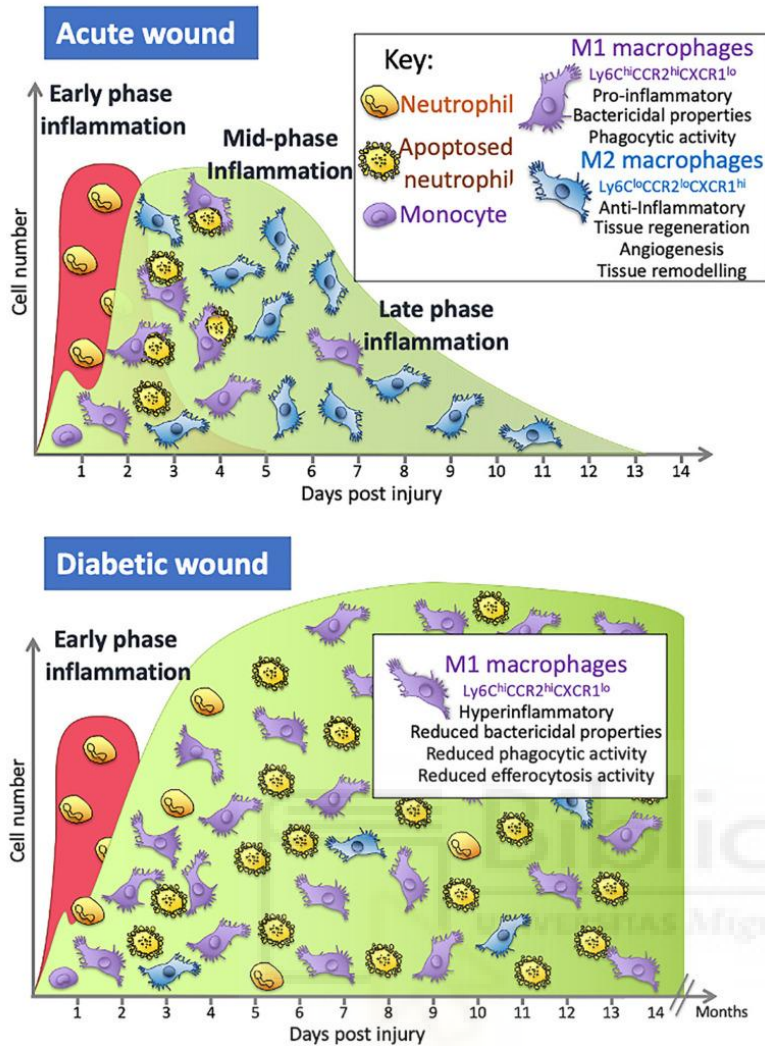


Figura 2. Disfunción en la resolución de la inflamación durante la respuesta inmune de la UPD. Evolución de la abundancia relativa (representada en base a la cantidad de pictogramas celulares) de las principales poblaciones celulares inmunes, atendiendo especialmente a la polarización de macrófagos, en fases tempranas (curva roja) e intermedias y tardías (curva verde) de la inflamación tras la herida. La imagen superior representa la evolución de una herida aguda en un paciente no diabético, mientras que la inferior refleja una situación propia de un paciente de UPD (11).

En la cicatrización de heridas no diabéticas, junto con otras poblaciones celulares implicadas, los macrófagos M1 predominan desde el día uno al día tres; produciéndose en este punto el cambio en la polarización de monocitos reclutados hacia un fenotipo M2, siendo la población mayoritaria alrededor del día siete. (12) En una herida diabética el fenotipo M1 se mantiene en el tiempo como mayoritario, siendo esto un factor clave que contribuye a la cronicidad de las heridas diabéticas (13) (**Figura 3.**). En este contexto, la deficiencia en la transición del fenotipo M1 a M2 en heridas diabéticas se asocia con una mala cicatrización de la herida, una angiogénesis deficiente y una disminución de la deposición de colágeno (14).

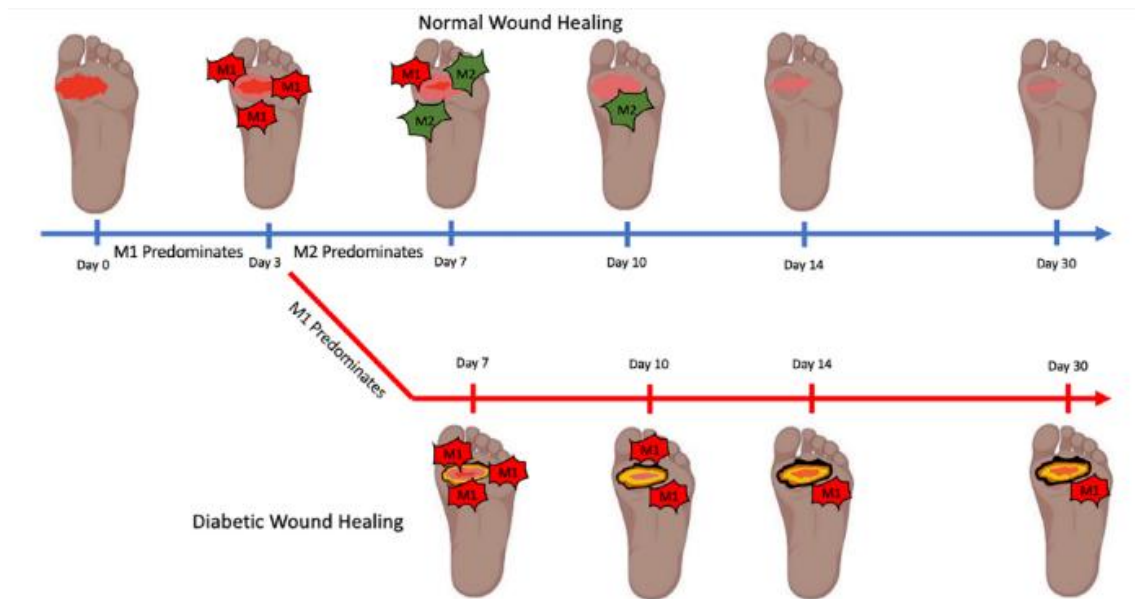


Figura 3. Polarización de monocitos reclutados a macrófagos en la cicatrización de pacientes no diabéticos y pacientes UPD. A partir del día 3 en heridas no diabéticas, el fenotipo de macrófagos predominante es el M2 y a partir del día 10 la mayoría de macrófagos desaparecen. En heridas diabéticas el fenotipo M1 se mantiene presente, siendo mayoritario respecto al M2 y provocando que la inflamación sea crónica; lo que impide una correcta cicatrización de la herida (15).

El resultado final de una lesión depende del equilibrio dinámico entre ambos fenotipos celulares, presentándose uno u otro en respuesta a estímulos y señales específicos y siendo guiados por el contexto biológico de la herida (16). En la fase inflamatoria los monocitos reciben señales locales para polarizarse en al fenotipo M1. Al diferenciarse producen y secretan citocinas como IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ y TNF- α para promover la progresión de la inflamación y la eliminación de tejido muerto y restos celulares (10). La presencia prolongada de éstos conduce a un daño tisular debido a la actividad inflamatoria y de eliminación de patógenos y desechos celulares producida por los macrófagos M1 como respuesta a la presencia de antígenos y a la propia herida. Para autolimitar la

respuesta inmune, una vez eliminada la amenaza patogénica se promueve la polarización a M2 (16).

En la fase proliferativa un cambio dinámico del fenotipo de los macrófagos da como resultado el predominio del tipo M2 en la herida y su promoción de la proliferación celular, la reparación de la herida y la remodelación tisular, liberando citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento que estimulan aún más a los fibroblastos para la deposición de colágeno, la angiogénesis y la contracción de la herida (15), secretando grandes cantidades de IL-10 y TGF- β que suprimen la inflamación y mantienen la homeostasis (16). En este contexto, estudios recientes postulan que los macrófagos defectuosos o disfuncionales contribuyen significativamente a la cicatrización deficiente de las heridas en la diabetes (15). Por tanto, la apropiada polarización de los macrófagos, es decir: la transición del fenotipo M1 o proinflamatorio en la etapa inflamatoria hacia el fenotipo M2 o promotor de la cicatrización en la etapa de proliferación, es crucial y esencial para una correcta y efectiva cicatrización de las heridas (10).

3.5 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ACTUALES EN LA ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO

El tratamiento temprano y eficaz de las lesiones en pacientes UPD puede reducir complicaciones tales como amputaciones y su posible mortalidad asociada, además de mejorar la calidad de vida de los mismos. Un tratamiento adecuado debe enfocarse en abordar los mecanismos desencadenantes mediante un equipo multidisciplinario, abarcando tanto el control glucémico como la educación y prevención, curas, descargas, terapias avanzadas, tratamiento sobre el dolor neuropático, tratamiento de la infección si procede y en algunos casos la cirugía (5,17).

Una propuesta para el correcto manejo de las UPD consistiría en:

1. **Desbridamiento apropiado:** eliminación de todo el tejido necrótico existente en la úlcera, preferiblemente por desbridamiento quirúrgico mediante bisturí, curetaje o tijeras curvas, siendo lo suficientemente extenso para eliminar el tejido que impide la epitelización.
2. **Control de la infección:** si la úlcera llega infectarse se deberá tratar con antibioterapia empírica según la gravedad, estado del paciente y características de la infección. El tratamiento se ajustará una vez obtenido el cultivo donde se especifique los agentes infecciosos.
3. **Descarga de presión:** evitar el apoyo de la úlcera sobre cualquier superficie. Se podrán usar dispositivos ortopédicos reductores de carga como yeso de contacto total, bota Walker, zapatos modificados, etc.
4. **Cuidado local de la herida mediante alternativas que favorecen la cicatrización:** como sistemas de drenaje por vacío (terapia de presión negativa), apósitos hidrocoloides, equivalente a piel humana, concentrado de plaquetas, oxigenoterapia hiperbárica y terapia con factores de crecimiento o células madre; entre otros.
5. **Cirugía reconstructiva:** en ausencia de isquemia grave, para lograr resolver las complicaciones de la neuropatía periférica motora, consiguiendo un pie estable y sin prominencias óseas (5,7).

4. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

En base a la información recogida en este documento, queda demostrado que una apropiada comprensión de la desregularización de los macrófagos en las UPD brinda la posibilidad de desarrollar nuevas terapias que complementen el tratamiento actual. En este contexto, definimos la hipótesis que postula que: tratamientos (concomitantes a los utilizados actualmente) orientados a favorecer una repolarización de macrófagos hacia un fenotipo M2 pueden promover la cicatrización de las UPD, reduciendo las complicaciones asociadas y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Este trabajo tiene como objetivo principal investigar la eficacia de la repolarización de macrófagos al fenotipo M2 en el tratamiento de las UPD. Para determinar esto, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la desregulación del sistema inmune, atendiendo específicamente a la polarización de macrófagos, en las UPD.
- Estudiar el efecto sobre la polarización de macrófagos en modelos preclínicos *in vivo* e *in vitro*.
- Comprobar la viabilidad de los tratamientos existentes sobre la repolarización de macrófagos en pacientes con UPD.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

Revisión bibliográfica aprobada bajo el Código de Investigación Responsable (COIR):
TFG.GPO.ECC.MCG.250314

Para realizar esta revisión bibliográfica se han consultado dos bases de datos: Medline (vía PubMed) y Scopus. Las palabras clave utilizadas en ambas bases han sido “*diabetic foot ulcer*”, “*treatment*” y “*macrophage polarization*”, dando como resultado 69 artículos en PubMed y 27 artículos en Scopus. Se eliminaron 21 artículos por estar duplicados en ambas bases de datos quedando un total de 75 artículos preseleccionados. Se añadieron los siguientes filtros en Pubmed: *publication date (10 years)*, *text availability (free full text)*, *species (humans)* y en Scopus: *range (2015-2025)*, *open access (all open access)*, reduciéndose a 16 el número de artículos después de aplicar dichos filtros.

Se excluyen 3 artículos por no tratar el objetivo de estudio (no tratar las úlceras del pie diabético) o no tener relación con las UPD, quedando un total de 13 artículos incluidos en la revisión.

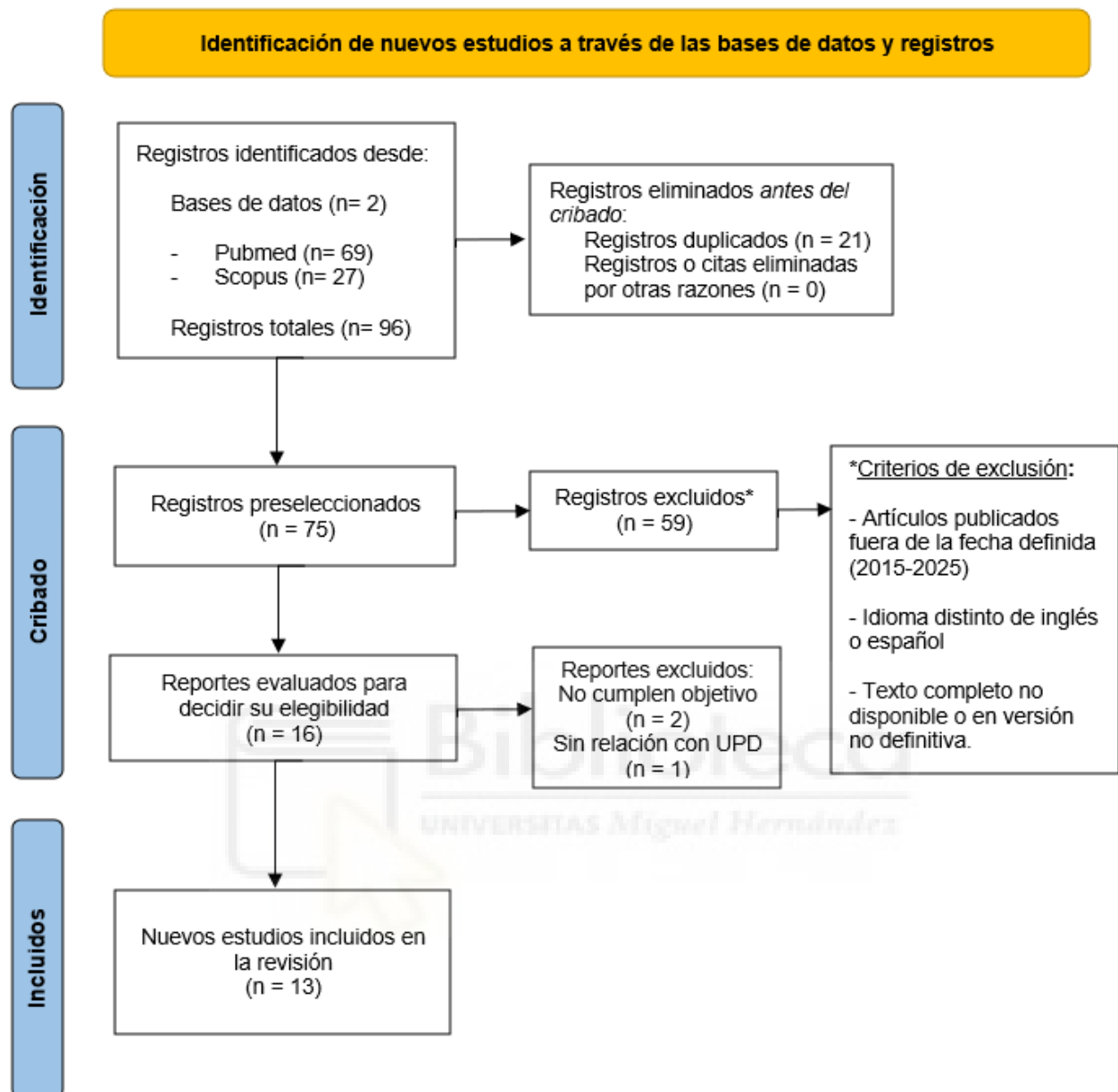


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA 2020

6. RESULTADOS

6.1 DESREGULARIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN HERIDAS AGUDAS DIABÉTICAS

AGUDAS DIABÉTICAS

Cuatro de los estudios incluidos muestran diversos factores que se encuentran alterados en pacientes con diabetes, bien en niveles aumentados (KBP, miR-93-5p) o mostrándose insuficientes (GM-CSF, HPGDS), afectando negativamente la polarización de macrófagos y retrasando la cicatrización de la UPD. Las investigaciones de Feng et al. (2019) demostraron que la proteína de unión a la calicreína KBP se encuentra aumentada retrasando la cicatrización de heridas en ratones diabéticos (**Figura 5 A.**), esta proteína promueve el reclutamiento y la polarización de los macrófagos al fenotipo M1 consiguiendo un estado inflamatorio persistente (18). Por su parte el estudio de Xu et al. (2025), identificó un incremento en los niveles de miR-93-5p (**Figura 5 B.**) en exosomas derivados de fibroblastos. Este miARN es transferido a los macrófagos inhibiendo su función autofágica y provocando un aumento de ROS. Al aumentar estas especies oxidantes, se promueve la polarización M1 de los macrófagos, retrasando la curación de las UPD (19).

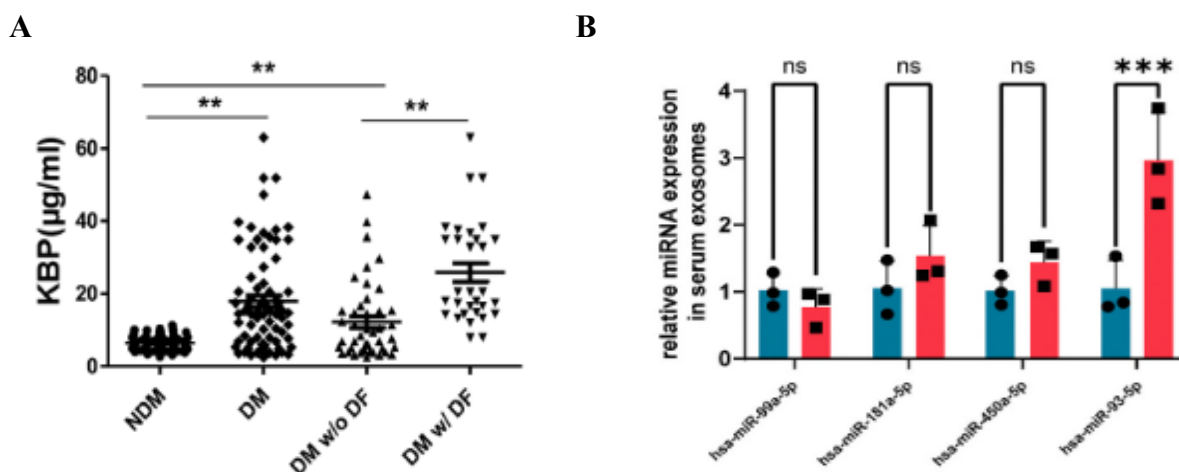


Figura 5. Alteraciones del sistema inmune en pacientes diabéticos y UPD. **A:** Nivel plasmático de KBP en pacientes sanos (NDM), diabéticos (DM), diabéticos sin UPD (DM w/o DF) y diabéticos con UPD (DM

w/DF) (18). **B:** Nivel de diferentes expresiones de miRNAs en pacientes sanos (azul) y pacientes con DM y UPD (rojo) (19).

Los experimentos de ambos estudios sobre las heridas realizadas en ratones diabéticos demostraron que, inhibir tanto la KBP como el miR-93-5p, promueve la polarización hacia el fenotipo antiinflamatorio o M2 y acelera la curación de las heridas, como muestra la **Figura 6**.

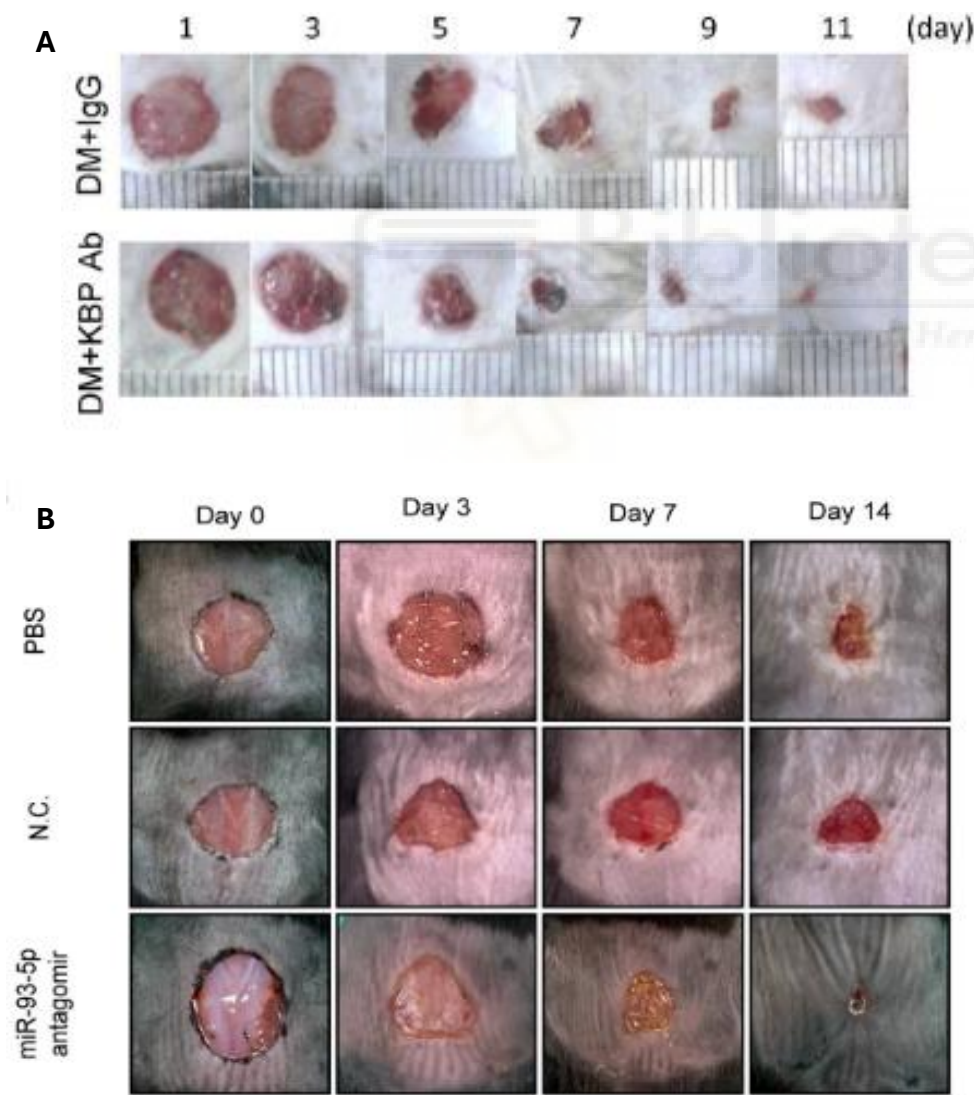


Figura 6. Evolución de la cicatrización de heridas ulcerosas agudas en ratones. **A:** Imágenes tomadas a varios tiempos de la cicatrización en ratones diabéticos tratados con Inmunoglobulina G (DM + IgG) o con un anticuerpo neutralizante de KBP (DM + KBP Ab) (18). **B:** Cicatrización en ratones diabéticos tratados con: PBS, sin tratamiento (N.C.) y administración de antagonir miR-93-5p (19).

Ead y Armstrong et al. (2022) realizaron una revisión bibliográfica donde exploran el papel del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) sobre el proceso de cicatrización de las heridas diabéticas. Los estudios aquí incluidos han indicado que este factor favorece la polarización de los macrófagos M1 al fenotipo M2 y que su actividad está muy afectada en las UPD, ya que el microambiente hiperglucémico de la DM reduce su producción. La administración de GM-CSF de manera exógena podría ayudar a restaurar el equilibrio inmune activando de nuevo la cascada de cicatrización que se encuentra paralizada en heridas crónicas de UPD (20).

Ouyang et al. (2022) analizaron muestras de la piel de pies de pacientes diabéticos y no diabéticos, tras experimentos *in vitro* con células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ADSC), e *in vivo* sobre ratones diabéticos, demostraron que la expresión de la enzima hematopoyética prostaglandina D sintasa (HPGDS) se encuentra reducida en heridas diabéticas. Los investigadores sugirieron como posible estrategia terapéutica el aumento de la actividad de HPGDS ya que, la sobreexpresión de esta enzima en ADSC aceleró las heridas de los ratones diabéticos reduciendo la inflamación gracias a la inducción de la polarización de M2 mediante el eje PGD2-DP1, además de mejorar la proliferación celular y la vascularización (21).

6.2 EFECTO POSITIVO DE LA POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS EN HERIDAS AGUDAS EN MODELOS PRECLÍNICOS DE DIABETES

Otro de los estudios experimentales, en este caso preclínico, investigó el uso de células madre mesenquimales (CMM) modificadas genéticamente para tratar UPD y otras afecciones inflamatorias. Wu et al. (2025) y sus investigadores modificaron CMM derivadas del cordón umbilical humano para sobreexpresar los factores antiinflamatorios

IL-4, IL-10 e IL-13 (MSCs-3IL). Los resultados *in vivo* demostraron que estas células promovieron la polarización de los macrófagos del fenotipo M1 a M2. En la **Figura 7.** podemos comprobar como en los modelos de ratón con herida diabética se aceleró significativamente la cicatrización de la herida, además de aumentar la regeneración de colágeno y la reepitelización, modulando el fenotipo de los macrófagos *in vivo* sugiriendo así, el gran potencial terapéutico para las UPD (22).

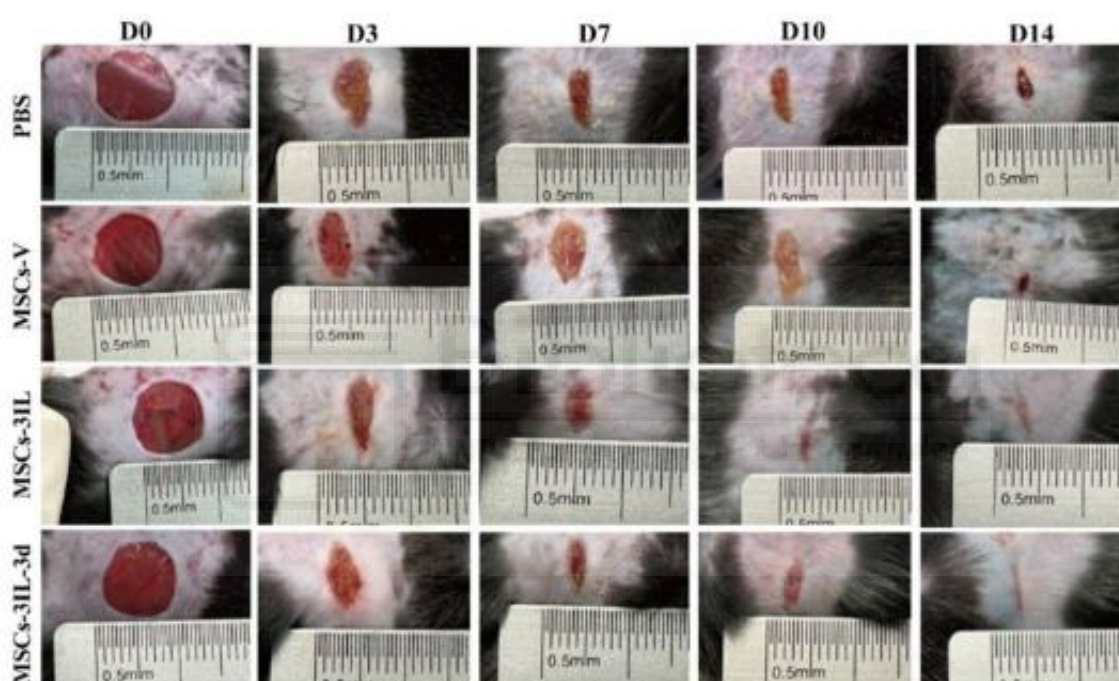


Figura 7. Progresión de curación de herida en ratones diabéticos tratados con PBS, células madre no modificadas (MSCs-V), modificadas para expresar citocinas (MSCs-3IL) o modificadas para expresar citocinas e inyectadas en el día 3 post lesión (MSCs-3IL-3d). Las imágenes fueron tomadas entre los días (D) 0-14. (22)

Un principio similar siguió Ouyang et al. (2022) cuando analizaron muestras de la piel de pies de pacientes diabéticos y no diabéticos tras experimentos *in vitro* con células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ADSC), e *in vivo* sobre ratones diabéticos,

demostrando que la enzima hematopoyética prostaglandina D sintasa (HPGDS) se encuentra reducida en heridas diabéticas siendo responsable del retraso de su curación. Los investigadores sugirieron como posible estrategia terapéutica el aumento de la actividad de HPGDS ya que, la sobreexpresión de esta enzima en ADSC aceleró las heridas de los ratones diabéticos reduciendo la inflamación gracias a la inducción de la polarización a M2 mediante el eje PGD2-DP1, además de mejorar la proliferación celular y la vascularización (21).

En su estudio, Wei et al. (2020) también combinaron investigación *in vitro* con fibroblastos de piel de pacientes con DM y sanos y estudios *in vivo* en modelos de ratones diabéticos para explorar el uso de vesículas extracelulares derivadas de células endoteliales plasmáticas (ED-EVs) como tratamiento para la cicatrización de heridas diabéticas. Determinaron que esta terapia aceleró la cicatrización de la herida aumentando la proporción del fenotipo M2 de los macrófagos con relación a M1, promoviendo así la angiogénesis y deposición de colágeno en los modelos de ratones, destacando que las ED-EVs aumentan la proliferación de fibroblastos y disminuyen la senescencia (proceso clave para la reparación tisular) (23). Otro estudio que explora el papel de los macrófagos en la regulación de la cicatrización de heridas en la diabetes mediante su interacción con los fibroblastos es aquel realizado por Xiao et al. (2024), donde hallaron que los macrófagos en pacientes con DM presentan poca capacidad para estimular fibroblastos asociados a la cicatrización. Tras la experimentación en ratones y co-cultivos celulares *in vitro* demostraron que, administrando IL-6 mediante adenovirus asociados (AAV) esta citocina podía expresarse en el lugar de la herida activando los macrófagos deficientes, ayudando así a la curación de las UPD (24).

Siguiendo la línea de investigación de los mecanismos moleculares implicados en la curación de heridas diabéticas, Yan et al. (2024) realizaron un estudio determinando que MCC950, un inhibidor selectivo de NLRP3 (nod-like receptor family pyring domain containing 3), tiene un fuerte efecto antiinflamatorio y acelera la fase de cicatrización de UPD en modelos de ratones diabéticos. Este efecto es gracias a que el tratamiento tópico con MCC950 aumentó la presencia y función de las células supresoras de origen mieloide (MDSC), células con gran potencial antiinflamatorio, las cuales promovieron la polarización de macrófagos M2 y redujeron la expresión de genes relacionados con el fenotipo de macrófagos M1 (25).

Por su parte la revisión de Feng et al. (2023) discute las investigaciones recientes sobre qué papel ejercen los exosomas secretados por diversos tipos celulares en la curación de las heridas diabéticas y explora sus efectos terapéuticos y las diferentes fuentes celulares de donde proceden como se puede ver en la **Figura 8**. Se pone de manifiesto que los exosomas ayudan a la reparación tisular y la regulación de la inflamación sirviendo de vías de señalización para el cambio de fenotipo M1 a M2 durante el proceso de curación de las UPD. Además, tienen una alta biocompatibilidad, estabilidad y baja inmunogenicidad, pudiendo ser una vía para el desarrollo de terapias como andamios biocompatibles de liberación lenta; siendo una terapia coadyuvante más adecuada para las UPD que otras con sustancias sintéticas. (26)

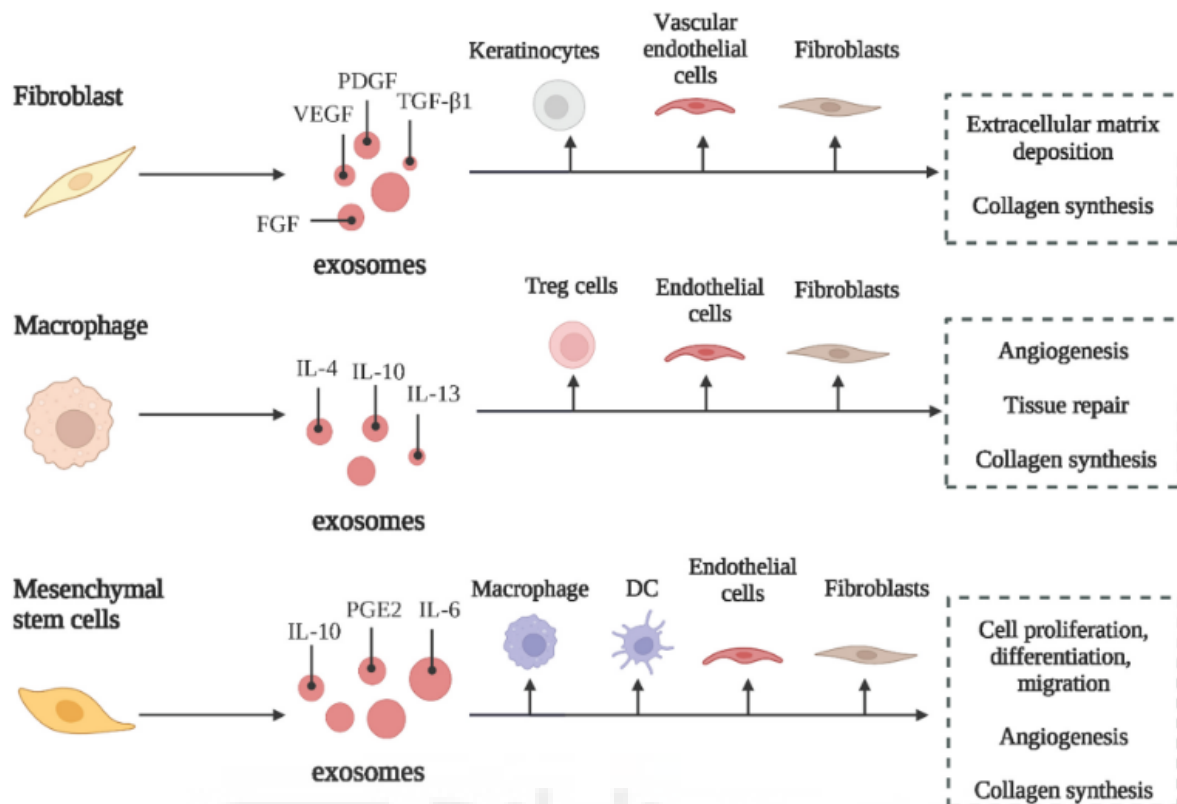


Figura 8. Algunos de los tipos de células que secretan exosomas para promover la cicatrización de UPD. Estos exosomas liberan distintas citocinas en las células diana, promoviendo diferentes procesos celulares indicados en los cuadros de la derecha. (26)

Destaca el papel de los M2-Exos, que poseen propiedades antiinflamatorias similares a los macrófagos de fenotipo M2; el hidrogel de BMSC-Exos, que promueve la repolarización y modula la inflamación de la herida; y los MSC-Exos, con su función contra la infección de ciertos patógenos. Inciden en la necesidad de investigar más y observar posibles efectos secundarios negativos (26).

Ead y Armstrong et al. (2022) exploran el papel del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) sobre el proceso de cicatrización de las heridas diabéticas. Los estudios aquí incluidos han indicado que este factor ayuda a la

polarización de los macrófagos M1 al fenotipo M2 y que su actividad está muy afectada en las UPD ya que el microambiente hiperglucémico de la DM reduce la producción de este factor. La administración de GM-CSF de manera exógena podría ayudar a restaurar el equilibrio inmune activando de nuevo la cascada de cicatrización que se encuentra paralizada en heridas crónicas de UPD (20). Por último, en el trabajo de Valera et al. (2019) se recopilan casos clínicos en los que la inmunomodulación de macrófagos mediante biomateriales es efectiva para poder evaluar así los compuestos utilizados en apósitos para heridas. Se observó como los diferentes biomateriales que contenían los apósitos, ya sean sintéticos o naturales, pueden inducir diferentes efectos sobre el fenotipo y metabolismo de los macrófagos, aunque incide en la complejidad de sus interacciones. En la **Tabla 1** podemos ver los resultados de distintos biomateriales utilizados en apósitos comercializados y no comercializados, donde se muestran las alteraciones que producen sobre el fenotipo o el metabolismo de los macrófagos. Finalizan puntualizando que, comprender esas interacciones es importante para desarrollar nuevos apósitos que promuevan, de manera eficaz, la curación de heridas crónicas, especialmente las UPD, consiguiendo una nueva generación de biomateriales capaces de influir en el comportamiento de los macrófagos y facilitar la curación de heridas mediante su polarización (27).

Tabla 1. Interacciones entre biomateriales de diferentes apósitos y actividad que provocan en los macrófagos (27)

	Type of biomaterial	Constitution of biomaterial	Loaded molecules	Testing model	Main alterations on macrophages phenotype/metabolism
Commercially available wound dressing biomaterials	Natural	Calcium alginate dressing (Sorbsan)	None	Macrophages derived from human histiocytic lymphoma cell line U937 (basal state M0)	↑TNF-α secretion
		Alginate calcium sodium dressing (Kaltostat)			
		Extracellular matrix from porcine small intestinal mucosa OASIS®		Monocyte-derived macrophages isolated from human blood (basal state M0)	↓M2a anti-inflammatory markers CCL22 and TIMP3 and ↑M1 genes
		Fiber matrix of cross-linked bovine tendon type I collagen and chondroitin-6-sulfate INTEGRA™			↓M2a anti-inflammatory markers CCL22 and TIMP3
		Decellularized matrix composed of collagen and elastin AlloMend®			↑CD163 expression
		Decellularized fetal bovine dermis with type I and II collagen PriMatrix®			↓genes CCL22 and TIMP3, and ↑pro-inflammatory cytokine TNF-α and expression of CD163 (M2c)
	Synthetic	Composites produced from keratin, cellulose, and chitosan		THP-1 derived macrophages (basal state M0)	↑CD11b expression
		Polycaprolactone nanofibers	Curcumin	Mouse peritoneal macrophages (pro-inflammatory state M1)	↓ release of IL-6
		Polycaprolactone	Dimethyl-oxalylglycine	RAW264.7 macrophages (basal state M0)	↓ pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6) and ↑ anti-inflammatory signals (IL-4, TGF-β) and growth factors (IGF, HB-EGF)
		Polycaprolactone	Polysaccharide-atorvastatin nano-reservoirs	THP-1 derived macrophages (pro-inflammatory state M1)	↓ pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL-6
		Avian eggshell membrane particles	None		↓ IL-1, IL-6 and TNF-α secretion, ↑anti-inflammatory IL-10 production, ↓ pro-inflammatory response receptors (e.g. toll-like receptor 4)
Non-commercially available wound dressing biomaterials	Natural	Alginate	Aloe vera	Histologic samples with macrophages from mice	Modulate the inflammatory phase, with ↑presence of macrophages

6.3 POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA REPOLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS SOBRE PACIENTES CON ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO

Para verificar la viabilidad en pacientes de los tratamientos cuyo objetivo es la repolarización de macrófagos contamos con tres ensayos clínicos, dos de los cuales son estudios clínicos aleatorizados prospectivos. El primero está diseñado por Zhong et al. (2024) los investigadores compararon los resultados de la terapia de presión negativa (TPN) de forma aislada con una terapia combinada donde aplicaban TPN con un cemento óseo cargado de antibiótico (ALBC) y observaron los resultados de la curación de las UPD. Concluyeron que la terapia combinada disminuye el porcentaje positivo de población bacteriana patógena en comparación con el grupo de TPN aislada, siendo del 25% y 75% respectivamente; promueve de manera más eficaz la formación de tejido de granulación y la regeneración vascular; la reducción de la citocina IL-6, además de regular la respuesta inmune gracias a la polarización al fenotipo M2 de los macrófagos, acelerando así la curación de las UPD (28). El segundo estudio prospectivo es el llevado a cabo por Sun et al. (2023), combinando un ensayo clínico controlado con 107 pacientes que presentaban UPD, con experimentos de laboratorio *in vitro*. Su finalidad fue determinar el impacto de la terapia de desbridamiento con larvas (MDT), especie *Lucilla sericata*, sobre los macrófagos durante el proceso de curación de las UPD. Los investigadores demostraron que la MDT favorece la polarización hacia el fenotipo M2 aumentando la producción de citocinas antiinflamatorias, como IL-10 y reduciendo el fenotipo M1 en las UPD (29).

Por último, Zanotti et al. (2023) realizaron un estudio sobre el uso de campos magnéticos complejos (CMF) donde se evaluaron la biocompatibilidad, seguridad y ausencia de efectos secundarios del tratamiento en UPD. Realizaron un estudio prospectivo de un solo brazo dentro de este estudio experimental, contando con cuarenta pacientes con DM de la unidad de pie diabético del Hospital María Cecilia (Italia), que presentaban isquemia crítica y UPD. Se tomaron muestras del lecho de la herida de los pacientes y se realizaron experimentos in vitro, llegando a la conclusión de que los macrófagos adoptan el fenotipo M1 en un entorno inflamatorio, estando reducido el fenotipo M2 y que el tratamiento con CMF induce el cambio de la polarización hacia el este fenotipo aumentando la expresión de genes antiinflamatorios, viéndose reducidos los proinflamatorios como podemos observar en la **Figura 9**. Este cambio es gracias a la disminución de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias ayudando a la curación de las UPD (30).

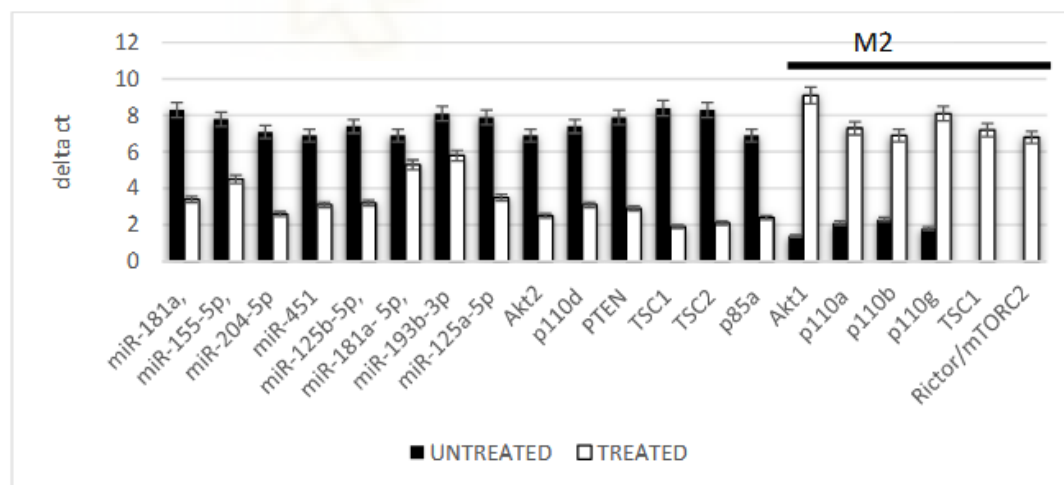


Figura 9. Expresión genética relacionada con la polarización de macrófagos cultivados en condiciones inflamatorias. Las barras negras indican ausencia del tratamiento, las barras blancas presencia de CMF. (30)

Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica

ARTÍCULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA Y MÉTODOS	CONCLUSIÓN
Zhong et al. 2024	Clínico prospectivo aleatorizado controlado	Pacientes UPD > 4 semanas, positivo en <i>Staphylococcus aureus</i> Grupos: - TPN+ALBC - TPN	El tratamiento TPN+ALBC facilita la polarización M2 ayudando a la resolución de la herida, disminuye el índice de infección de la herida en el día 7 y los niveles de IL-6 en el día 14.
Feng et al. 2019	Experimental y observacional	Ratones con dieta grasa e inducidos a DM2 con heridas de 6mm Grupos: - KBP - Anticuerpo neutralizante KBP Análisis <i>in vitro</i> con líneas celulares	La KBP induce la polarización M1, resultando una inflamación excesiva y reduciendo la curación de la herida. La administración de un neutralizante de KBP aceleró la curación de heridas en ratones.
Xu et al. 2025	Experimental	Ratones con dieta grasa e inducidos a DM con herida de 10mm. Grupos: - PBS - PBS+antagomir miR-93-5p Análisis <i>in vitro</i> con líneas celulares	Los fibroblastos UPD liberan exosomas ricos en miR-93-5p que promueven la polarización M1, aumentando la expresión citocinas proinflamatorias. La inhibición de este factor con antagomir-miR-93-5p induce la polarización M2, acelerando la cicatrización.
Feng et al. 2023	Revisión		Los exosomas derivados de macrófagos M2 (M2-Exos) tienen funciones antiinflamatorias similares a los macrófagos M2, secretando citocinas como IL-4 e IL-10, y aumentando

			el tipo M2 de macrófagos. Promueven la reparación de tejidos y reducen la inflamación. Un hidrogel cargado con (BMSC-Exos) puede promover la polarización M2 modulando la inflamación de la herida.
Ead y Armstrong et al. 2022	Revisión		La actividad de GM-CSF está disminuida en DM. Este factor regula la inflamación y promueve la polarización M2. El GM-CSF administrado de manera exógena puede restaurar el equilibrio inmune de los macrófagos y reactivar la cascada de cicatrización.
Varela et al. 2019	Revisión		Los apósitos con biomateriales influyen en la polarización de los macrófagos debido a su interacción con las células inmunitarias. Pueden tener un efecto dual, promoviendo la polarización tanto hacia macrófagos M1 como M2
Xiao et al. 2024	Experimental	Ratones inducidos a DM Se generaron AAV para expresar IL-6 en macrófagos. Se administraron localmente en las heridas de ratones, evaluando la cicatrización de heridas y la angiogénesis Análisis <i>in vitro</i> con líneas celulares	La administración de AAV-IL-6 mejoró la capacidad para activar fibroblastos asociados a la curación de heridas, ayudando a la cicatrización en ratones con DM. Se sugiere que el fenotipo M1 regula la inducción de los fibroblastos asociados a la curación,
Sun et al.2023	Clínico controlado aleatorizado	Pacientes UPD: Grupos: - Desbridamiento con larvas (MDT) - Sin desbridamiento Biopsia las heridas de ambos grupos para su análisis <i>in vitro</i>	La MDT modula la actividad de los macrófagos aumentando la presencia del fenotipo M2 y disminuyendo el M1. La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) se ve aumentada después del tratamiento, siendo responsable de influir a la polarización de los macrófagos.

Yan et al. 2024	Experimental	Ratones inducidos a DM con herida de 10 mm: Grupos: - MCC950 - Suero salino Análisis <i>in vitro</i> con líneas celulares y co-cultivos	La aplicación de MCC950 acelera la curación de la herida diabética, restituyendo la homeostasis de las citocinas y aliviando los cambios asociados a la inflamación persistente de las UPD. Adicionalmente, MCC950 recluta más células supresoras de origen mieloide (MDSCs) ejerciendo un efecto antiinflamatorio.
Ouyang et al. 2022	Experimental y observacional	Ratones con dieta grasa e inducidos a DM2 con heridas de 10mm Muestras de tejido de piel humano diabético y no diabético. ADSC estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.	HPGDS está disminuida en heridas diabéticas, retrasando la curación. La sobreexpresión de HPGDS en ADSC encapsuladas en VitroGel 3D-RGD redujo la inflamación e incrementó la polarización M2, acelerando la curación de heridas en ratones diabéticos.
Wei et al. 2020	Experimental	Ratones con dieta grasa e inducidos a DM con heridas de 6mm Grupos: - ED-EVs - S-NC - PBS Experimentos <i>in vitro</i> con fibroblastos de pacientes con DM2 y pacientes sanos.	Las ED-EVs promueven la proliferación de fibroblastos. El tratamiento de ratones con diabéticos con ED-EVs aumentó la proporción de macrófagos M2, promoviendo así la cicatrización, acelerando la curación y favoreciendo la deposición de colágeno.
Zanotti et al. 2023	Experimental con estudio prospectivo de un solo brazo	40 pacientes con DM2 (> 5 años) e isquemia crítica con UPD > de 1cm² se biopsian para las muestras.	Los CMF tienen la capacidad de actuar sobre la polarización de los macrófagos en la fase inflamatoria de la herida. El tratamiento con CMF reduce los marcadores proinflamatorios de M1 y aumenta los antiinflamatorios de

		Grupos: - CMF (1-250 Hz) - Control Estimulación de biopsias con campos magnéticos	M2. El cambio de fenotipo se asocia con la reducción de la producción de ROS y a la disminución de TNF-α e IL-6, entre otras citocinas proinflamatorias.
Wu et al. 2025	Experimental	Ratones inducidos a DM2 con heridas de 8 mm Grupos: - MSC-3IL (sobrexpresión de IL-4/10/13) - PBS	Las MSCs-3IL inducen la polarización de macrófagos M2, promoviendo la epitelización de heridas y mejorando la regeneración de colágeno y la angiogénesis. Esto se tradujo en una tasa de cierre de la herida mayor en los grupos MSCs-3IL.

7. DISCUSIÓN

En la presente revisión bibliográfica se pone de manifiesto que el entorno biológico de la herida diabética se encuentra desregulado, estando significativamente alterado el balance dinámico de los macrófagos. El fenotipo M1 debe estar presente en la fase inflamatoria de una herida y polarizarse al fenotipo M2 aproximadamente en el día 3, pero esta transición no se lleva a cabo en la patología, lo que supone un aumento de la población M1 y un exceso de citocinas inflamatorias, propiciando un estado de inflamación mantenido dentro de la herida. Xu et al. (2025) nos habla de este fenómeno y como los fibroblastos de las UPD liberan exosomas ricos en miR-93-5p el cual promueve la expresión de estas citocinas, contribuyendo a la polarización del fenotipo M1 y el retraso de la curación de las UPD (19). Feng et al. (2023) indicó que lo mismo ocurría cuando la KPB estaba en niveles altos, condición que sufren los pacientes con DM (18). Ambos artículos mencionan que encontraron la solución inhibiendo y neutralizando estas moléculas consiguiendo así, la polarización hacia el fenotipo M2 que acelera el proceso de curación de las heridas diabéticas.

Los estudios experimentales que combinan experimentos *in vivo* en ratones con experimentos *in vitro* con líneas celulares, cultivos y co-cultivos muestran diferentes metodologías para alcanzar este objetivo. Algunos ejemplos son: aplicación tópica de MCC950 que recluta MDSC ejerciendo efecto inflamatorio (25); ED-EVs que promueven la proliferación de fibroblastos (23); Vitrogel 3D-RGD con HPGDS en ADSC encapsuladas que reducen la inflamación de la herida (21); coincidiendo todos los tratamientos mencionados con el aumento del número de macrófagos del fenotipo M2.

Un estudio cuya aproximación es diferente es el diseñado por Xiao et al. (2024) que propone que los macrófagos M1 son incapaces de activar a los fibroblastos para promover

la reparación tisular. En este contexto, llevaron a cabo experimentos donde administraron AAV con IL-6 (citocina proinflamatoria) y un promotor de macrófagos a ratones diabéticos, concluyendo que la intervención promueve la curación de la herida gracias a que los macrófagos M1 activaban el fenotipo de fibroblastos asociados a la cicatrización. Destacan la necesidad de investigar más sobre esta terapia puesto que podría exacerbar los estados inflamatorios dando complicaciones en las UPD (24).

Los únicos ensayos clínicos que se realizaron en humanos fueron tres: terapia con MDT (29), terapia combinada (TPN + ALBC) (28) y CMF (30), todos sin observarse efectos adversos graves y con una modulación positiva hacia el fenotipo M2 de macrófagos. Sin embargo, es reducido número de estudios clínicos en combinación con un tamaño muestral pequeño y poco homogéneo, se presentan como una clara limitación a la hora de dilucidar si estos tratamientos son efectivos sobre pacientes diabéticos reales.

Todos los estudios incluidos concluyen que es deseable y preciso que la polarización hacia M2 ocurra a su debido tiempo para la resolución efectiva de las heridas diabéticas. Y que el fenotipo M1 no debe de estar presente después de la fase inflamatoria ya que provoca el retraso en la curación y la cronicidad de las UPD. Debemos de entender bien como interactúan todos los componentes inmunológicos de las UPD para su correcta y efectiva resolución evitando así, complicaciones mayores como amputaciones de MMII y su mortalidad asociada.

Por su parte las revisiones bibliográficas incluidas en este trabajo recalcan lo importante que son los diferentes factores que ayudan a la polarización de los macrófagos M1 a M2, considerándolos como futuros tratamientos o coadyuvantes para esta afección destacando su gran potencial terapéutico. Pero para ello se necesita mucha más investigación y ensayos clínicos.

8. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos tras la realización de la revisión bibliográfica anteriormente descrita en este trabajo indican que:

- La capacidad de autorregulación de la respuesta inmune se encuentra alterada en pacientes que presentan úlceras de pie diabético. Específicamente, el equilibrio dinámico de la polarización de monocitos reclutados a macrófagos proinflamatorios (M1) o antiinflamatorios (M2), se encuentra desregulado en favor del fenotipo proinflamatorio. Este desequilibrio en favor de la hiperreactividad proinflamatoria se debe a la sobreexpresión de determinados elementos tales como proteínas (KBP, HPGDS), y miRNAs (miR-93-5p); así como una pérdida en la actividad de factores de estimulación celular (GM-CSF), lo que provoca una drástica reducción en la capacidad de cicatrización de la herida. Los estudios incluidos en esta revisión presentan a los elementos mencionados como potenciales dianas para el tratamiento concomitante de las UPD.
- Actualmente se han diseñado diversas estrategias para favorecer la polarización de macrófagos a un fenotipo M2 con el objetivo de eliminar la inflamación crónica característica de las UPD y las consecuencias nocivas derivadas de esta que afectan a la cicatrización y cierre de la herida. La evaluación de estas estrategias en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo* ha aportado resultados positivos en el favorecimiento de la polarización M2 mediante la expresión de factores antiinflamatorios (IL-4/10/13) por células madre mesenquimales (MSCs-IL3) o vectores virales (AAV-IL-6). Por otra parte, diversas estrategias altamente innovadoras han centrado su trabajo en la interacción de los macrófagos con

fibroblastos, células cruciales en el proceso de cicatrización. En este aspecto, el tratamiento con vesículas extracelulares derivadas de células endoteliales plasmáticas (ED-EVs), exosomas y biomateriales con drogas (MCC950) que inducen la transición M1-M2, han logrado un incremento en la proliferación y activación de fibroblastos que, en combinación con el favorecimiento de la polarización M2, acelera el proceso de cicatrización de heridas diabéticas en modelos preclínicos.

- La aplicación de estrategias de repolarización de macrófagos a fenotipo M2 en humanos han aportado resultados positivos. Tanto una aproximación directa de repolarización (TPN+ALBC y campos magnéticos complejos, CMF) como una resolución indirecta de la inflamación (terapia de desbridamiento con larvas, MDT) han logrado un equilibrio beneficioso entre M1/M2, así como un perfil de citocinas que favorece la cicatrización.

9. ANEXO

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17/03/2025

Nombre del tutor/a	Esther Caparrós Cayuela
Nombre del alumno/a	Marta Carbonell Galera
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	TFG sobre los mecanismos moleculares inmunológicos de las úlceras del pie diabético
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	250314042955
Código de autorización COIR	TFG.GPO.ECC.MCG.250314
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: TFG sobre los mecanismos moleculares inmunológicos de las úlceras del pie diabético ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oi.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):7-17.
2. Mariadoss AVA, Sivakumar AS, Lee CH, Kim SJ. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomed Pharmacother.* julio de 2022; 151:113134.
3. Saluja S, Anderson SG, Hambleton I, Shoo H, Livingston M, Jude EB, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* febrero de 2020;37(2):211-8.
4. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3268.
5. Castro G, Liceaga G, Arrioja A, Calleja JM, Espejel A, García T, et al. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. 2009.
6. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 15 de junio de 2017;376(24):2367-75.
7. Park TH, Anand A. Management of diabetic foot: Brief synopsis for busy orthopedist. *J Clin Orthop Trauma.* marzo de 2015;6(1):24-9.
8. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 30 de septiembre de 2020;10(9):200223.
9. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of Wound Healing. *Curr Dermatol Rep.* 2018;7(4):350-8.
10. Wolf SJ, Melvin WJ, Gallagher K. Macrophage-mediated inflammation in diabetic wound repair. *Semin Cell Dev Biol.* noviembre de 2021; 119:111-8.
11. Aitcheson SM, Frentiu FD, Hurn SE, Edwards K, Murray RZ. Skin Wound Healing: Normal Macrophage Function and Macrophage Dysfunction in Diabetic Wounds. *Mol Basel Switz.* 13 de agosto de 2021;26(16):4917.
12. Miao M, Niu Y, Xie T, Yuan B, Qing C, Lu S. Diabetes-impaired wound healing and altered macrophage activation: a possible pathophysiologic correlation. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* 2012;20(2):203-13.
13. Liechty C, Hu J, Zhang L, Liechty KW, Xu J. Role of microRNA-21 and Its Underlying Mechanisms in Inflammatory Responses in Diabetic Wounds. *Int J Mol Sci.* 8 de mayo de 2020;21(9):3328.
14. Mirza R, Koh TJ. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice. *Cytokine.* 1 de noviembre de 2011;56(2):256-64.

15. Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, Liechty KW. Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Transl Res.* octubre de 2021; 236:109-16.
16. Zhang YW, Sun L, Wang YN, Zhan SY. Role of macrophage polarization in diabetic foot ulcer healing: A bibliometric study. *World J Diabetes.* 15 de enero de 2025;16(1):99755.
17. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes.* 15 de febrero de 2015;6(1):37-53.
18. Feng J, Dong C, Long Y, Mai L, Ren M, Li L, et al. Elevated Kallikrein-binding protein in diabetes impairs wound healing through inducing macrophage M1 polarization. *Cell Commun Signal CCS.* 10 de junio de 2019; 17:60.
19. Xu Z, Ni T, Zhang Q, Sun X, Zhao L, Lin J, et al. Exosomes derived from fibroblasts in DFUs delay wound healing by delivering miR-93-5p to target macrophage ATG16L1. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* marzo de 2025;1871(3):167640.
20. Ead JK, Armstrong DG. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Conductor of the wound healing orchestra? *Int Wound J.* 12 de enero de 2023;20(4):1229-34.
21. Ouyang L, Qiu D, Fu X, Wu A, Yang P, Yang Z, et al. Overexpressing HPGDS in adipose-derived mesenchymal stem cells reduces inflammatory state and improves wound healing in type 2 diabetic mice. *Stem Cell Res Ther.* 3 de agosto de 2022; 13:395.
22. Wu D, Liu R, Cen X, Dong W, Chen Q, Lin J, et al. Preclinical study of engineering MSCs promoting diabetic wound healing and other inflammatory diseases through M2 polarization. *Stem Cell Res Ther.* 5 de marzo de 2025; 16:113.
23. Wei F, Wang A, Wang Q, Han W, Rong R, Wang L, et al. Plasma endothelial cells-derived extracellular vesicles promote wound healing in diabetes through YAP and the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Aging.* 22 de junio de 2020;12(12):12002-18.
24. Xiao Y, Qian J, Deng X, Zhang H, Wang J, Luo Z, et al. Macrophages regulate healing-associated fibroblasts in diabetic wound. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):203.
25. Yan W, Ni T, Zhang Q, Sun X, Xu Z, Li X, et al. MCC950 promotes diabetic wound healing through modulating macrophage polarization in an MDSC-dependent manner. *Int Immunopharmacol.* diciembre de 2024; 142:112983.
26. 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.* octubre de 2023; 166:115297.
27. Varela P, Sartori S, Viebahn R, Salber J, Ciardelli G. Macrophage immunomodulation: An indispensable tool to evaluate the performance of wound dressing biomaterials. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2019;17(1):2280800019830355.

28. Zhong M, Guo J, Qahar M, Huang G, Wu J. Combination therapy of negative pressure wound therapy and antibiotic-loaded bone cement for accelerating diabetic foot ulcer healing: A prospective randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2024;21(10).
29. Sun X, Chen J, Li G, Wang L, Wang T, Wang A. Maggot debridement therapy stimulates wound healing by altering macrophage activation. *Int Wound J.* 9 de noviembre de 2023;21(3): e14477.
30. Zanotti F, Trentini M, Zanolli I, Tiengo E, Mantarro C, Dalla Paola L, et al. Playing with Biophysics: How a Symphony of Different Electromagnetic Fields Acts to Reduce the Inflammation in Diabetic Derived Cells. *Int J Mol Sci.* 16 de enero de 2023;24(2):1754.

