



---

**Universidad de Valladolid**



## **GRADO EN ENFERMERÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

# **INSULINA TÓPICA Y SU INFLUENCIA EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Yéssica González Aragonés

Tutelado por: Pilar Noelia Chicote Aylagas

Soria, Curso Académico 2023/24

22 de mayo de 2024



*“Lo que conocemos es una gota, lo que no conocemos es un océano”, Isaac Newton*

## **RESUMEN**

**Introducción:** Las heridas crónicas son lesiones tisulares que se caracterizan por su retraso en la cicatrización y su difícil abordaje. En la actualidad, los tratamientos existentes son altamente costosos por lo que nuevas vías terapéuticas son urgentemente requeridas. En este contexto, la insulina surge como una innovadora alternativa después de que numerosos estudios hayan probado su efecto positivo en la proliferación celular y la neovascularización.

**Objetivo:** Analizar la evidencia clínica acerca del uso de insulina tópica en heridas.

**Metodología:** Se llevó a cabo una revisión sistemática a través de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos ScienceDirect, PubMed, Scopus y en el metabuscador Google Scholar. Para ello, se emplearon los MeSH “Insulin”, “Wound Healing” y “Ulcer” y el operador booleano AND. Finalmente se obtuvieron un total de 16 ensayos clínicos.

**Resultados:** Los resultados obtenidos indican que la insulina tópica favorece el proceso de cicatrización a través de la inducción de AKT y ERK, responsables del crecimiento celular. En su mayoría, utilizan esta terapia como tratamiento terapéutico para las heridas crónicas como las úlceras. Por otro lado, la forma de dosificación puede variar desde disoluciones con suero fisiológico a apósitos con nanopartículas de insulina.

**Conclusión:** La insulina resulta ser una prometedora solución en el ámbito de las curas, no obstante, un mayor número de ensayos clínicos humanos son necesarios para determinar su correcta aplicación y su potencial curativo.

**Palabras clave:** Insulina, tópica, cicatrización, herida.

## **LISTADO DE ACRÓNIMOS, SIGLAS Y ABREVIATURAS**

**ADH:** Ácido adípico dihidrazida

**AKT:** Proteína serina-treonina cinasa

**CASPe:** Critical Appraisal Skills Programme español

**CINC-1:** Factor quimioatrayente de neutrófilos inducido por citocinas 1

**ERK:** Proteína cinasa regulada por señales extracelulares

**HA-ALD:** Ácido hialurónico aldehído

**HCL:** Ácido clorhídrico

**HIF-1 $\alpha$ :** Factor 1 alfa inducible por hipoxia

**IGF-1:** Factor de crecimiento insulinoide

**IL-1:** Interleucina 1

**IL-10:** Interleucina-10

**MAD:** Malondialdehído

**MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocitos-1

**NPH:** Neutral Protamine Hagedorn

**PEG:** Polietilenglicol

**PLGA:** Poliácido láctico-co-glicólico

**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**SOD:** Superóxido dismutasa

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral

**UHT:** Unidad de tiempo de curación (días/cm<sup>2</sup>)

**UPP:** Úlcera por presión

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Justificación .....	2
1.2 Marco conceptual .....	2
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	3
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	4
3.1 Diseño del estudio .....	4
3.2 Emplazamiento .....	4
3.3 Recogida de datos .....	4
3.4 Técnica de recogida de datos .....	6
<b>4. RESULTADOS</b> .....	7
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	13
<b>6. CONCLUSIÓN</b> .....	16
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	17
<b>8. ANEXOS</b> .....	I
7.1 ANEXO A Programa de lectura crítica Caspe .....	I
7.2 ANEXO B Principales resultados de los ensayos clínicos .....	VI
7.3 ANEXO C. Formulación de insulina tópica .....	IX

## ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICOS y FIGURAS

1. Figura 1. Diagrama de flujo .....	5
2. Figura 2. Mecanismo de acción de la insulina tópica .....	8
3. Gráfico 1. Tipos de heridas tratadas con insulina tópica .....	9
4. Gráfico 2. Localización de heridas a tratar .....	10
5. Gráfico 3. Técnicas de aplicación de insulina tópica .....	11
6. Tabla 1. Pregunta de investigación formato PICO.....	4
7. Tabla 2. Programa de lectura crítica Caspe .....	I
8. Tabla 3. Principales resultados de los ensayos clínicos .....	VI
9. Tabla 4. Formulación de insulina tópica .....	IX

## **1. INTRODUCCIÓN**

Una herida es una lesión en la piel que causa una interrupción en la continuidad de la estructura tisular (1). Tras sufrir una herida, el organismo pone en marcha un proceso de cicatrización con el objetivo de reparar esos tejidos.

La cicatrización de una herida es un complejo proceso biológico que involucra 4 fases: coagulación, inflamación, proliferación y maduración. En este proceso participan varios agentes tales como el factor de crecimiento insulinoide (IGF-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (1). Sin embargo, este proceso puede verse afectado por diversos factores (locales y sistémicos) que alteren la evolución de la lesión, el tiempo de cicatrización y terminen cronificando las heridas.

Existen dos tipos de cicatrización (2):

- Por primera intención: En heridas limpias. Se realiza una aproximación de los bordes a través de una sutura y requiere una mínima formación de tejido nuevo.
- Por segunda intención: Ocurre cuando hay heridas profundas donde existe mucha pérdida de tejido como para aproximar los bordes. En estos casos, el proceso de curación tiende a prolongarse en el tiempo y estará condicionado por las características del paciente (diabetes, enfermedad cardiovascular, tabaquismo...etc.)

Según la GNEAUPP, el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento de Úlceras Por Presión y Heridas Crónicas, cuando una herida presenta un tiempo de cicatrización superior a 6 semanas se le considera una herida crónica. Existen diferentes tipos de heridas crónicas atendiendo al agente causal. En su mayoría, se encuentran las UPP, úlceras vasculares, heridas postraumáticas y heridas postquirúrgicas (3).

Se estima que alrededor del 1-1,5% de la población europea presenta algún tipo de herida (2). Según un estudio realizado en una comarca de Granada, la prevalencia de heridas crónicas en mayores de 15 años fue de 1,59%, mientras que en mayores de 65 años fue de 3,03%. El perfil de población estaba formado predominantemente por mujeres con bajo nivel educativo, con una edad media de 76 años y comorbilidad alta. A su vez, resulta interesante comentar que en Europa se dirige a su tratamiento entre un 2 y 4% del gasto sanitario (3).

La insulina, a pesar de ser comúnmente conocida por su uso en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo I, también ha sido reconocida durante décadas por sus beneficios

clínicos en la curación de heridas. Esta hormona peptídica presenta múltiples funciones, entre ellas, destaca su papel en el metabolismo de la glucosa. La insulina favorece el transporte y almacenamiento de la glucosa en las células en forma de glucógeno (glucogenogénesis). Este proceso se realiza principalmente en el hígado y, en menor medida, en los músculos. Por otro lado, favorece la lipogénesis en el tejido adiposo y promueve el transporte de aminoácidos y la síntesis de proteínas. El uso de la insulina en la cicatrización de heridas se debe gracias a su capacidad para aumentar el depósito de colágeno y fomentar la proliferación y migración de queratinocitos, favoreciendo la restauración de la piel dañada (4).

El tratamiento de heridas crónicas representa un importante desafío en el ámbito clínico puesto que las terapias actuales, como los parches hidrocoloides o las espumas de poliuretano, muestran tasas de curación similares entre sí, mientras que otras alternativas, como los factores de crecimiento, son altamente costosos y con limitada evidencia científica al ser tan novedosos. Las nuevas estrategias enfocadas en el manejo de heridas pretenden aportar una óptima solución costo-efectiva, segura y de fácil acceso (5).

### **1.1 JUSTIFICACIÓN**

El continuo crecimiento de la prevalencia de heridas crónicas resulta un tema de vital importancia para los profesionales de la salud ya que este perfil demográfico, caracterizado por la tendencia al envejecimiento y la presencia de múltiples enfermedades crónicas, representa un grupo de difícil abordaje. Se han propuesto varias opciones de tratamiento para ello, sin embargo, todas ellas resultan ser altamente costosas y con cierta incidencia de complicaciones.

En este contexto, se pretende investigar una alternativa económica y de fácil accesibilidad que permita un abordaje eficaz y seguro. Esta revisión contribuye a conocer nuevos horizontes en el ámbito de las curas, con la intención de ayudar a los profesionales de la salud a acceder a información actualizada y con evidencia científica de manera más sencilla. De esta forma, se proporcionaría un mejor nivel asistencial y se realizaría una individualización de los cuidados.

### **1.2 MARCO CONCEPTUAL**

Cerca de los años 30, comenzaron los primeros estudios acerca del uso de insulina en el manejo de heridas. En un principio, estos experimentos comprobaron su utilidad para este tema, sin embargo, también definieron problemas con la absorción cutánea (5).

A finales de los años 50, las evidencias concluyeron que aquellas pomadas o soluciones que contenían insulina no producían descensos en los niveles de glucosa. Del mismo modo, se observó en varios casos clínicos (reporte de caso) un avance en el proceso de cicatrización en pacientes diabéticos tratados con insulina (5).

Por otro lado, a lo largo del siglo XX, los estudios comenzaron a acreditar las propiedades fisiológicas de la insulina, indicando su influencia en el proceso de cicatrización gracias a su capacidad de estimular el crecimiento individual de las células y su capacidad para incrementar el anabolismo del organismo (5).

En la década de los 2000 se empieza a investigar la eficacia y seguridad de la aplicación de insulina tópica. A su vez, se describieron sus mecanismos de acción y varias formulaciones de pomadas. Simultáneamente, se demostró que la administración local de insulina en quemaduras presenta un gran poder curativo (5).

Actualmente, el enfoque de la investigación se centra en la formulación de nuevas soluciones insulínicas para abordar el problema de la inestabilidad proteica y la corta duración de la acción (5).

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Analizar la evidencia clínica acerca del uso insulina tópica en la curación de heridas.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar los distintos tipos de insulina y su implicación en el proceso de cicatrización.
2. Enunciar las distintas clases de heridas a tratar con este procedimiento.
3. Determinar las técnicas de aplicación de insulina y sus beneficios.

### **3. METODOLOGÍA**

En primer lugar, se formuló una pregunta de investigación según el formato PICO: ¿Resulta el uso de insulina tópica una técnica más efectiva en la tasa de curación de heridas en comparación con otras técnicas de cuidado?

Tabla 1. Pregunta de investigación formato PICO. Fuente: Elaboración propia

<b>P</b>	Población	Pacientes con heridas que presenten problemas de cicatrización
<b>I</b>	Intervención	Terapia con insulina tópica
<b>C</b>	Comparación	Otras terapias convencionales
<b>O</b>	Resultados	Tasa de efectividad

La hipótesis que se plantea ante esta pregunta de investigación es que la terapia con insulina tópica favorecerá la curación de heridas respecto a otras técnicas.

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Basándonos en la esencia del trabajo y con el objetivo de responder a la pregunta de investigación, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura. La información obtenida fue recopilada en las bases de datos ScienceDirect, PubMed y Scopus y en el metabuscador Google Scholar con los descriptores de la salud (MeSH): “Insulin”, “Wound healing” y “Ulcer”. Previamente, se realizó una búsqueda preliminar de estos descriptores en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) donde no se encontró el término referente a herida crónica, por lo que se optó por un sinónimo, en este caso el MeSH “Ulcer”. Del mismo modo, se buscó en las bases de datos Cochrane, Scielo y Dialnet sin resultado de búsqueda. Para complementar la información, se recopilaron ensayos clínicos de páginas web especializadas en el ámbito de curas como GNEAUPP o SEHER, la Sociedad Española de Heridas.

#### **3.2. EMPLAZAMIENTO**

La búsqueda y recogida de artículos tuvo lugar entre los días 1 y 3 de marzo de 2024.

#### **3.3. RECOGIDA DE DATOS**

Los criterios de selección fueron:

1. Estudios que analicen el uso de insulina en cicatrización de heridas.
2. Artículos de texto completo escritos en los idiomas de inglés y español.
3. Artículos publicados en los últimos cinco años.

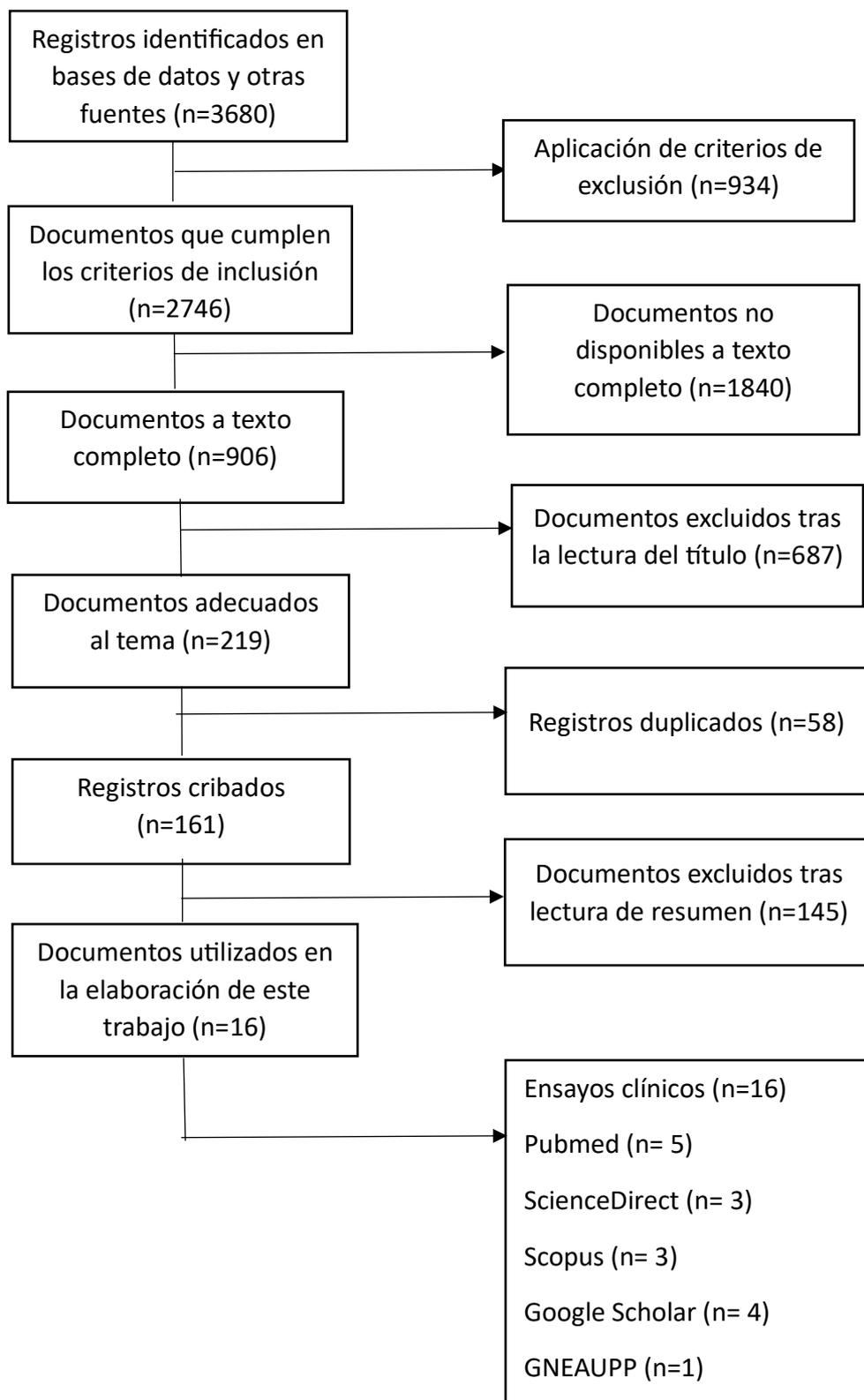


Fig. 1 Diagrama de flujo. Fuente: Elaboración propia.

Aquellos artículos que no cumplieran estas características fueron excluidos de la búsqueda bibliográfica. En base al diagrama de flujo, al transcribir la fórmula de búsqueda en Pubmed se obtuvo como resultado final:

((Insulin[Title/Abstract]) AND (Wound healing[Title/Abstract])) AND (Ulcer[Title/Abstract])

Se empleo exclusivamente esta fórmula de búsqueda en todas las bases de datos, sin utilizar otros MeSH u operadores booleanos, puesto que en las búsquedas preliminares se observó un sesgo de información en el que se ampliaba el rango de búsqueda y se producía una pérdida de la información al no coincidir el título de los artículos con la pregunta de investigación.

Finalmente, se consiguieron 3680 resultados de los cuales, se excluyeron 934 documentos que no cumplían los criterios de inclusión. A continuación, de los 2746 artículos restantes se eliminaron aquellos no disponibles a texto completo, quedando en total 906 artículos. Estos documentos fueron sometidos a una primera lectura rápida (únicamente el título) y se descartaron aquellos artículos que no se ajustaban a la pregunta de investigación y aquellos que estaban duplicados. Finalmente, y tras el último descarte con la lectura del resumen, se obtuvieron 16 artículos pertinentes para esta revisión sistemática.

### **3.4 TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS**

Se realizó una lectura crítica de los ensayos recopilados con el fin de valorar su calidad metodológica. El análisis de los artículos se realizó en función de los criterios de calidad de CASPe, como se observa en el ANEXO A. Este modelo se basa en 11 preguntas, de eliminación y detalle, que determinan la calidad de los ensayos (6). En base a este cuestionario, se determinó que aquellos ensayos con un CASPe  $\geq 8$  resultaba válido para esta revisión.

Posteriormente, se utilizó la herramienta SIGN para evaluar los niveles de evidencia de los ensayos clínicos seleccionados (7). Gracias al análisis individual de cada ensayo se pudo determinar que todos ellos cumplían unos niveles de evidencia entre 1++ y 1+, al ser ensayos clínicos aleatorizados que presentaban escaso riesgo de sesgo. Todos los documentos utilizados fueron aprobados por sus respectivos comités de ética, aquellos que requerían de participación humana referían el uso del consentimiento informado y del proceso de anonimización irreversible de los datos (mediante tablas estadísticas en mayor medida). Además, todas las investigaciones utilizaron un programa SPSS para el análisis de los datos.

## **4. RESULTADOS**

Tras realizar el proceso de búsqueda y selección de publicaciones basadas en la pregunta de investigación, se detectaron finalmente 16 ensayos clínicos en concordancia con los objetivos propuestos en la metodología. De estos artículos, 8 eran basados en evidencia humana y 8 en evidencia animal. Más allá, 4 de los ensayos clínicos humanos emplearon población diabética mientras que 7 de los ensayos clínicos de evidencia animal se basaron en un modelo diabético. La mayor parte de estos estudios fueron desarrollados en el continente asiático y americano y, en menor medida, en África y Europa. Los principales resultados obtenidos están recogidos en el ANEXO B.

En cada uno de los estudios empleados en esta revisión se ha reflejado que el uso de insulina tópica favorece la cicatrización en heridas. Además, según los datos reflejados, esta terapia no sólo reduce el tiempo de curación, sino que incrementa la calidad del proceso al mejorar el grosor del tejido de granulación y favorecer la disposición del tejido sano (18).

Respecto a los resultados obtenidos a partir del primer objetivo, se conoce que la insulina es una hormona peptídica que se clasifica según la duración de su acción. Dentro de los ensayos clínicos recopilados, se observa una variada selección de tipos de insulina (ANEXO C). En su mayor parte, se utilizaron como tratamiento tópico las insulinas de acción rápida (8,10,11,14,16,17,19,20,21). Sin embargo, también podemos encontrar tanto insulinas de acción intermedia (9,12,13) como de acción mixta (15) o prolongada (18,23). Y, en algunos casos, insulina animal (22).

Los diversos estudios analizados empleaban diferentes concentraciones de insulina. Esto se debe a que la mayor parte de los estudios relevantes están basados en evidencia humana y animal (8,9,17,18). Además, existen varias formas de aplicación, que difieren desde aquellas que liberan la insulina inmediatamente (8,9,10,14,15,16) a aquellas que liberan la insulina de manera controlada (21-23).

El mecanismo de acción de la insulina tópica se explica a través de los receptores de insulina, unas moléculas transmembrana presentes en todo tipo de células, incluidas los queratinocitos y los fibroblastos (15). La insulina se une a estos receptores, induciendo la activación de AKT y ERK, responsables del crecimiento celular (15).

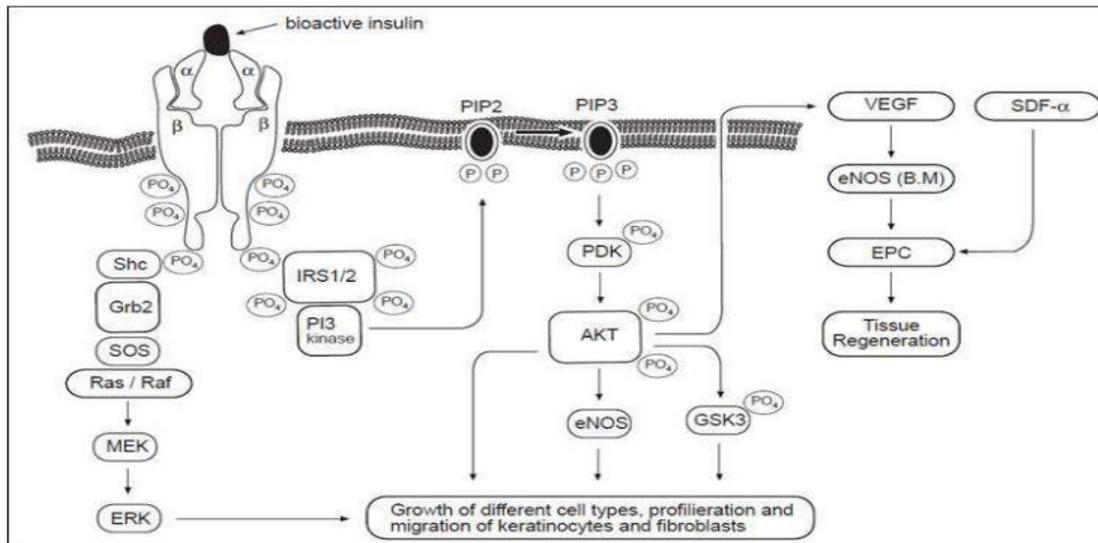


Figura 2. Kamat VV, Sunil CG. Effect of insulin on cellular and molecular mechanisms of wound healing [Imagen]. India: International Journal of Surgery Science, 2019.

Tal como se ha mencionado previamente, el proceso de cicatrización consta de 4 fases: coagulación, inflamación, proliferación y maduración.

En la fase de inflamación, se produce una serie de eventos biológicos que incluyen la liberación de sustancias vasoactivas, citoquinas, quimiocinas y la activación de la cascada de coagulación (11). En este contexto, se relata que el tratamiento con insulina alivia la respuesta inflamatoria inactivando el CINC-1 y CINC-2, así como reduciendo la expresión de MCP-1 (11) y elevando los niveles de IL-10 (8). Un factor importante también a mencionar es su capacidad de reducir los factores de estrés oxidativo como el MDA (9). A su vez, favorece un rápido reclutamiento de neutrófilos que ayuda a remover el tejido muerto (8).

En la fase de proliferación, la insulina acelera el proceso de renovación del tejido epitelial estimulando la angiogénesis (13) y promoviendo la maduración del nuevo tejido (11). Esto ocurre gracias a dos sucesos:

Por un lado, la insulina estimula la migración y proliferación de queratinocitos humanos, que favorecen el crecimiento celular y aceleran la cicatrización de heridas (11).

Por otro lado, la insulina induce la expresión de ciertos factores de crecimiento como el VEGF y IGF-1. El VEGF es el factor angiogénico más potente puesto que las células endoteliales responden a él a través de la proliferación y formación de nuevos vasos capilares (13). A su vez, las plaquetas liberan IGF-1, un agente quimiotáctico que resulta importante para la migración de células endoteliales (16). De esta forma, se crea el proceso de neovascularización que proporciona el oxígeno y los nutrientes necesarios para la síntesis del tejido de granulación (13).

Por último, se produce la fase de maduración. En este contexto, la insulina, a través del IGF-1, incrementa la síntesis y maduración de las fibras de colágeno (16). La disposición de estas fibras se realiza en forma de malla (tejido sano) en lugar de un alineamiento paralelo y entrecruzado, característico de los tejidos lesionados (16). Esto no sólo acelera la deposición de colágeno, sino que también contribuye a la calidad de la curación (18).

Según se ha comentado anteriormente en la introducción, las heridas crónicas engloban a todo tipo de heridas cuyo período de cicatrización sea superior a 6 semanas. Por ello, dentro de esta revisión, y en base al segundo objetivo, se han encontrado una variada selección de heridas. Teniendo en cuenta el tamaño muestral de los ensayos, se obtuvieron dos gráficos que clasificaban las heridas en función del agente causal y la localización.

Según se observa en el gráfico 1, el tipo de heridas más tratadas son las úlceras puesto que representan un 48% de los datos: úlceras oculares (17%) (14), pie diabético (13%) (11,15,16), UPP (12%) (8,11,12) y úlceras vasculares (6%) (8,13,16). Por otro lado, encontramos con porcentajes similares a las heridas postraumáticas (8,11,12) y quemaduras (8,9), con un 23% y un 21% respectivamente. En este contexto, un estudio realizado por Yang et al. (9) analiza la acción de la insulina en quemaduras de diferente grado (II superficial, II profundo, III), resaltando su eficacia en las distintas profundidades.

En menor medida, se han encontrado las heridas postquirúrgicas que tan sólo representan un 8% de las heridas tratadas (10,11). En su mayoría, las heridas quirúrgicas fueron de aquellos pacientes que habían sido sometidos a cirugías oculares.

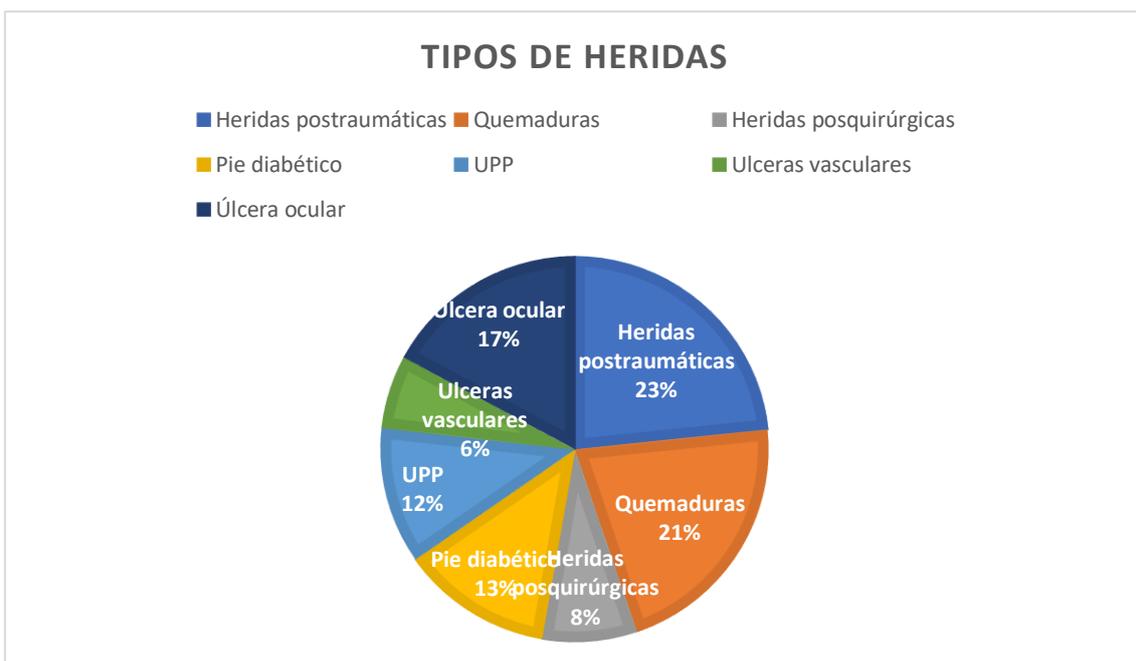


Gráfico 1. Tipos de heridas tratadas con insulina tópica (8-16). Fuente: Elaboración propia

La localización de las heridas también resulta de vital importancia puesto que puede ser un factor que altere el tiempo de cicatrización (11).

En el gráfico 2, se observa una distribución heterogénea de las distintas zonas localizadas. Este gráfico indica que la mayor parte de las heridas tratadas se ubican en los ojos (26%) (10,14) o en los pies (24%) (11,12,13,15,16). Esto principalmente se debe a que los pies son zonas expuestas a fricción y/o humedad y, por tanto, son zonas más propensas a formar heridas como es el caso del sacro.

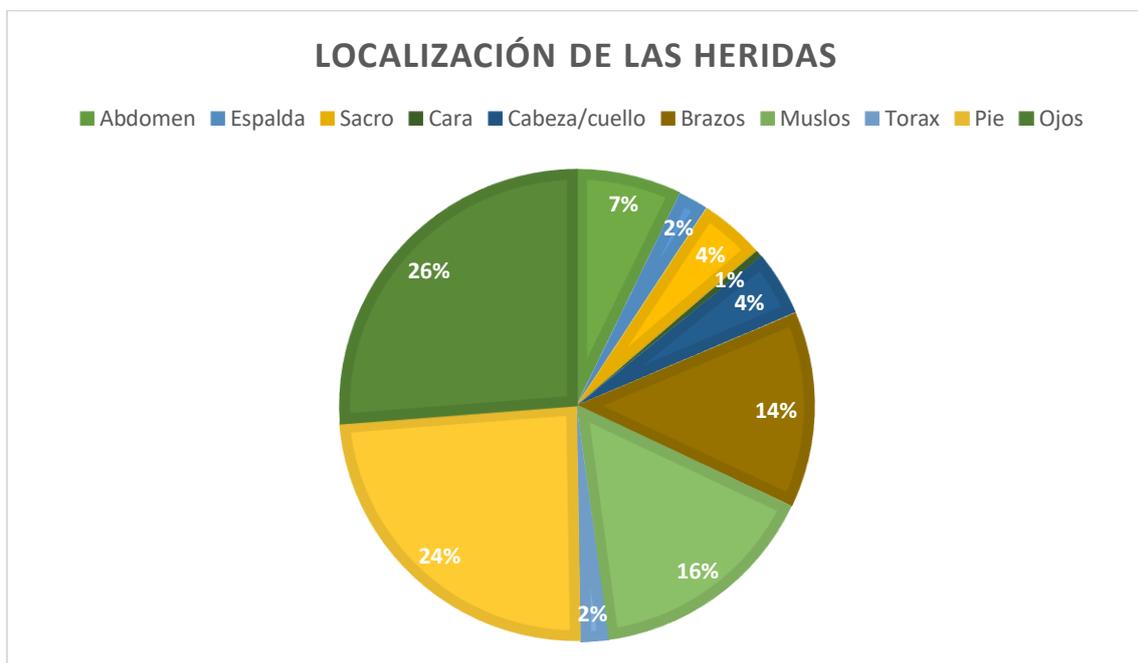


Gráfico 2. Localización de heridas a tratar con insulina tópica (8-16). Fuente: Elaboración propia

Por último, en lo referido al tercer objetivo, se afirma que las técnicas utilizadas para la aplicación tópica de insulina se clasifican en: versión líquida, semisólida o sólida.

Dentro de la dosificación líquida, encontramos: soluciones, suspensiones y/o emulsiones que pueden ser utilizadas en forma de spray (19) o fluido (8-16). Por otro lado, las pomadas, cremas y geles representan el grupo de aplicación semisólida (17,18,20). Este grupo, junto con los sólidos, hacen referencia a la parte más novedosa de esta terapia puesto que este tipo de dosificación emplea formulaciones que implican el uso de portadores nanométricos, como nanopartículas, para favorecer la liberación cutánea de insulina (20). En el caso de los dispositivos sólidos, encontraríamos apósitos con nanopartículas poliméricas integradas (21-23).

Bien es cierto que, de todas estas categorías, la forma de aplicación más utilizada son las soluciones. De los 16 ensayos clínicos, 9 de ellos empleaban soluciones como forma de aplicación de insulina (Gráfico 3).

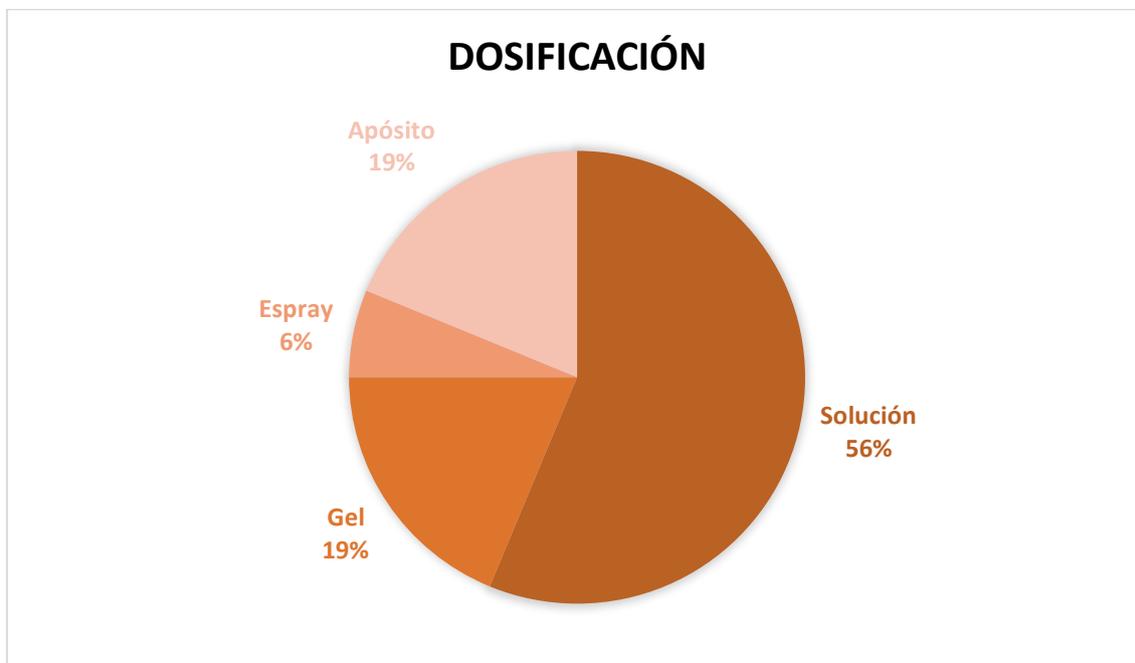


Gráfico 3. Técnicas de aplicación de insulina tópica (8-23). Fuente: Elaboración propia

Para crear estas formulaciones resulta necesario el uso de excipientes, que no solo se utilizan para diluir la dosis de insulina (8,10,11,14,15,16), sino que también influyen en su eficacia y duración (17-23). El excipiente más utilizado es el suero fisiológico al 0,9% (8,10,11,14,15,16), con el fin de diluir la insulina administrada. Otros ingredientes utilizados son el PLGA (23) o el quitosano (17,18).

El PLGA es un polímero sintético biodegradable que prolonga la efectividad en la liberación de medicamentos (23). Generalmente, se utiliza en asociación con otros materiales que potencien sus propiedades o se modifica su estructura. En el caso del estudio de Lee et al. (23) se utilizaron como biomoléculas la insulina y un fármaco hidrofílico e hipoglucemiante (vildagliptina) para facilitar la absorción hídrica de las nanofibras. Esto demostró una mejor humectabilidad lo cual favoreció ciertos procesos celulares tales como la proliferación, diferenciación y acoplamiento celular (23).

El quitosano es un biopolímero catiónico que es ampliamente utilizado como sistema de liberación de fármacos. Es un componente no tóxico y biocompatible cuya degradación genera productos aminosacáridos que son absorbidos por el cuerpo (17). Cuando el quitosano es formulado a nanoescala, muestra una mayor superficie y densidad de carga que favorece la reepitelización y la formación del tejido de granulación gracias a la regulación de los queratinocitos (17).

En función del tipo de técnica empleada, se pueden obtener distintos beneficios:

En el caso de las versiones líquidas como las soluciones, las condiciones de esterilidad resultan muy fáciles de mantener puesto que la insulina se obtiene de manera estéril y el suero fisiológico, utilizado como excipiente, también se encuentra estéril (10,13). De esta forma, se puede realizar la solución de manera aséptica y mantener unas óptimas condiciones para la curación de heridas (10). Del mismo modo, resulta la técnica de más bajo coste y más fácil de emplear.

Dentro de las versiones semisólidas, los hidrogeles, cuya estructura es similar a la matriz extracelular, son considerados como un prometedor biomaterial para transportar células que promuevan la cicatrización (18). Presentan múltiples ventajas como favorecer un ambiente húmedo, prevenir infecciones secundarias o promover la proliferación y diferenciación celular (18). En el estudio de Chakraborty et al. (20) emplearon la técnica de nano emulsión que proporciona un menor tamaño de partícula, lo cual resulta beneficioso para reducir la irritación y favorecer la absorción cutánea.

Por otro lado, los apósitos impregnados en insulina ofrecen múltiples beneficios debido a su biocompatibilidad (también similar a la matriz extracelular) y a la liberación controlada de biomoléculas (21). En el caso de los estudios de Lee et al. (23) y Walther et al. (21), se utilizó la técnica del electrohilado coaxial para fabricar apósitos con nanofibras de insulina. Esta técnica proporciona como ventaja la encapsulación de las biomoléculas con el fin de evitar el contacto con disolventes orgánicos, prevenir la pérdida de bioactividad (23) y favorecer la termoestabilidad (21). Al contrario que en el resto de versiones disponibles, los apósitos son el único mecanismo físico capaz de resistir a las fuerzas de tensión y/o movimiento y ser utilizados en las heridas exudativas (23). Además, permite la incorporación de principios activos que inicien o promuevan el proceso de curación (21).

Entre los diferentes beneficios de esta terapia, se debe mencionar también su efecto positivo en el alivio del dolor. Yang et al. (9) llevaron a cabo un estudio acerca del uso de insulina tópica en quemaduras de diferentes grados, donde compararon los niveles de factores inflamatorios séricos, VEGF, factores de estrés oxidativo, niveles de dolor y nº de cambios de apósito. Entre sus resultados, encontraron que el uso de insulina tópica proporcionó un menor número de cambio de apósitos ( $7.01 \pm 1.23$  en grupo estudio frente a  $8.93 \pm 1.32$  en grupo control ( $p < 0.05$ )), y una diferencia significativa en el nivel de dolor, IL-1, TNF- $\alpha$  y MDA en el grupo estudio sin importar el grado de profundidad ( $p < 0.05$ ). En la misma línea, los niveles de VEGF y SOD fueron significativamente más altos en el grupo estudio en comparación con el grupo control (9).

#### **4. DISCUSIÓN**

En esta revisión sistemática se halló que la insulina de aplicación tópica resulta poseer un efecto curativo en heridas de diferentes etiologías. Esto se fundamenta en el hecho de que, en la totalidad de los ensayos clínicos seleccionados, mencionan haber llevado a cabo una investigación rigurosa que prueba su seguridad y eficacia.

Kanase et al. (15) descubrieron que los pies diabéticos lavados con una solución de 0.4 UI/cm<sup>2</sup> de insulina mixta presentaban una amplitud significativamente menor que aquellos que habían sido lavados exclusivamente con suero fisiológico (p=0.013). Esto concuerda con lo encontrado por el estudio de Ali et al. (11), quienes estipulan que las heridas crónicas tratadas con una solución de insulina humana de 0.4 UI/cm<sup>2</sup> tenían un mayor desarrollo del tejido de granulación y mayor cierre de la herida.

Sin embargo, el tiempo de curación varía entre los diferentes estudios. Por un lado, la tasa de curación para el estudio de Sun et al. (8) fue de  $46,7 \pm 19.52$  mm<sup>2</sup>/día, mientras que en el estudio de Singh et al. (16) se obtuvo  $0.61 \pm 0.31$  cm<sup>2</sup>/semana (equivalente a  $8.71 \pm 4.43$  mm<sup>2</sup>/día). Los principales factores responsables serían: el diferente tamaño inicial de la herida, la localización de esta y la región geográfica donde se realizó el estudio (11).

Por otro lado, se esperaba que la insulina tópica no afectase a los niveles de glucosa, al no ser absorbida sistémicamente (11). No obstante, en el estudio de Chakraborty et al. (20) se postula un efecto antidiabético al mostrar una caída del 44.51% en los niveles de glucosa respecto al grupo control. Esto podría deberse a que, en algunos estudios, las concentraciones mayores de 1 UI/100g de insulina tópica causaban alteraciones en los niveles de glucosa de ciertos animales (5). Sin embargo, su uso resulta altamente seguro a bajas dosis según se ha observado en los diferentes estudios (8,9,11,12,14).

En este contexto, durante la elaboración de los resultados de la Tabla 4 (ANEXO C), se observó una variada selección de concentraciones. Por un lado, se pasaba desde una concentración de 1 UI/ml (14) a 10UI/ml (16) incluso a 11.5 mg/ml (21). Aunque no se hace referencia a una concentración específica de insulina, se deduce que la forma de dosificación influye en las dosis a administrar. Analizando los diversos estudios seleccionados, solo se puede evidenciar que la dosis necesaria para estimular la proliferación celular es significativamente más baja a la utilizada sistémicamente.

Bien es cierto que, dentro de esta revisión, en el apartado de resultados se exponen dos gráficos (Gráfico 1 y 2) que indican que la mayor parte de heridas estudiadas son las úlceras y que se encuentran predominante en los ojos. Sin embargo, se debe mencionar que los ensayos que analizaron exclusivamente los defectos corneales (10,14), presentaban un mayor tamaño muestral que los estudios que analizaron el uso de insulina tópica en heridas crónicas (8,11,12,13) puesto que estos incluyeron cualquier herida englobada dentro de esta clasificación.

Del mismo modo, no se incluyeron dentro de los gráficos 1 y 2 los ensayos que utilizaron como población a animales (17,18,19,20,22,23), salvo el estudio de Yang et al. (14) que estudiaba defectos oculares, ya que el resto de las heridas fueron creadas artificialmente mediante una incisión en la zona dorsal y no se podía identificar correctamente ni la localización ni el tipo de herida.

A pesar de que la insulina se ha manejado como tratamiento tópico a lo largo de la historia, no ha sido hasta hace tan solo unos años cuando comenzaron a realizarse progresos en la investigación acerca de su uso en el manejo de heridas.

Hasta el momento no se ha establecido una técnica determinada para la aplicación de insulina tópica. Esto se debe a tres problemas (5):

- La inestabilidad química del péptido (en relación con su estructura primaria) que puede sufrir procesos tales como la hidrólisis, desamidación o proteólisis.
- Su vida media corta y falta de bioactividad en un ambiente rico en peptidasas.
- Su posible degradación ante movimientos bruscos por dimerización.

Estos aspectos solamente fueron contemplados en los ensayos clínicos que presentaban formato de hidrogel o apósito, por lo que se deduce que las problemáticas que podían presentar los formatos líquidos no fueron investigadas en los respectivos ensayos.

Según nos relata Benkő et al. (5), el tipo de insulina empleada modifica la efectividad de las preparaciones tópicas. A modo de ejemplo, este autor especifica que los análogos de la insulina pueden presentar cambios en la unión con los receptores de insulina y cambiar su poder mitógeno, es decir, no presentar el mismo potencial de proliferación celular (5). Sin embargo, ningún artículo revisado hace mención a este suceso ya que no existe suficiente información al respecto.

De hecho, Radwa et al. (11) realizaron un estudio donde comparaban la efectividad del manejo de heridas crónicas entre las insulinas de acción rápida y acción prolongada. Se dividieron a los participantes en tres grupos: Grupo control, grupo de insulina rápida y

grupo de insulina prolongada. Aplicando 4 UI de insulina humana (Actrapid o Lantus) en 1 ml de suero fisiológico por cada 10 cm<sup>2</sup> de herida, se obtuvieron respectivamente los siguientes resultados: 25.1 ± 2.9, 10.02 ± 0.4, 5.1 ± 0.4 UHT (días de curación/cm<sup>2</sup>). Comparando los tres grupos, los resultados de la terapia con insulina frente a la terapia convencional fueron estadísticamente significativos, sin embargo, no se encontró una diferencia notoria entre las terapias con insulina (p=0.02 y p=0.003) (11).

A lo largo de la realización de este trabajo se han encontrado una serie de limitaciones que podrían haber alterado su resultado de no haber estado presentes:

1. No todos los artículos analizados presentan una muestra de población humana, por tanto, sus resultados solo evidenciarían la eficacia de la técnica, pero no serían aplicables a la práctica clínica.
2. En cada artículo analizado, se proponen como criterios de exclusión otros factores que pueden alterar el tiempo de cicatrización como la edad avanzada, enfermedades cardiovasculares o signos de infección, que podrían variar los resultados obtenidos en caso de que estuvieran presentes. No obstante, el uso de insulina tópica en pacientes diabéticos ha sido evaluada con gran efectividad.
3. En varios artículos revisados, el tamaño muestral es menor de 100 individuos por lo que los resultados obtenidos podrían no manifestar una distribución representativa de la población.
4. Puede darse el caso de que se haya omitido información relevante para esta revisión debido a que la fórmula de búsqueda no incluya los términos adecuados o que esa información no fuese accesible al no encontrarse disponible a texto completo.

## **5. CONCLUSIÓN**

Aunque la terapia con insulina tópica se remonta a principios de los años 30, todavía no se ha alcanzado su máximo potencial terapéutico. En esta revisión se deduce que esto se debe a una falta de investigación. A nivel sistémico, la insulina presenta un modelo altamente estudiado en materia de estructura, propiedades y efectos metabólicos. Sin embargo, su papel en el área dermatológica es un ámbito menos estudiado.

En base a los resultados obtenidos, se concluye que la administración local de insulina ejerce un efecto curativo en heridas a través de un complejo mecanismo. Sin embargo, llama la atención que hasta el momento no se ha comercializado ningún artículo para uso tópico. En este contexto, existe una amplia variedad de técnicas de aplicación, no obstante, se deben tener en cuenta las condiciones de esterilidad y estabilidad de la insulina. Revisando las limitaciones del resto de formulaciones, resulta más apropiado incorporar la insulina en nanopartículas portadoras para ser utilizada en forma de apósitos o hidrogeles. De esta forma, se asegura su estabilidad química y térmica (necesaria para la esterilización) y se minimiza el grado de exposición de la insulina.

Ahora bien, al resultar la terapia con insulina una técnica novedosa en el ámbito de las curas no existe evidencia clínica suficiente para determinar ciertos aspectos como cuál es el tipo de insulina más apropiada para la preparación tópica ni la dosis a administrar puesto que no hay datos suficientes en ensayos clínicos humanos. En esta revisión, solo se puede concluir que la insulina más estudiada es la de acción rápida y que la administración tópica se realiza en dosis más bajas que la aplicada sistémicamente.

Por otro lado, se determina que las heridas a tratar serían aquellas que presentan una larga evolución y problemas en la cicatrización, es decir, las heridas crónicas. Sin embargo, al ser las úlceras una lesión con elevada prevalencia, la mayor parte de las heridas estudiadas en esta revisión pertenecen a este grupo. Aun así, no se ha determinado que tipos de heridas se verían más beneficiadas puesto que la mayor parte de los estudios enfocan la pregunta de investigación a la efectividad del uso de insulina tópica y no especifican que heridas han presentado una mejor evolución.

Para concluir, se confirma la hipótesis planteada en la metodología, puesto que la terapia con insulina tópica favorece la curación de heridas con respecto a otras técnicas. Desarrollar un producto con estas características proporcionaría una alternativa económica, segura y eficaz en el ámbito de curas. Por otro lado, se considera necesario llevar a cabo más ensayos clínicos aleatorizados, con doble ciego y mayor tamaño muestral para dirigir futuras investigaciones en el tratamiento de heridas crónicas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bhuiyan ZA, Adebayo O, Ahmed Z. Localised insulin administration for wound healing in non-diabetic adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Wound Rep Reg* [Internet]. 2023 [citado en 22 Mar 2024]; 31(4): 516–527. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/wrr.13098>
2. Chavarrias Izquierdo L, Cervera Catalán M, Negro Redo E, Tregón Loras MJ, Rodríguez Uceda S, Antón Amado B. Heridas crónicas. Artículo monográfico. *RSI* [Internet]. 2021 [citado en 22 Mar 2024]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/heridas-cronicas-articulo-monografico/>
3. Samaniego-Ruiz MJ, Palomar Llatas F. Prevalencia e incidencia de heridas crónicas en Atención Primaria. *H&C* [Internet]. 2020 [citado en 22 Mar 2024]; 10 (2): 18-26]. Disponible en: [https://heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02\\_JUNIO\\_2020/Articulo\\_Original\\_1\\_SEHER\\_10.2.pdf](https://heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02_JUNIO_2020/Articulo_Original_1_SEHER_10.2.pdf)
4. Pastor Cárdenas G, Mozota Fabra I, Serrano Aldea I, Judez Tejero M, Palacio Ortega MC, Lample Gimenez N. Uso de insulina tópica en el tratamiento de heridas. *RSI* [Internet]. 2023 [citado en 24 Mar 2024]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/revision-bibliografica-uso-de-insulina-topica-en-el-tratamiento-de-heridas/>
5. Benkő BM, Sebe I, Szabó Z-I. Insulin for topical use in wound healing: opportunities and limitations. *APH* [Internet]. 2022 [citado en 24 Mar 2024]; 92(1): 3–19. Disponible en: <http://doi.org/10.33892/aph.2022.92.3-19>
6. Critical Appraisal Skills Programme Español [Internet]. Alicante: CASPe; 1998 [actualizado en 2022; citado en 26 Mar 2024]. 11 preguntas CASPe para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio [6 páginas]. Disponible en: <https://redcaspe.org/materiales/>
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2008 [actualizado en 2019; citado en 26 Mar 2024]. SIGN 50: A guideline developers' handbook [67 páginas]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
8. Sun S, Zhang L, Liu J, Li H. Insulin topical application for wound healing in nondiabetic patients. *Comput Math Methods Med* [Internet]. 2021 [citado en 29 Mar 2024]; 20 (1): 1–6. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2023/9828062>
9. Yang M, Li C, Xue X, Wei W, Xing L, Feng J, et al. Analysis of curative effect of insulin external application on burn wounds of diabetic patients with different depths. *Int Wound J* [Internet]. 2023 [citado en 29 Mar 2024]; 20: 1393–1401. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/iwj.13987>
10. Quiroz-Mendoza J, García-Roa M, Romero-Morales V, Valero-Cornejo D, Vázquez-Membrillo M, Ramírez-Neria P et al. Clinical trial of topical insulin and sodium hyaluronate in the treatment of epithelial defects produced by intraoperative corneal epithelial debridement during pars plana vitrectomy in diabetics. *Rev Mex Oftalmol* [Internet]. 2021 [citado en 30 Mar 2024]; 95(2): 60-67. Disponible en: <http://doi.org/10.24875/RMOE.M21000157>
11. Radwa MA, Al-Shaimaa FA, Heba FM, Ahmad Kamal AM. Effectiveness of Topical Insulin for Management of Diabetic Wounds: A Comparison between Short and Long Acting Insulin. *J Adv Biomed & Pharm Sci* [Internet]. 2021 [citado en 2 Abr 2024]; 4: 253-259. Disponible en: <http://jabps.journals.ekb.eg>
12. Gaspar NK, De Andrade Gaspar AP. Difficult to heal wounds intralesional insulin therapy trial. *JSUR* [Internet]. 2020 [citado en 2 Abr 2024]; 8(6): 184-189. Disponible en: <http://doi.org/10.11648/j.js.20200806.13>
13. Martínez-Jiménez MA, Valadez-Castillo FJ, Aguilar-García J, Ramírez-García Luna JL, Gaitán-Gaona FI, Pierdant-Perez M et al. Effects of Local Use of Insulin on Wound Healing in Non-diabetic Patients. *Can J Plast*

- Surg [Internet]. 2019 [citado en 3 Abr 2024]; 20 (10): 1-5. Disponible en: <http://doi.org/10.1177/2292550317740688>
14. Yang S, Zhang Y, Zhang Z, Dan J, Zhou Q, Wang X, et al. Insulin promotes corneal nerve repair and wound healing in type 1 diabetic mice by enhancing wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Am J Pathol* [Internet]. 2020 [citado en 3 Abr 2024]; 190(11): 2237–2250. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.006>
  15. Kamat VV, Sunil CG. A comparative study between topical insulin and versus normal saline dressings in wound healing in diabetic foot ulcers. *Int J Surg Sci* [Internet]. 2019 [citado en 5 Abr 2024]; 3(1): 26-32. Disponible en: <https://doi.org/10.33545/surgery.2019.v3.i1a.09>
  16. Singh M, Pawar M. Efficacy of Topical Insulin Therapy for Chronic Trophic Ulcers in Patients with Leprosy: A Randomized Interventional Pilot Study. *Advances in Skin & Wound Care* [Internet]. 2020 [citado en 5 Abr 2024]; 33 (2): 1-6. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/01.ASW.0000617856.84426.9f>
  17. Ribeiro MC, Rocha Correa VL, Lopes da Silva FK, Amorim Casas A, De Lima Das Chagas A, De Oliveira LP et al. Wound healing treatment using insulin within polymeric nanoparticles in the diabetes animal model. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2020 [citado en 8 Abr 2024]; 150: 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105330>
  18. Li Z, Zhao Y, Liu H, Ren M, Wang Z, Wang X et al. pH-responsive hydrogel loaded with insulin as a bioactive dressing for enhancing diabetic wound healing. *Mater Des* [Internet]. 2021 [citado en 8 Abr 2024]; 210: 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.110104>
  19. Salah S, Khalil AM, Mawas AS, Mohi Eldin MM. Clinico-pathological Studies on the Effect of Insulin as Spray on Diabetic Wound Healing in Albino Rats. *Saudi J Pathol Microbiol* [Internet]. 2021 [citado en 11 Abr 2024]; 6 (1):29-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36348/sjpm.2021.v06i01.007>
  20. Chakraborty T, Gupta S, Nair A, Chauhan S, Saini V. Wound healing potential of insulin-loaded nanoemulsion with Aloe vera gel in diabetic rats. *J Drug Delivery Sci Technol* [Internet]. 2021 [citado en 11 Abr 2024]; 64: 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102601>
  21. Walther M, Vestweber PK, Kühn S, Rieger U, Schäfer J, Münch C et al. Bioactive Insulin-Loaded Electrospun Wound Dressings for Localized Drug Delivery and Stimulation of Protein Expression Associated with Wound Healing. *Mol Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [citado en 15 Abr 2024]; 20: 241-254. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00610>
  22. Yang P, Wang D, Shi Y, Li M, Gao M, Yu T et al. Insulin-Containing Wound Dressing Promotes Diabetic Wound Healing Through Stabilizing HIF-1 $\alpha$ . *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2020 [citado en 16 Abr 2024]; 8: 1-10. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fbioe.2020.592833>
  23. Lee CH, Chen DY, Hsieh MJ, Hung KC, Huang SC, Cho CJ et al. Nanofibrous insulin/vildagliptin core-shell PLGA scaffold promotes diabetic wound healing. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2023 [citado en 18 Abr 2024]; 11: 1-10. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1075720>

## 7. ANEXOS

**A. Tabla 2.** Programa de lectura crítica CASPe. Leyendo críticamente la evidencia clínica.



### PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe

#### Leyendo críticamente la evidencia clínica

#### 11 preguntas para ayudarte a entender un ensayo

##### Comentarios generales

- *Para valorar un ensayo hay que considerar tres grandes epígrafes*
  - ¿Son válidos los resultados del ensayo?*
  - ¿Cuáles son los resultados?*
  - ¿Pueden ayudarnos estos resultados?*
- *Las 11 preguntas de las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a centrarte en esos aspectos de modo sistemático.*
- *La primera pregunta es esencial si no coincide con tu pregunta clínica posiblemente este no es el estudio que debes leer.*
- *Las siguientes 5 preguntas (2-6) corresponden a dominios del estudio que definen su riesgo de sesgo. Atender a las diferentes características metodológicas que se mencionan en el taller y que se podrían influir en alguno/s de esos dominios.*
- *En itálica y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestarlas. Se refieren a las características metodológicas de los estudios.*
- *Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante.*

***Cabello JB, Pijoan JI, Lectura crítica de estudios de tratamiento. Ensayos aleatorios. In Cabello Juan B , Editor. Lectura critica de la evidencia clínica. 2ª Ed, Barcelona. Elsevier, 2022.***

9. Yang M, Li C, Xue X, Wei W, Xing L, Feng J, et al. Analysis of curative effect of insulin external application on burn wounds of diabetic patients with different depths. Int Wound J [Internet]. 2023 [citado en 29 Mar 2024]; 20: 1393–1401. Disponible en: <http://.doi.org/10.1111/iwj.13987>

## A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

### Preguntas "de eliminación"

<p><b>1 ¿Se orienta al ensayo a una pregunta claramente definida?</b></p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La población de estudio.</li> <li>- La intervención realizada.</li> <li>- La comparación</li> <li>- Los desenlaces considerados tanto positivos como los negativos describen los enlaces</li> </ul> <p><i>Puntúa su importancia según GRADE (No relevantes:1-3; Importantes: 4-6 y Críticos para la decisión: 7-9)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. El ECA se realizó a 114 pacientes diabéticos ingresados en la unidad de quemados del Hospital universitario de Hebei entre junio de 2019 y junio de 2022.</li> <li>b. Se compararon: grupo a estudio (terapia con insulina) y grupo a control (terapia convencional).</li> <li>c. Los desenlaces obtenidos fueron disminución del tiempo de curación, reducción del cambio de apósitos, alivio del dolor y reducción del nivel de factores de inflamación. Según GRADE: 6.</li> </ul> <p><b>SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLINICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR</b></p>
<p><b>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Se generó adecuadamente la secuencia?</li> <li>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</li> <li>- ¿Son iguales en línea basal?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Se obtuvieron aleatoriamente dos grupos de 57 personas que cumplieran los criterios de inclusión.</li> <li>b. Las diferencias entre los grupos se examinaron mediante la prueba exacta de Fisher. <math>P &lt; 0,05</math> (Estadísticamente no significativo)</li> </ul>

**¿Merece la pena continuar?**

### Preguntas detalladas

<p><b>3 ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Desviaciones por problemas en la asignación o en la incorporación al grupo (cegado)</i></li><li>- <i>Desviaciones por problemas en la decisión al tratamiento (cegado, etc...)</i></li><li>- <i>Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles.</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>a. No hubo diferencias en género, edad, área quemada, grado de quemadura, causa de la lesión, comorbilidad, puntuación SOFA, APACHE II, glucosa en sangre y hemoglobina glicosilada entre dos grupos.</li><li>b. Además, se observó la incidencia de reacciones adversas durante el tratamiento y no se realizó ningún cambio tras la asignación.</li></ul>
<p><b>4 ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? Valora si:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>¿Difieren según el grupo?</i></li><li>- <i>¿Las pérdidas pueden depender de su valor?</i></li><li>- <i>¿Se hace análisis de sensibilidad?</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>a. No resulta haber pérdidas significativas tras la aleatorización de los grupos por lo que no habría cambios en los resultados.</li></ul>
<p><b>5 ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Tipo de desenlace medido y método usado.</i></li><li>- <i>Cegamiento (paciente, clínico, analizador)</i></li><li>- <i>Es diferencial en la medición o no.</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>a. El desenlace medido es la efectividad y seguridad del uso de insulina tópica en quemaduras de pacientes diabéticos.</li><li>b. Todos los datos recopilados se analizaron utilizando el software SPSS 22.0. Los datos de medición distribuidos normalmente se expresaron como media <math>\pm</math> desviación estándar (DE), y las comparaciones fueron examinadas por Student-t prueba y a través de la prueba de Mann-Whitney</li></ul>

**6 ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos)**

*¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?*

No existe un reporte selectivo de desenlaces puesto que se referencian todos los efectos adversos que se han producido a lo largo del estudio. Del mismo modo, se analizaron las mismas categorías (enfocadas en evaluar la efectividad y seguridad de la insulina tópica) en el grupo de estudio y el grupo control por lo que tampoco existe un reporte selectivo de análisis.

**B/ ¿Cuáles son los resultados?**

**7 ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

- *¿Qué desenlaces se han medido?*
- *Detalla los positivos y negativos*
- *¿Cómo se analizó el estudio?:*  
*ITT (intención de tratar) o mITT*  
*APP (por protocolo)*  
*ATT (de los tratados)*
- *Entonces.... ¿Cuál es el efecto?*

- a. Los desenlaces medidos han sido; número de vendajes, tiempo de cicatrización y nivel de dolor.
- b. Los desenlaces negativos fueron efectos adversos tales como foliculitis o alergia al aderezo.
- c. Se realiza un estudio mITT, es decir, solo los pacientes que recibieron la intervención determinada a su respectivo grupo fueron incluidos en el análisis de datos.
- d. El efecto es una mayor tasa de curación en tiempo respecto a las terapias convencionales.

**8 ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?**

¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

No se detallan los intervalos de confianza pero se hace referencia a un tamaño muestral pequeño.

## C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p><b>9 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b></p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son demasiado distintos a tus pacientes?</i></p> <p><i>¿Hay otros ensayos parecidos a este?</i></p> <p><i>En su caso ¿son consistentes con este?</i></p>	<p>Los resultados si pueden aplicarse a nuestro medio puesto que los criterios de inclusión son similares a nuestra población diana.</p> <p>Del mismo modo, existen ensayos similares con desenlaces muy parecidos.</p>
<p><b>10 ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?</b></p> <p>- <i>Utilidades y disutilidades de cada desenlace</i></p> <p>- <i>Balance efectos positivos/negativos</i></p> <p>- <i>Preferencias del paciente, costes etc.</i></p>	<p>Se han tenido en cuenta todos los resultados del ensayo, incluyendo utilidades y disutilidades, y tras realizar un balance entre los efectos positivos y negativos, se concluye que la seguridad y efectividad de la insulina tópica en la curación de heridas es altamente cierta.</p>
<p><b>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b></p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse solo de un ensayo pero ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p>Tras revisar cuáles son los posibles riesgos de esta técnica. Resulta una buena elección de cuidado puesto que supone una opción de bajo coste y leve riesgo.</p>

B. Tabla 3. Principales resultados de los ensayos clínicos. Fuente: Elaboración propia.

Referencia	CASPe	Población de estudio	Principales resultados
(8)	11/11	Pacientes no diabéticos menores de 75 años que presenten situaciones que afecten a la cicatrización (enfermedades, fumar...etc.) y una HC de cualquier tipo. Grupo a estudio: 146 pacientes Grupo control: 150 pacientes	Después de 10 días de terapia, el porcentaje de cobertura y grosor del tejido de granulación era considerablemente mayor en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ).
(9)	10/11 ∅ Precisión resultados	Pacientes diabéticos con quemaduras de diferentes grados que no presenten signos de infección. Grupo a estudio: 57 pacientes Grupo control: 57 pacientes	La aplicación local de insulina tópica acorta el tiempo de cicatrización de heridas, reduce el número de cambio de apósitos, el nivel de factores inflamatorios y alivia el dolor durante las curas.
(10)	11/11	Pacientes diabéticos sometidos a una vitrectomía pars plana con desbridamiento corneal. Grupo insulina: 12 pacientes Grupo hialuronato sódico: 12 pacientes Grupo combinado: 12 pacientes	En todos los grupos se redujo el área del defecto epitelial a partir del día 1. La insulina tópica y el tratamiento combinado con hialuronato sódico resulta efectivo para el cierre de defectos epiteliales después del desbridamiento corneal trans-quirúrgico en pacientes diabéticos.
(11)	9/11 ∅ Precisión resultados y comparabilidad	Pacientes no diabéticos entre 18 y 65 años que presenten cualquier tipo de HC menor de 20 cm <sup>2</sup> . Grupo control: 10 pacientes Grupo insulina rápida: 10 pacientes Grupo insulina prolongada: 10 pacientes	Ambos tratamientos insulínicos produjeron una aceleración en el proceso de cicatrización en comparación con el grupo control, sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre las insulinas de acción rápida y acción prolongada.
(12)	9/11 ∅ Precisión resultados y medición	Ocho pacientes no diabéticos con edades comprendidas entre 21-94 años reciben tratamiento para HC de diferentes etiologías.	A partir de las primeras aplicaciones de insulina se observa una actividad regenerativa en todas las lesiones sin presencia de efectos adversos.

(13)	11/11	Diez pacientes no diabéticos con edades comprendidas entre 18 y 65 años que presenten HC menores de 40 cm <sup>2</sup> .	La parte de la herida que fue tratada con insulina presentó una diferencia significativa en el número de vasos sanguíneos en comparación con la que fue tratada con suero salino.
(14)	10/11 ∅ Aplicación resultados	DM tipo I fue inducida a 128 ratones para evaluar lesiones corneales. Grupo insulina: 64 ratones Grupo control: 64 ratones	La insulina contribuye a tratar las úlceras corneales a través de la vía Wnt y se presenta como un factor de protección para las lesiones corneales y del nervio.
(15)	9/11 ∅ Precisión resultados y comparabilidad	Pacientes con primer diagnóstico de úlceras de pie diabético. Grupo insulina: 37 pacientes Grupo control: 37 pacientes	Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa del área de las úlceras al final del día 15 de tratamiento. (p<0.001)
(16)	10/11 ∅ Precisión resultados	Pacientes leprosos que presentan úlceras crónicas menores de 10 cm <sup>2</sup> . Grupo insulina: 23 pacientes Grupo control: 19 pacientes	El proceso de cicatrización fue más rápido en el grupo de insulina en comparación con el grupo control (p<0.0001) y el número de días de completa curación fue significativamente más corto (p<0.02)
(17)	9/11 ∅ Precisión resultados y aplicación resultados	DM fue inducida en 72 ratones hembra para evaluar la eficacia de un hidrogel de nanopartículas poliméricas. Grupo insulina: 36 ratones Grupo control: 36 ratones	Las nanopartículas de quitosano que contienen insulina son capaces de estimular la proliferación celular, la angiogénesis y el tejido de granulación.
(18)	9/11 ∅ Precisión resultados y aplicación resultados	DM fue inducida en 48 ratones para evaluar la eficacia de un hidrogel pH-dependiente. Grupo insulina: 24 ratones Grupo control: 24 ratones	Los resultados revelaron que el hidrogel de insulina acortó la fase inflamatoria, favoreció la formación del tejido de granulación y promovió la deposición de colágeno y la neovascularización.

(19)	9/11 ∅ Precisión resultados y aplicación resultados	DM fue inducida en 30 ratones para evaluar la eficacia de un spray. Grupo diabetes sin tratamiento: 10 ratones Grupo diabetes con tratamiento: 10 ratones Grupo control: 10 ratones	Tras valorar los niveles de SOD, MAD, NO y la capacidad antioxidante entre los tres grupos se determinó que la insulina en formato espray acelera el proceso de cicatrización en un modelo animal diabético.
(20)	8/11 ∅ Precisión resultados, balance efectos positivos/ negativos y aplicación resultados	DM fue inducida en 35 ratones para evaluar la eficacia de un hidrogel y divididos posteriormente en 7 grupos (control, diabético sin tratamiento, diabético con tratamiento convencional, diabético con aloe vera, diabético con emulsión transparente, diabético con emulsión insulina y aloe vera, diabético con emulsión de insulina).	Los resultados obtenidos concluyen que la formulación de un gel con insulina y aloe vera favorece el proceso de cicatrización a través de un incremento del 75% del cierre de la herida en tan solo 15 días.
(21)	10/11 ∅ Precisión resultados	Se realizaron pruebas <i>in vivo</i> con queratinocitos y fibroblastos humanos.	Las fibras impregnadas en insulina demostraron unas propiedades mecánicas que favorecían la migración celular necesaria para el cierre de la herida y una alta capacidad de absorción.
(22)	10/11 ∅ Aplicación resultados	DM fue inducida en 40 ratones para evaluar la eficacia de un apósito de insulina. Grupo insulina: 20 ratones Grupo control: 20 ratones	La insulina promueve la expresión génica de HIF-1 $\alpha$ y sus efectos biológicos como la angiogénesis y el depósito de colágeno.
(23)	9/11 ∅ Precisión resultados y aplicación resultados	DM fue inducida en 14 ratones. Se dividió la muestra en tres grupos: grupo control, apósito con insulina y apósito con insulina y vildagliptina.	Los sistemas portadores de nano moléculas promueven la proliferación celular y prolongan el efecto de la insulina en el tiempo para favorecer la curación de heridas.

C. Tabla 4. Formulación de insulina tópica. Fuente: Elaboración propia

<b>Tipo de Insulina</b>	<b>Concentración de insulina</b>	<b>Tipo de excipiente</b>	<b>Formulación</b>	<b>Año</b>	<b>Referencia</b>
Insulina cristalina	1UI/cm <sup>2</sup> 2 veces/día	1ml de suero salino 0.9%	C	(2021)	(8)
Insulina NPH	5UI/cm <sup>2</sup>	Ninguno	C	(2023)	(9)
Insulina humana recombinante	0,5UI/gota 4 veces/día	3,75ml de suero salino 0,9%	C	(2021)	(10)
Insulina humana soluble	0.4UI/cm <sup>2</sup> 2 veces/día	1ml de suero salino 0.9%	C	(2021)	(11)
Insulina NPH	4-5 UI/ml	1ml de lidocaína	N	(2020)	(12)
Insulina NPH	10UI	Ninguno	C	(2019)	(13)
Insulina humana recombinante	1UI/ml	100ml de suero salino 0.9%	C	(2020)	(14)
Insulina mixta	0.4UI/cm <sup>2</sup>	1ml de suero salino 0.9%	C	(2019)	(15)
Insulina humana regular	10UI/ml 2 veces/día	1 ml de suero salino 0.9%	C	(2019)	(16)
Insulina humana recombinante	0.5 UI	Nanopartículas de quitosano, gel de quitosano	N	(2020)	(17)
Insulina glargina	1UI	N-quitosano + solución de ADH + 0,5 ml + HA-ALD al 5%	N	(2021)	(18)
Insulina humana	100UI	0,35 mg sulfato de protamina, 16 mg de glicerina, 3.78 mg de fosfato disódico, 1.6 mg de metacresol, 0.65mg de fenol y 0.025	N	(2021)	(19)

		mg de iones de zinc			
Insulina humana recombinante	No especificado	Agua estéril bidestilada, ácido oleico, polisorbato 80 y PEG 400	N	(2021)	(20)
Insulina humana recombinante	11,5 mg/ml	750µL de PBS, 25 µL HCL de, 530 µL de glicerol	N	(2023)	(21)
Insulina porcina	27.5 UI/mg	10ml de 0.01 mol/L de HCL + 0.1 mol/L de NaOH +glicerol al 30%	N	(2020)	(22)
Insulina glargina	5-15 µL	Vildagliptina 25% y PLGA (630/840mg)	N	(2023)	(23)

*C: Convencional*

*N: Novedosa*