

## Terapia fotodinámica antimicrobiana en las úlceras del pie diabético

### *Antimicrobial photodynamic therapy in diabetic foot ulcers*

SANDRA MARTÍNEZ PIZARRO.

Hospital comarcal de Huércal Overa, España.

#### Cómo citar este artículo:

Martínez Pizarro S. Terapia fotodinámica antimicrobiana en las úlceras del pie diabético. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [citado ]; 15(2):67-68. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

#### RESUMEN

Las úlceras del pie diabético (UPD) presentan una alta morbimortalidad y costos sanitarios elevados. La curación de estas lesiones a menudo se retrasa por la colonización microbiana, lo cual puede generar consecuencias como la amputación. En los estudios recientes se propone el uso de la terapia fotodinámica antimicrobiana (TFA) en las UPD. Esta terapia se basa en moléculas fotosensibilizadoras (fenotiazinio, verde de indocianina, ácido etilendiaminotetraacético) que generan especies reactivas de oxígeno capaces de inducir la destrucción de las células diana cuando se irradian con luz de una longitud de onda adecuada, para erradicar a microorganismos patógenos.

#### ABSTRACT

Diabetic foot ulcers (UPD) have high morbidity and mortality and high healthcare costs. The healing of these lesions is often delayed by microbial colonization, which can lead to consequences such as amputation. Recent studies propose the use of antimicrobial photodynamic therapy (TFA) in UPDs. This therapy is based on photosensitizing molecules (phenothiazinium, indocyanine green, ethylenediaminetetraacetic acid) that generate reactive oxygen species capable of inducing the destruction of target cells when irradiated with light of an appropriate wavelength, to eradicate pathogenic microorganisms.

#### INTRODUCCIÓN

##### Estimado Editor:

Las úlceras del pie diabético (UPD) presentan una alta morbimortalidad y costos sanitarios elevados. La curación de estas lesiones a menudo se retrasa por la colonización microbiana, lo cual puede generar consecuencias como la amputación. En los estudios recientes se propone el uso de la terapia fotodinámica antimicrobiana (TFA) en las UPD. Esta terapia se basa en moléculas fotosensibilizadoras (fenotiazinio, verde de indocianina, ácido etilendiaminotetraacético) que

generan especies reactivas de oxígeno capaces de inducir la destrucción de las células diana cuando se irradian con luz de una longitud de onda adecuada, para erradicar a microorganismos patógenos.<sup>(1)</sup>

En la revisión de Martinelli y col<sup>(2)</sup> se exponen los efectos antimicrobianos de la TFA y su uso en las UPD sin inducir resistencia bacteriana. Se presentan cuatro pacientes en los que se demuestra que la terapia fotodinámica propuesta reduce las cargas microbianas totales en las UPD. Se describe el tratamiento efectivo de casos leves (úlceras nuevas limitadas) y graves (úlceras antiguas en miembros amputados) por las UPD. En estos pacientes, la TFA facilita la cicatrización de la úlcera, se reduce la carga de infección y es bien tolerada. El uso de la TFA es valioso para el tratamiento antimicrobiano de los pacientes que ya reciben varios medicamentos, con úlceras infectadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos, o además de otras terapias en casos graves. La TFA emplea un fotosensibilizador (fenotiazinio), que se activa a la luz de la longitud de onda adecuada. Una vez activado, actúa como intermediario para generar especies reactivas de oxígeno, que inician respuestas oxidativas adicionales locales, con componentes de la pared celular bacteriana, las membranas celulares, las enzimas o los ácidos nucleicos. El fenotiazinio y sus derivados son fotosensibilizadores usados en la TFA por su alta afinidad de unión con las bacterias grampositivas y gramnegativas.<sup>(2)</sup>

En el estudio de Li y col<sup>(3)</sup> se analiza la TFA en las UPD mediadas por el fotosensibilizador verde de indocianina (VDI) y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) combinados con antibióticos contra patógenos comunes, incluidos *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La TFA mediada por la VDI y el EDTA conduce a un efecto antibacteriano pronunciado. La TFA mediada por el VDI y el EDTA combinado con los antibióticos aumenta los efectos de la esterilización y la destrucción de las biopelículas.

En el estudio de Mannucci et al<sup>(4)</sup> evalúan la TFA en UPD infectadas. Realizan un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que mide la carga microbiana total y patógena (medido por el sistema VISITRAK™) el 1er. día (antes y una hora después aplicar el gel tópico y la fotoactivación con luz roja de 689 nm), en los días tres, ocho y quince, como un complemento del tratamiento sistémico con amoxicilina y ácido clavulánico. Se involucran 62 pacientes diabéticos y úlcera del pie infectada, con un área de 2-15 cm y un diámetro máximo  $\leq 4,6$  cm. Los autores del trabajo observan una reducción dependiente de la dosis en la carga microbiana total inmediatamente después de aplicar la TFA, con un desvanecimiento progresivo del efecto durante el seguimiento. El tratamiento se tolera bien y produce una reducción significativa en la carga microbiana inicial.

En el estudio de Morley et al<sup>(5)</sup> se examina si la TFA en las úlceras crónicas bacterianas colonizadas en las piernas y en la UPD puede reducir la carga bacteriana y conducir a una curación acelerada. Se involucran 16 pacientes con úlceras crónicas en las piernas y 16 pacientes con UPD (cada uno de los ocho tratamientos activos/ocho placebo). Todos los pacientes tenían una úlcera colonizada por bacterias, con más de tres meses de evolución y más de 10 unidades formadoras de colonias por centímetro. Los autores evalúan primero la carga bacteriana mediante el sistema VISITRAK™ previa al tratamiento y luego aplican el tratamiento (usando el fotosensibilizador catiónico PPA904 [bromuro de 3,7-bis (N-dibutilamino) fenotiazin-5] o placebo por vía tópica (crema) durante 15 minutos. A diferencia del grupo que recibe placebo, los pacientes con el tratamiento activo muestran una reducción inmediata de la carga bacteriana

después aplicar el tratamiento. Después de transcurrir los 3 meses, el 50% de los pacientes con úlcera crónica en la pierna tratada muestran una curación completa, en comparación con el 12% de pacientes con placebo. Por lo que se considera que la TFA reduce de manera significativa la carga bacteriana.

El objetivo principal al redactar esta carta consistía en analizar si TFA es efectiva en UPD. Tras el análisis de los estudios expuestos se puede observar que TFA tiene un importante potencial terapéutico en las UPD. No obstante, aunque los estudios parezcan indicar que se pueden esperar resultados positivos de esta terapia, el reducido número de pacientes incluidos en los ensayos y la escasez de estudios disponibles no son suficientes para establecer recomendaciones generalizadas. Cabe destacar que la TFA se utiliza en otras afecciones dermatológicas infecciosas como por ejemplo en la dermatofitosis; sin embargo la investigación sobre la aplicación de la TFA en las úlceras del pie diabético es muy reciente.

Debido a la escasez de estudios existentes a nivel mundial y a su reciente investigación, no se han encontrado estudios realizados en Cuba de esta terapia en las UPD en concreto. Por ello es necesario dar a conocer su existencia entre los profesionales sanitarios, especialmente aquellos que trabajan en su día a día con este tipo de pacientes. De esta manera los profesionales podrán aumentar la cantidad de investigaciones en este campo para examinar la eficacia y las posibles complicaciones de este tratamiento en un mayor número de pacientes con UPD, evaluar los efectos a largo plazo y su posible efecto sinérgico con otros tratamientos. De esta forma se podrán ofrecer los mejores cuidados basados en la última evidencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Laguna V, García Malinis AJ, Aspiroz C, Rezusta A, Gilaberte Y. Antimicrobial effects of photodynamic therapy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153(6): 833-846. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29683289>
2. Martinelli N, Curci V, Quarantiello A, Saldalamacchia G. The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers. *Drugs Context.* 2019; 8: 212610. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31516535>
3. Li X, Huang W, Zheng X, Chang S, Liu C, Cheng Q, et al. Synergistic in vitro effects of indocyanine green and ethylenediamine tetraacetate-mediated antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotics for resistant bacterial biofilms in diabetic foot infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 25: 300-308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30633998>
4. Mannucci E, Genovese S, Monami M, Navalesi G, Dotta F, Anichini R, et al. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study--the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. *Acta Diabetol.* 2014; 51(3): 435-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352342>
5. Morley S, Griffiths J, Philips G, Moseley H, O'Grady C, Mellish K, et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. *Br J Dermatol.* 2013; 168(3): 617-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066973>

**Conflicto de intereses:** La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

**Contribución a la teoría:** Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

**Dirección para la correspondencia:** Dra. Sandra Martínez Pizarro. Hospital comarcal de Huércal Overa, España.

**Correo electrónico:** mpsandrita@hotmail.com

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

