



## CICATRIZACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN DE HERIDAS QUIRÚRGICAS Y QUEMADURAS

# HEALING BY SECONDARY INTENTION OF SURGICAL WOUNDS AND BURNS

Peña-Santoyo P<sup>1</sup>

Figueroa-Rodríguez A<sup>2</sup>  
Flores-Pimentel D<sup>2</sup>  
Patiño-Salazar JA MMC<sup>3</sup>  
Flores-Aldana B<sup>2\*</sup>

\*Autor de correspondencia: Flores-Aldana B. Zamora 33, Oficina 4, Col.  
Condesa, C.P. 06140, Ciudad de México.  
Correo electrónico: barbara.flores@pharmamanagement.com.mx

<sup>1</sup>Grupo Medifarma, S.A. de C.V.

<sup>2</sup>Pharmamanagement EAS de R.L. de C.V.

<sup>3</sup>Secretaría de la Defensa Nacional

### ABSTRACT

**Background:** Healing by secondary intentions of wounds and burns is a process affected by infections. Pirfenidone (PFD 8%) in combination with modified diallyl disulfide oxide (M-DDO 0.016%) in a topic gel has antiseptic, anti-inflammatory and tissue-repair modulator properties.

**Objective:** To describe the effects of wound and burns healing treated with PFD 8% and M-DDO 0.016%.

**Materials and methods:** A descriptive, retrospective trial of 36 clinical cases (20 burns and 16 wounds) treated in 14 hospitals in Mexico for five years. The percentage of wound closure is the percentage change of wound size between the beginning and end of treatment.

**Results:** Patients with wounds had an average age between 41.3 ± 14.8 years. 50% of the participants were women and 19% had diabetes. 50% of the participants with burns were women, the mean of age was 11.5 years. 66.6% of the patients achieved complete cure, and 30.5% showed an improvement > 70% in wound closure. On average, in 9 weeks of treatment wound closure is achieved.

**Conclusion:** Pirfenidone gel and M-DDO is an effective and safe alternative for the closure by second intention of wounds and burns.

**Key words:** Wound, Burns, Wound Healing, Pirfenidone, Antibacterial effect.

### RESUMEN

**Introducción:** El proceso de cicatrización de heridas y quemaduras por segunda intención es afectado por infecciones. La pirfenidona (PFD) al 8% combinada con dialil óxido de disulfuro modificado (M-DDO 0.016%) en gel tópico posee propiedades antiinflamatorias, antisépticas y moduladoras de la reparación tisular.

**Objetivo:** Describir los resultados de cicatrización de heridas y quemaduras, tratados con PFD 8% y M-DDO al 0.016%.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de 36 casos clínicos (20 quemaduras y 16 heridas) atendidos en 14 hospitales de México durante cinco años. El porcentaje de cierre de la herida se definió como cambio porcentual del tamaño de la herida, entre inicio y final.

**Resultados:** Los pacientes con heridas tenían edad promedio de 41.3 ± 14.8 años, el 50% de los participantes eran mujeres y el 19% padecían diabetes. El 50% de los participantes con quemaduras fueron mujeres, la mediana de edad fue 11.5 años. El 66.6% de los pacientes presentó curación completa, el 30.5% presentaron una mejoría ≥70%. En promedio en 9 semanas de tratamiento se obtiene cierre de la herida.

**Conclusión:** El gel de pirfenidona y M-DDO es una alternativa eficaz y segura para el cierre por segunda intención de heridas y quemaduras.

**Palabras clave:** Herida, Quemadura, Cicatrización de heridas, Pirfenidona, Efecto antibacterial.

## INTRODUCCIÓN

Una herida es una pérdida de continuidad de la piel o mucosa. Su etiología es diversa, incluyendo las causadas por algún agente externo de tipo físico, químico, eléctrico o térmico (heridas agudas) o como resultado de una condición patológica específica (heridas crónicas).(1) Las heridas pueden curar de primera intención, afrontando los bordes mediante una sutura, clip o adhesivo; esperando que la recuperación sea rápida. Sin embargo, en el caso de heridas que hayan sufrido una pérdida sustancial de tejido, donde los bordes no se puedan afrontar, en presencia de infección, en el caso de una dehiscencia o en algunos tipos de abscesos, se tendrá que esperar a que la herida cierre por segunda intención, sanando de abajo hacia arriba, por la formación de tejido de granulación y epitización.(2)

A nivel mundial, se estima que se realizan 313 millones de intervenciones quirúrgicas cada año.(3,4) Según estimaciones de los servicios de salud de Reino Unido, las heridas que cicatrizan por segunda intención representan el 28% de todas las heridas quirúrgicas.(2,5) El tratamiento tradicional incluye el uso de vendajes, antibióticos y antisépticos, además de desbridamiento e injerto de piel.(6)

Otro tipo de lesión en la piel que constituye un problema de salud pública son las quemaduras.(7) Una quemadura es una lesión a la piel u otro tejido orgánico causada principalmente por el calor o la radiación, la radioactividad, la electricidad, la fricción o el contacto con productos químicos.(8) El tamaño de una quemadura se mide por el porcentaje del área de la superficie de la piel quemada respecto a la superficie corporal total, mientras que la profundidad se refiere a las capas de piel destruidas. En general, las quemaduras de acuerdo a su profundidad, su pueden clasificar como: 1) quemadura de primer grado, 2) quemadura de segundo grado: se clasifica en dos tipos según el tejido afectado; a) quemadura dérmica superficial y b) quemadura dérmica profunda, y 3) la quemadura de tercer grado.(9) El tratamiento de la quemadura dependerá de la profundidad, la extensión y el área anatómica.(9) Una parte fundamental en el manejo del paciente con quemaduras es la prevención de infecciones ya que ocasionan el retraso del proceso de curación.(10) El proceso de cicatrización está compuesto por 3 fases de forma secuencial pero que se superponen en el tiempo, las cuales son: hemostasia/inflamación, proliferación y remodelación.(11-13)

La pirfenidona (PFD) es un fármaco que ha demostrado acción antifibrótica en varios modelos animales y ensayos clínicos.(14-16) En forma de gel, es un biomodulador tópico de los procesos de inflamación y cicatrización de la piel, que controla el proceso de cicatrización a nivel celular ya sea previniéndolo o revirtiéndolo. Es un regulador de actividades biológicas, en particular de las que actúan en el proceso de regeneración de tejidos. Ayuda a resolver y acelerar de manera efectiva la reparación de los tejidos, siendo auxiliar en la prevención o control de los procesos infecciosos.(17) Por otro lado, el Dialil óxido de disulfuro modificado (M-DDO), posee una acción antiséptica, antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, aerobias o anaerobias,(18) inhibe

el metabolismo microbiano, debilita la pared del microorganismo y ocasiona su ruptura y, por consiguiente, la destrucción e impide la reproducción de las bacterias. Existe evidencia que la pirfenidona (- 5 metil-1-fenil-2 (1h) piridona; PFD 8%) y el dialil óxido de disulfuro modificado (M-DDO 0.016%) en forma de gel tópico posee propiedades antiinflamatorias, antisépticas y moduladoras de la reparación tisular. El objetivo de este estudio es describir los resultados en pacientes con heridas y quemaduras, tratados con gel de PFD 8% y ODD-M al 0.016%.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para documentar la eficacia de PFD 8% y DDM 0.016% en el tratamiento de heridas y quemaduras, se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de 36 casos clínicos (20 quemaduras y 16 heridas), atendidos en 14 hospitales pertenecientes a la Ciudad de México, Estado de México y Morelos durante los años 2011, 2012, 2013, 2017 y 2018. Cuatro hospitales pertenecían al Instituto Mexicano del Seguro Social y uno a los trabajadores del Estado de México, los cuales atienden a población derechohabiente. Asimismo, se incluyeron 9 hospitales públicos de la Secretaría de Salud (SSA), que atienden a pacientes sin seguridad social y derechohabientes del Seguro Popular.(19)

La información utilizada proviene de una base de datos de casos hospitalarios tratados con PFD 8% y ODD-M 0.016%, donde previa invitación y firma de un consentimiento informado, el paciente recibió el tratamiento. Con el objetivo de proteger la confidencialidad de los participantes, la base de datos cuenta solo con información identificada con un número, sin nombre, ni datos personales. Las variables que se incluyen son sexo, edad, diagnóstico, fecha de ingreso y egreso, tratamiento y hospital que otorgó la atención. Para la inclusión de los pacientes en cada una de las unidades hospitalarias, los pacientes tendrían que presentar una herida o quemadura al ingreso, los médicos tratantes otorgaban la atención y valoración de la herida o quemadura de forma rutinaria e invitaban al paciente a recibir el tratamiento con PFD y ODD-M. El fármaco se administró tópicamente en la herida y quemadura, en una capa delgada, cada 8 horas, posterior a los cuidados y limpieza de acuerdo a los protocolos hospitalarios de la SSA.(19)

Para evaluar el tiempo de cicatrización de la herida, se contó el tiempo desde el inicio del tratamiento al final de este, en semanas. El cierre completo de la herida se definió como la epitización completa, sin exudado, mientras que el porcentaje de cierre de la herida se refiere al cambio porcentual del tamaño de la herida, entre la etapa inicial y final. La estimación del área de la herida fue valorada a partir de las fotografías tomadas al inicio y final del tratamiento. Para la estimación del área de superficie corporal quemada se utilizó la regla de los nueve 9 para adultos y la escala de porcentaje de los segmentos corporales por edad de Lund-Brother para los menores de 15 años.(20)

Para los análisis estadísticos, se realizó descripción de las variables en términos de medias y desviación estándar para variables cuantitativas continuas. Las variables categóricas se describieron

en porcentajes y proporciones. El análisis de la base de datos se realizó con el paquete estadístico STATA, versión 13.

### RESULTADOS

En total se incluyeron en los análisis a 36 pacientes. En los pacientes con heridas, la mediana del tamaño era de 62 cm<sup>2</sup> (rango 3.8–814 cm<sup>2</sup>). De acuerdo con la etiología, el 75% fue debido a dehiscencia, siendo el abdomen la localización más frecuente con un 56% (Cuadro 1). El tiempo promedio para la cicatrización de las heridas fue de 7±2.8 semanas, con un rango de 3 a 12. El 31% de las heridas alcanzaron el cierre completo. El 88% de los casos tuvieron un cierre de herida ≥70% a las 9 semanas de tratamiento, con un rango de 3 a 9 (Cuadros 2 y 3).

**Cuadro 1. Características de los participantes.**

VARIABLE	HERIDAS (N=16)	QUEMADURAS (N=20)
<b>Edad (años)</b>		
Media (DE)	41.3 (14.8)	21.4 (19.3)
Mediana (Rango)	39 (23-72)	11.5 (0.12-71)
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Mujer	8 (50 %)	8 (50 %)
<b>Comorbilidades</b>	<b>n (%)</b>	
Diabetes Mellitus	3 (19 %)	-

**Cuadro 2. Características basales de las heridas.**

VARIABLE	PACIENTES (N=16)
<b>Área (cm<sup>2</sup>)</b>	
Media (DE)	119 (198.7)
Mediana (Rango)	62 (3.8-814)
<b>Localización de las heridas</b>	<b>n (%)</b>
Abdomen	9 (56%)
Pie	3 (19%)
Perianal	2 (13%)
Tórax	1 (6%)
Cuello	1 (6%)
<b>Etiología</b>	<b>n (%)</b>
Dehiscencia	12 (75%)
Drenaje absceso	4 (25%)

**Cuadro III. Evolución de recuperación de las heridas.**

VARIABLE	PACIENTES (N=16)
<b>Tiempo de recuperación (semanas)</b>	
Media (DE)	7 (2.8)
Mediana (Rango)	7 (3-12)
<b>Nivel de cicatrización</b>	<b>n (%)</b>
Granulación a epitelización	12 (75%)
Epitelización completa	4 (25 %)
<b>Porcentaje de cierre de la herida</b>	<b>n (%)</b>
70 - 80 %	5 (31 %)
81 - 90 %	4 (25 %)
91 - 100 %	7 (44 %)

En cuanto a las quemaduras, el 80% de los casos fueron quemaduras de 2° grado, de las cuales el 44% se trataban de quemaduras profundas de espesor parcial. El 90% de las quemaduras fueron a causa de un agente térmico principalmente por líquidos calientes (60%). La mediana de la extensión de las quemaduras fue de 8.05% de la superficie corporal, con un rango de 1-50%. El 31% de las lesiones fueron en la cara, seguido del 28% en miembros superiores. (Cuadro 4). El 90% de los pacientes diagnosticados con quemaduras, alcanzaron una epitelización completa de la piel, de los cuales 5 pacientes (28%) ya mostraban cambios en la coloración y disminución considerable de las cicatrices. El tiempo promedio de recuperación fue de 6.8 semanas, con un rango de 1 a 12 (Cuadro 5).

**Cuadro IV. Características basales de las Quemaduras.**

VARIABLE	PACIENTES (N=20)
<b>Superficie corporal (%)</b>	
Media (DE)	11.27% (11.08)
Mediana (Rango)	8.05% (1-50)
<b>Localización de las quemaduras</b>	<b>n (%)</b>
Cara	12 (31%)
Miembros superiores	11 (28%)
Tórax	7 (18%)
Miembros inferiores	5 (13%)
Cabeza y cuello	4 (10%)

## ...Continuación Cuadro IV.

VARIABLE	PACIENTES (N=20)
<b>Etiología</b>	<b>n (%)</b>
Agente térmico	18 (90%)
Agente químico	1 (5%)
Agente mecánico	1 (5%)

## Cuadro V. Evolución de la recuperación de las lesiones por quemaduras.

VARIABLE	PACIENTES (N=20)
<b>Tiempo de recuperación (semanas)</b>	
Media (DE)	6.8 (5.36)
Mediana (Rango)	5.1 (1-19.1)
<b>Nivel de cicatrización</b>	<b>n (%)</b>
Granulación a epitelización	2 (10)
Epitelización completa	18 (90)
<b>Porcentaje de recuperación</b>	<b>n (%)</b>
50 %	1 (5)
80 %	1 (5)
100 %	18 (90)

Al analizar el porcentaje de curación de ambos tipos de lesiones (heridas y quemaduras) el uso de PFD 8% y ODD-M 0.016%, ofreció una curación completa en el 66.6%. El 30.5% de los pacientes presentaron una mejoría  $\geq 70\%$ . Adicionalmente, en promedio a las 9 semanas de tratamiento con PFD 8% y DDM 0.016% se obtiene un cierre de la herida  $\geq 70\%$ . No se reportaron eventos adversos con el uso de PFD 8% y DDM 0.016%.

## DISCUSIÓN

Durante el proceso de cicatrización de heridas, lograr la epitelización en un periodo corto de tiempo es fundamental para evitar infecciones y mejorar la calidad de vida del paciente. Existen nuevos tratamientos para favorecer el restablecimiento de la integridad de la piel, los cuales se deben utilizar como uno de los recursos además del apoyo quirúrgico y médico.

Diversos factores influyen en la curación de las heridas y/o quemaduras, como es el estado de salud del paciente, las condiciones de la lesión, el tamaño y profundidad, el área anatómica afectada,

así como las comorbilidades que pueden interferir en la curación como son problemas circulatorios, diabetes, etc. Asimismo, la presencia de una infección prolonga la fase inflamatoria, interfiere en la formación de tejido de granulación, es decir, pone en peligro el proceso de recuperación. En el tratamiento tópico, se recomienda cubrir la herida con apósitos que conserven un ambiente húmedo para la curación óptima, proporcionando una barrera que reduzca el riesgo de infección, manteniendo el máximo contacto con la herida sin adherirse a ella y además debe ser fácil de poner y quitar, para lo cual hay una variedad de apósitos por lo que se debe elegir según el estado de la herida y la cantidad de exudado.(9) Entre los medicamentos tópicos, lo ideal es que el fármaco brinde una acción antiséptica, antiinflamatoria y que favorezca que reparación tisular, como es el caso de gel tópico.

En este estudio, el uso de PFD 8% y ODD-M 0.016%, ofreció una curación completa en el 66.6% de los casos (heridas y quemaduras), mientras 30.5% de los pacientes presentaron una mejoría  $\geq 70\%$ . Los tiempos promedio de curación en cada grupo parecen ser más bajos, en comparación con tratamientos tradicionales. El tratamiento es de fácil aplicación, por lo que se puede usar de forma ambulatoria, siguiendo las recomendaciones de uso.

Los resultados muestran que a las 9 semanas de tratamiento con PFD 8% y DDM 0.016%, se obtiene un cierre de la herida  $\geq 70\%$ . Estos resultados coinciden con hallazgos reportados en estudios previos, como es el caso de un estudio aleatorizado, controlado, donde reportan que el 52% de las úlceras diabéticas no infectadas tratadas con PFD se curaron antes de las 8 semanas de tratamiento, en comparación con el 14.3% que recibieron el tratamiento convencional. Además, la reducción en el tamaño de la úlcera fue del 100% (rango de 73-100) con PFD en comparación con el 57.5% con tratamiento control (rango 28.9-74), a las 8 semanas. (21) Existe evidencia que muestra que el 43.8% de los pacientes tratados con PDF y ODD lograron una cicatrización completa de la úlcera diabética, en comparación con el 23.5% con el grupo control, a los 6 meses de tratamiento, también observaron que los participantes del grupo con PFD no presentaron infecciones durante el seguimiento y ninguna úlcera cicatrizada presentó reapertura.(22)

Entre las limitaciones del estudio están que solo se involucró un tratamiento, los pacientes no fueron controlados, ni aleatorizados, y a pesar de los resultados favorables en la evolución de las heridas y quemaduras, es difícil estimar el impacto de la intervención farmacológica sobre otros factores que influyen en el proceso de curación, como es el control metabólico, estado nutricional, la presencia de infección, entre otros. Sin embargo, los hallazgos muestran ventajas que el gel tópico ofrece a pacientes en el tratamiento de heridas y quemaduras. De acuerdo con los hallazgos en el presente estudio, el uso del gel de PFD 8% y ODD-M al 0.016% puede considerarse como un tratamiento de elección para el tratamiento de heridas de diversas etiologías y quemaduras, ya que mostró eficacia y seguridad, garantizando una adecuada cicatrización, prevención de infecciones y buenos resultados cosméticos.



## REFERENCIAS

- Gonzalez AC de O, Costa TF, Andrade Z de A, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016 Oct;91(5):614–20. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
- Chetter IC, Oswald AV, McGinnis E, Stubbs N, Arundel C, Buckley H, et al. Patients with surgical wounds healing by secondary intention: A prospective, cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2019 Jan;89:62–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.09.011>
- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016 Mar 1;94(3):201–209F. doi: <https://doi.org/10.2471/blt.15.159293>
- Zamora Ramos E, Alcántara Rico D, Cabrera Sánchez EG, Moreno Marín TC. Informe sobre la Salud de los Mexicanos 2016. Secretaría de Salud; 2016. [accessed 20 Dec 2020] Available from: <http://www.gob.mx/salud/documentos/informe-sobre-la-salud-de-los-mexicanos-2016-116713?state=published>
- Norman G, Dumville JC, Mohapatra DP, Owens GL, Crosbie EJ. Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 29;3:CD011712. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011712.pub2>
- Sandy-Hodgetts K, Leslie GD, Lewin G, Hendrie D, Carville K. Surgical wound dehiscence in an Australian community nursing service: time and cost to healing. *J Wound Care*. 2016 Jul 2;25(7):377–83. doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.7.377>
- Mock C, Peck M, Peden M, Krug E, Organization (WHO) WH. A WHO plan for burn prevention and care. Geneva: World Health Organization. 2008;3.
- Wall SN, Lee ACC, Carlo W, Goldenberg R, Niermeyer S, Darmstadt GL, et al. Reducing intrapartum-related neonatal deaths in low- and middle-income countries-what works? *Semin Perinatol*. 2010 Dec;34(6):395–407. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2010.09.009>
- Yoshino Y, Ohtsuka M, Kawaguchi M, Sakai K, Hashimoto A, Hayashi M, et al. The wound/burn guidelines - 6: Guidelines for the management of burns. *J Dermatol*. 2016 Sep;43(9):989–1010. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13288>
- Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, Solà I, Bonfill Cosp X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD008738. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008738.pub2>
- Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018 Feb;81(2):94–101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
- Senet P. Fisiología de la cicatrización cutánea. *EMC-Dermatología*. 2008;42(1):1–10.
- Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, Sanchez-Enriquez S, Lucano-Landeros S, Macias-Barragan J, et al. Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *Int J Med Sci*. 2015;12(11):840–7. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.11579>
- Di Sario A, Bendia E, Svegliati Baroni G, Ridolfi F, Casini A, Ceni E, et al. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol*. 2002 Nov;37(5):584–91. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00245-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00245-3)
- Lee BS, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jan;83(1):219–23. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4503>
- Macías-Barragán J, Sandoval-Rodríguez A, Navarro-Partida J, Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010 Sep 1;3:16. doi: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-3-16>
- COFEPRIS. IPP de Gel con Pirfenidona Kitoscell Q. 2016.
- Saito M, Yamazaki M, Maeda T, Matsumura H, Setoguchi Y, Tsuboi R. Pirfenidone suppresses keloid fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Arch Dermatol Res*. 2012 Apr;304(3):217–22. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1184-2>
- Secretaría de Salud. Dirección General de Calidad y Educación en Salud. Manual Clínico para la estandarización del cuidado y tratamiento a pacientes con heridas agudas y crónicas. 2016. Available from: [http://calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/Manual\\_Clinico\\_Heridas.pdf](http://calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/Manual_Clinico_Heridas.pdf)
- Consejo de Salubridad General. Guía de Referencia Rápida Evaluación y manejo inicial del niño “Gran Quemado” Guía de Práctica Clínica. 2012. Available from: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/448\\_GPC\\_Nixo\\_gran\\_quemado/GER\\_Nixo\\_gran\\_quemado.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/448_GPC_Nixo_gran_quemado/GER_Nixo_gran_quemado.pdf)
- Gasca-Lozano LE, Lucano-Landeros S, Ruiz-Mercado H, Salazar-Montes A, Sandoval-Rodríguez A, García-Bañuelos J, et al. Pirfenidone Accelerates Wound Healing in Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Diabetes Res*. 2017;2017. [accessed 21 Dec 2020] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840678/>
- Janka-Zires M, Almeda-Valdes P, Uribe-Wiechers AC, Juárez-Comboni SC, López-Gutiérrez J, Escobar-Jiménez JJ, et al. Topical Administration of Pirfenidone Increases Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Crossover Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7340641. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7340641>