

## Exactitud diagnóstica de la imagen fotográfica en la granulación de las úlceras diabéticas mediante segmentación

Diagnostic accuracy of photographic imaging in the granulation of diabetic ulcers by segmentation

Dante Rodríguez-Alonso<sup>1,3\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6662-9210>

José Cabrejo-Paredes<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7335-0541>

Santiago M. Benites<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8511-7106>

<sup>1</sup>Unidad de investigación “Innovaciones pie diabético”. Trujillo, Perú.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Trujillo. Perú.

<sup>3</sup>Universidad “César Vallejo”. Trujillo, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [ortocentro30@gmail.com](mailto:ortocentro30@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La evaluación del estado de las úlceras por imagen fotográfica se realiza cuando se encuentran los colores rojo y rosado, que corresponden a granulación.

**Objetivo:** Determinar la sensibilidad, especificidad y exactitud de la imagen fotográfica con respecto al estudio histológico en la granulación de úlceras diabéticas.

**Métodos:** El diseño fue una prueba diagnóstica realizada a 29 pacientes diabéticos con 45 úlceras diabéticas no infectadas, en la cual se comparó la observación directa de un área de granulación por imagen fotográfica como prueba diagnóstica en la evaluación referente al estándar por anatomía patológica, a través de una biopsia sacabocado. La imagen fotográfica se obtuvo mediante un Smartphone CATS61 y se analizó a través de la segmentación en colores rojo y negro con el

*software* ImageJ. El estudio lo autorizó un comité de ética. Las estadísticas se realizaron con el *software* SPSS 22 y EPIDAT 4.4.

**Resultados:** Las úlceras diabéticas presentaron un promedio de  $3,03 \pm 2,39$  cm de largo y  $2,26 \pm 1,62$  cm de ancho; de la úlcera tipo 2 según Wagner en 73,3 %; y de la úlcera tipo A, según la Universidad de Texas en 60 %. Las pruebas de diagnóstico por imagen fotográfica mostraron una sensibilidad, especificidad y exactitud en 90 %, 33,3 % y 61,6 %, respectivamente.

**Conclusiones:** La identificación de la imagen fotográfica y el estudio histológico de las úlceras diabéticas con granulación fueron factibles. La sensibilidad, especificidad y exactitud de la imagen fotográfica resultaron elevada, baja y moderada.

**Palabras clave:** úlcera diabética; imagen fotográfica; exactitud.

## ABSTRACT

**Introduction:** The evaluation of the state of the ulcers by photographic image is carried out when the red and pink colors are found, which correspond to granulation.

**Objective:** Determine the sensitivity, specificity and accuracy of the photographic image with respect to the histological study in the granulation of diabetic ulcers.

**Methods:** The design was a diagnostic test performed on 29 diabetic patients with 45 uninfected diabetic ulcers, in which the direct observation of an area of granulation by photographic image was compared as a diagnostic test in the evaluation referring to the standard by pathological anatomy, through a punch biopsy. The photographic image was obtained using a CATS61 Smartphone and analyzed through segmentation in red and black colors with the *ImageJ* software. The study was authorized by an ethics committee. Statistics were performed with SPSS 22 and EPIDAT 4.4 softwares.

**Results:** Diabetic ulcers presented an average of  $3.03 \pm 2.39$  cm long and  $2.26 \pm 1.62$  cm wide; of type 2 ulcer according to Wagner in 73.3 %, and type A ulcer, according to the University of Texas at 60%. Photographic imaging tests showed sensitivity, specificity and accuracy in 90%, 33.3% and 61.6%, respectively.

**Conclusions:** The identification of the photographic image and the histological study of diabetic ulcers with granulation were feasible. The sensitivity, specificity and accuracy of the photographic image were high, low and moderate.

**Keywords:** diabetic ulcer; photographic image; accuracy.

Recibido: 11/08/2021

Aceptado: 12/08/2021

## Introducción

La *International Diabetes Federation* considera a la diabetes como una de las mayores emergencias mundiales de salud del siglo XXI. Actualmente existen más de 463 millones de adultos que la padecen.<sup>(1)</sup> La frecuencia de recurrencia de las úlceras diabéticas no ha variado desde 2002 hasta la actualidad, con una prevalencia de 21,8 % a 22,2 %.<sup>(2)</sup> La úlcera diabética provoca baja calidad de salud en los pacientes diabéticos adultos.<sup>(3)</sup>

Las úlceras diabéticas son heridas que no cicatrizan pasados tres meses de evolución. Su patogenia resultan la hiperglicemia, la inflamación crónica, la disfunción macro circulatoria, la disfunción micro circulatoria, la neuropatía autonómica-sensitiva, la hipoxia y la carga bacteriana.<sup>(4)</sup> El proceso de cicatrización de las heridas presenta tres etapas: inflamación, proliferación y epitelización.<sup>(5)</sup> La identificación clínica de granulación de las úlceras diabéticas se realiza cuando se observan los colores rojo y rosado dentro de la lesión.<sup>(6)</sup>

Las técnicas de imagen no invasivas de las úlceras crónicas son la imagen fotográfica, la imagen hiperespectral, la imagen termográfica, el Doppler láser y la microscopia con focal.<sup>(7)</sup> La imagen fotográfica permite que la reflectancia y dispersión posterior de la luz, que se reflejan en la superficie de la piel, provoquen la visualización y la identificación de las estructuras superficiales.<sup>(8,9)</sup>

La evaluación del estado de las úlceras por imagen fotográfica se realiza cuando se captan los colores rojo y rosado, blanco y amarillo, y negro, que corresponden a granulación, esfacelo y necrosis, respectivamente.<sup>(10)</sup> La metodología de análisis de la imagen fotográfica en las úlceras se basa en la segmentación de colores.<sup>(11)</sup>

Los estudios previos sobre imagen fotográfica en úlceras diabéticas fueron solo similares en temática mediante segmentación en India, Estados Unidos y Holanda.<sup>(12,13,14)</sup> No existen investigaciones de imagen fotográfica con diseño de prueba diagnóstica en lo que respecta a estudios histológicos.

La identificación de nuevas técnicas, hallazgos más objetivos y cuantificación de la utilidad de la imagen fotográfica en el proceso de cicatrización justificó el objetivo de determinar la sensibilidad, especificidad y exactitud de la imagen

fotográfica con respecto al estudio histológico en la granulación de úlceras diabéticas.

## Métodos

El diseño de este estudio fue transversal y prueba diagnóstica simple. La evaluación se realizó en una unidad de pie diabético de la ciudad costera de Trujillo, Perú. Como variables se emplearon la prueba evaluable por granulación de úlcera por imagen fotográfica y la prueba estándar por estudio histológico. La granulación de úlcera diabética por imagen fotográfica tuvo como indicador positivo la presencia de zona roja del lecho de la lesión, procesada por filtros de color mediante un *software* de análisis de IMAGEJ. La prueba estándar tuvo como indicador positivo la presencia de fibroblastos, matriz extracelular y vasos sanguíneos.

La población estuvo constituida por todos los pacientes diabéticos tipo 2 con úlcera en el pie. El resultado del tamaño de la muestra, a través de los datos de un estudio piloto y una metodología estadística específica, obtuvo un mínimo de 33 úlceras diabéticas no infectadas.<sup>(15)</sup> La muestra se escogió por muestreo no probabilístico por expertos. La muestra procedió de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión siguientes: diabéticos tipo 2, mayores de 18 años, de cualquier género, sometidos a la ficha de recolección y con úlcera del pie previa curación por cuatro semanas. Los criterios de exclusión fueron: isquemia aguda o crítica del miembro inferior, e infección. La unidad de análisis resultó la zona de granulación de cada úlcera diabética evaluada por imagen o histología.

El procedimiento de la obtención de los datos clínicos e imágenes lo hicieron una enfermera y un técnico adiestrado. El análisis de la imagen fotográfica lo realizó el investigador; la biopsia, un cirujano adiestrado; y el análisis histológico, un médico patólogo. El instrumento de recolección de datos estuvo conformado por exploración clínica, imagen fotográfica y resultado de histología, que fueron validados.

En la evaluación de la imagen fotográfica se usó un Smartphone CATS61 de 16 megapíxeles, resolución en 4619 x 3464 píxeles y foco regulable. La región de interés fue el lecho ulceroso y la captura de la imagen se hizo entre 20 cm y 30 cm perpendicular a la superficie de la úlcera a partir de un punto láser. El análisis de la imagen se realizó mediante un *software* libre Imagen para Microsoft Windows con el formato JPG para las imágenes. El análisis de la imagen fotográfica se basó

en la adaptación de dos estudios.<sup>(11,16)</sup> Este se inició con la identificación de los bordes de úlcera; la identificación de los colores rojo, amarillo y negro; y la aplicación de filtros HSB (tono, saturación y brillo) y, finalmente, aquellos solo para el color de interés (rojo) y los restantes en negro. La prueba por imagen fotográfica resultó positiva si estaba presente el color rojo por el *software* y negativa si aparecía solo el color negro.

La biopsia se obtuvo al tomar las medidas de bioseguridad a través de una aguja tipo punch de piel, de 2 mm de diámetro intralesional del punto identificado como granulación por imagen. La biopsia fue tomada en la zona donde el médico identificó granulación por observación. La evaluación histológica de la biopsia se hizo por microscopía convencional de la lámina preparada con hematoxilina y eosina, para lo cual se consideraron criterios histológicos adaptados como presencia, cantidad y disposición por campo de fibroblastos; presencia y cantidad por campos de infiltrado inflamatorio crónico; presencia, cantidad y disposición de la matriz extracelular; y presencia y cantidad de vasos sanguíneos.<sup>(17,18)</sup> La prueba histológica fue positiva si se encontraban dos criterios como mínimo, evaluados por presencia y cantidad de los parámetros mencionados.

La estadística descriptiva se realizó para características generales de la muestra, imágenes e histología mediante SPSS 22. Por su parte, la estadística analítica contempló el uso de tablas de contingencia de los resultados para la imagen fotográfica *versus* histología. Los cálculos de sensibilidad, especificidad y exactitud se efectuaron mediante EPIDAT 4.4. Este estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. El consentimiento informado se realizó a todos los pacientes y se respetó la confidencialidad de los datos.

## Resultados

Los pacientes captados y evaluados fueron 29 enfermos con úlceras diabéticas no infectadas. Las figuras 1 y 2 muestran el abordaje de la úlcera diabética a través de un Smartphone CATS61 y un caso de un paciente diabético de 48 años con úlcera de dorso del Hallux derecho no infectada, tratada con curaciones convencionales, que fue evaluada por prueba de imagen fotográfica segmentada y prueba de estudio histológico.



Fig. 1 - Abordaje de la úlcera diabética a través de un Smartphone CATS61.

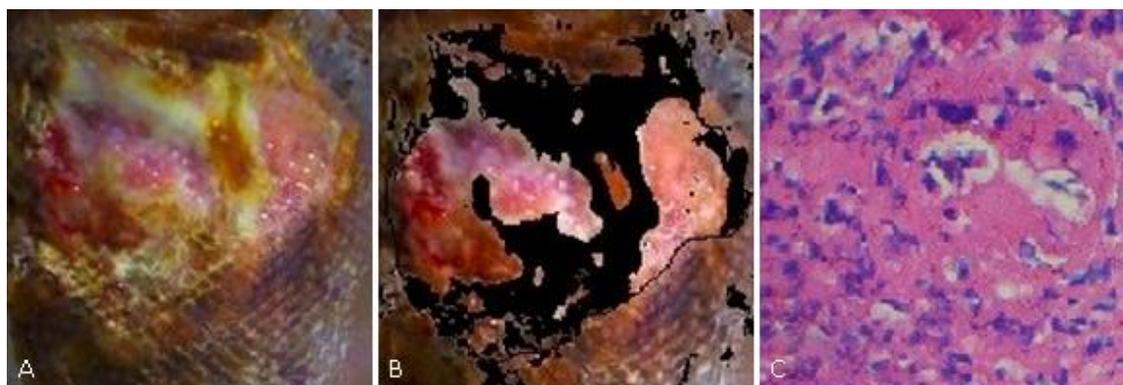


Fig. 2 - Úlcera diabética: (A) imagen fotográfica sin procesar, (B) imagen fotográfica con segmentación y (C) imagen del estudio histológico.

Las características que predominaron fueron el género masculino con (62,1 %), la edad ( $60,83 \pm 13,38$  años), el tiempo de enfermedad de más de cinco años (69 %), el tratamiento de diabetes vía oral (96,5 %), la regularidad del tratamiento (44 %) y la presencia de antecedentes de amputación (31 %). Las úlceras diabéticas en granulación evaluadas resultaron 48, de las cuales 3 se perdieron porque la imagen fotográfica tuvo mala calidad; por lo tanto, se analizaron 45 úlceras diabéticas. El

número de úlceras fue único en 75,9 % (22 pacientes), dos úlceras en 13,8 % (4 pacientes) y tres úlceras en 17,3 % (5 pacientes).

La exploración clínica de las 45 úlceras diabéticas granuladas tuvo las características siguientes: el lado afectado derecho en 64,4 %, tiempo de evolución en  $2,21 \pm 1,69$  meses, neuropatía periférica en 75,6 % y enfermedad arterial periférica en 40 %. El promedio del largo y ancho de la úlcera fueron  $3,03 \pm 2,39$  cm y  $2,26 \pm 1,62$  cm, respectivamente. La clasificación de las úlceras según Wagner-Meggitt resultaron tipo 1 (superficial) (22,2 %), 2 (profunda no ósea) (73,3 %) y 3 (profunda ósea) (4,4 %); mientras que la clasificación de las úlceras según la Universidad de Texas arrojó tipo A (sin lesión vascular ni infecciosa) (60 %) y tipo C (lesión vascular) (40 %). Las características de la úlcera se muestran en la tabla 1. La contingencia de las pruebas diagnósticas para identificar granulación en úlceras diabéticas evaluadas por prueba de imagen fotográfica *versus* prueba histológica aparece en la tabla 2. La sensibilidad, especificidad y exactitud fueron 90 % (CI 95: 74,4-96,5), 33,3 % (CI 95: 15,2-58,3) y 61,65 % (CI 95: 44,8-77,4).

**Tabla 1** - Características por exploración clínica en 45 úlceras del pie no infectadas evaluadas por imagen fotográfica y estudio histológico en 29 pacientes diabéticos

Característica de la ulcera	f	%
Zona anatómica general		
Antepié	31	68,9
Mediopié	6	13,3
Retropié	8	17,8
Zona anatómica específica		
Hallux	19	42,2
Dedos menores	12	26,7
Metatarsiano	4	8,9
Arco medial	6	13,3
Arco lateral	4	8,9
Profundidad		
Superficial	3	6,7
Profunda no ósea	13	28,9
Profunda ósea	29	64,4

Tipo de secreción		
Serosa-sanguinolenta	27	60
Purulenta	18	40
Cicatrización predominante		
Roja	33	73,3
Amarilla	12	26,7

Fuente: Ficha de recolección.

**Tabla 2** - Tabla de contingencia de 45 úlceras diabéticas evaluadas por prueba de imagen fotográfica *versus* prueba estándar en 29 pacientes diabéticos

Prueba estándar vs. prueba evaluada	Histología (+)		Histología (-)		Total	
	F	%	F	%	F	%
Imagen fotográfica (+)	27	60	10	22,2	37	82,2
Imagen fotográfica (-)	3	6,7	5	11,1	8	17,8
Total	30	66,7	15	33,3	45	100

Fuente: Ficha de recolección.

## Discusión

La exactitud diagnóstica representa el grado en el que una prueba se corresponde con lo que debe medir; la sensibilidad, la posibilidad de tener la condición que está verdaderamente con ella; y la especificidad, la misma posibilidad anterior pero verdaderamente ausente en ella.<sup>(19)</sup> Las pruebas diagnósticas se usan ante la presencia de ciertas condiciones diagnósticas en el ámbito clínico. Para este estudio la condición resultó la granulación.<sup>(20)</sup>

Aquí se muestran tres casos de falsos negativos que se explican porque las úlceras no muestran granulación, al no alcanzar la tonalidad del color rojo mínimo para identificarse como positivo en el procesamiento de la imagen fotográfica. Los diez casos de falsos positivos localizados en el centro de la úlcera dieron positivo rojo, pero microscópicamente se encontró tejido fibroperióstico y fibromuscular. La

explicación se halló en que esta parte la constituían tejidos viables donde no ocurría la granulación, por lo que era el área de granulación originada por la migración de los queratinocitos desde el borde de la úlcera.<sup>(21,22)</sup>

La sensibilidad de este estudio fue elevada; sin embargo, la especificidad resultó baja: la prueba de imagen fotográfica se mostró muy buena para identificar granulación cuando sí existía y mala para identificar no granulación cuando no se presentaba. Por su parte, la exactitud se consideró moderada: la prueba de imagen fotográfica aparece exacta regularmente para identificar la granulación por el color rojo, que se explica debido al aumento de capilares sanguíneos.<sup>(23,24)</sup> Este estudio de prueba diagnóstica mediante imagen fotográfica no pudo ser comparado con otro porque no se halló uno similar en diseño.

La imagen fotográfica se evaluó a través de una metodología de segmentación dentro de la úlcera, que fue laboriosa pero factible, debido a que el *software* no se personalizó para este estudio. La base física de la imagen fotográfica se basó en la óptica de la luz visible, que presentó como limitación no reproducir características relacionadas con la oxigenación o la birrefringencia como en los otros métodos ópticos.<sup>(25)</sup> El color rojo de la imagen fotográfica proporcionó no solo el parámetro de presencia, sino la localización e intensidad que pueden alcanzarse en próximos estudios.

Una limitación estuvo determinada por no tener un *software* de análisis de segmentación personalizado y una fortaleza fue el fácil manejo de la cámara fotográfica.

La implicación clínica más importante de esta prueba de imagen fotográfica radicó en representar un complemento factible y exacto para la ayuda diagnóstica y el tratamiento de las úlceras diabéticas, al identificar el estado de granulación sin necesidad de invasión.

La identificación de la imagen fotográfica y el estudio histológico de las úlceras diabéticas en granulación clínica resultaron factibles para el personal médico especializado en una unidad de pie diabético. La sensibilidad de la imagen fotográfica con respecto a la histología fue elevada para identificar granulación, pero la especificidad de esta se mostró baja para identificar no granulación a partir de la histología; por tanto, la exactitud calculada resultó moderada.

## Referencias bibliográficas

1. Suvi JRF, Yadi BM. Diabetes atlas. 9th ed. United Kingdom: International Diabetes Federation Press; 2019. p. 6 [access 22/11/2019]. Available from: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_ID\\_FATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_ID_FATLAS9e-final-web.pdf)
2. Xue-Lei F, Hui D, Wei-Wei M, Chun-Xing M, Min-Qi Z, Hong-Lin C. Global recurrence rates in diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(6):1-11. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3160>
3. Khunkaew S, Fernandez R, Sim J. Health-related quality of life among adults living with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Qual Life Res.* 2019 [access 22/11/2019];28(6):1413-27. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11136-018-2082-2>
4. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther.* 2014 [access 22/11/2019];31(8):817-36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-014-0140-x>
5. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res.* 2017 [access 22/11/2019];58(1):81-94. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/454919>
6. Rennert R, Golinko M, Kaplan D, Flattau A, Brem H. Standardization of wound photography using the Wound Electronic Medical Record. *Adv Skin Wound Care.* 2009 [access 22/11/2019];22(1):31-8. Available from: [https://journals.lww.com/aswcjournal/Citation/2009/01000/Standardization\\_of\\_Wound\\_Photos Using\\_the.11.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/Citation/2009/01000/Standardization_of_Wound_Photos Using_the.11.aspx)
7. Li S, Renick P, Senkowsky J, Nair A, Tang L. Diagnostics for Wound Infections. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021;10(6):317-27. DOI: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/wound.2019.1103>
8. Schneider SL, Kohli I, Hamzavi IH, Council ML, Ozog DM, Rossi AM. Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J Am Acad Dermatol* 2019 [access 22/11/2019];80(4):1114-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7469876/>
9. Hasatsri S, Aramwit P. Nontraditional Methods to Evaluate Wound Healing. *Dermatol Surg* 2017 [access 22/11/2019];43(3):342-50. Available from:

[https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2017/03000/Nontraditional\\_Methods\\_to\\_Evaluate\\_Wound\\_Healing.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2017/03000/Nontraditional_Methods_to_Evaluate_Wound_Healing.3.aspx)

10. Russell L, Reynolds TM. Using image analysis to determine cause, severity, status and healing prognosis in wound management. *J Wound Care*. 2015;14(9):433-6. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.9.26838>

11. Ahmad MF, Khansa I, Catignani K, Gordillo G, Sen CK, Gurcan MN. Computerized segmentation and measurement of chronic wound images. *Comput Biol Med*. 2015;60:74-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.02.015>

12. Patel S, Patel R, Desai D. Diabetic Foot Ulcer Wound Tissue Detection and Classification. 2017 International Conference on Innovations in information Embedded and Communication Systems-India (ICIIECS); 2017 [access 22/11/2019]. p. 1-5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8276007>

13. Van Netten JJ, Clark D, Lazzarini PA, Janda M, Reed LF. The validity and reliability of remote diabetic foot ulcer assessment using mobile phone images. *Nature: scientific reports*. 2017 [access 22/11/2019];7:1-10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09828-4>

14. Thompson N, Gordey L, Bowles H, Parslow N, Houghton P. Reliability and validity of the revised photographic wound assessment tool on digital images taken of various types of chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2013 [access 22/11/2019];26(8):360-73. Available from: [https://journals.lww.com/aswcjournal/Abstract/2013/08000/Reliability\\_and\\_Validity\\_of\\_the\\_Revised.7.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/Abstract/2013/08000/Reliability_and_Validity_of_the_Revised.7.aspx)

15. Bujang MA, Adnan TH. Requirements for Minimum Sample Size for Sensitivity and Specificity Analysis. *J Clin Diagn Res*. 2016 [access 22/11/2019];10(10):1-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121784/>

16. Mukherjee R, Manohar DD Das DK, Achar A, Mitra A, Chakraborty C. Automated tissue classification framework for reproducible chronic wound assessment. *BioMed Research International*. 2014 [access 22/11/2019];2014. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/851582/>

17. Bassetto F, Lancerotto L, Salmaso R, Pandis L, Pajardi G, Schiavon M, *et al*. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2012 [access 22/11/2019];65:91-9. Available from: [https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815\(11\)00445-1/fulltext](https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815(11)00445-1/fulltext)

18. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, *et al*. Experimental models and methods for cutaneous wound healing

assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020 [access 22/11/2019];101(1-2):21-37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306904/>

19. Thomas RL, Zidan MA, Slovis TL. What you need to know about statistics Part I: validity of diagnostic and screening tests. *Pediatr Radiol.* 2015 [access 22/11/2019];45(2):146-52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00247-014-2882-7>

20. Buehler AM, Ascef BO, Oliveira Júnior HA, Ferri CP, Fernandes JG. Rational use of diagnostic tests for clinical decision making. *Rev Assoc Med Bras.* 2019 [access 22/11/2019];65(3):452-9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/SNkScJB6CxsSWnCNHvS5zjg/?lang=en>

21. Ketomäki T, Vähätupa M, May U, Pemmari T, Ruikka E, Hietamo J, *et al.* R-Ras regulates vascular permeability, but not overall healing in skin wounds. *Exp Dermatol.* 2019;8(2):202-6. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13851>

22. Kanapathy M, Hachach-Haram N, Bystrzonowski N, Connelly JT, O'Toole EA, Becker DL, Mosahebi A, *et al.* Epidermal grafting for wound healing: a review on the harvesting systems, the ultrastructure of the graft and the mechanism of wound healing. *Int Wound J.* 2017;14(1):16-23. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12686>

23. Jhamb S, Vangaveti VN, Malabu UH. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review. *J Tissue Viability.* 2016;25(4):229-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.06.005>

24. AlMalki WH, Shahid I, Mehdi AY, Hafeez MH. Assessment methods for angiogenesis and current approaches for its quantification. *Indian J Pharmacol.* 2014 [access 22/11/2019];46(3):251-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071699/>

25. Jayachandran M, Rodriguez S, Solis E, Lei J, Godavarty A. A critical review of non-invasive optical technologies for wound imaging. *Adv Wound Care.* 2016 [access 22/11/2019];5(8):349-59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991615/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* Dante Rodríguez Alonso.

*Curación de datos:* Dante Rodríguez Alonso.

*Análisis formal:* Dante Rodríguez Alonso.

*Investigación:* Dante Rodríguez Alonso, José Cabrejo Paredes y Santiago Benites Castillo.

*Metodología:* Dante Rodríguez Alonso.

*Supervisión:* Dante Rodríguez Alonso.

*Validación:* Dante Rodríguez Alonso, José Cabrejo Paredes y Santiago Benites Castillo.

*Visualización:* Dante Rodríguez Alonso, José Cabrejo Paredes y Santiago Benites Castillo.