

NUEVOS ABORDAJES ENFERMEROS PARA EL CUIDADO DE HERIDAS CRÓNICAS EN PATOLOGÍAS AUTOINFLAMATORIAS Y/O AUTOINMUNES

**New nursing approaches for chronic wound care in
autoinflammatory /autoimmune pathology**



**Trabajo Fin de Grado en
Enfermería**

Curso 2022/2023

Autora: PAULA GOMEZ ALONSO

Directora: Esther Tamayo Revuelta

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

“La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

INDICE

Resumen/ Abstract.....	1
Introducción.....	2
Justificación-Contextualización	2
Objetivos.....	2
Metodología.....	3
Descripción de capítulos	3
CAPÍTULO 1. HERIDAS CRÓNICAS. EPIDEMIOLOGÍA. PRINCIPALES CAUSAS. CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS Y PSICOSOCIALES	4
1.1. Definición de herida crónica. Tipos de heridas crónicas y sus causas	4
1.1.1. Úlcera por presión (UPP).....	5
1.1.2. Úlcera venosa	5
1.1.3. Úlcera arterial	6
1.1.4. Úlcera diabética	6
1.1.5. Herida atípica	7
1.2. Epidemiología actual y tendencia futura	7
1.3. Comorbilidades asociadas a las heridas crónicas	8
1.3.1. Genéticas.....	8
1.3.2. Sistémicas.....	8
1.3.3. Patología inflamatoria/Autoinmune	8
1.3.4. Hábitos nocivos	9
1.3.5. Infecciones	9
1.3.6. Post-radioterapia	9
1.4 Consecuencias psicosociales y económicas	9
CAPÍTULO 2. INMUNOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN	10
2.1. Fisiología de la cicatrización normal	10
2.1.1. Fase de hemostasia	10
2.1.2. Fase de inflamación.....	10
2.1.3. Fase de proliferación.....	11
2.1.4. Fase de remodelado.....	11
2.2. Fisiopatología de la inflamación crónica	11
2.3. Fisiopatología de la inflamación crónica	11
CAPÍTULO 3. HERIDAS CRÓNICAS EN PATOLOGÍAS AUTOINFLAMATORIAS Y/O AUTOINMUNES	12
3.1. Heridas crónicas en patologías autoinflamatorias	14
3.1.1. Pioderma gangrenoso	14
3.1.2. Hidradenitis supurativa	15
3.2. Heridas crónicas asociadas a patologías autoinmunes	17
3.2.1. Vasculitis	18
3.2.2. Fenómeno de Raynaud (FR)	18
3.2.3. Síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias).....	19
CAPÍTULO 4. MANEJO DE HERIDAS CRÓNICAS EN PATOLOGÍAS AUTOINFLAMATORIAS Y / O AUTOINMUNES DESDE LA ENFERMERÍA	19
4.1. Gestión enfermera actual en el manejo de la enfermedad autoinflamatoria/autoinmune	19
4.2. Terapia convencional en la cura de heridas: Cura en ambiente húmedo	21
4.3. Terapias novedosas en la cura de heridas crónicas	25
4.3.1. Apósitos de gel cargados con células madre.....	26
4.3.2. Apósitos que incluyen biosensores	26
4.3.3. Apósitos con nanosistemas de liberación controlada de fármacos	27
ABREVIATURAS	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

Las heridas crónicas constituyen un problema de salud importante a nivel mundial y su prevalencia va en aumento. Tienen un efecto debilitante en la calidad de vida de muchas personas y su manejo supone un importante impacto económico y personal para el sistema de salud, por lo que es necesario implementar un sistema adecuado de gestión, que incluya formación en las últimas técnicas de cuidados para el personal sanitario y que implique también al paciente y/o su entorno. Existen distintos tipos de heridas crónicas en función de las causas que provocan su cronificación. La mayoría de las enfermedades inmunomediadas suelen acarrear alteraciones tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa por defectos en múltiples genes, definiéndose como autoinflamatorias/autoinmunes. Algunas enfermedades autoinflamatorias y/o autoinmunes incluyen condiciones que favorecen el desarrollo de heridas crónicas como inflamación crónica, estadios protrombóticos, vasculitis asociadas a inmunocomplejos o efectos derivados de la resistencia al tratamiento.

Este trabajo se centra en el manejo de las enfermeras a la hora de atender pacientes con heridas crónicas asociadas a trastornos autoinflamatorios/autoinmunes y presentar algunas de las estrategias de manejo y terapias más novedosas a la hora de curar heridas crónicas en su cura, situando al paciente en el centro de atención.

Palabras clave: Herida crónica, inflamación, regeneración tisular, úlcera reumatológica, autocuidado.

ABSTRACT

Chronic wounds are a notable public health issue globally, and its prevalence is increasing. They have a debilitating effect on the quality of life of many individuals, and their management means a great impact on the economics and staff of health systems, making it necessary to implement a smart management system, including education in state-of-the-art strategies for wound care nursing and also involving patient and/or his/her immediate surroundings. There are different types of chronic wounds depending on the causes underlying chronification. Most immune-mediated diseases usually include alterations both in innate and adaptive immune response due to defects in several genes, termed autoinflammatory/autoimmune. Some autoinflammatory/autoimmune diseases involve conditions promoting chronic wounds, such as chronic inflammation, prothrombotic states, immune complexes-associated vasculitis, or effects derived from resistance to treatment.

This manuscript focuses on nursing management of chronic wounds in patients suffering from autoinflammatory/autoimmune disorder and on presenting novel care and therapeutic approaches, by placing patients at the center of caring.

Keywords: Chronic wound, inflammation, tissue repair, self-care, welfare.

INTRODUCCIÓN.

Justificación-Contextualización.

El desarrollo económico y sanitario ha permitido un notable incremento en la esperanza de vida a nivel global en los últimos 50 años. Esto hace que una parte importante de la población se vea afectada por múltiples patologías a la vez, pudiendo interferir unas en el curso de otras. Es la denominada comorbilidad. En el caso del proceso fisiológico de la cicatrización de heridas, hay varios factores asociados a la edad y la comorbilidad que pueden hacer que pase a ser patológico, pudiendo dar lugar al impedimento del cierre de la herida, haciéndose esta crónica.

Así, las heridas crónicas se han convertido en un problema clínico cada vez más importante en las últimas décadas, debido a su creciente incidencia y al mayor reconocimiento de la morbilidad asociada y la carga socioeconómica.

Además, conlleva para el paciente no solo un sufrimiento físico sino también emocional, y para el personal sanitario, una sobrecarga de trabajo al ser necesaria la curación y supervisión continuada para lograr que la herida se cierre, no se infecte y no empeore.

Las heridas crónicas se ven afectadas no solo por las circunstancias en la herida (factores locales) sino también por la enfermedad general del paciente (factores sistémicos). La identificación y eliminación de factores que interfieren con la cicatrización de heridas es crucial para un tratamiento satisfactorio de las heridas. Este trabajo se centra en las patologías inflamatorias y/o autoinmunes como principal factor desencadenante y, a menudo desconocido o subestimado, del desarrollo de herida crónica.

En los últimos años, los grandes avances en la comprensión de los aspectos celulares y moleculares de la ciencia básica, junto a los avances innovadores y tecnológicos en las modalidades de tratamiento de la ingeniería biomédica, están permitiendo un mejor abordaje de esta condición, con una mejor prevención, diagnóstico y tratamiento. Así, los enfoques basados en la evidencia resultantes de estos avances se han convertido en el nuevo estándar de atención.

Por tanto, el tratamiento de las heridas debe presuponer siempre un enfoque integrado, siendo necesario formar al personal enfermero, dotarle de recursos personales y materiales y establecer programas personalizados a las necesidades y circunstancias psicosociales del paciente. Así, se logrará un nuevo estándar de atención que mejore enormemente la calidad de vida del paciente y permita una mayor eficiencia en el uso de los recursos sanitarios.

Objetivos.

Objetivo general.

Este trabajo es una revisión bibliográfica sobre heridas crónicas, un problema cada vez más prevalente y que genera enormes gastos a los sistemas de salud de todo el mundo. Con la creciente tendencia a la cronificación de las enfermedades y el aumento de la esperanza de vida, se espera que el problema aumente y, por consiguiente, la preparación de los distintos profesionales para enfrentarlo.

Objetivos específicos.

El presente trabajo se centra en:

- Definir el concepto de herida crónica y describir los diferentes tipos en función de su etiología.

- Definir las fases de la cicatrización y cómo una cicatrización patológica influye en el cierre de una herida.
- Describir distintas patologías inflamatorias y/o autoinmunes y los tipos de heridas que causan.
- Explicar el papel de la enfermera en el abordaje de este tipo de heridas y las nuevas terapias que se están desarrollando actualmente.

Metodología empleada.

Para desarrollar este trabajo de revisión bibliográfica actualizada, se ha realizado una búsqueda mediante combinación de descriptores recogidos por la National Library of Medicine (Medical Subject Headings, MeSH) y por la Biblioteca Virtual de Salud (Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS), empleando para ello operadores lógicos AND, OR, NOT:

- MeSH: Chronic wound, autoinflammatory disease, cicatrization, skin regeneration.
- DeCS: Herida crónica, trastornos autoinflamatorios, cicatrización, regeneración cutánea.

Se emplearon las siguientes fuentes de información:

1. Bases de datos electrónicas: PubMed-Medline, Cochrane Library Plus en español, Google académico y Dialnet.
2. Páginas oficiales de organizaciones, sociedades, asociaciones y fundaciones tales como: www.ulceras.net; www.msmanuals.com

La bibliografía ha sido gestionada mediante la aplicación Mendeley y el estilo de citación adoptado, APA.

Descripción de capítulos.

Esta revisión bibliográfica trata sobre los nuevos abordajes enfermeros que podrían hacerse en la cura de las heridas crónicas, desde un punto de vista holístico, con la formación adecuada del personal de enfermería en las últimas técnicas y con la implicación del paciente y su entorno. Para ello, el contenido se distribuye en los siguientes capítulos:

- **Capítulo 1:** Definición de “herida crónica”, descripción de los principales tipos, su epidemiología, sus causas y su impacto sanitario y psicosocial.
- **Capítulo 2:** En este capítulo se explica cómo se desarrolla una cicatrización normal frente a una patológica que deriva en una herida que, al no cerrarse, se cronifica desde un punto de vista fisiológico.
- **Capítulo 3:** Describe la fisiopatología de dos de las principales enfermedades cutáneas asociadas a trastornos autoinflamatorios y autoinmunes que cursan con heridas crónicas.
- **Capítulo 4:** Este capítulo describe intervenciones terapéuticas tradicionales, así como novedosas basadas en células madre, biosensores y nanotecnología, con el objetivo final de curar heridas de forma óptima.

CAPÍTULO 1. HERIDAS CRÓNICAS. EPIDEMIOLOGÍA. PRINCIPALES CAUSAS. CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS Y PSICOSOCIALES

1.1. Definición de herida crónica. Tipos de heridas crónicas y sus causas.

Las heridas crónicas son heridas que no siguen una secuencia de reparación ordenada, normal y cronológicamente oportuna o cuya integridad anatómica y funcional no puede ser restaurada en un tiempo máximo de 3 meses tras la aplicación de cuidados estándar de acuerdo con las características de la herida ⁽¹⁾. A pesar de las diferencias en la etiología a nivel molecular, las heridas crónicas comparten ciertas características comunes, como un exceso de citocinas proinflamatorias, proteasas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y células senescentes, así como infección persistente y deficiencia de células madre mesenquimales que, normalmente son disfuncionales ⁽²⁾. En el capítulo 2 se describirán con más detalle la etiología y el proceso fisiopatológico que conduce a la formación de heridas crónicas.

Aunque existen diferentes criterios de clasificación de las heridas crónicas a continuación, se describen diferentes tipos en función de su etiología: úlcera por presión (UPP), úlcera venosa, úlcera arterial, úlcera diabética o neuropática y herida atípica (figura 1).

TIPOS DE LESIONES / Localización común	ETIOLOGÍA
Úlcera por presión / sacro, talón, isquion, coxis 	Isquemia tisular secundaria a presión que ocluye los capilares sanguíneos.
Úlcera venosa / extremidades inferiores 	Anomalías venosas que comprometen el retorno sanguíneo causando un aumento de la presión venosa que lleva a inflamación en el endotelio y finalmente derivará en alteraciones de la dermis precipitando la formación de úlceras.
Úlcera arterial / piés, tobillo, talones, puntas de los dedos 	Isquemia y ruptura del tejido secundario a insuficiencia arterial (incapacidad de que los nutrientes lleguen a los tejidos) por aterosclerosis y estenosis de la luz arterial.
Úlcera diabética/ planta del pie, puntas de los dedos 	Hiper glucemia causa exceso de metabolitos tóxicos que provocan daño en las células de Schwann y en las neuronas causando una neuropatía motora y sensitiva. También conduce a una hiperlipidemia que lleva a aterosclerosis y daño en el endotelio.
Herida atípica/ Extremidades, Dorso de las manos 	Etiología inflamatoria, vasculítica, infecciosa, metabólica, genética...

Figura 1. Diferentes tipos de heridas crónicas. Adaptada de ⁽³⁾.

1.1.1. Úlcera por presión (UPP)

Una úlcera por presión (UPP) se puede definir como cualquier lesión de la piel causada por presión continua sobre un plano o prominencia ósea, fricción, cizalla o una combinación de estos que causa isquemia, conduce a la degeneración de la dermis, la epidermis y del tejido subcutáneo, pudiendo extenderse a músculo y hueso ⁽⁴⁾.

Una presión de aproximadamente el doble de la presión de cierre capilar (unos 20 mmHg) mantenida durante unas 2 horas es suficiente para causar daño isquémico irreversible en el tejido ⁽⁵⁾. Este daño es causado por hipoxia en los tejidos, que favorece una respiración celular anaeróbica. Este proceso produce cambios en la membrana celular y libera sustancias vasoactivas. Si se prolonga durante un largo período de tiempo, conduce a la necrosis y muerte celular ⁽⁶⁾.

La fricción es la fuerza que resiste el movimiento relativo entre dos superficies. Ocurre entre la piel del paciente y superficies de contacto como pueden ser las sábanas de la cama, o aparatos de ayuda a la movilidad, como las sillas de ruedas. Este mecanismo de acción provoca heridas superficiales que pueden potenciar el daño causado por la fuerza de presión. Al verse comprometida la integridad de la piel, aumenta la pérdida de agua transepidérmica, haciendo que la humedad se acumule, lo que promueve la adherencia de la piel a superficies de contacto, empeorando así el daño al tejido ⁽⁵⁾.

Las fuerzas de cizallamiento, además de provocar isquemia en los tejidos, causan un daño indirecto al impedir la circulación linfática y la eliminación de productos de deshecho celulares ⁽⁵⁾.

1.1.2. Úlcera venosa

Las úlceras venosas de la pierna son lesiones abiertas entre la rodilla y la articulación del tobillo que se presentan en presencia de insuficiencia venosa crónica (IVC) ⁽⁶⁾. La IVC de las extremidades inferiores es el término utilizado para describir los efectos más graves de la enfermedad venosa crónica (EVC). La EVC implica un amplio espectro de anomalías venosas en las que el retorno sanguíneo se ve seriamente comprometido, principalmente como consecuencia de un fallo en la bomba muscular de la pantorrilla para devolver la sangre de las piernas al corazón, lo cual hace que se eleve la presión venosa de forma continua en las extremidades inferiores ^(7,8). Tiene diversas manifestaciones, desde estéticas pero asintomáticas hasta efectos graves. Estas incluyen telangiectasias, venas reticulares, venas varicosas, edema, pigmentación y/o eczema, lipodermatosclerosis, atrofia blanca y úlceras venosas ⁽⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas de la IVC se dan debido a la hipertensión venosa ambulatoria causada a su vez por reflujo válvulo-venoso, obstrucción del flujo venoso o ambas ⁽⁸⁾. Esto tiene efectos en la microcirculación, comenzando con la alteración del estrés al que están sometidas las células del endotelio por parte de la sangre. Como consecuencia, éstas liberan agentes vasoactivos, moléculas inflamatorias, quimiocinas, precursores protrombóticos y expresan selectinas. Todo esto va a provocar una transmigración de leucocitos a la pared de la vena, comenzando la cascada inflamatoria, la producción de citoquinas y un aumento en la expresión de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs). Ello conlleva una serie de sucesos que incluyen alteraciones en la dermis que producirán cambios en la piel y formación de úlceras ⁽¹⁰⁾.

Parece que la interacción entre factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de la IVC ⁽⁶⁾. La edad y el sexo femenino hacen empeorar la condición, así como un alto IMC, no hacer ejercicio regularmente, un alto número de embarazos, muchas horas en la misma posición ya sea sentado o de pie, el uso de píldora anticonceptiva y fumar ⁽¹¹⁾.

1.1.3. Úlcera arterial

Se da como resultado de una insuficiencia arterial que causará que llegue menos oxígeno y nutrientes a los tejidos, resultando en isquemia y ruptura del tejido. La etiología más común que acompaña a este tipo de úlceras es la enfermedad arterial periférica, provocada a su vez por aterosclerosis y por estenosis de la luz arterial. Normalmente a esta entidad se le considera enfermedad de grandes vasos arteriales, sin embargo, en ocasiones, pueden estar afectados pequeños y medianos vasos como es el caso de la enfermedad de Buerger, malformaciones arteriovenosas, enfermedades microtrombóticas, o coagulopatías, entre otras ⁽⁹⁾.

La enfermedad de Buerger, también conocida como tromboangeítis obliterante (TAO), es una enfermedad inflamatoria segmentaria, progresiva, no aterosclerótica, que afecta con mayor frecuencia a las arterias pequeñas y medianas de las extremidades superiores e inferiores ⁽¹²⁾. Se cree que el proceso inflamatorio de Buerger es iniciado por un antígeno de la íntima que aún no se ha identificado. Se caracteriza por oclusiones segmentarias de las arterias distales de las extremidades inferiores, con afectación frecuente de las extremidades superiores y complicaciones venosas, incluida la tromboflebitis, causando isquemia distal ⁽¹³⁾. Su etiología es desconocida, pero se sabe que el tabaco juega un papel fundamental en su aparición y recurrencia ⁽¹⁴⁾.

Las úlceras hipertensivas o de Martorell son unas ulceraciones dolorosas en la parte inferior de la pierna que se asocian con la hipertensión arterial diastólica ⁽¹⁵⁾. La causa subyacente es la oclusión del vaso arteriolar ⁽¹⁶⁾.

1.1.4. Úlcera diabética

Las úlceras diabéticas son una de las complicaciones más graves que tiene la Diabetes Mellitus, enfermedad del sistema endocrino que causa una alteración en la secreción de insulina y diferentes grados de resistencia periférica a la misma, que acaban provocando hiperglucemia. Este tipo de úlceras, que afectan principalmente a manos y extremidades inferiores, causan dolor incluso en reposo, producen sensación de quemazón o calambres, hinchazón, sequedad y falta de sudoración.

Son resultado de la interacción de varios factores: neuropatía diabética, enfermedad vascular y disfunción metabólica ^(17,18).

La neuropatía diabética es una enfermedad neurodegenerativa simétrica, única del sistema nervioso periférico, que se dirige principalmente a los axones sensoriales, los axones autónomos y, por último, a los axones motores. El exceso de glucosa provoca un aumento de productos de deshecho metabólicos tóxicos como ROS. Esto a su vez dará lugar al fallo mitocondrial, causando daño metabólico oxidativo a las células de Schwann y las neuronas. Las mitocondrias defectuosas no producen energía suficiente y pierden la capacidad de transitar a través de los axones, promoviendo más aún la alteración y la lesión axonal. Además, la hiperglucemia promueve la glicación de proteínas estructurales y funcionales, haciendo que pierdan su actividad. y se estimule la liberación de moléculas proinflamatorias y radicales libres ⁽¹⁹⁾.

La concomitante neuropatía motora causa debilidad muscular y atrofia muscular, resultando en un desequilibrio de los músculos flexores y extensores del pie. Ello hace que las cabezas de los metatarsos sobresalgan incrementando la presión en la piel que los recubre. Otra consecuencia de la neuropatía es la ausencia o disminución de la sensación dolorosa a la vibración y a la temperatura, resultando en múltiples traumatismos, lo cual favorece la formación de úlceras. Por último, la disfunción del sistema nervioso autónomo simpático hace que se vea afectada la sudoración en las extremidades inferiores, dejando una piel deshidratada más fácilmente lesionada por pequeños traumatismos repetidos ⁽¹⁷⁾.

Además, la hiperglucemia y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa producen daños en el endotelio, hiperlipidemia y con el tiempo, el desarrollo de aterosclerosis ⁽²⁰⁾. Además de causar daños en las neuronas, las proteínas glicadas también dañan el endotelio al desencadenar la producción de ROS que, a su vez, inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias promoviendo el desarrollo de la aterosclerosis. Por otro lado, se ha demostrado que las proteínas glicadas inducen la apoptosis e inhiben la migración de células madre endoteliales impidiendo así la vasculogénesis ⁽²¹⁾.

1.1.5. Herida atípica

Una herida atípica es aquella que no responde a los cuidados apropiados. Este tipo de heridas se encuentran en lugares donde normalmente no hay lesiones, son desproporcionadamente dolorosas, tienen una apariencia anormal y no se curan tras 3-6 meses de cuidados estándar apropiados. En este tipo de heridas la etiología puede ser inflamatoria, vasculítica, infecciosa, metabólica o genética entre otras ^(1,22).

1.2. Epidemiología actual y tendencia futura

Las heridas crónicas son un grupo heterogéneo de lesiones que, en su conjunto, suponen un grave problema de salud pública pues suponen una importante carga tanto humana como económica a nivel individual y social, con una calidad de vida relacionada con la salud relativamente mala (pueden conllevar discapacidad, ansiedad, aislamiento social, depresión, etc.), además de costes importantes asociados a la gestión de las mismas ⁽²³⁾. Con el aumento de la población envejecida, de la diabetes, la obesidad y las infecciones, se espera que la incidencia de las heridas crónicas continúe aumentando. Además, si no se tratan y no se manejan correctamente, pueden provocar problemas médicos importantes, como infecciones, sepsis, pérdida de movilidad, riesgo de hospitalización, la necesidad de amputar una extremidad e incluso la muerte. Todo esto, junto con la disminución en la asistencia sanitaria debida a la pandemia por COVID-19 en los últimos 3 años, hace que las heridas crónicas supongan un problema relevante desde el punto de vista social, económico y de la salud ⁽²⁴⁾.

En cuanto a la epidemiología de las heridas crónicas a nivel mundial, ha habido diferentes estimaciones debido a las disparidades en los diseños de estudio, la definición de cronicidad para diferenciar entre herida aguda frente a crónica, y en los métodos de medición ⁽²⁵⁾. Ello hace que los datos de incidencia y prevalencia estén subestimados.

En EE. UU se ha estimado que las heridas crónicas afectan a 6,5 millones de pacientes con más de 25 000 millones de dólares gastados cada año por el sistema de salud en el tratamiento de complicaciones relacionadas con ellas ⁽²⁶⁾.

En Europa se estimó una prevalencia de heridas crónicas entre el 1 y el 1,5% ⁽²⁷⁾.

En España, la prevalencia de heridas crónicas en mayores de 15 años, un estudio de 2020 con datos recogidos en Atención Primaria encontró que fue de 1,59% (IC 1,32-1,92). Y en mayores de 65 años de 3,03% (IC 2,42-3,79). La localización preferente de las heridas fue de mayor a menor: en las piernas, sacro, trocánter y abdomen. Las úlceras vasculares, seguidas de las UPP fueron los principales tipos de HC. En cuanto a la afectación por sexos, en la asistencia en el centro de salud se encontró paridad, mientras que en el domicilio predominó el sexo femenino (más de 2/3), posiblemente debido a la mayor esperanza de vida de las mujeres. Así, el perfil predominante del paciente fue de mujeres, con un bajo nivel educativo, con una edad media de 76 años y presencia de comorbilidad alta ⁽²⁸⁾.

Además, en nuestro país ha habido en los últimos 15 años un creciente interés por el cuidado de las heridas crónicas, creándose centro-unidades de cuidado de heridas que, en su mayoría están ubicadas en hospitales o integradas en estructuras sanitarias que daban cobertura a toda

un área sanitaria. Otras están ubicadas en centros universitarios, centros de especialidades-sociosanitarios, servicios de atención primaria o bien son consultas-centros privados ⁽²⁹⁾.

1.3. Comorbilidades asociadas a las heridas crónicas

Aunque el objeto principal de este trabajo es abordar el manejo de las heridas crónicas debidas a un mal funcionamiento del sistema inmunitario (capítulo 3), se describen brevemente aquí las situaciones o condiciones que pueden promover su aparición o que pueden complicar la evolución de la herida.

1.3.1. Genéticas

Se trata de patologías genéticas que afectan al tejido conectivo incluyendo colágeno, elastina y mucopolisacáridos ⁽²⁵⁾. El Síndrome de Ehlers-Danlos es una de las patologías más comunes que implican al tejido conectivo. Sus características principales son hiperlaxitud de la piel, hiperlaxitud articular y fragilidad cutánea que dificulta la cicatrización de las heridas, las cuales a menudo son hipertróficas. Se trata de un grupo de enfermedades heterogéneo, donde se puede ver afectada la cantidad de colágeno presente o bien su estructura. Otros casos pueden afectar a la formación y organización de la matriz extracelular debido a defectos enzimáticos ^(30,31).

1.3.2. Sistémicas

Dentro del grupo de enfermedades sistémicas que retrasan la curación de heridas, hay un grupo de ellas de origen metabólico, como la diabetes mellitus comentada anteriormente y la obesidad. Esta última se define como un peso corporal desproporcionado para la altura del individuo incluyendo una acumulación excesiva de tejido adiposo. En pacientes con obesidad, el depósito de colágeno no se corresponde con la expansión del área de la piel, haciendo que ésta se vuelva más frágil. Además, en estos pacientes la leptina se encuentra disminuida, la cual tiene entre sus funciones favorecer la cura de las heridas. Afecta a la integridad de la barrera cutánea causando xerosis y alteraciones en la pérdida de agua transepidermal. Por otro lado, la obesidad es también la causa principal de alteración en la función de la microvasculatura. Está relacionado con el estrés vascular e insuficiencia venosa por el fallo de las válvulas venosas y una alta presión intraabdominal. Debido a que el tejido adiposo no está vascularizado, se da hipoxia local impidiendo la llegada de los elementos de la inmunidad encargados de la cura de las heridas y de medicamentos, aumentando con ello el riesgo de infección y provocando un retraso en la cicatrización ^(30,32).

La diabetes y la hipertensión arterial son las causas más comunes de enfermedad renal crónica, la cual también puede aparecer como consecuencia de algunos trastornos autoinmunitarios (como el lupus eritematoso sistémico). El fallo renal crónico afecta a la cura de las heridas mediante la formación de edemas, interrumpiendo la queratinización, retrasando la granulación y formando grandes huecos entre el tejido epitelial. También se crea un ambiente de inflamación crónica, una disminución de la angiogénesis y de la proliferación celular. Además, la uremia perjudica la proliferación de fibroblastos e impide la formación de colágeno e hidroxiprolina. Aún en diálisis, algunas moléculas demasiado grandes se acumulan hasta alcanzar niveles tóxicos, contribuyendo a aumentar la fragilidad del tejido, la generación de ROS o la creación de un estado de inflamación crónica. Por otro lado, los pacientes sometidos a diálisis tienen un mayor riesgo de infección a causa de una disminución en la actividad de los fagocitos, isquemia y defectos en la microcirculación ⁽³⁰⁾.

1.3.3. Patología inflamatoria/Autoinmune

Esta categoría incluye diversas enfermedades que actúan de forma distinta alterando el funcionamiento normal del sistema inmunológico. Pueden causar daño al tejido mediado por el

sistema inmune, estados de inflamación crónica, funcionamiento anormal de las células de la inmunidad... Además, en ocasiones la medicación utilizada para combatir estas patologías impide o retrasa la cicatrización de las heridas ⁽²⁵⁾. Como se describirá en el capítulo 3, la aparición de heridas crónicas es frecuente en patologías inflamatorias y autoinmunes como el Pioderma gangrenoso, la Hidradenitis supurativa o algunas vasculopatías.

1.3.4. Hábitos nocivos

La práctica de hábitos tóxicos como el tabaquismo juegan un papel importante en el retraso de la cicatrización de heridas. De los componentes que tiene un cigarrillo, los que más afectan al cierre de las heridas son la nicotina, el monóxido de carbono y el cianuro de hidrógeno. La nicotina causa una vasoconstricción que favorece la isquemia local, pudiendo llegar a reducir un 40% el flujo sanguíneo. Este efecto dura unos 45 minutos. Además, inhibe la proliferación de las células precursoras de glóbulos rojos, la de los macrófagos y la de los fibroblastos, entre otros efectos. El monóxido de carbono cuenta con una afinidad mucho mayor a la hemoglobina que el oxígeno, lo cual contribuye a la hipoxia en los tejidos ^(30,33).

1.3.5. Infecciones

La infección es uno de los riesgos más frecuentes asociados a la herida y va a provocar un estado de inflamación, que retrasará las fases proliferativa y de remodelado de la cicatrización. También puede verse afectada la hemostasia a través de los efectos que tengan las bacterias sobre el sistema del complemento y las plaquetas. La presencia de una bacteria en la herida va a provocar también aglutinación plaquetaria y trombocitopenia ^(30,33).

1.3.6. Post-radioterapia

La radioterapia consiste en el uso de radiación ionizante para destruir células cancerosas dañando su ADN, pero el daño también lo pueden sufrir células sanas. Sobre este daño actúan enzimas que o bien reparan el daño o bien lo fijan, lo cual tiene como consecuencia mutaciones con efectos indeseados. Los tejidos que se ven más afectados por la radiación son los que se regeneran rápidamente, como es la piel, entre otros. La lesión de la piel causada por la radiación conlleva una reacción inflamatoria en el tejido de soporte subyacente. La granulación se retrasa y cuando se forma, lo hace de forma menos eficaz. Las lesiones de la microvasculatura en tejido irradiado provocan una reducción del flujo sanguíneo al tejido, causando a su vez isquemia, fibrosis, necrosis y atrofia tisulares. Además, los fibroblastos pueden perder su función a causa de la radiación dando como resultado una mala cicatrización de heridas y fibrosis ⁽³⁴⁾.

1.4. Consecuencias psicosociales y económicas

La prevalencia y los gastos sanitarios asociados a las heridas crónicas son considerables y van en aumento. Esto destaca la necesidad de actuar en su diagnóstico temprano y tratamiento ⁽³⁵⁾.

La relación entre las heridas crónicas y la depresión fue estudiada por primera vez por House y Hughes en 1996 ⁽³⁶⁾. Numerosos estudios han demostrado una prevalencia significativa de depresión entre pacientes que sufren enfermedades crónicas. Los pacientes con úlceras crónicas en la mayor parte de los casos van a requerir asistencia sanitaria de forma continua. Generalmente tendrán que acudir a centros de salud varias veces por semana o recibir asistencia domiciliaria. Esto hace que tiendan a sentirse enfermos y una carga para su entorno. El carácter crónico y el tiempo prolongado a la hora de recuperarse provocan que el paciente se sienta ansioso, resignado y que no tenga buenas expectativas sobre la eficacia del tratamiento. Además, debemos considerar otros factores, como son el dolor, la incapacidad para deambular, pérdida de independencia, deterioro de relaciones sociales... ⁽³⁷⁾. Los pacientes no solo van a experimentar la carga específica de la herida (olor, exudado, dolor...), también cargas más generales como la depresión, ansiedad y trastornos del sueño. También hay un número

considerable de pacientes con una alta carga económica asociada a las necesidades de cuidado y tratamiento, con sus actividades restringidas, lo cual puede suponer impedimentos en la participación social de estos pacientes. El principal recurso de apoyo social en estos pacientes son sus familiares, brindándoles apoyo emocional y cuidado de las heridas. Estos pacientes tienen pocas relaciones no familiares, aunque éstas son muy cercanas. Cabe destacar el desarrollo de una relación estrecha entre el enfermo y la enfermera. En general, tanto el apoyo social como las conexiones sociales, se ven reducidas en este tipo de pacientes. Además, abunda entre ellos un sentimiento de culpabilidad por la carga que representaban para amigos y familiares ⁽³⁸⁾.

CAPÍTULO 2. INMUNOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN

2.1. Fisiología de la cicatrización normal

El proceso fisiológico de la cicatrización comprende 4 fases: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación-maduración (Figura 2) ⁽³³⁾.

2.1.1. Fase de hemostasia

En condiciones normales ocurre inmediatamente tras la lesión y durante los siguientes 3 a 4 días. Comienza con la vasoconstricción en la zona afectada para evitar la pérdida de sangre. El proceso implica la activación, adhesión y agregación plaquetaria, formación de trombina, junto con el depósito y maduración de la fibrina. En primer lugar, el endotelio libera el factor de von Willebrand que hace que las plaquetas se activen y se adhieran al colágeno para formar un tapón en el vaso dañado y detener la hemorragia. Este proceso se denomina hemostasia primaria. El endotelio activado libera también factor tisular (del inglés, Tisular Factor o TF), que interviene en el inicio de la cascada de coagulación. El TF inicia la coagulación por la llamada vía extrínseca. Se encarga de activar al factor VII. Éste activa otros factores que dan como resultado la formación de microdosis de trombina. Ésta es un agonista plaquetario potente y activa diversos factores de la coagulación, lo cual hará que haya más plaquetas activadas, mayor superficie para la activación de los factores de la coagulación y también se producirán macrodosis de trombina. Esta molécula induce la hemostasia secundaria al favorecer la producción de fibrina en malla que da estabilidad al coágulo.

A la vez que se forma el coágulo, se ponen en marcha mecanismos que limitan este proceso para poder restaurar la circulación sanguínea.

Por un lado, se detiene la coagulación por múltiples mecanismos: inhibiendo al TF a través de la unión entre el inhibidor del factor tisular (TFI) con el factor Xa para prevenir la formación inicial de trombina; mediante acciones que lleva a cabo la propia trombina que, al unirse con otras proteínas endoteliales y hepáticas, llevan a la hidrólisis de factores de la coagulación; la antitrombina (TA) se encarga de inhibir a la trombina directamente.

Por otro lado, una vez ha cumplida su función, se lleva a cabo la destrucción del coágulo en un proceso llamado fibrinólisis. El activador tisular del plasminógeno produce una enzima llamada plasmina a partir de plasminógeno. También puede activarse la plasmina en presencia de urokinasa. La plasmina llevará a cabo la degradación de la fibrina y el fibrinógeno ^(39,40).

2.1.2. Fase de inflamación

El daño tisular da como resultado muerte celular tanto por apoptosis como por necrosis. Esto hace que se liberen estímulos inflamatorios conocidos como patrones moleculares asociados al peligro (del inglés, Danger-Associated Molecular Patterns o DAMPs). Además, tras cesar el sangrado de la herida, se produce la vasodilatación local y en el entorno, incrementando el flujo sanguíneo para reclutar células inmunitarias que impidan la infección y contribuyan a la

reparación. El endotelio dañado libera proteínas activadas del sistema del complemento, que actúan como quimioatrayentes de neutrófilos. Por ello, los neutrófilos predominan en las primeras 24-48 horas y su función principal es la de realizar una limpieza de la herida, removiendo el coágulo, las bacterias y el tejido lesionado. Así, se encargan de fagocitar los patógenos, secretar proteínas antimicrobianas, citocinas proinflamatorias que potencian la respuesta inflamatoria, factores de crecimiento y metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular (MEC). Tras su acción defensiva, los neutrófilos infiltrados mueren, aumentando considerablemente la carga necrótica y contribuyendo a un ciclo proinflamatorio.

También acuden a la zona de la lesión monocitos que reconocen a los DAMPs a través de receptores de reconocimiento de patrones moleculares (en inglés, Pattern Recognition Receptors o PRRs), se activan y entonces se convierten en macrófagos proinflamatorios, que secretan citocinas proinflamatorias como la Interleucina beta 1 (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), además del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Los macrófagos van a eliminar bacterias, cuerpos extraños, neutrófilos apoptóticos y componentes del tejido dañado y además dirigen la respuesta inmune adaptativa llevada a cabo por los linfocitos.

Los mastocitos del tejido conectivo de la zona dañada se activan y liberan citoquinas que promueven el reclutamiento de neutrófilos y proteasas que destruyen la MEC.

Al final de la fase inflamatoria, los macrófagos liberan citoquinas y factores de crecimiento para la síntesis de la matriz (tejido de granulación) y la proliferación y activación de los fibroblastos y las células endoteliales. Los linfocitos T tienen una función más moduladora de la remodelación del tejido en la siguiente fase ^(41,42).

2.1.3. Fase de proliferación

Esta fase comienza con la proliferación de fibroblastos inducida por la liberación de factores de crecimiento por las plaquetas; además, los fibroblastos se activan secretando proteínas estructurales que forman colágeno, fibronectina y proteínas de la ECM, aumentando con ello la resistencia del tejido y de los vasos que lo irrigan. Así, se forma un tejido fibroso vascularizado conocido como tejido de granulación. Tras este proceso, los fibroblastos pasan a ser miofibroblastos y participan en la contracción de la herida para, finalmente, llenar el espacio de la herida con tejido de granulación recubierto por epitelio superficial. En este punto, se puede iniciar la fase de remodelado y, a su vez, se produce la angiogénesis con el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Esta etapa de inicio de reparación del tejido ocurre gracias a la acción del TGF- β , el factor de crecimiento derivado de plaquetas (en inglés, Platelet-Derived Growth Factor o PDGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (en inglés, Fibroblast Growth Factor o FGF), secretados por las plaquetas en la fase de hemostasia, junto con factores liberados por el tejido en estado de hipoxia como el factor 1 inducible por hipoxia (en inglés, Hypoxia Inducible Factor o HIF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (en inglés, Vascular Endothelial Growth Factor o VEGF) ^(43,44).

2.1.4. Fase de remodelado

Consiste en lograr la reepitelización del tejido dañado. Para ello, los queratinocitos que se encuentran en los bordes de la herida, alrededor de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas próximas a la misma, se activan y proliferan por la acción de neutrófilos y monocitos. Además, los queratinocitos van migrando a través de las distintas capas de la herida, desde la dermis a la superficie, y sufren cambios morfológicos. Se alargan, se aplanan y desarrollan filamentos de actina y pseudópodos para contribuir al movimiento celular. Todo ello es regulado por factores de crecimiento liberados por los fibroblastos activados en la dermis y por los propios queratinocitos. Con estos procesos de proliferación-migración se va cubriendo la herida ⁽⁴⁵⁾.

2.2. Fisiopatología de la inflamación crónica

La inflamación crónica tiene un papel fundamental en el estancamiento que sufren las heridas crónicas durante en proceso de cicatrización. Normalmente su causa es multifactorial, llegando a crearse un ambiente hostil en el que se produce un desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias, las quimiocinas, las proteasas y sus inhibidores. El estado inflamatorio prolongado impide la proliferación celular, haciendo que la herida no progrese. Situaciones tales como la hipoxia tisular, traumatismos repetidos y una gran carga bacteriana, junto con respuestas celulares o sistémicas alteradas, perpetúan este ciclo.

Una de las causas principales es la infiltración excesiva de neutrófilos en el tejido afectado. Ello conduce a una sobreproducción de ROS provocando un daño directo sobre la ECM, sobre las membranas celulares y, finalmente, desencadena la muerte celular prematura. También se liberan proteasas y MMPs inducidas por las citoquinas proinflamatorias que secretan los neutrófilos y macrófagos activados. Estas proteínas degradan tanto factores de crecimiento como componentes de la ECM a la vez que disminuyen los inhibidores de las MMPs; por ello, a pesar de que en las heridas crónicas aumente la producción de factores de crecimiento, su biodisponibilidad es baja y se produce un desequilibrio que causa un aumento en la degradación de la ECM, perjudica la migración celular, la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno. A su vez, los productos de descomposición de la ECM promueven la inflamación, haciendo que este ciclo se perpetúe ^(45,46).

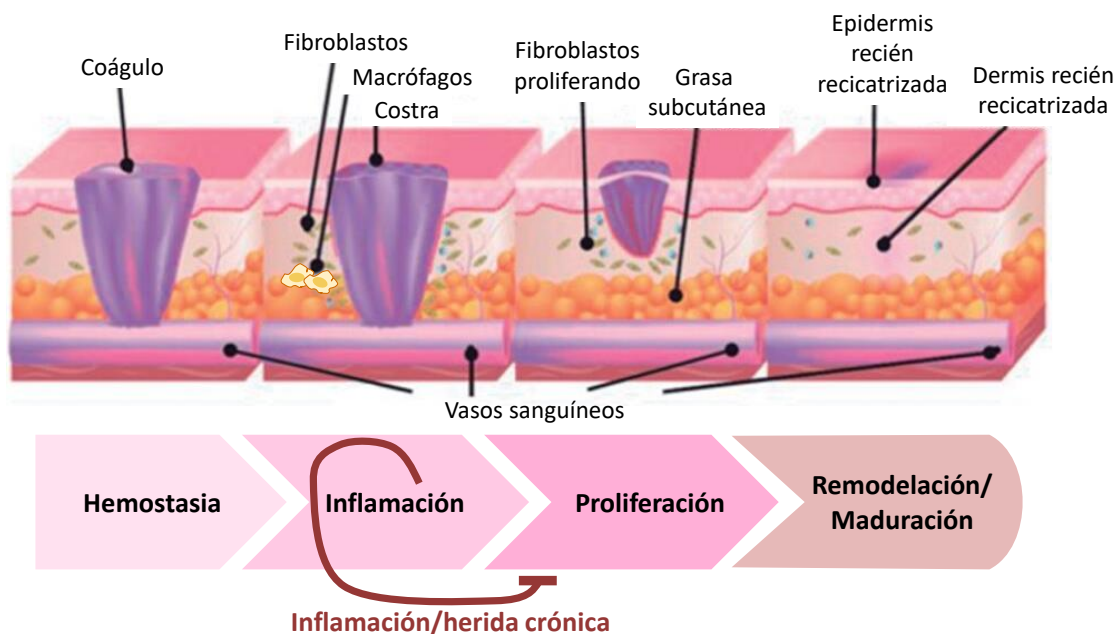


Figura 2. Etapas en el proceso de cura de una herida. En primer lugar, se induce la coagulación por activación de las plaquetas, para lograr la hemostasia del tejido. Además, las señales de daño irán alertando y reclutando células inmunitarias, que desencadenan una respuesta inflamatoria. Ello inducirá la proliferación de fibroblastos que contribuirán a la síntesis de nueva matriz extracelular y a la formación de nuevos vasos sanguíneos. Finalmente, se estimula la proliferación de los queratinocitos y su migración desde la dermis hasta la epidermis, remodelándose y cicatrizando el tejido. Adaptada de ⁽⁴⁷⁾.

CAPITULO 3. HERIDAS CRÓNICAS EN PATOLOGÍAS AUTOINFLAMATORIAS Y/O AUTOINMUNES

Como se ha descrito anteriormente, las heridas se hacen crónicas debido a la detención del proceso de cicatrización en la fase inflamatoria y la incapacidad para progresar hacia la fase de

proliferación, con una consecuente exacerbación de la angiogénesis y deposición de matriz extracelular.

Aunque aún no se conocen por completo las múltiples rutas y sus interacciones que contribuyen al estado inflamatorio, estudios epidemiológicos muestran que casi el 80% de las úlceras de las extremidades inferiores tienen una etiología vascular, mientras que en algo más del 20% de los casos, las causas son más complejas y tienen un componente inmunológico que hay que contemplar (como en el pioderma gangrenoso). Algunas enfermedades autoinflamatorias y/o autoinmunes incluyen condiciones que favorecen el desarrollo de heridas crónicas como estadios protrombróticos (como en el síndrome antifosfolípido), vasculitis asociadas a inmunocomplejos o efectos derivados de la resistencia al tratamiento.

La mayoría de las enfermedades inmunomediadas suelen incluir defectos tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa por defectos en múltiples genes, definiéndose como autoinflamatorias/autoinmunes. Junto al componente genético de predisposición suelen actuar factores desencadenantes (estrés, infecciones, traumatismos, etc.), por lo que no todas son hereditarias. Sin embargo, algunas enfermedades raras son exclusivamente autoinflamatorias o exclusivamente autoinmunes y se deben a mutaciones o defectos en un gen crítico regulador de la respuesta inmune innata o de la adaptativa, respectivamente. En cuanto a la afectación, las enfermedades autoinflamatorias son sistémicas, es decir, pueden causar daño en cualquier tejido u órgano, mientras que las autoinmunes, al involucrar a la inmunidad específica, pueden tener una manifestación sistémica unas (son síndromes con numerosos órganos y tejidos afectados) y otras ser órgano-específicas (autoanticuerpos dirigidos frente a componentes del sistema endocrino, sanguíneo, neuromuscular, piel, u otros).

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo de patologías muy heterogéneas que suelen presentar una gran variedad de ulceraciones en la piel y en las mucosas. Tienen como origen una activación anormal de la inmunidad innata debido a mutaciones y alteraciones de las vías de señalización que regulan la respuesta inmunitaria innata frente al trauma físico o el daño tisular, lo que resulta en una activación desenfrenada del inflammasoma y gran producción de IL-1 β activa. Esto lleva a su vez al reclutamiento y la activación descontrolados de células efectoras mieloides dentro del sitio de la herida, con liberación de proteasas que provocan la degradación de los componentes estructurales de la piel. Actualmente, gracias a un mejor conocimiento de las causas moleculares, estas enfermedades se clasifican en función de su mecanismo fisiopatológico, definiéndose como inflamomasopatías, trastornos de activación de la vía NF- κ B, trastornos por plegamiento anómalo de proteínas del sistema inmune innato, trastornos del complemento, etc. La mayoría de estas enfermedades responden bien a regímenes de tratamiento inmunosupresores e inmunomoduladores. Sin embargo, la resistencia terapéutica convierte la respuesta inflamatoria aguda en un proceso crónico y sin resolución, que conduce a la degeneración tisular ⁽⁴⁸⁾.

Si bien las primeras enfermedades autoinflamatorias sistémicas descritas mostraron herencia mendeliana, hoy se conocen otras de causa desconocida no hereditarias. Desde un punto de vista clínico, las enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias se pueden dividir en dos grandes grupos: los síndromes hereditarios de fiebre periódica y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes.

Los primeros son un conjunto de patologías en las que aparecen episodios inflamatorios agudos, autolimitados, de duración variable y recurrentes. La principal enfermedad dentro de este grupo es la Fiebre Mediterránea Familiar. Se manifiesta fundamentalmente con fiebre, serositis inflamatoria aséptica afectando principalmente el peritoneo y la pleura, dolor muscular o atopia severa, además de otros síntomas, pero no da lugar a heridas crónicas ⁽⁴⁹⁾.

Las enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes incluyen a enfermedades que se desarrollan crónicamente en lugar de episódicamente, pero que pueden tener exacerbaciones.

Es el caso del síndrome de Artritis piógena, Pioderma gangrenoso y Acné (o PAPA del inglés, Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acné). Se desarrolla principalmente a nivel articular y cutáneo, iniciándose en edades tempranas. Normalmente comienza como una monoartritis recurrente, con un líquido sinovial purulento y que afecta a las grandes articulaciones. A medida que el paciente crece aparecen signos cutáneos como el pioderma gangrenoso (o PG, que desarrollaremos más adelante) que aparece a consecuencia normalmente de traumatismos e inyecciones, y acné quístico en especial a partir de la pubertad. También se ha observado en algunos pacientes hidradenitis supurativa (HS), una enfermedad inflamatoria crónica en la que una hiperactivación de la respuesta inmune innata causa inflamación supurativa de los folículos pilosos, que además se obstruyen ⁽⁴⁹⁾.

3.1. Heridas crónicas en patologías autoinflamatorias

3.1.1. Pioderma gangrenoso

El PG sigue siendo una de las enfermedades dermatológica más difíciles de diagnosticar y tratar. Suele aparecer a partir de los 50 años y la incidencia es algo mayor en mujeres. Estudios epidemiológicos sugieren que en muchos pacientes con PG otras enfermedades sistémicas autoinmunes como la colitis ulcerosa o la enfermedad inflamatoria intestinal preceden a la manifestación del PG.

Se trata de una dermatosis neutrofílica rara que se caracteriza por presentar úlceras dolorosas de rápida evolución. La presentación clásica de las lesiones es una herida menor en una extremidad inferior, que resulta en una pápula inflamatoria blanda, nodular o pustular, que pronto acaba rompiéndose y evolucionará en una úlcera necrótica. Aunque aún no hay establecido un score validado cuantitativo para la actividad o severidad, el borde socavado de color violáceo es indicativo de enfermedad activa, y de un inminente agrandamiento de la úlcera. Morfológicamente las úlceras pueden ser variadas en tamaño, color o profundidad, según su evolución (figura 3). Su origen está en un proceso de autoinflamación en el que células de la inmunidad innata atacan al tejido sin haber un estímulo infeccioso, con una producción anormal de citoquinas inflamatorias. El mecanismo principal de formación de las lesiones es el traumatismo, que induce la liberación de IL-36 y de IL-8. La IL-36 también participa en el desarrollo de la psoriasis, y en enfermedades asociadas al PG como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn e hidradenitis supurativa. Además, el daño en el tejido provoca también la liberación de autoantígenos. La proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 6 (PTPN6), encargada de modular las señales transmitidas por receptores de citoquinas y por el receptor de antígeno la célula T, parece tener un papel importante en la patogénesis. De igual forma, en pacientes con PG y variaciones en la proteína 1 que interactúa con la prolina-serina-treonina-fosfatasa (PSTPIP1), la cual participa en la regulación de las señales intracelulares de la respuesta inflamatoria, se observa una hiperactivación del inflammasoma que lleva al reclutamiento y activación de neutrófilos, resultando en una autoinflamación mediada por neutrófilos. De hecho, las úlceras en el PG tienen un borde socavado con una coloración roja-violácea muy característico que tiene como origen la densa infiltración de neutrófilos en la dermis, que causa su destrucción dejando la epidermis viva, pero comprometiendo su flujo sanguíneo y, además, este infiltrado hace que el lecho ulceral suela ser altamente exudativo. El TNF, a parte de su amplio rango de funciones inflamatorias, juega un papel importante en el desarrollo del PG, ya que aumenta la adhesión vascular para la migración de neutrófilos e induce la producción de IL-8, además de contribuir a la activación del inflammasoma. Por otro lado, evidencias recientes de análisis de expresión génica en biopsias de pápulas y tinciones inmunohistoquímicas en las lesiones, apoyan un papel para los linfocitos T-CD4 en la patogenia de esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento, al ser una enfermedad inmunomediada de evolución rápida, la primera línea de acción contra el PG son medicamentos de acción rápida como los corticosteroides sistémicos y las ciclosporinas para detener el proceso inflamatorio. Sin

embargo, para alcanzar la dosis terapéutica hacen falta unos niveles relativamente altos y duraderos de estos medicamentos, lo que conlleva un aumento de las reacciones adversas incluyendo entre otras, insuficiencia renal o hipertensión arterial. Actualmente se está estudiando el uso combinado de inmunosupresores ahorradores de esteroides con el fin de paliar los efectos indeseados de esta terapia.

En cuanto al tratamiento de las úlceras, no se han realizado estudios concluyentes, solo podemos guiarnos de la opinión de expertos. Todos coinciden en la importancia de una correcta limpieza diaria, el uso de terapia de compresión para aliviar el edema, siempre y cuando nuestro paciente no padezca insuficiencia arterial, y el manejo del dolor dado que las úlceras producidas por el PG son de las más dolorosas. Un mal control del dolor podría suponer estrés, ansiedad y depresión en el paciente. Las lesiones menores de 2 centímetros cuadrados podrían responder al uso de corticosteroides tópicos o intralesionales en el borde de las úlceras. Un estudio de 5 pacientes observó que el uso de tacrolimus tópico conseguía una remisión total en todos ellos en un periodo de tiempo de 6 semanas ^(50,51).



Figura 3. Evolución de las heridas crónicas típicas del Pioderma gangrenoso sin (A) o tras tratamiento inmunosupresor (B). El inicio típico es una pústula que en pocos días evoluciona hacia una úlcera violácea, con eritema periférico y un borde grueso socavado. Al cabo de una o dos semanas, aparecerá abundante exudado la úlcera podrá ir haciéndose más profunda, hasta que, al cabo de unas semanas, el daño vascular ocasionará la necrosis del tejido, apareciendo una costra. El tratamiento con inmunosupresores detiene el exudado y el eritema inflamatorio, permitiendo la cicatrización con el tiempo, adoptando la cicatriz un característico aspecto cribiforme y pedregoso. Adaptada con permiso de ⁽⁵⁰⁾.

3.1.2. Hidradenitis supurativa

La hidradenitis supurativa (HS), también conocida como acné inverso, es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo asociada a manifestaciones sistémicas. Los pacientes con esta afección desarrollan nódulos, abscesos y fístulas dolorosas, supurativas e inflamadas normalmente en la zona inguinal, glútea, perianal y axilar (figura 4). El dolor asociado a las secreciones purulentas y el mal olor de las mismas se traduce en una mala calidad de vida para los pacientes. Su etiología es multifactorial, incluye factores genéticos y ambientales, el

estilo de vida, factores hormonales y la microbiota. La consecuencia es una activación del sistema inmune alrededor del folículo piloso e hiperqueratosis en el infundíbulo del mismo, que lleva a la oclusión del folículo, principalmente en las partes del cuerpo donde la superficie de la piel está en contacto entre sí. La propagación bacteriana que se da en estas superficies cutáneas, sobre todo en los folículos pilosos ocluidos, favorece aún más la activación inmunitaria. La inflamación no solo afecta a la piel, normalmente los pacientes con HS tienen otras enfermedades concomitantes como el Síndrome Metabólico, diabetes melitus tipo 2, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal o espondiloartritis.

Atendiendo a causas genéticas, en pacientes con HS se ha observado una mutación en los genes que codifican para la γ -secretasa, una proteína intramembrana que se une a múltiples proteínas transmembrana, como el receptor Notch, causando una disminución en su actividad. Las señales emitidas por Notch evitan que las células madre de los folículos pilosos se diferencien a queratinocitos, favorece la función inmunosupresora de las células T reguladoras y apoya la renovación capilar regulada por células T. Estudios con ratones han un aumento en el observado que una disminución de la actividad de dicha proteína o bien su deficiencia provoca aumento en el número de queratinocitos y una transformación de los folículos pilosos a quistes al obstruirse. En cuanto al estilo de vida, el 90% de los pacientes fuman o han fumado tabaco. La nicotina estimula el establecimiento y desarrollo de la enfermedad al inducir hiperplasia epidérmica que a su vez puede dar lugar a hiperqueratosis y oclusión de los folículos pilosos. También estimula la acumulación intercelular de bacterias y la producción de IL-10. El 50% de los pacientes tiene obesidad y el 40% padece síndrome metabólico. La obesidad puede contribuir al desarrollo de esta enfermedad dado el estado inflamatorio que causa, los cambios metabólicos y el aumento de la superficie de contacto de la piel. La fricción entre la piel causa un daño mecánico reforzado por una disminución de la cantidad de glándulas sebáceas en estas zonas. Este daño aumenta la producción de DAMPs y favorece la entrada de bacterias en la piel. Esto tendrá como consecuencia una activación de las células de la inmunidad innata que producirán TNF e IL-1 β que, a su vez, inducirán la expresión de un gran número de quimiocinas, promoviendo una infiltración de células inmunes en el tejido perivascular y perifolicular, y potenciando así el proceso inflamatorio en estas áreas. Además, se da una disminución en la producción de IL-22, lo que favorece el crecimiento bacteriano e impide la reparación del daño celular en el área afectada. Así, se genera una respuesta inflamatoria crónica. La posterior dilatación del folículo conduce a su ruptura, los fibroblastos dermales se activan y producen MMPs que degradan el tejido, lo que favorece la infiltración masiva de granulocitos y la formación de pus. Estos eventos pueden además llevar a la formación de túneles drenantes de pus (fístulas y tractos sinusales).

Por otro lado, estos mediadores inflamatorios podrían alcanzar la circulación y promover inflamación sistémica, la cual puede contribuir a las comorbilidades observadas en pacientes con HS (resistencia a insulina, alteraciones metabólicas y aumento del riesgo cardiovascular) ⁽⁵²⁾.

A menudo los pacientes con HS tienen necesidades médicas insatisfechas, debido a un largo retraso en el diagnóstico, el limitado rango de terapias basadas en la evidencia y la ausencia de tratamientos curativos. Se recomienda que el tratamiento se adecúe a la severidad de la enfermedad y a la situación del paciente. El tratamiento farmacológico comprende el uso de antibióticos o anti-inflamatorios. Se ha visto que las lesiones mejoran con el uso de clindamicina tópica cuando la enfermedad está localizada y tiene una severidad media a moderada. Si está más expandida a menudo se acompaña de inflamación sistémica a parte de las comorbilidades ya mencionadas, por lo que el tratamiento más efectivo es un antibiótico sistémico. Varios estudios han demostrado que los antibióticos de tetraciclina son efectivos. Además, una combinación de rifampicina y clindamicina durante 10-12 semanas vía oral ha demostrado que reduce el dolor, las lesiones y la supuración en las mismas ⁽⁵³⁾. En cuanto a la terapia con anti-inflamatorios, la aplicación intralesional de glucocorticoides como la triamcinolona ha demostrado aliviar rápidamente el dolor. También hay evidencia que apoya el uso de terapia

biológica. El adalimumab, un anticuerpo anti-TNF administrado semanalmente por vía subcutánea logró mejorar el dolor, las lesiones y la calidad de vida dermatológica durante hasta al menos 3 años. Actualmente se encuentran bajo desarrollo otras terapias biológicas basadas en anticuerpos monoclonales dirigidos frente a otras citocinas inflamatorias como IL-1, IL-17 o IL-23, y también inhibidores de otras moléculas mediadoras de inflamación (fosfodiesterasa-4, factor estimulante del crecimiento de granulocitos o G-CSF, C5a, etc.) ⁽⁵⁴⁾.

En pacientes con lesiones graves cronificadas que no responden a antibióticos ni a anti-inflamatorios, o en lesiones irreversibles como las tunelizaciones, se plantea el uso de cirugía ⁽⁵²⁾. La técnica quirúrgica empleada dependerá del grado de severidad. Por otro lado, el uso de láser para destruir mediante foto-termólisis los folículos pilosos afectados (granate de itrio y aluminio con impurezas de neodimio para lesiones en áreas restringidas o láser de CO₂ en lesiones crónicas extendidas), ha resultado ser eficaz en reducir el eritema, el edema, la supuración y el dolor ⁽⁵⁵⁾.



Figura 4. Evolución de las heridas crónicas típicas de la Hidradenitis suppurativa. El inicio típico es el desarrollo en 1-2 semanas de un nódulo inflamatorio en zonas de pliegues y fricción de piel con glándulas apocrinas; la inflamación persistente durante 1-2 meses da lugar a la aparición de tractos sinusales y/o fistulas. La respuesta inflamatoria crónica causa la oclusión del folículo, apareciendo los típicos quistes o comedones. La rotura del folículo y la piel causan úlceras (flecha) y abscesos de pus (punta de flecha), mientras que el intento de reparación recurrente en el área afectada provoca la formación de cicatrices y bandas o placas fibróticas. Modificada con permiso de ⁽⁵²⁾.

3.2. Heridas crónicas asociadas a patologías autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes (EA) son un grupo variado de enfermedades de etiología generalmente desconocida, pero relacionadas frecuentemente con el reconocimiento por parte de las células inmunitarias de componentes proteicos de células y tejidos propios, lo que genera una respuesta inflamatoria crónica y con el tiempo, destructora de estructuras anatómicas. Por ello, algunas EA conducen a la aparición de úlceras cutáneas crónicas en extremidades inferiores.

En cuanto a su epidemiología, son enfermedades difíciles de diagnosticar y aunque no se conoce su prevalencia real, se estima que afectan al 3-10% de la población mundial y principalmente a mujeres (representando hasta el 75% de los casos). Las EA más frecuentes son la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido (SAF), la esclerodermia y las vasculitis.

La etiología de las EA es compleja y en algunos casos poco conocida, interviniendo tanto factores genéticos (múltiples genes de predisposición como los del complejo HLA, PTPN22, etc.) como factores ambientales externos (infecciones) e internos (hormonas, estrés, etc.).

El tratamiento más eficaz para la inflamación asociada a las EA son los corticoides y los inmunosupresores incluidos anticuerpos monoclonales como belimumab, anti-factor

estimulador de linfocitos B o BLyS en LES, o rituximab en AR que es un anti-CD20), no habiendo respuesta para los antibióticos.

A continuación, se describen algunas lesiones vasculares asociadas a patologías autoinmunitarias, que pueden causar la aparición de heridas crónicas en extremidades inferiores (figura 5). Como se ha mencionado anteriormente, debido a la interconexión entre la inmunidad innata y la adaptativa, algunas patologías tienen un patrón mixto de autoinflamación/autoinmunidad, como es el caso de las lesiones cutáneas del Pioderma gangrenoso que desarrollan algunos pacientes con artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal ⁽⁵⁶⁾.

3.2.1. Vasculitis

Las vasculitis cutáneas incluyen a procesos complejos y muy variados, pero que tienen en común la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos de la piel. Según el calibre de los vasos afectados (pequeños, medianos y grandes), se van a dar diferentes manifestaciones clínicas que suelen afectar a extremidades inferiores, como la *livedo reticularis*, nódulos subcutáneos inflamatorios, púrpura palpable, necrosis y ulceraciones secundarias

La vasculitis es la lesión cutánea inespecífica más frecuente del lupus eritematoso sistémico, observándose en entre un 20 y 40% de los casos. Suele afectar a vasos pequeños (capilares y vénulas) y se engloba en las crioglobulinemias, por deberse a la deposición de crioglobulinas, anticuerpos que precipitan con el frío.

3.2.2. Fenómeno de Raynaud (FR)

Se trata de un trastorno isquémico frecuente, que puede aparecer de forma secundaria a enfermedades autoinmunes como la esclerodermia. Se caracteriza por episodios recurrentes de vasoespasmo en dedos de manos y pies, que se traduce en palidez, cianosis y rubor de la piel.

Los cambios vasculares progresan a través de 3 fases: espasmo inicial doloroso, con blanqueamiento asimétrico de los dedos, seguido por aparición de cianosis y, finalmente, la reperfusión lleva a la aparición de eritema.

En la mitad de los casos, el trastorno vascular se complica con la aparición de ulceraciones digitales muy dolorosas, e incluso, impotencia funcional y necrosis. La fisiopatología de las úlceras es compleja e incluye isquemia vascular, y probablemente la participación de factores mecánicos.

3.2.3. Síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias)

Esta enfermedad rara, 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres, es considerada una variante de la esclerosis o esclerodermia sistémica y, aunque se sabe que es de fisiopatología autoinmune, su etiología es desconocida. El FR suele ser un síntoma temprano del síndrome CREST.

Las úlceras vasculares asociadas a la esclerosis sistémica se deben a una vasculopatía de origen inmunológico. Una lesión vascular inicial por isquemia-reperfusión, como el fenómeno de Raynaud, pone en marcha una respuesta inmunitaria aberrante. Se generan anticuerpos anti-células endoteliales (en inglés, Anti endotelial cell antibodies o AECA) que inducen su apoptosis y también anticuerpos frente a moléculas de adhesión intercelular-1 que promueven la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas agresiones en la pared vascular inducirán la infiltración de células inflamatorias y la proliferación de pericitos, lo que contribuirá al desarrollo de vasculopatías proliferativas-obliterativas y destructivas. Lo primero promoverá la remodelación de los vasos pequeños, mientras que el segundo producirá la pérdida de estos vasos, causando oclusión vascular. Además, se dará activación plaquetaria y formación de

depósitos intravasculares de fibrina. Una fibrinólisis deficiente e hipercoagulabilidad, junto a la disregulación en los procesos de vasodilatación-vasoconstricción, llevará a una hipoxia tisular con la formación de una úlcera isquémica ^(57,58).

Úlcera vasculítica de vasos pequeños en Artritis reumatoide

Lesiones vasculares en SAF y Esclerodermia



Figura 5. Heridas crónicas secundarias a patologías autoinmunes. Elaboración propia a partir de imágenes tomadas de ^(57,58).

En definitiva, ante la sospecha de heridas crónicas y recurrentes sin causa aparente, es necesario plantearse la posibilidad de una patología inmunomediada como causa subyacente, a fin de ofrecer los cuidados y tratamientos más adecuados y lograr eficacia.

A continuación, se describen abordajes enfermeros en la gestión de heridas crónicas basados en evidencia científica.

CAPÍTULO 4. MANEJO DE HERIDAS CRÓNICAS EN PATOLOGÍAS AUTOINFLAMATORIAS Y / O AUTOINMUNES DESDE LA ENFERMERÍA

4.1. Gestión enfermera actual en el manejo de la enfermedad autoinflamatoria/autoinmune de base.

Las patologías autoinflamatorias y/o autoinmunes en su mayoría tienen un carácter crónico que, generalmente, no tienen una cura definitiva. Como cualquier enfermedad crónica, afectan a prácticamente todos los aspectos de la vida de una persona. Por ello, es fundamental un enfoque integral para su óptimo manejo involucrando así diferentes profesionales. La enfermería juega un papel crucial: Por un lado, es el principal punto de contacto entre el paciente y el resto de profesionales (Reumatólogos, Dermatólogos, Psicólogos, Asistentes sociales...). Por otro, son las enfermeras las que llevan a cabo las tareas de educación y seguimiento del paciente con el objetivo de promover la independencia de los pacientes en el manejo de su enfermedad y anticipar complicaciones.

Con el fin de conseguir estos objetivos las enfermeras llevan a cabo una serie de acciones. La educación es una parte fundamental del abordaje de estas enfermedades y se ha demostrado

que cuando el paciente se implica en la atención de sus heridas crónicas, se ven aumentados los beneficios clínicos y psicológicos, logrando mejorar la calidad de vida. En la última década se ha ido implementando en diversas áreas sanitarias la “atención centrada en el paciente”, lo que es especialmente importante en la atención de pacientes con padecimientos crónicos.

Aunque dicho abordaje debe estar individualizado, hay ciertas pautas que son comunes. La educación debe ir encaminada a conseguir que el paciente tenga los conocimientos necesarios acerca de la enfermedad y conocer la forma de afrontar la misma, establecer un régimen terapéutico según el tratamiento pautado y estimular la adherencia al tratamiento, prevenir y manejar los brotes, en caso de que la enfermedad curse de esta forma, y mejorar la calidad de vida del paciente. La información que necesitan los pacientes es variada y compleja, por ello es necesario realizar seguimientos donde se afiancen los conocimientos y se añadan nuevos en función de las necesidades que detectemos en ellos. El seguimiento es fundamental, además, para detectar comorbilidades y efectos secundarios asociados al tratamiento y para ofrecer apoyo psicológico. Dado que muchas de estas enfermedades predisponen a sufrir otras patologías, es fundamental que las enfermeras actúen sobre factores de riesgo modificables, signos, síntomas e intenten prevenir complicaciones. Se trata de promover estilos de vida saludables y erradicar elementos que promuevan el desarrollo de estas enfermedades y sus comorbilidades asociadas. La buena evolución de las heridas crónicas está muy influenciada por el buen descanso (potencia procesos anabólicos de renovación), un bajo nivel de estrés psicológico, no abusar de sustancias como el alcohol (aumenta la incidencia de infección y reduce la producción de colágeno) o el tabaco (afecta a todas las fases de la cicatrización), no consumir estupefacientes (la cocaína tiene efecto vasoconstrictor) ni fármacos que interfieran en procesos como la coagulación o la reepitelización (ciertos antibióticos, antisépticos y anticoagulantes), hacer ejercicio físico regular para promover una adecuada circulación (dependiendo del tipo de herida, se podrá hacer con o sin cargar peso), tener una adecuada nutrición. Así, en caso de agudización de la enfermedad, la enfermera tratará de aliviar el dolor y reducir la inflamación con el uso de fármacos, así como mejorar la calidad de vida de los enfermos recomendando ejercicios fisioterapéuticos y hábitos de vida saludables ^(59,60).

Una de las intervenciones de enfermería que más impacto tienen en la calidad de vida de los pacientes es el correcto manejo y cura de heridas producidas por este tipo de patologías (ver en la Tabla 1 los diferentes tipos de vendajes y apósitos). La labor de la enfermera pasa por valorar el estado general del paciente midiendo su temperatura, evaluando antecedentes de interés, el estado nutricional actual y los hábitos alimenticios, incidiendo en fluidos, proteínas, calorías, vitamina B, vitamina C y hierro, factores clave en la cura de las heridas. En cuanto a las lesiones, determinar la etiología de la misma es un factor clave para establecer una línea de tratamiento. También es necesario valorar la condición de la herida en cuanto a signos de infección, el dolor, el tamaño, el borde de la herida, el aspecto del lecho o el olor de la misma. Para resolver las lesiones, es necesario establecer una pauta de curas en intervalos regulares no demasiado frecuentes, pero tampoco muy alejados entre sí. Es necesario que la técnica de la cura sea lo más estéril posible. Un aspecto importante a la hora de manipular la herida es el nivel de dolor que soporta el paciente, valorando el uso de premedicación antes de la cura si ésta resulta demasiado dolorosa. A parte de la valoración y la técnica de cura, es necesario educar tanto al paciente como a familiares o cuidadores para que aprendan a detectar signos de infección y demás complicaciones, técnicas de cura apropiada e informar de cuándo han de avisar a la enfermera ^(61,3).

En este sentido, se ha aprendido enormemente de la reciente experiencia vivida durante la pandemia por COVID-19 durante la cual se debió modificar la gestión de pacientes crónicos, incluyendo a los que padecen heridas crónicas. La imposibilidad de ofrecer asistencia sanitaria presencial en tales circunstancias, ha fomentado la implantación de sistemas de teleasistencia y de seguimiento remoto, y se ha reforzado el papel del paciente y su entorno en la atención de

sus heridas. Una de las principales preocupaciones de los profesionales sanitarios al delegar cuidados domiciliarios en pacientes con heridas crónicas es la detección precoz de complicaciones. El resultado ha sido incluso mejor de lo esperado, apreciándose que muchos pacientes son capaces de cuidar adecuadamente de sus heridas con una buena formación a ellos y a su entorno. Así, pues, para lograr extender esta experiencia y la práctica de la teleasistencia en el cuidado de las heridas crónicas, es necesario implementar un sistema de teleasistencia coordinado, donde la formación de la enfermería sea clave, para que esta a su vez, ofrezca una formación adecuada a cada paciente.

Como se ha comentado, la evaluación sistemática de la herida es esencial para predecir y prevenir posibles complicaciones. Mientras que el personal enfermero dispone de herramientas, como el Triángulo de Evaluación de la Herida, sin embargo, es necesario ofrecer métodos adecuados al propio paciente para su automanejo y a su entorno. Un sistema de monitorización simple e intuitivo, que permita al paciente identificar de una forma sencilla, el deterioro de la úlcera en cada cambio de apósito y así saber cuándo debe contactar urgentemente con el profesional responsable de su seguimiento. Sistemas similares ya existen para otras condiciones clínicas (p.ej. riesgo de sufrir ictus). En España, en el año 2020, un grupo multidisciplinar de profesionales sanitarios (médicos, enfermeras y podólogos) ha propuesto el sistema P.E.L.I.G.R.O (ver figura 6), acrónimo indicativo de los signos: P, Presencia de Pus en la herida; E, Empalidecer (Decoloración blanquecina del lecho de la herida); L, Líquido aumentado en la herida; I, Incremento de dolor; G, Grosor mayor de los bordes; R, Rojo alrededor de la herida; O, Olor desagradable ⁽⁶²⁾.

Además de la evolución en la forma de gestionar el trato con el paciente, en los últimos años se está produciendo un continuo progreso hacia el desarrollo de nuevas técnicas más seguras y efectivas que promuevan la cicatrización lo más rápido posible, reduciendo el riesgo de comorbilidad.

A continuación, se abordan los métodos convencionales llevados a cabo en la cura de heridas crónicas y por último se describirán algunas de las nuevas técnicas en desarrollo.



Figura 6. P.E.L.I.G.R.O. Nuevo acrónimo propuesto para la detección precoz de complicaciones por parte de pacientes con heridas crónicas. Tomada con permiso de ⁽⁶²⁾.

4.2. Terapia convencional en la cura de heridas: Cura en ambiente húmedo

Actualmente el manejo estándar de las heridas se basa en limpieza, vendaje, y desbridamiento en caso de ser necesario. Están demostradas las ventajas que ofrece la cura en ambiente húmedo frente a la cura tradicional en ambiente seco: reduce del dolor y de la duración de la

fase inflamatoria, aumenta la proliferación de queratinocitos y fibroblastos, aumenta la síntesis de colágeno, estimula la angiogénesis y facilita el desbridamiento autolítico (Tabla 1). Por ello, se ha convertido en un estándar del cuidado de las heridas, así como el uso del algoritmo TIMES propuesto por la *European Wound Management Association* (EWMA). Este algoritmo establece una serie de pautas a considerar para la cura de las heridas. Primero sugiere hacer una valoración general del paciente (antecedentes de interés, estilos de vida, estado psicosocial) y de la herida, tratando de buscar la causa subyacente de la misma y valorando el aspecto tanto del lecho de la herida como de los bordes perilesionales y la piel. El objetivo del TIMES es eliminar los obstáculos en la cicatrización de la herida.

Para ello, la T se refiere al control del tejido no viable. El tejido desvitalizado en el lecho de la herida ofrece las condiciones que necesitan las bacterias para proliferar, por ello es fundamental su eliminación mediante desbridamiento ya sea quirúrgico, cortante, enzimático o autolítico. La I del algoritmo hace referencia a la inflamación, infección o biofilm. Las infecciones retrasan la cura, causan dolor, exudado y mal olor. En ocasiones no hay una infección aparente pero la herida no avanza por la presencia de biofilm. En estos casos estaría indicada una desbridación mecánica para romperlo y favorecer la acción de antimicrobianos. Los apósitos con plata son un elemento eficaz para luchar contra las infecciones. La M tiene que ver con la gestión de la humedad. Debe haber una cantidad adecuada de humedad en la herida. Si el ambiente está demasiado seco puede retrasar o impedir la cicatrización mientras que si hay demasiada humedad suele haber un alto número de proteasas, llegando a destruir el nuevo tejido y macerando la piel perilesional. La E del algoritmo se refiere a los bordes de la herida. Hace falta evaluarlos con el fin de detectar la invaginación de los mismos, lo cual sería un signo de que la cicatrización no progresa adecuadamente. Es importante incidir en la limpieza de los bordes, no solo del lecho y, si detectamos que los bordes no progresan, consideraremos que haya biofilm y valoraremos la necesidad de realizar una biopsia o un hisopado. Finalmente, la S del algoritmo TIMES hace referencia a la piel perilesional. Es importante valorar su grado de hidratación, signos de mala circulación, edemas, eccema, etc., además de potenciar el autocuidado con el fin de mejorar el estado de la piel sana para evitar así la aparición de nuevas lesiones ⁽⁶³⁾.

Una vez establecida la línea de actuación toca evaluar la evolución de la herida. Si la herida no evoluciona favorablemente a pesar de seguir este algoritmo, habría que considerar el empleo de terapias avanzadas.

Las terapias avanzadas en la cura de heridas incluyen injertos y el uso de materiales de cura especiales. Un *Gold Standard* de la cura de heridas es el autoinjerto de espesor parcial. Esto implica obtener dicho injerto de una zona dadora del propio paciente (muslo, espalda...) e implantarla en la región dañada. La curación tras el injerto es más rápida que con las terapias convencionales y el resultado es más estético. Sin embargo, no deja de acarrear complicaciones como la contractura en el sitio de la herida o la presencia de cicatriz. Esta terapia tiene como limitación principal la cantidad de piel apta para ser donada, además de dolor e infección en el sitio dador.

Otro tipo de injertos utilizados desde los años 80 son los injertos autólogos de queratinocitos cultivados. El método consiste en obtener células mediante una biopsia de piel, hacer que proliferen *in vitro* e injertar el tejido en el lecho de la herida. A diferencia de los injertos de espesor parcial, estos son aptos para heridas tanto crónicas como agudas y no corren el riesgo de ser rechazados. El éxito de esta terapia depende de la fijación del injerto a la membrana basal, necesario para que las células del injerto sobrevivan, proliferen y se diferencien. El éxito de esta terapia depende de la patología, así en úlceras de miembros inferiores se observa un 30% de éxito, siendo más variable en el nevus de células gigantes del 20-90%, y habiendo infección el injerto prende en un 40% de las veces. Una vez el injerto prende, se observa una cura total de la lesión en unos 28 días. Tampoco esta técnica está exenta de complicaciones. Al ser un injerto tan fino (4-6 capas de células) es más susceptible a la infección o a ser lisado por enzimas

presentes en el lecho. En cuanto a los apósitos, una característica fundamental es que preserven la hidratación necesaria en el lecho con el fin de facilitar la regeneración, proteger contra infecciones o facilitar el desbridamiento, entre otras acciones.

Tabla 1. Elección de un vendaje para las heridas crónicas. Adaptada de ⁽³⁾.

Tipo de cura	Descripción	Consideraciones enfermeras
▪ Gasa	Puede usarse para taponar heridas, generalmente humedecida. Puede usarse como apósito primario.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Si se seca, puede lesionar el lecho de la herida. ✓ Los apósitos deben cambiarse a diario, porque la gasa tiende a secarse.
▪ Apósito no adherente	Al aplicarse en heridas abiertas, necesitan de un segundo apósito. No es traumático para la piel sana ni para el lecho de la herida. Debería aplicarse sobre la piel rasgada y cubrirse con un apósito secundario.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Es necesario cambiar el apósito cada 24-48h, para evitar que se seque y se adhiera al lecho de la herida.
▪ Films transparentes	Se pueden usar sobre heridas con poco exudado. Retienen la humedad. Potencian la limpieza autolítica. Normalmente se usan como apósito secundario para fijar otros materiales como las espumas.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ No deben usarse sobre piel rasgada o frágil. ✓ La piel de alrededor puede macerarse si la herida tiene poco drenaje.
▪ Hidrocoloides	Oclusivos. Los más gruesos, absorben cantidades moderadas de exudado. Promueven la cicatrización húmeda. Favorecen la limpieza autolítica.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Evitar su uso si hay infección. ✓ La herida tendrá olor tras la retirada, debido a la composición del hidrocoloide. ✓ Se debe cambiar cada 3 a 5 días.
▪ Hidrogeles	Crean un ambiente húmedo para la cicatrización; usados en heridas con poco o ningún exudado. El gel se aplica directamente a la herida y se cubre con un apósito secundario.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Puede tener acción calmante en heridas dolorosas. ✓ Los apósitos se cambian a diario. ✓ Se debe tener cuidado de aplicar el gel solo en la herida y no en la piel de alrededor, que podría macerarse.
▪ Apósitos basados en silicona	No adherentes. Usados en heridas alta a moderadamente exudativas. No traumáticas para el lecho de la herida ni la piel que la rodea.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Puede utilizarse en todo tipo de heridas, incluso en las que la piel está rasgada. ✓ Apósitos de silicona ajustados al tobillo o a la región sacra, se usan para prevenir heridas por presión en escenarios de UCI.
▪ Espumas	Absorbentes. No se adhieren al lecho de la herida.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Se pueden usar como apósito primario, o bajo vendajes de compresión, para gestionar el exudado de las úlceras venosas.
▪ Hidrofibras / Alginatos de calcio	Altamente absorbentes, para heridas altamente exudativas. No se adhieren al lecho de la herida, por lo que su retirada no es lesiva. Los alginatos poseen propiedades hemostáticas. Usados para taponar heridas en todo su espesor, como úlceras por presión en estadios 3 a 4.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Puede usarse en úlceras venosas como apósito primario, cubierto por uno secundario de silicona o espuma. ✓ Se pueden dejar varios días, según la cantidad de drenaje. ✓ Suele cambiarse cada 24 a 48 horas. ✓ No se aplica en heridas secas ni con poco drenaje, ya que podrían causar desecación en el lecho de la herida.

Las limitaciones que ofrecen los injertos, han hecho que se desarrollen nuevas técnicas que incluyen el uso de polímeros como medios portadores para estimular que las células prendan correctamente, con lo que se reduciría la contracción del injerto, la formación de ampollas y la ulceración en el sitio de la herida. Además, de esta forma las células proliferan antes y tarda menos en formarse el injerto, reduciendo así el riesgo de infección de la herida. Un ejemplo de polímeros utilizados con este fin es el ácido hialurónico, dado que su biodegradación y su biocompatibilidad son aptos para el crecimiento y proliferación celular. Además, recientemente se ha demostrado que su uso también es válido para estimular la proliferación de queratinocitos *in vitro*, brindándole un futuro prometedor a su uso clínico para la cura de heridas. Estudios

previos demostraban que los productos de degradación del ácido hialurónico estimulaban la proliferación celular, evidenciando así que este polímero ha de ser lisado para promover el crecimiento celular. Su estructura facilita el movimiento de células en la ECM, su migración y proliferación, potenciando con ello la reparación de la dermis. El peso molecular de los biopolímeros es un factor importante. Los productos lisados a partir de ácido hialurónico de peso molecular bajo son proinflamatorios y aumentan el daño tisular. Por el contrario, el ácido hialurónico de alto peso molecular puede dificultar la llegada de nutrientes bloqueando la angiogénesis. Sin embargo, el ácido hialurónico de medio peso molecular estimula la cura de la lesión. Por otra parte, el uso de este polímero tiene limitaciones relacionadas con las comorbilidades en pacientes de alto riesgo. Así, la oclusión arterial o la infección de la herida disminuyen el éxito del injerto.

La intensa investigación en el campo de la Ingeniería de Tejidos en los últimos años, ha llevado a avances tecnológicos en la fabricación de biomateriales y en el cultivo de células, permitiendo la producción comercial de nuevos sustitutos cutáneos como alternativa terapéutica. Se trata de injertos o implantes confeccionados con materiales biodegradables (naturales o polímeros sintéticos) que sirven como matrices para la adhesión y proliferación celular, pueden contener células de diversos orígenes (autólogas, alogénicas o xenogénicas) y linajes (queratinocitos, fibroblastos, ...); además, favorecen la manipulación terapéutica. En la tabla 2 se muestran los diferentes tipos de implantes según su contenido.

Tabla 2. Tipos de implantes desarrollados mediante Ingeniería de Tejidos para el tratamiento de lesiones de la piel. Adaptada de ⁽⁶⁴⁾.

Tipo de implante	Descripción
<ul style="list-style-type: none"> Tejidos naturales 	Injertos de piel propia (autoinjertos), de un donante (aloinjertos) o de origen animal no humano (xenoinjertos). Puede incluir membrana amniótica
<ul style="list-style-type: none"> Sustitutos artificiales de la piel 	Matrices y láminas poliméricas, de estructura generalmente porosa y de origen artificial. Pueden usarse como recubrimiento temporal análogo de la piel.
<ul style="list-style-type: none"> Matrices dérmicas acelulares 	Tejido epitelial, usualmente de origen animal, tratado física y/o químicamente para eliminar todas las células, dejando solo la ECM biológicamente activa.
<ul style="list-style-type: none"> Tejidos cultivados 	Fibroblastos humanos embebidos en una matriz de soporte, con o sin una capa superficial análoga a la epidermis que contiene queratinocitos. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

Actualmente existen multitud de productos de este tipo en el mercado para tratar lesiones de la piel. Se describen aquí algunos de los empleados en la cura de heridas crónicas.

Integra® Dermal Regeneration Template (DRT) (Integra Lifesciences Corporation Plainsboro, Plainsboro, NJ, USA, 1996), es una matriz dérmica, compuesta de colágeno bovino tipo I y condroitín-sulfato-glucosamino glucano, con una fina base de silicona que actúa como sustituto epidérmico temporal. El producto facilita la migración de macrófagos y fibroblastos para iniciar la angiogénesis desde el lecho de la herida dérmica y crear tejido de granulación que soporte el injerto o el tejido local. Una vez que se forma la neodermis, se retira la capa de silicona y se cierra la herida de forma permanente con un injerto de piel de espesor parcial en la neodermis. Por otro lado, se han apreciado beneficios al combinar DRT con vendajes de cierre asistidos por vacío, pues la presión subatmosférica minimiza la acumulación de líquido y pueden tener propiedades bactericidas. El cierre asistido por vacío también estabiliza la herida, protegiendo el injerto DRT de las fuerzas de cizallamiento (figura 6, izqda.).

El injerto de LaserSkin® (Fidia Advanced Biopolymers) es un sustituto de la epidermis (tejido cultivado), compuesto de un derivado del ácido hialurónico conformado por microporos que estimulan el crecimiento celular. Estos microporos se realizan con láser y en cada uno de ellos se pueden crecer queratinocitos, además, permiten el drenaje del exudado. Combinado con

fibroblastos alogénicos constituye un sustituto de la piel humana altamente efectivo (figura 6, dcha.).

Por último, algunos apósitos contienen quitosano o chitosán, un copolímero lineal derivado del exoesqueleto de algunos crustáceos. Es biocompatible, biodegradable y no tóxico para cultivos celulares. Cuenta con propiedades antibacterianas y hemostáticas. Es utilizado en apósitos para úlceras diabéticas, a las cuales proporciona neurotensina que actúa como un modulador de la inflamación en la cura de heridas ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

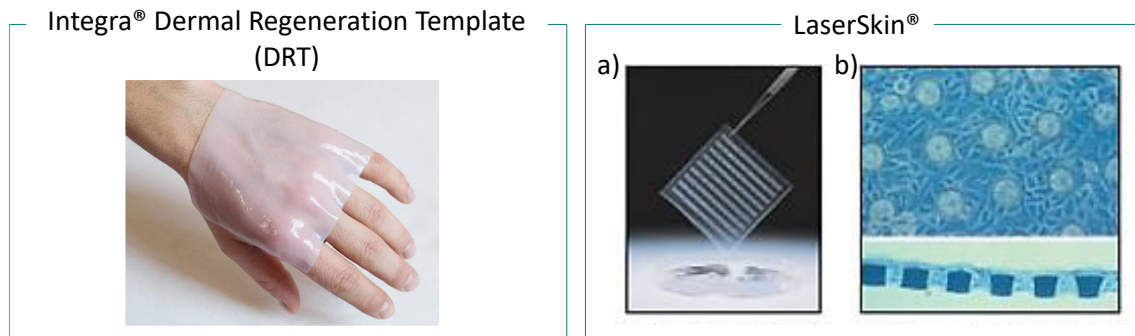


Figura 6. Ejemplos de implantes desarrollados mediante Ingeniería de Tejidos empleados en la cura de heridas crónicas. A la izquierda, una matriz acelular para la regeneración de la dermis. A la derecha, visión macroscópica (a) y microscópica (b) de una matriz microporosa cargada con queratinocitos y fibroblastos que emula la piel humana.

4.3. Terapias novedosas en la cura de heridas crónicas

El desarrollo de la ingeniería biomédica en la última década, ha permitido disponer de nuevas estrategias para proporcionar a la herida un entorno de curación óptimo.

Los requisitos incluyen ser no tóxico, proteger la herida del entorno externo, como el desbridamiento y el estrés mecánico, posibilitar libre intercambio de fluidos y gases, permitir la absorción del exudado de la herida, ser fácilmente removible sin alterar el tejido subyacente, proteger contra la infección y la infiltración bacteriana, demostrando aislamiento térmico, y requiriendo una mínima frecuencia de reemplazo del apósito.

Los apósitos para heridas se pueden clasificar en cuatro categorías: pasivos, interactivos, avanzados y bioactivos.

- Los apósitos pasivos incluyen los apósitos más simples, como una gasa de tela, que proporciona una ligera barrera contra el estrés mecánico. Sin embargo, este tipo de material puede adherirse al lecho de la herida provocando frecuentes y difíciles recambios.
- Los apósitos interactivos contienen películas poliméricas y/o espumas, lo que los hace permeables a los gases y a los fluidos, a la vez que proporciona una barrera contra la invasión bacteriana.
- Los apósitos avanzados mantienen la humedad de la herida, lo que mejora la cinética de regeneración de los tejidos. Los materiales como los hidrocoloides y los alginatos son ejemplos de apósitos avanzados capaces de absorber el exudado moderado de heridas.
- Los apósitos bioactivos, son aquellos que incluyen andamios biológicos o sistemas de administración de fármacos, y juegan un papel activo en la regeneración del tejido de la herida. Son los que centran la atención en la investigación actual sobre el cuidado de heridas.

A continuación, se exponen diferentes abordajes de apósitos bioactivos, pues prometen un avance importante en la curación de heridas crónicas. Se describen aquellos portadores de células madre, los que actúan como biosensores y, finalmente, los que constituyen nanosistemas de liberación controlada de fármacos.

4.3.1. Apósitos de gel cargados con células madre.

A pesar de que el *Gold Standard* en la cura de heridas sea el autoinjerto de espesor parcial, es necesario buscar tratamientos alternativos dadas sus limitaciones. Hay diferentes líneas de investigación abiertas donde se están haciendo avances muy interesantes.

Una de ellas es el uso de células madre, debido a su gran capacidad para diferenciarse a diversos linajes celulares, autorrenovarse y secretar citocinas esenciales para la cura de heridas. Se utilizan las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea, bien autólogas (del propio individuo) o alogénicas (de un donante). Dicho tipo de células son capaces de diferenciarse a adipocitos, miocitos, condrocitos, queratinocitos u osteoblastos. Su uso ha demostrado un aumento de la angiogénesis y de la formación de tejido de granulación, mejorando así los tiempos de cura de las heridas. La principal desventaja de esta terapia es la forma de obtención de las células. Es dolorosa y conduce a la aparición de complicaciones en el sitio del que se obtienen. Por ello, se está estudiando el uso de otro tipo de células mesenquimales derivadas del tejido adiposo, relativamente abundante. Se puede obtener mediante liposucción, técnica más sencilla y que ofrece menos complicaciones. Las células madre mesenquimales derivadas de adipocitos también secretan factores angiogénicos y, además, reducen la formación de la cicatriz. Se está investigando a su vez la obtención de células madre mesenquimales a partir de sangre del cordón umbilical y de la gelatina de Wharton constituyente de la matriz de este. En cuanto a su aplicación, se puede administrar de forma sistémica, tópica o mediante inyecciones subcutáneas, intradérmicas o intramusculares. Los mejores resultados se han obtenido al combinar las células madre mesenquimales con un soporte de fibroblastos ^(66,67).

4.3.2. Apósitos que incluyen biosensores.

Los altos costes junto al riesgo de infección que conllevan la cura de las heridas crónicas han impulsado la investigación del uso de sensores ambientales con el objetivo de poder monitorizar la progresión o el deterioro de la herida, mejorando así el cuidado y reduciendo los costes asociados. El largo tiempo de manejo de las heridas crónicas en sí o prácticas que realizamos nosotros mismos como profesionales, como el cambio de apósitos innecesario, conllevan un coste extra, dado que no solo estamos retrasando el cierre de la herida, sino que también la exponemos a infectarse más fácilmente.

El objetivo principal del uso de sensores incluidos en apósitos (denominados “apósitos inteligentes”) es ajustar el tratamiento y los cuidados en base a señales que mandan los tejidos dañados que son captados por los electrodos del sensor. Los sensores son capaces de detectar cambios en el pH, niveles de proteasas o de ácido úrico, pudiendo indicar así tempranamente infecciones, que son las principales responsables del cierre retardado de heridas. Los avances en la tecnología de los sensores biológicos permite situarlos en los apósitos, para que detecten cambios significativos en el entorno de la herida. Los típicos signos macroscópicos de infección como son el exudado purulento, el eritema en los bordes, dolor, olor, ... son signos tardíos de infección. Por tanto, una detección temprana promovería el correcto uso de antibióticos y apósitos indicados para infecciones, permitiendo un abordaje precoz de las mismas. Para ello hay múltiples sensores. Existen sensores ópticos que, usando silicona porosa, permiten detectar la infección por bacterias Gram-negativas, sensores de olor que señalan la presencia de productos del metabolismo bacteriano sin necesidad de retirar los apósitos o sensores que detectan variaciones de temperatura. Hay algunos más complejos, como los indicadores de pH. Su uso es complicado por los cambios de pH que se dan en la herida en función de su etapa de

cicatrización, aunque sí son útiles para monitorizar la fase regenerativa. Por otra parte, en el diseño de apósitos inteligentes otro factor primordial a controlar para un adecuado cierre de heridas es la hidratación. Mucha hidratación maceraría la herida y muy poca, la resecaría. Por ello, es relevante que esté monitorizado, dado que para obtener sus beneficios es necesario que esté dentro de un equilibrio ^(68,69).

Otra ventaja del uso de apósitos que incluyan biosensores, es la posibilidad de que el sensor envíe un aviso al dispositivo móvil de paciente para alertarlo y que este se ponga en contacto con el personal sanitario.

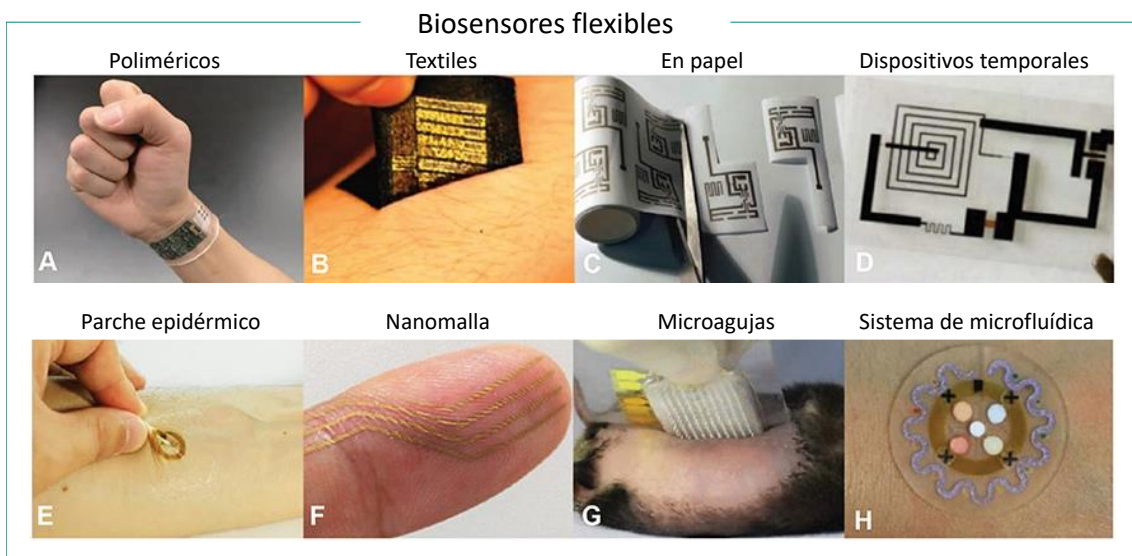


Figura 7. Biosensores flexibles para monitorizar la progresión de heridas crónicas. Pueden estar hechos de diversos materiales (A-D) y en variados formatos (E-H). Obtenido de ⁽⁶⁸⁾.

4.3.3. Apósitos con nanosistemas de liberación controlada de fármacos.

El uso de nanotecnología vanguardista ofrece oportunidades para revolucionar, inventar nuevas terapias o potenciar la eficacia de los tratamientos ya existentes. Los nanosistemas de administración controlada de fármacos (en inglés, Drug Delivery Systems o DDS) tiene un gran potencial para mejorar la eficacia terapéutica de los mismos por su capacidad de prevenir o retrasar su degradación y mantener su liberación en el tiempo, controlando así la dosis efectiva de fármaco en el sitio deseado.

Los nanosistemas de administración de fármacos pueden estar contruidos con diversos materiales biocompatibles dispuestos en variadas conformaciones geométricas (partículas, fibras, matrices, geles, etc.). Así por ejemplo hay liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas inorgánicas, nanopartículas lipídicas, estructuras nanofibrosas y nanohidrogeles.

Los liposomas son unas vesículas con estructura en bicapa formada por fosfolípidos, de naturaleza anfipática (hidrofílicas en su interior e hidrófobas en su exterior). Es uno de los nanotransportadores más prometedores en la aplicación tópica de fármacos. En su interior son capaces de albergar fármacos hidrofílicos como son los factores de crecimiento. La bicapa protege al fármaco encapsulado y mantiene su liberación. Su aplicación en la herida proporciona un ambiente húmedo en el lecho de la misma. La nueva generación de liposomas son los liposomas deformables, también llamados transferosomas. Su flexibilidad les permite atravesar el estrato córneo de la piel y llegar a la epidermis profunda, además de contar con los beneficios de los liposomas tradicionales. Se ha demostrado, en un modelo de ratón, que su uso conteniendo factor de crecimiento aceleró hasta un 58% el cierre de la herida. También se ha visto que la aplicación diaria de transferosomas de baicalina hace que se restaure

completamente la piel e inhibe marcadores inflamatorios y el edema. Las desventajas de este tratamiento es que en ocasiones la fuga del fármaco es rápida e inevitable. La baja reproducibilidad y estabilidad es la principal limitación para su uso extendido en la actualidad.

Otro área de interés es el de las nanopartículas lipídicas sólidas (en inglés, Solid Lipid Nanoparticles o SLNs) y los transportadores de lípidos nanoestructurados (en inglés, Nanostructured Lipid Carriers o NLCs), que fueron creados para superar las limitaciones de los liposomas. Su estructura coloidal contribuye a la liberación controlada del fármaco y a la versatilidad de su administración. Se carga con Factor de Crecimiento Epidermal (en inglés, EGF) recombinante humano (rhEGF). Su uso combinado con ambas estructuras mostró importantes mejoras en la cura relacionada con el cierre de la herida, inhibición del proceso inflamatorio y reepitelización. En otro estudio se cargaron nanopartículas lipídicas con andrografólido (un diterpenoide de la planta medicinal *Andrographis paniculata*) y se implantaron en un soporte de quitosán con ácido hialurónico. Este soporte contaba con una adecuada porosidad y un buen control en la liberación del fármaco, hasta unas 72 horas. Aplicado en quemaduras de 2º grado reduce la formación de cicatriz y mejora la calidad de la cura, probablemente por el efecto antioxidante del quitosán, ácido hialurónico y las nanopartículas.

Las nanopartículas poliméricas son sistemas coloidales biocompatibles que al conjugarse con los polímeros protegen a los fármacos de la degradación por las proteasas y los liberan de forma progresiva con el fin de reducir la frecuencia de administración de los mismos. Actualmente la mayor parte de las nanopartículas poliméricas están hechas de ácido poliláctico coglicólico, alginato, gelatina o quitosán. Estudios han reportado la posibilidad de usar la nanopartícula de copolímero ácido poliláctico-glicólico cargada con el péptido antimicrobiano LL37 como forma de acelerar la curación de heridas. Se ha confirmado su actividad antimicrobiana contra la *Escherichia coli* y sus propiedades estimulantes de la migración celular, aunque no se ha reportado ningún efecto en la proliferación de queratinocitos. En heridas tratadas con estas moléculas se observó mayor tejido de granulación, mayor depósito de colágeno y neovascularización, además de la modulación sobre la respuesta inflamatoria. Este tipo de DDS también ha sido utilizado con el objetivo de disminuir la citotoxicidad de la Anfotericina B incorporándolo en el interior de las nanopartículas de hidrogel basadas en silano, en sustitución de su aplicación tradicionalmente intravenosa. La nueva aplicación aumentó la eficacia del antibiótico entre un 72,4% y un 91,1%. También se vio reducida la actividad metabólica del biofilm fúngico un 80- 95%. Por otro lado, se ha visto que esta estrategia potencia los beneficios de la terapia génica relacionada con la regeneración cutánea. Para resolver el problema planteado por la falta de expresión de factores angiogénicos y la baja supervivencia celular tras trasplante, se desarrollaron nanopartículas para llevar el gen del factor de crecimiento vascular (VEGF) a las células madre mesenquimales, mejorando la supervivencia celular y, por consiguiente, la del injerto.

También se han desarrollado estudios en relación al funcionamiento de las estructuras nanofibrosas, creadas a partir de cadenas poliméricas naturales o sintéticas que pueden actuar como capas de nanofibras o soportes en tres dimensiones. Se diseñan con el fin de imitar la ECM y ofrecer un entorno favorable para las células, aumentando su interacción con los fármacos. También se ha comprobado en estudios *in vitro* que la expresión génica de TGF- β , colágeno y EGF fue notablemente más elevada en las células tratadas con las nanofibras, junto con una aceleración de la reepitelización. Se pueden usar por sí solos o combinándolos con otras terapias, como la que utiliza células madre, en las que provoca una potenciación de su diferenciación y su capacidad de curación, aumentando la cantidad de fibroblastos, los depósitos de colágeno y la actividad de enzimas antioxidantes, con una menor expresión de citoquinas proinflamatorias.

Por último, el uso de nanohidrogel. Se trata de un polímero con una formulación considerada "ideal" por su estructura porosa tridimensional que permite la absorción de fluido, pero a su vez

previene la deshidratación del tejido y crea un entorno húmedo beneficioso. No es adhesivo, por lo que respeta el lecho de la herida permitiendo la llegada de oxígeno. Su textura es suave haciendo que la aplicación tópica sea cómoda para el paciente. También tiene una gran capacidad para encapsular fármacos con una gran eficacia. Se comprobó los efectos que tenía un nanohidrogel de gellan-colesterol que encapsulaba baicalina, un polifenol antioxidante de la planta *Scutellaria Baicalensis*, con el fin de acelerar la curación de las heridas. Demostró un efecto óptimo en cuanto a la restauración de la piel y la inhibición de marcadores inflamatorios. Su administración es muy versátil, acaparando un mayor interés su uso como inyectable. También se ha reportado el uso de un nanohidrogel consistente en polisacáridos naturales, nanosilicatos y k- carragenano al que se añade VEGF. Su uso ha mostrado un aumento en la adhesión y proliferación celular y una reducción del tiempo de formación del coágulo. Sin embargo, se requiere una mayor investigación *in vivo* para conocer su verdadero potencial terapéutico⁽⁶⁹⁾.

En el caso de las úlceras inflamatorias causadas por desregulación del sistema inmunológico (como en las asociadas a enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes), suele tratarse de heridas más profundas, que a veces requieren vendajes para controlar el exceso exudativo, como alginatos o almohadillas de espuma. Si están secas y necróticas, los apósitos de hidrogel mejoran eficazmente el desbridamiento autolítico y comodidad del paciente.



Figura 8. Nanosistemas de liberación controlada de fármacos dirigidos a la regeneración de la piel y el tratamiento de heridas. Extraída de⁽⁶⁹⁾.

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AR	Artritis reumatoide
AT	Antithrombin/ Antitrombina
BMI	Body Mass Index/ Índice de Masa Corporal
CVD	Chronic Venous Disease / Enfermedad Venosa Crónica
CVI	Chronic Venous Insufficiency / Insuficiencia venosa crónica
DAMP	Danger-Associated Molecular Pattern / Patrón Molecular Asociado al Daño
DDS	Drug Delivery System
EA	Enfermedad autoinmune
ECM	Extracellular Matrix / Matriz Extracelular
EGF	Factor de Crecimiento Epidermal
FR	Fenómeno de Raynaud
G-CSF	Granulocyte_colony stimulating factor / Factor estimulador de colonias de granulocitos
HS	Hidradenitis suppurativa / Hidradenitis suppurativa
IL-1 β	Interleukin 1 beta / Interleucina 1beta
IL-17	Interleukin 18/ Interleucina 17
IL-18	Interleukin 18/ Interleucina 18
IL-22	Interleukin 18/ Interleucina 22
IL-33	Interleukin 33/ Interleucina 33
LES	Lupus eritematoso sistémico
MMP	Matrix Metalloproteinase / Metaloproteinasa de matriz extracelular
PAPA	Pyogenic arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne /Artritis Piogena, Pioderma Gangrenoso y Acné
PG	Pyoderma Gangrenosum / Pioderma Gangrenoso
PSTPIP1	Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1
PTPN6	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 6
PRRs	Pattern Recognition Receptor / Receptores de Reconocimiento de Patrones
ROS	Reactive Oxygen Species/ Especies Reactivas de Oxígeno
SAF	Síndrome antifosfolípido
TF	Tissue Factor/ Factor Tisular
TFI	Tissue Factor Inhibitor / Inhibidor del Factor Tisular
TGF- β	Transforming Growth Factor/ Factor de Crecimiento Transformante
TNF- α	Tumoral Necrosis Factor alfa/ Factor de Necrosis Tumoral alfa
VEGF	Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular

BIBLIOGRAFÍA

1. Bowers, S., & Franco, E. (2020). Chronic Wounds: Evaluation and Management. *American Family Physician*, 101(3), 159–166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32003952>
2. Frykberg, R. G., & Banks, J. (2015). Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in wound care*, 4(9), 560–582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
3. Cox J. Wound Care 101. *Nursing*. (2019) Oct;49(10):32-39. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000580632.58318.08>
4. *Úlceras por presión: Etiopatogenia | Úlceras.net*. (n.d.). ÚLCERAS.NET. Retrieved January 17, 2023, from <https://ulceras.net/monografico/109/97/ulceras-por-presion-etiotogenia.html>
5. Ricci, J. A., Bayer, L. R., & Orgill, D. P. (2017). Evidence-Based Medicine: The Evaluation and Treatment of Pressure Injuries. *Plastic and reconstructive surgery*, 139(1), 275e–286e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002850>
6. García-Fernández, F. P., Soldevilla Agreda, J. J., Pancorbo-Hidalgo, P. L., Verdu-Soriano, J., López Casanova, P., & Rodríguez-Palma, M. (2016). Classification of dependence-related skin lesions: a new proposal. *Journal of Wound Care*, 25(1), 26–32. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.1.26>
7. Chamanga E. T. (2018). Understanding venous leg ulcers. *British journal of community nursing*, 23(Sup9), S6–S15. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2018.23.Sup9.S6>
8. Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., García-Montero, C., Álvarez-Mon, M. A., Chaowen, C., Ruiz-Grande, F., Pekarek, L., et.al. (2021). Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *Journal of clinical medicine*, 10(15), 3239. <https://doi.org/10.3390/jcm10153239>
9. Schneider, C., Stratman, S., & Kirsner, R. S. (2021). Lower Extremity Ulcers. *Medical Clinics of North America*, 105(4), 663–679. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.006>
10. Youn, Y. J., & Lee, J. (2019). Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean journal of internal medicine*, 34(2), 269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>
11. Raffetto, J. D. (2018). Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surgical Clinics of North America*, 98(2), 337–347. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002>
12. Qaja, E., Muco, E., & Hashmi, M. F. (2023). Buerger Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430858/>
13. Faizer, R., & Forbes, T. L. (2007). Buerger's disease. *Journal of vascular surgery*, 46(4), 812. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.043>
14. Klein-Weigel, P. F., & Richter, J. G. (2014). Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasa*, 43(5), 337–346. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000371>
15. Shutler, S. D., Baragwanath, P., & Harding, K. G. (1995). Martorell's ulcer. *Postgraduate Medical Journal*, 71(842), 717–719.
16. Wollina, U., Unger, L., Stelzner, C., Machetanz, J., & Schellong, S. (2013). Ulcus cruris [Leg ulcers]. *Der Internist*, 54(11), 1323–1329. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3342-4>
17. Aldana, P. C., Cartron, A. M., & Khachemoune, A. (2022). Reappraising Diabetic Foot Ulcers: A Focus on Mechanisms of Ulceration and Clinical Evaluation. *The international journal of lower extremity wounds*, 21(3), 294–302. <https://doi.org/10.1177/1534734620944514>
18. Brusaert, (Sept. 2022) Diabetes Mellitus (DM) www.msmanuals.com. Recuperado el día 24 de enero 2023 de <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetes-mellitus-dm>
19. Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>

- 20 Bandyk D. F. (2018). The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in vascular surgery*, 31(2-4), 43–48. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001>
21. Yang, S., Zhu, L., Han, R., Sun, L., Li, J., & Dou, J. (2016). *Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus*. *Journal of Diabetes*, 9(2), 133–140. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12474>
22. Isoherranen, K., O'Brien, J. J., Barker, J., Dissemmond, J., Hafner, J., Jemec, G. B. E., ... Velasco, M. L. (2019). Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *Journal of Wound Care*, 28(Sup6), S1–S92. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.sup6.s1>
23. Graves, N., Phillips, C. J., & Harding, K. (2022). A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds. *The British journal of dermatology*, 187(2), 141–148. <https://doi.org/10.1111/bjd.20692>
24. Sen C. K. (2021). Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Advances in wound care*, 10(5), 281–292. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0026>
25. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. (2016). Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. Sep 8;5(1),152. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0329-y>
26. Sen C. K. (2021). Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Advances in wound care*, 10(5), 281–292. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0026>
27. Probst, S., DCLinPrac, RN, Seppänen, S., MNsc, RN, Gerber, V., Hopkins, A., MSc, RGN, DN Cert, Rimdeika, R., & Gethin, G., PG Dip Wound Care, RCN, Dip Anatomy, Dip Applied Physiology, FFMRCSE (2014). EWMA Document: Home Care-Wound Care: Overview, Challenges and Perspectives. *Journal of wound care*, 23 Suppl 5a, S1–S41. <https://doi.org/10.12968/jowc.2014.23.Sup5a.S1>
28. Prevalencia e incidencia de heridas crónicas en Atención Primaria. María-Jesús Samaniego-Ruiz, Federico Palomar Llatas. Heridas y Cicatrización nº 2 Volumen 10 Junio 2020. Disponible en https://heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02_JUNIO_2020/Articulo_Original_1_SEHER_10.2.pdf
29. González de la Torre Héctor, Verdú Soriano José, García Fernández Francisco Pedro, Soldevilla Ágreda Javier. Primer censo de unidades de heridas crónicas en España. Gerokomos [Internet]. 2017 [citado 2023 Mar 01] ; 28(3): 142-150. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2017000300142&lng=es
30. Beyene, R. T., Derryberry, S. L., & Barbul, A. (2020). *The Effect of Comorbidities on Wound Healing*. *Surgical Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.05.002>
31. Tinkle, B., Castori, M., Berglund, B., Cohen, H., Grahame, R., Kazkaz, H., & Levy, H. (2017). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 175(1), 48–69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538>
32. Hirt, P. A., Castillo, D. E., Yosipovitch, G., & Keri, J. E. (2019). *Skin changes in the obese patient*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(5), 1037–1057. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.070>
33. Arcos, C. A., Wagner, R. M., Serna, E. C., Arcos, C. A., Gaucin, I. E., & Combina, L. N. (2019). Cicatrización normal y patológica: una revisión actual de la fisiopatología y el manejo terapéutico. *Revista Argentina de Cirugía Plástica*, 25(1), 11-15. Disponible en http://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/20600110015_1512/pdf/20600110015.pdf
34. Dormand, E. L., Banwell, P. E., & Goodacre, T. E. (2005). Radiotherapy and wound healing. *International wound journal*, 2(2), 112–127. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2005.00079.x>
35. Graves, N., Phillips, C. J., & Harding, K. (2022). A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds. *The British journal of dermatology*, 187(2), 141–148. <https://doi.org/10.1111/bjd.20692>
36. House A, Hughes T. (1996). Depression and physical illness. *Prescr J*; 36: 222-228.
37. Fino, P., Di Taranto, G., Pierro, A., Kacjulite, J., Codolini, L., Onesti, M. G., Toscani, M., & Tarallo, M. (2019). Depression risk among patients with chronic wounds. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(10), 4310–4312. https://doi.org/10.26355/eurrev_201905_17936

38. Klein, T. M., Andrees, V., Kirsten, N., Protz, K., Augustin, M., & Blome, C. (2021). Social participation of people with chronic wounds: A systematic review. *International wound journal*, 18(3), 287–311. <https://doi.org/10.1111/iwj.13533>
39. Karppinen, S. M., Heljasvaara, R., Gullberg, D., Tasanen, K., & Pihlajaniemi, T. (2019). Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-787. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1>
40. Adriana González-Villalva, Aurora de la Peña-Díaz, Marcela Rojas-Lemus, Nelly López-Valdez, Martha Ustarroz-Cano, Isabel García-Peláez, Patricia Bizarro-Nevarés, Teresa I. Fortoul (2020). *Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19*. Rev. Fac. Med. (Méx.) vol.63 no.5 Ciudad de México sep./oct. 2020. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.08>
41. El Ayadi, A., Jay, J. W., & Prasai, A. (2020). Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms21031105>
42. Bravo, M. G., Rivero, N. A., Pozos, S. G., Flores, J. J., Ramírez, J., Acosta, J. H. F., & Cama, V. F. (2018). Cicatrización de heridas cutáneas y papel de los miofibroblastos. *Panorama Cuba y Salud*, 13(1), 505-510. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7322847.pdf>
43. Soliman, A. M. (2018, 14 febrero). *Role of MicroRNA in Proliferation Phase of Wound Healing*. Frontiers. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00038/full>
44. Muse, M. E., Shumway, K. R., & Crane, J. S. (2022). Physiology, Epithelialization. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532977/>
45. Verdolino, D. V., Thomason, H. A., Fotticchia, A., & Cartmell, S. (2021). Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing. *Emerging topics in life sciences*, 5(4), 523–537. <https://doi.org/10.1042/ETLS20200346>
46. Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C., & Xue, M. (2016). Inflammation in Chronic Wounds. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
47. Vacusalud. Disponible en: <https://vascularud.com.pe/sabias-que-hay-3-fases-para-cicatrizacion-heridas>
48. Marzano, A. V., Damiani, G., Genovese, G., & Gattorno, M. (2018). A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology*, 36 Suppl 110(1), 32–38. Disponible en <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12471>
49. Aróstegui, J. I. (2011). *Enfermedades autoinflammatorias sistémicas hereditarias*. *Reumatología Clínica*, 7(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.01.010>
50. Maverakis, E., Marzano, AV, Le, ST, Callen, JP, Brügggen, M.-C., Guenova, E., ... Langan, SM (2020). Pioderma gangrenoso. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0213-x>
51. Alavi, A., French, LE, Davis, MD, Brassard, A. y Kirsner, RS (2017). *Pioderma Gangrenoso: Actualización en Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. *Revista estadounidense de dermatología clínica*, 18(3), 355–372. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0251-7>
52. Sabat, R., Jemec, G. B. E., Matusiak, Ł., Kimball, A. B., Prens, E., & Wolk, K. (2020). Hidradenitis suppurativa. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0149-1>
53. C. Dessinioti, C. Zisimou, V. Tzanetakou, A. Stratigos, C. Antoniou. (2016). Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clinical and Experimental Dermatology*, 41(8), 852–857, <https://doi.org/10.1111/ced.12933>
54. Chen SX, Greif C, Gibson RS, Porter ML, Kimball AB. (2022). Advances in biologic and small molecule therapies for hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Pharmacother.*, 23(8), 959-978. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2070429>
55. T. Gracia Cazaña, L.V. Berdel Díaz, J.I. Martín Sánchez, I. Querol Nasarre, Y. Gilaberte. (2020). Revisión sistemática de las terapias con luz en el tratamiento de la hidradenitis suppurativa, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(2), 89-106. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.008>

56. Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S. (2017). Vasculitic and autoimmune wounds. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.*, 5(2), pp280-292, <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.09.006>
57. Fornes B, Sierra C, Palomar F. Úlceras cutáneas en extremidades inferiores por enfermedades Autoinmunes. (2012). *ENFERMERÍA dermatológica*, N°17, septiembre-diciembre, pp.14-22. Disponible en <https://ulceras.net/publicaciones/ulceras-cutaneas-mmii-enf-eutoinmunes.pdf>
58. Quintana-López G, Barahona-Correa JE, Allanore Y. (2020). Úlceras digitales en esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología*. Vol. 27. Núm. S1, pp.26-35. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.02.006>
59. Gethin G, van Netten J, Probst S, Sobotka L, Touriany E. (2022). The impact of patient health and lifestyle factors on wound Healing. *Journal of Wound Management*, EWMA Document Disponible en <https://ewma.org/what-we-do/projects/lifestyle-factors>
60. Cano García, L., García Díaz, S., Orcajo Blanco, C., & Serrano Lora, R. M. (2021). Perspectiva de la enfermera en el manejo del paciente con Lupus Eritematoso Sistémico. *Index de Enfermería*, 30(3), 265-269.62. Sampedro, M. S. (2019). Atención de enfermería en pacientes con artritis reumatoide. *RqR Enfermería Comunitaria*, 7(1), 26-41. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962021000200024
61. Wayne, G. (2019). Impaired tissue integrity & wound care nursing care plan. *Nurseslabs*. Mar.64. Disponible en <https://nurseslabs.com/impaired-tissue-integrity/>
62. Lázaro-Martínez JL, Conde-Montero E, Álvarez-Vázquez JC, Berenguer-Rodríguez JJ, Galindo Carlos A, Blasco-Gil S, Blasco-García C, Martínez-Cuervo F. (2021). P.E.L.I.G.R.O. Un nuevo acrónimo para la detección precoz de complicaciones por parte de pacientes con heridas crónicas. *Rev ROL Enferm.*, 44(10), 682-683. Disponible en <https://ulceras.net/publicaciones/p.e.l.i.g.r.o.-un-nuevo-acronimo-para-la-deteccion-precoz.pdf>
63. Leaper, D. J., Schultz, G., Carville, K., Fletcher, J., Swanson, T., & Drake, R. (2012). Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years?(*). *International wound journal*, 9 Suppl 2(Suppl 2), 1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01097.x>
64. Chaves-Rodríguez, María Inés, Calvo-Castro, Laura A., Alvarado-Meza, Ricardo, Madrigal-Monge, Olman, Ulloa-Fernández, Andrea, & Centeno-Cerdas, Carolina. (2015). Sustitutos e injertos de piel desarrollados por ingeniería de tejidos. *Revista Tecnología en Marcha*, 28(Suppl. 1), 46-57. <https://dx.doi.org/10.18845/tm.v28i5.2219>
65. CMUC, (2018). Curas en Ambiente Húmedo vs. Cura Ambiente Seco. Disponible en: <https://www.centroulcerascronicas.com/noticias/cura-humeda-vs-cura-seca/>
66. Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A., & Jayasuriya, A. C. (2015). Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C*, 48, 651-662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.068>
67. Bosanquet, D. C., & Harding, K. G. (2022). Wound healing: potential therapeutic options. *British Journal of Dermatology*, 187(2), 149-158. <https://doi.org/10.1111/bjd.20772>
68. Brown, M. S., Ashley, B., & Koh, A. (2018). Wearable Technology for Chronic Wound Monitoring: Current Dressings, Advancements, and Future Prospects. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 47. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00047>
69. Wang, W., Lu, K. J., Yu, C. H., Huang, Q. L., & Du, Y. Z. (2019). Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0514-y>