

## HERIDAS CRÓNICAS

Araceli Calvo

### LA ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS EN LA CICATRIZACIÓN

Los macrófagos son células esenciales para la respuesta inflamatoria, el desbridamiento de la herida y la reparación de tejidos. Proceden de monocitos circulantes que cuando llegan al lugar de la herida se extravasan y se diferencian en macrófagos. En función de las señales que reciban del medio, se pueden diferenciar mediante una clasificación simplificada en: macrófagos tipo 1 (M1 macrófagos activados clásicamente), y macrófagos tipo 2 (M2 macrófagos activados alternativamente).

Los macrófagos activados M1 producen citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6 y TNF- $\alpha$ ), prostaglandinas y factores de crecimiento (PDGF y TGF-0), e intervienen en la defensa directa contra patógenos con fagocitosis y secreción de moléculas biocidas, como las llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales de nitrógeno (NO). A medida que la cicatrización progresa los macrófagos M2 producen factores que estimulan los fibroblastos para producir colágeno, y citoquinas inmunosupresoras que reducen la actividad inflamatoria. Asimismo regulan la actividad de las proteasas: enzimas con otro papel fundamental en la cicatrización.

### PAPEL DE LA METALOPROTEINASAS SEGÚN LAS FASES DE CICATRIZACIÓN

Las principales proteasas son las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y tienen funciones diferentes según la fase. En el periodo inflamatorio agudo eliminan el tejido dañado; durante la proliferación degradan la membrana basal para la angiogénesis, y facilitan la migración celular “abriendo camino”; y ya en la última fase colaboran en la remodelación con la sustitución de fibras de colágeno III, que son degradadas para reordenar la cicatriz con colágeno tipo I. Las MMPs son secretadas en la primera fase por células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos), y después por células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales. La regulación de las MMPs es necesaria y se logra con la proteólisis mediada por otras moléculas, llamadas inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs).

Todas estas moléculas interaccionan ordenada y equilibradamente para llevar a cabo ese complejo proceso biológico denominado cicatrización.

### ¿PORQUE SE PRODUCE ESTE “ERROR” EN LA SECUENCIA CICATRICIAL CON EL CONSIGUIENTE CESE DE LA CURACIÓN?

Una herida crónica es aquella que no se cura en un tiempo estimado para sus características, quedándose en una fase anormalmente prolongada de ausencia de reparación tisular, con una actividad proteolítica excesiva, estrés oxidativo, senescencia celular, y disminución de la proliferación de fibroblastos y queratinocitos.

La causa es multifactorial, con factores intrínsecos y extrínsecos tales como la falta de diagnóstico y tratamiento etiológico, existencia de comorbilidades, efectos adversos de fármacos, y errores en el manejo de la herida. Pero el resultado común es la cronicidad de la herida, con un desequilibrio que detiene la cicatrización en una fase anómalamente inflamatoria.

La prolongación del proceso inflamatorio se caracteriza por infiltrados predominantemente monocíticos, ausencia de epitelización y fibrosis tisular progresiva.

### FACTORES PERPETUANTES

Existen además factores agravantes, como pueden ser la formación de biofilm, y el estrés oxidativo.

Los microorganismos se organizan en comunidades (biofilms) con matriz adherente que las hace resistentes a la defensa orgánica y a tratamientos antibacterianos. La defensa orgánica responde con una presencia predominante de los macrófagos M1, que liberan

más citoquinas proinflamatorias, radicales libres y se produce una mayor síntesis de MMPs. Se ha demostrado que en heridas crónicas los TIMPs se encuentran en concentraciones mínimas.

El estrés oxidativo (EO) es una situación patológica consecuencia del ambiente proinflamatorio de la cronicación, en la que hay un mayor acúmulo de metabolitos reactivos del oxígeno con una disminución de la respuesta celular antioxidante. Esto produce un impacto en la propia célula que acaba en la apoptosis (muerte celular) y contribuye de nuevo a la magnificación de la respuesta inflamatoria. La presencia de tejido necrótico en la herida inhibe la migración de queratinocitos y fibroblastos, y crea un medio favorable para el desarrollo bacteriano.

Todas las heridas que curan por segunda intención van a colonizarse con variedad de microbios, ya que la piel perilesional está habitada por flora, pero la carga bacteriana puede aumentar hacia la colonización, luego a la colonización crítica y finalmente a la infección. El abuso de tratamientos antibióticos, en muchas ocasiones no justificados ni guiados por cultivo microbiológico, lleva a una selección de resistencias bacterianas que dificultan el tratamiento. Y la protección de las propias bacterias en el interior de los biofilms conduce a la perpetuidad de las bacterias en el lecho.

En lo referente a factores que afectan a la cicatrización inherentes al paciente encontramos también un amplio abanico: la especie, raza, edad, condición corporal, y patologías concomitantes (endocrinopatías, insuficiencia hepática o renal, cardiomiopatías, neoplasias, enfermedades infecciosas, neuropatías y enfermedades autoinmunes).

La localización de la herida, el grado de pérdida tisular, la presencia de contaminación (microbios, cuerpos extraños...), el tipo de lesión (mordedura, quemadura, úlcera por presión...) y el estado circulatorio y de oxigenación son aún más factores complicantes. La farmacología y el manejo erróneo es en muchos casos la causa perpetuante del fallo de cicatrización. Las heridas se cronican en los pacientes con corticoterapia prolongada porque los corticoides actúan en la fase inflamatoria inhibiendo a los macrófagos, la síntesis proteica y la proliferación celular. Los AINES actúan inhibiendo a las prostaglandinas, afectando la producción de colágeno. Los quimioterápicos alteran a los fibroblastos. En muchas ocasiones son pacientes que por patologías concomitantes no se puede retirar la prescripción, pero entonces se debe plantear una estrategia de curación que contemple estas complicaciones y potencie el metabolismo mediante técnicas avanzadas.

El manejo inadecuado de las heridas es muy habitual; lamentablemente aún se trabaja en muchos casos con una falta de diagnóstico, con desconocimiento de la biología de los procesos de curación y sus complicaciones, y con un estrecho margen de productos para la curación de heridas. Esto da como resultados un estancamiento de la cicatrización, con heridas cada vez más fibróticas, y con biofilms poliresistentes.

#### ¿CÓMO SE MANEJA UNA HERIDA CRÓNICA?

Es necesario romper el círculo vicioso de los factores complicantes que favorecen y prolongan el ambiente pro-inflamatorio de las heridas crónicas que está impidiendo su cicatrización.

El primer paso es diagnosticar para tratar la causa y controlar las comorbilidades: atención multidisciplinar, y realizar pruebas de laboratorio y de imagen.

En cuanto al abordaje de la herida es recomendable seguir el algoritmo clínico TIME para manejo de heridas crónicas.

El acrónimo TIME fue desarrollado en el año 2003 por un grupo de expertos de la European Wound Management Association (EWMA) y desde entonces ha sido usado por médicos y profesionales sanitarios como una estrategia integral y coherente en el

cuidado de las heridas. Consiste en combatir el ambiente inflamatorio con la preparación del lecho de la herida para conseguir la estimulación de la cicatrización. TIME son las siglas de los 4 pilares a trabajar. Según el tipo de herida, y en la fase y estado en que se encuentre, se debe hacer mayor hincapié en algún concepto en concreto, pero trabajando siempre con los 4 componentes en forma simultánea.

**T:** Tissue management. **I:** Inflammation/Infection control. **M:** Moisture balance **E:** Epithelial advancement

El manejo del tejido en una herida complicada crónica contempla el desbridamiento o retirada de tejido necrótico o infectado, pero también para eliminar biofilm. Para potenciar el avance de la curación será muy útil el uso de terapias avanzadas que promueven una estimulación del metabolismo celular con el fin de eliminar el ambiente patológico inflamatorio y continuar con la fase proliferativa: técnicas de fotobiomodulación, presión negativa, ozonoterapia, plasma frío, etc.. El propio desbridamiento, las terapias avanzadas y el empleo de apósitos con propiedades antimetaloproteinasas ayudan a reducir la concentración de enzimas proteolíticas de la matriz extracelular.

La limpieza de la herida va a disminuir la carga bacteriana. El uso de antisépticos no citotóxicos de la fase de colonización crítica e infección local es esencial, y para la eliminación del biofilm terapias avanzadas y una limpieza adecuada con limpiadores antimicrobianos que contienen tensioactivos para romper y eliminar la biopelícula. Entre curas es recomendable la aplicación de apósitos antibacterianos, para evitar o retrasar la adhesión de nuevo, con plata, miel, cloruro de dialquilcarbamil.

Un equilibrio en mantener la herida en condiciones de humedad sin un exceso de exudado puede controlarse con la frecuencia de curas y la capacidad de absorción de la terapia tópica, y el avance epitelial será el indicativo que el manejo de la herida está dando resultados.