

CONSENSO
INTERNACIONAL

FUNCIÓN DE LAS PROTEASAS EN EL DIAGNÓSTICO DE HERIDAS

revisión de un grupo de trabajo de expertos

REDACTORA
Suzie Calne

EDITORIA:
Kathy Day

REDACTOR GERENTE:
Jason Beckford-Ball

IMPRESO POR:
Printwells

EDITADO POR:
Wounds International
Enterprise House
1-2 Hatfields
London SE1 9PG, UK
Tel: + 44 (0)20 7627 1510
Fax: +44 (0)20 7627 1570
info@woundsinternational.com
www.woundsinternational.com

© Wounds International 2011

Financiado por una subvención educativa sin restricciones de Systagenix.



Las opiniones expresadas son las de los autores y no reflejan necesariamente la opinión de Systagenix.

Cómo citar este documento:
Consenso internacional. Función de las proteasas en el diagnóstico de heridas. Revisión de un grupo de trabajo de expertos. Londres: Wounds International, 2011.

PRÓLOGO

Un grupo internacional de expertos se reunió en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, en febrero de 2011 para continuar el documento de consenso de 2008 de la Unión Mundial de Sociedades de Cicatrización de Heridas (WUWHs) titulado *Diagnósticos y heridas*¹. El objetivo era estudiar la importancia de la actividad de las proteasas en la curación de heridas, y llegar a un consenso sobre el valor de contar con una prueba de proteasas fácil de usar en el punto de atención para la práctica clínica.

La clave del éxito de esta prueba será que los profesionales sanitarios sepan claramente cuándo, cómo y por qué utilizar una prueba así. La experta opinión de consenso de los participantes en la reunión reafirmó que la mayor actividad de las proteasas es actualmente el mejor marcador disponible para los trastornos de la cicatrización cuando se han excluido otras causas, y que el uso efectivo de un kit de análisis de proteasas en el punto de atención tiene el potencial de cambiar el tratamiento de las heridas a nivel mundial.

Profesor Keith Harding



GRUPO DE TRABAJO DE EXPERTOS

Keith Harding, Facultad de Medicina, Universidad de Cardiff (Reino Unido)

David G Armstrong, Alianza para la Salvación de Extremidades del Sur de Arizona (SALSA), Universidad de Arizona (Estados Unidos)

Simon Barrett, Fundación Humber del NHS (Reino Unido)

Hanna Kaufman, Unidad de Cicatrización, Servicios de Asistencia Sanitaria Maccabi, Haifa (Israel)

José Luis Lázaro Martínez, Unidad del Pie Diabético, Universidad Complutense de Madrid (España)

Dieter Mayer, Clínica de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario de Zurich (Suiza)

Zena Moore, Real Colegio de Cirujanos de Irlanda, Dublín (Irlanda)

Marco Romanelli, Unidad de Cicatrización, Universidad de Pisa (Italia)

Douglas Queen, Departamento de Dermatología y Cicatrización, Universidad de Cardiff (Reino Unido)

Greg Schultz, Universidad de Florida, Gainesville, Florida (EE. UU.)

Thomas Serena, Centros para el Cuidado Avanzado de Heridas de Pensilvania Norte, Pensilvania (EE. UU.)

Gary Sibbald, Universidad de Toronto (Canadá)

Robert Snyder, Centro de Cicatrización, Hospital Universitario, Florida (EE. UU.)

Robert Strohal, Hospital Docente de la Universidad Federal de Feldkirch (Austria)

Kathryn Vowden, Universidad de Bradford y Fundación de Hospitales Docentes de Bradford del NHS (Reino Unido)

Peter Vowden, Universidad de Bradford y Fundación de Hospitales Docentes de Bradford del NHS (Reino Unido)

Paolo Zamboni, Universidad de Ferrara (Italia)

¿Qué son las proteasas?

Las proteasas (también llamadas proteinasas) desempeñan un papel fundamental en el proceso de cicatrización normal² (Tabla 1). Las proteasas son enzimas que actúan sobre las proteínas, descomponiéndolas en péptidos y aminoácidos. En la cicatrización, las principales proteasas son las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y las serina proteasas, p. ej. la elastasa. En general, diferentes proteasas relacionadas con las heridas actúan sobre diferentes proteínas. Entre ellas figuran las proteínas de la matriz extracelular (ME) y del tejido conjuntivo, como el colágeno, la gelatina, proteoglicanos y elastina.

En el proceso normal de cicatrización, las proteasas descomponen las proteínas dañadas de la ME y la materia extraña para que puedan formarse nuevos tejidos y la herida se cierre de forma ordenada. Sin embargo, cuando el nivel de actividad de las proteasas es demasiado alto, el delicado equilibrio entre la degradación y la reparación de tejidos se altera.

Un exceso de proteasas en la herida ocasiona la degradación de la ME recién formada y de otras proteínas, como p. ej. los factores de crecimiento y sus receptores. En consecuencia se producen trastornos de la cicatrización debido a los daños en la ME y a la prolongación anormal de la fase inflamatoria de la cicatrización, que impide que la herida avance hacia la fase proliferativa².



La actividad de las proteasas forma parte esencial de la cicatrización³. Sin embargo, una vez fuera de control, y si no se controlan, las proteasas de las heridas pueden causar daños suficientes a la matriz extracelular, a los factores de crecimiento y a sus receptores para alterar la cicatrización y destruir tejidos normales

FUENTES DE LAS PROTEASAS

Además de ser segregadas por las células que participan en el proceso de reparación, por ejemplo los fibroblastos y las células endoteliales, las proteasas se producen en las células del sistema inmunitario estimuladas por un proceso inflamatorio o infeccioso. Por ejemplo, la elastasa leucocitaria humana (ELH) se produce en los neutrófilos y es responsable de la degradación de la fibronectina en las heridas que no cicatrizan.

Esto es importante porque los productos de degradación de la fibronectina estimulan la liberación de más MMPs^{4,5}. La fibronectina intacta (que es necesaria para la adhesión celular y para la señalización del factor de crecimiento) está ausente en las heridas que no cicatrizan, pero se ha demostrado que reaparece en el lecho de la herida cuando se inicia la cicatrización⁶.

Se ha propuesto que las concentraciones tisulares elevadas de hierro en la insuficiencia venosa crónica debidas a la extravasación de glóbulos rojos pueden ser otro estímulo para la sobreexpresión de MMPs⁷. Además, los pacientes con insuficiencia venosa crónica que tienen también una mutación del gen de la hemocromatosis (C282Y) que provoca un metabolismo anormal del hierro tienen un riesgo significativamente mayor de presentar una úlcera venosa⁸.

En el futuro, las pruebas de variantes genéticas pueden llegar a formar parte del proceso de selección para evaluar el riesgo de ulceración y la probabilidad de cicatrización.

¿Qué son las proteasas?

Las proteasas son enzimas que descomponen las proteínas en péptidos y aminoácidos. En la cicatrización, las principales proteasas son las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y las serina proteasas, p. ej. la elastasa. En general, diferentes proteasas relacionadas con las heridas actúan sobre diferentes proteínas. Entre ellas figuran las proteínas de la matriz extracelular (ME) y del tejido conjuntivo como el colágeno, la gelatina, proteoglicanos y elastina.

Tabla 1 | Funciones principales de las proteasas en la cicatrización normal²

Fase principal de cicatrización	Función de las proteasas
■ Inflamación	■ Eliminación de la ME dañada (facilita el desbridamiento autolítico)
■ Proliferación	■ Degradación de la membrana basal capilar para la angiogénesis ■ Facilita el desprendimiento y la migración de las células
■ Remodelación	■ Contracción de la ME cicatricial ■ Remodelación de la ME cicatricial.

Otra fuente de proteasas en las heridas son las bacterias. Además de estimular la producción de proteasas mediante la activación del sistema inmunitario, algunas bacterias de las heridas pueden segregar proteasas por sí mismas. Sin embargo, el impacto de las proteasas derivadas de bacterias en la cicatrización de las proteasas en la heridas y su contribución a la actividad total de las proteasas en la herida aún está por determinar.



Actualmente se sabe más de las proteasas que de cualquier otro marcador bioquímico implicado en la cicatrización

LA ACTIVIDAD ELEVADA DE LAS PROTEASAS COMO MARCADOR PARA LA AUSENCIA DE CICATRIZACIÓN

Hay un conjunto importante de datos de estudios en animales y en seres humanos que insinúa que la actividad de las proteasas (especialmente las MMPs y la elastasa leucocitaria humana [ELH]) se encuentra elevada en heridas que no progresan hacia la cicatrización⁹⁻²⁰.

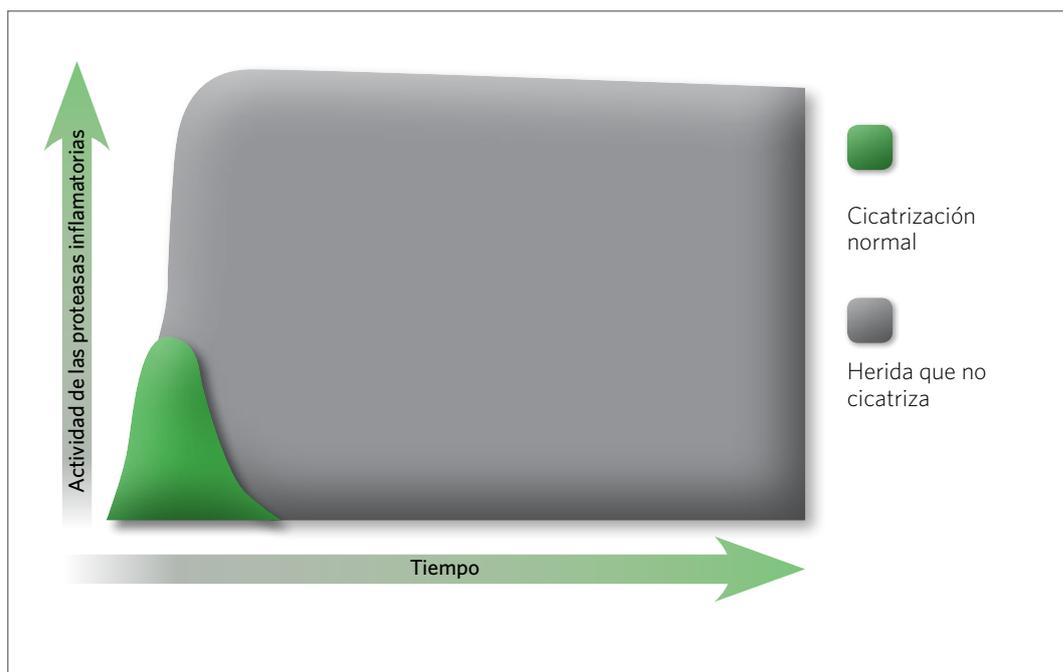
En el curso normal de la cicatrización, hay un rápido incremento inicial de los niveles de proteasas^{21,22}. Los niveles alcanzan su máximo al cabo de unos tres días y comienzan a descender hacia el día cinco (Figura 1). En las heridas que no cicatrizan, sin embargo, no sólo las proteasas alcanzan niveles mayores que en las que lo hacen, sino que persisten mucho más tiempo. El resultado es un entorno en la herida altamente destructivo.

Aunque la relación entre las proteasas, la inflamación y la cicatrización se conoce en líneas generales, hay otros marcadores asociados con la inflamación (como el TNF-alfa) que pueden justificar una investigación adicional como posibles candidatos para pruebas diagnósticas²³. Sin embargo, los datos hasta la fecha insinúan que las proteasas pueden ser los biomarcadores más prometedores para evaluar la cicatrización a nivel bioquímico.



No se conocen bien las razones del desequilibrio entre la mayor producción de proteasas y la falta de inhibición de las proteasas en heridas crónicas o que no cicatrizan, pero la vigilancia periódica de la actividad de las proteasas durante el tratamiento puede ayudar a orientar un tratamiento adecuado

Figura 1 | Cambios de la actividad de las proteasas en las heridas



Comprender la función de las proteasas

Cuando se informa a los profesionales sanitarios acerca de las proteasas, es importante presentar el concepto de equilibrio y desequilibrio en la cicatrización, es decir, el equilibrio entre la síntesis y la degradación de la ME. Los principales puntos de enseñanza son:

- Las proteasas son importantes para la organización y la remodelación de nueva ME. Hay una explosión de actividad de las proteasas al principio de la cicatrización aguda. En las heridas con cicatrización normal, la actividad llega al máximo en los primeros dos días y después disminuye a niveles muy bajos al cabo de una semana²¹
- Entre los estímulos que pueden prolongar la actividad elevada de las proteasas figuran la presencia de tejido dañado, materia extraña, bacterias y biofilms
- Si la actividad de las proteasas es demasiado alta, empiezan a degradar y destruir la ME y a dañar el tejido neoformado, dañan el lecho de la herida y retardan la cicatrización
- Las intervenciones que reducen las proteasas perjudiciales y corrigen el desequilibrio puede facilitar la cicatrización²⁴.

Cuadro 1: Terminología de heridas con problemas de cicatrización (adaptado de²⁵)

- Crónica
- Retrasada
- Difícil de cicatrizar
- Estancada
- Recalcitrante
- Difícil
- Compleja
- No responde

Para continuar el debate sobre las heridas que no cicatrizan, visite el Debate sobre Heridas Crónicas en el *Wounds International Journal*, vol 1; ej. 2 (www.woundsinternational.com).

PREDECIR PROBLEMAS DE CICATRIZACIÓN

Las heridas de difícil cicatrización se llaman a menudo "crónicas". Sin embargo, puede que no sea una buena opción porque el término "crónico" implica larga duración y la necesidad de esperar a ver si una herida cicatriza con lentitud. Los profesionales sanitarios saben que las heridas de pacientes con ciertas enfermedades concomitantes, como por ejemplo la diabetes, o de pacientes que toman ciertos medicamentos, como los esteroides, pueden identificarse desde el momento en que se producen como de difícil cicatrización.

Por otra parte, el término "crónico" puede excluir las heridas agudas, por ejemplo las heridas quirúrgicas, que tienen problemas de cicatrización. En consecuencia, se utilizan diversos términos para describir las heridas que puede ser de cicatrización lenta o difícil (véase el Cuadro 1, a la izquierda).

Existen numerosos factores distintos de la duración que afectan a la capacidad de cicatrización. La evaluación inicial de todas las heridas debe incluir la evaluación de estos factores (Tabla 2). El régimen asistencial de los pacientes con una herida de cualquier tipo debe incluir, por tanto, el tratamiento de cualquier factor corregible. El reconocimiento temprano de factores corregibles ofrece la oportunidad de aplicar tratamientos que pueden acelerar el proceso de cicatrización.

Es igualmente importante, sin embargo, que los profesionales sanitarios reconozcan cuándo es improbable que cicatrice una herida, p. ej., en pacientes con cáncer o con una enfermedad avanzada, tratados con quimioterapia o con esteroides en dosis altas.



PUNTOS PARA LA PRÁCTICA

Importancia de la actividad de las proteasas

- La actividad elevada de las proteasas es el mejor marcador bioquímico disponible para predecir la mala cicatrización de heridas agudas y crónicas
- Si la actividad de las proteasas y sus coeficientes son adecuados para la fase de la cicatrización, esta será más ordenada y oportuna
- Se requiere investigación para identificar y aclarar
 - qué nivel de actividad de las proteasas es adecuado durante el desbridamiento autolítico,
 - por qué y en qué punto concreto de la trayectoria de cicatrización puede desequilibrarse la actividad de las proteasas
 - la actividad de las proteasas típica del estancamiento y la cicatrización para diferentes tipos de heridas, p. ej., las úlceras de decúbito, las heridas vasculíticas
 - cómo afectan a la actividad de las proteasas los factores del paciente, como la edad, los niveles hormonales y las comorbilidades
 - las relaciones sinérgicas y cronológicas entre las diferentes proteasas, esto es, cómo actúan conjuntamente las diferentes MMPs y elastasas para degradar las proteínas de la ME
 - el impacto de las aportaciones bacterianas en la actividad de las proteasas
- El establecimiento de un registro que recopile datos sobre la actividad de las proteasas en diferentes tipos de heridas en las distintas etapas de la cicatrización proporcionaría datos útiles sobre el pronóstico de la cicatrización

REDUCCIÓN DEL ÁREA DE LA HERIDA COMO PRONÓSTICO DE LA CICATRIZACIÓN

La investigación ha insinuado que una reducción del área de la herida entre dos y cuatro semanas es un buen factor pronóstico de la capacidad de cicatrización en la semana 12. Para las úlceras venosas, una reducción del 20 %-40 % del área de la herida en el plazo de dos a cuatro semanas ha demostrado ser un factor pronóstico de cicatrización²⁷, mientras que para las úlceras en pie diabético, una reducción de > 50% en la semana cuatro es un factor pronóstico de cicatrización²⁸⁻³⁰.

Es lógico, por tanto, que las heridas que no muestran estos niveles de cicatrización dentro de esos plazos desencadenen la necesidad de reconsiderar y reevaluar el régimen de tratamiento.

Sin embargo, en lugar de esperar a que surjan problemas, sería claramente muy beneficioso poder identificar aún más pronto en qué momento las intervenciones avanzadas pueden facilitar la cicatrización. Las pruebas de detección de marcadores de la cicatrización, como la actividad de las proteasas, pueden ayudar a los profesionales sanitarios a predecir qué heridas van a tener problemas².



Incluso cuando la herida y la asistencia del paciente son óptimas y se ha excluido la infección, algunas heridas no cicatrizan. Estas heridas pueden tener inflamación persistente con actividad elevada de las proteasas que está impidiendo la evolución a la fase proliferativa de la cicatrización

Tabla 2 | Factores que pueden influir en la capacidad de cicatrización²⁶

Area	Factores
■ Paciente	<ul style="list-style-type: none">■ Etiología■ Comorbilidad, por ejemplo diabetes, enfermedades autoinmunitarias■ Alergia■ Medicación, p. ej. esteroides■ Situación psicosocial■ Dolor■ Concordancia
■ Herida	<ul style="list-style-type: none">■ Duración■ Tamaño■ Estado del lecho de la herida■ Isquemia■ Inflamación/infección■ Localización anatómica■ Respuesta al tratamiento
■ Care provision	<ul style="list-style-type: none">■ Destreza y conocimientos de los profesionales sanitarios■ Sistema de asistencia sanitaria (disponibilidad, coste/reembolso)

Evaluar la actividad de las proteasas

MÉTODOS ACTUALES PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LAS PROTEASAS

Pruebas analíticas

Actualmente, es muy difícil evaluar el nivel de las proteasas en las heridas. Ciertos estudios de investigación han analizado tipos, niveles y actividades de las proteasas en exudados derivados de biopsias obtenidas en condiciones de laboratorio. Estos estudios han utilizado varias técnicas distintas, p. ej. zimografía en gelatina, que detecta principalmente la MMP-2 y MMP-9, ELISA que utiliza anticuerpos para medir los niveles de proteasas, y pruebas que miden la actividad enzimática de las proteasas.

Los resultados de estos estudios muestran una tendencia persistente de bajos niveles de actividad de las proteasas en las heridas con cicatrización aguda, y altos niveles en las heridas estancadas o con mala cicatrización que disminuyen cuando las heridas empiezan a cicatrizar^{10,17}. Sin embargo, para la mayoría de los profesionales sanitarios, la evaluación analítica de la actividad de las proteasas no es factible.

Evaluación clínica

En las heridas que no cicatrizan como se esperaba, se puede sospechar una actividad excesiva de las proteasas cuando no han respondido al tratamiento o se han estancado tras un tratamiento inicial con éxito si:

- el tratamiento integral ha incluido la corrección de la causa subyacente (p. ej., compresión para la estasis venosa), la atención a las inquietudes del paciente (p. ej. el dolor) y un tratamiento local óptimo de la herida (desbridamiento y un medio húmedo), y
- no se sospecha infección o se ha descartado.

Los signos clínicos de inflamación, que pueden ser indicativos de actividad elevada de las proteasas, pueden ser difíciles de diferenciar de los de infección. Los signos pueden comprender el enrojecimiento del lecho de la herida, granulación ausente o reducida que puede sangrar con facilidad al contacto, y aumento de los niveles de dolor y exudado.

Sin embargo, a pesar de que la mayoría de las heridas no infectadas que no cicatrizan tendrá exceso de proteasas, un porcentaje de las heridas que no cicatrizan no tendrá exceso de proteasas.

En consecuencia, los profesionales sanitarios pueden suponer erróneamente que una herida no infectada con inflamación crónica que no cicatriza, y que ha recibido la debida atención y tratamiento de las causas subyacentes, tiene una actividad elevada de las proteasas.

Un estudio en curso de más de 100 heridas agudas y crónicas ha demostrado que unos profesionales sanitarios cualificados utilizando los criterios clínicos de inflamación crónica no han sido capaces de predecir con certeza qué heridas tienen una actividad elevada de las proteasas. De hecho, las únicas heridas en las que la actividad de las proteasas se ha correlacionado con el examen clínico son las úlceras vasculíticas³¹. La Figura 2 (al dorso) pone de manifiesto la dificultad de predecir la actividad elevada de las proteasas basándose únicamente en el reconocimiento clínico.



Los signos clínicos no siempre predicen la existencia de actividad elevada de las proteasas. La detección exacta de la actividad elevada de las proteasas facilitaría el uso adecuado de tratamientos dirigidos a modificar la actividad de las proteasas y ayudaría a evitar el uso inadecuado de productos avanzados para el tratamiento de heridas

Relevancia de los niveles de proteasa para la cicatrización

Los estudios muestran una tendencia persistente de bajos niveles de actividad de las proteasas en las heridas con cicatrización aguda, y altos niveles en las heridas estancadas o con mala cicatrización que disminuyen cuando las heridas empiezan a cicatrizar^{10,17}. Sin embargo, para la mayoría de los profesionales sanitarios, la evaluación analítica de la actividad de las proteasas en laboratorio no es factible y es necesaria una evaluación clínica.

Figura 2 | La observación clínica no puede detectar la actividad elevada de las proteasas. ¿Muestran estas fotografías heridas con alta o baja actividad de las proteasas? (Véanse las respuestas en la parte inferior de la página. Fotos cortesía de Tom Serena)



A: Varón no diabético de 52 años con una úlcera venosa de larga duración. Existe un mínimo exudado después del tratamiento con un agente tópico de plata. Recientemente se ha cambiado el tratamiento a una colagenasa y vendaje de compresión. Tiene un dolor mínimo.



B: Mujer no diabética de 40 años con úlceras venosas bilaterales que actualmente recibe tratamiento con alginato tópico y compresión. La úlcera de la pierna derecha (arriba a la izquierda) tiene una base limpia granulada. La úlcera de la pierna izquierda ha formado repetidamente un esfacelo pardo que requiere raspado.



C: Úlcera de decúbito de fase III tratada con COR-plata/colágeno.



D: Paciente no diabético con una herida aguda en el dorso de la mano tras la infiltración de una vía intravenosa. La herida está cicatrizando.



E: Paciente con vasculitis conocida de la extremidad inferior.



F: Úlcera neuropática plantar con tratamiento tópico con alginato de plata y oxígeno hiperbárico.

Respuestas

Prueba positiva de actividad elevada de las proteasas: A, D, E.

Prueba negativa de actividad elevada de las proteasas: B (ambas piernas), C, F.

Tratamiento de la actividad elevada de las proteasas

Las heridas que no cicatrizan a pesar de la corrección de las causas subyacentes, exclusión de la infección y un tratamiento óptimo de la herida pueden permanecer en un estado inflamatorio persistente con actividad elevada de las proteasas. El tratamiento de este tipo de heridas requiere un enfoque sistemático y a menudo interdisciplinario que se centre en corregir la causa subyacente de la inflamación. Conviene proporcionar asistencia en consonancia con los protocolos locales adecuados que utilizan los principios básicos del tratamiento correcto de las heridas.



El uso de un diagnóstico analítico inmediato para la actividad de las proteasas puede ayudar al profesional sanitario a utilizar terapias avanzadas al indicar claramente qué tratamientos son y no son adecuados, y cuándo se debe iniciar y detener el tratamiento

Principios

Hay una serie de intervenciones que pueden reducir la actividad de las proteasas en una herida. Los tres principios fundamentales para el tratamiento de las heridas en las que se sospeche una actividad excesiva de las proteasas son:

- **Tratar** la causa subyacente y los factores que puedan agravar la herida, p. ej. la compresión, aliviar la presión, corregir la isquemia y la nutrición deficiente
- **Optimizar** el lecho de la herida y el estado del paciente, p. ej., preparación del lecho de la herida (incluso desbridamiento), tratamiento de heridas con presión negativa (TPN), modular la carga bacteriana
- **Modular** la actividad de las proteasas, p.ej. con apósitos moduladores de las proteasas.



Hay que tener precaución cuando se utilicen equivalentes cutáneos/dérmicos en heridas complejas que no cicatrizan donde la actividad de las proteasas es alta, porque se puede producir degradación de la matriz

REDUCIR EL EXCESO DE LA ACTIVIDAD DE LAS PROTEASAS

Las técnicas siguientes pueden reducir la actividad de las proteasas en las heridas:

- **Limpieza:** la limpieza regular de las heridas puede ayudar a reducir la actividad de las proteasas al eliminar los residuos superficiales que podrían actuar como estímulos inflamatorios. La limpieza también puede ayudar a reducir la actividad de las proteasas eliminando el exudado que contiene proteasas. Se esperan estudios que examinen los efectos de la limpieza sobre la actividad de las proteasas
- **Desbridamiento:** la eliminación de escaras en cada cambio de apósito, o el desbridamiento quirúrgico o cortante a intervalos adecuados, pueden ayudar a reducir la excesiva actividad de las proteasas al eliminar el tejido necrótico y reducir la carga bacteriana que pueden actuar como estímulos inflamatorios. Una vez más, se esperan estudios que examinen el efecto del desbridamiento sobre la actividad de las proteasas
- **Inactivadores de las proteasas:** los apósitos moduladores de las proteasas (p. ej. el colágeno/celulosa oxidada regenerada [COR]) que se unen a las proteasas (MMPs y elastasa) y las inactivan^{32,33}
- **Apósitos antisépticos (p. ej. yodo o plata):** una reducción de los niveles bacterianos puede reducir la actividad de las proteasas, limitando la producción de proteasas del huésped y bacterianas³⁴. Se ha postulado que la plata también puede reducir la actividad de las MMPs al desplazar de las enzimas el ion de zinc necesario para el funcionamiento de las MMPs³⁵
- **Antinflamatorios:** la doxiciclina oral o tópica es un potente antinflamatorio y antimicrobiano que inhibe la actividad de las proteasas³⁶; el tratamiento con esteroides tiene un efecto antinflamatorio porque aumenta la expresión de las proteínas antinflamatorias y reduce la expresión de las proteínas proinflamatorias. La experiencia de estos tratamientos hasta la fecha es principalmente en heridas vasculíticas y en el pioderma gangrenoso. Se esperan estudios en otros tipos de heridas y el posible uso de estos tratamientos en combinación
- **Apósitos y dispositivos que absorben o extraen el exudado de la herida:** los apósitos y materiales absorbentes pueden reducir la actividad de las proteasas eliminando los exudados que contienen proteasas³⁷, aunque esto todavía no se ha demostrado en un contexto clínico. Un efecto de la TPN para la estimulación de la cicatrización puede ser la reducción de la actividad de las proteasas^{38,39}.



Cuando se utilizan tratamientos avanzados tales como apósitos moduladores de las proteasas o productos de control de las infecciones, un dispositivo de diagnóstico en punto de atención para medir los cambios de la actividad de las proteasas puede ser útil para controlar la eficacia del tratamiento e indicar si hay necesidad de modificarlo

APÓSITOS MODULADORES DE LAS PROTEASAS

Al igual que con todos los productos avanzados de tratamiento de heridas, el uso de apósitos moduladores de las proteasas debe integrarse cuidadosamente en el plan de asistencia global, que ha de ser adecuado para el estado del lecho de la herida, la carga bacteriana y el nivel de exudado.

En general, los apósitos moduladores de las proteasas, p. ej. COR/colágeno, se utilizan para ciclos cortos de dos a cuatro semanas, seguidos de una reevaluación completa de la eficacia del tratamiento. A veces se utiliza también un tratamiento intermitente o por impulsos, p. ej. dos semanas de tratamiento con el apósito modulador de las proteasas seguidas de dos semanas sin el apósito.

Un apósito de colágeno/COR ha demostrado reducir la actividad de las proteasas y tener un efecto positivo sobre la cicatrización en diversas heridas que no cicatrizan^{24,33,40}.

El uso de un apósito modulador de las proteasas debe ser una intervención claramente oportuna, es decir, la duración propuesta del tratamiento debe estar claramente documentada con una fecha de revisión. Es esencial que se lleven a cabo durante el tratamiento evaluaciones periódicas de la evolución de la cicatrización, p. ej. los márgenes, la base y el área de la herida. Para las úlceras venosas, una guía de la mejoría indicativa de que la cicatrización probable sería una reducción del 20-40 % del área de la herida en cuatro semanas²⁷.

La introducción de un dispositivo de diagnóstico en punto de atención de la actividad excesiva de las proteasas permitiría un uso más dirigido de los moduladores de las proteasas para reducir la actividad excesiva de las proteasas. Un análisis de la actividad de las proteasas también puede ofrecer la oportunidad de examinar otros posibles efectos beneficiosos del uso continuado de moduladores de las proteasas sobre la cicatrización una vez que las proteasas estén bajo control.



El estado actual de los conocimientos sobre la función de las proteasas en la cicatrización retardada sugiere que toda herida no infectada estancada o de cicatrización lenta en un paciente que ha sido evaluado y tratado adecuadamente es candidata potencial para un test de diagnóstico en punto de atención de la actividad de las proteasas

Función de un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención

Idealmente, una nueva herramienta de diagnóstico para uso en heridas indicará las modificaciones concretas de la práctica o del tratamiento que impulsarán la cicatrización de la herida¹.

Un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención será una innovación en el tratamiento de las heridas. Se prevé que se utilizará para detectar si la actividad de las proteasas está elevada en las heridas que no cicatrizan como se esperaba.

UTILIZACIÓN DE UN DISPOSITIVO DE DIAGNÓSTICO DE PROTEASAS

Un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención puede ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones informadas y económicas acerca de qué tratamiento es o no adecuado. Por ejemplo, no sería adecuado utilizar un apósito modulador de las proteasas en una herida con baja actividad de las proteasas, y los productos de ingeniería de tejidos, los scaffolds y los injertos de piel serían inadecuados en una herida con elevada actividad de las proteasas.

Las ventajas de orientar el tratamiento de este modo pueden incluir menor frecuencia de cambio de apósitos, evitar las intervenciones innecesarias, reducir el tiempo de enfermería, menos consultas clínicas, menor duración total del tratamiento, reconocimiento más temprano y prevención de las complicaciones, mejor calidad de vida, cicatrización más rápida y regreso más temprano al trabajo. Estos beneficios potenciales pueden llevar a los reguladores en el futuro a exigir el análisis antes de la utilización de tratamientos específicos.

El control de las proteasas, p. ej. mediante diagnósticos semanales, puede permitir que los profesionales sanitarios reconozcan si el tratamiento es eficaz para reducir la actividad de las proteasas y, por lo tanto, si el enfoque vigente del tratamiento es el adecuado. Se ha especulado que los resultados de un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención pueden emplearse finalmente para determinar el éxito del tratamiento y pueden convertirse en una medida alternativa del resultado de la cicatrización.

Puede resultar que el dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención sirva para facilitar la pronta identificación de las heridas que puedan resultar de difícil cicatrización, evitando así los retrasos y los riesgos asociados causados por "esperar demasiado" antes de clasificar una herida como de difícil cicatrización. Esto puede ayudar también a evitar pruebas diagnósticas más costosas, p. ej. pruebas invasivas como la biopsia de la herida, y se podría utilizar para confirmar el diagnóstico de trastornos inflamatorios como la vasculitis.

Un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención fácil de utilizar puede ofrecer una buena oportunidad para el tratamiento a distancia de las heridas, esto es, los profesionales sanitarios /pacientes pueden analizar la actividad elevada de las proteasas en una herida y después obtener asesoramiento o tomar decisiones acerca de la derivación basándose en los resultados. Por ejemplo, un profesional sanitario con menos experiencia podría utilizar el análisis como una señal para derivar a un especialista o no, en función del resultado del análisis.

Para conseguir la aceptación de un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención, los financiadores necesitarán pruebas de su economía; será necesario que exista una amplia adopción por parte de los principales líderes de opinión, y pruebas claras de los beneficios.



Para que un dispositivo de diagnóstico en punto de atención se convierta en parte integrante de la práctica, será preciso disponer de datos que demuestren la validez del análisis en diversos tipos de heridas en la práctica clínica. La principal pregunta sin respuesta es cómo hacer frente a las heridas con proteasas elevadas que evolucionan a una cicatrización sin complicaciones y aquellas con bajas proteasas que no logran cicatrizar

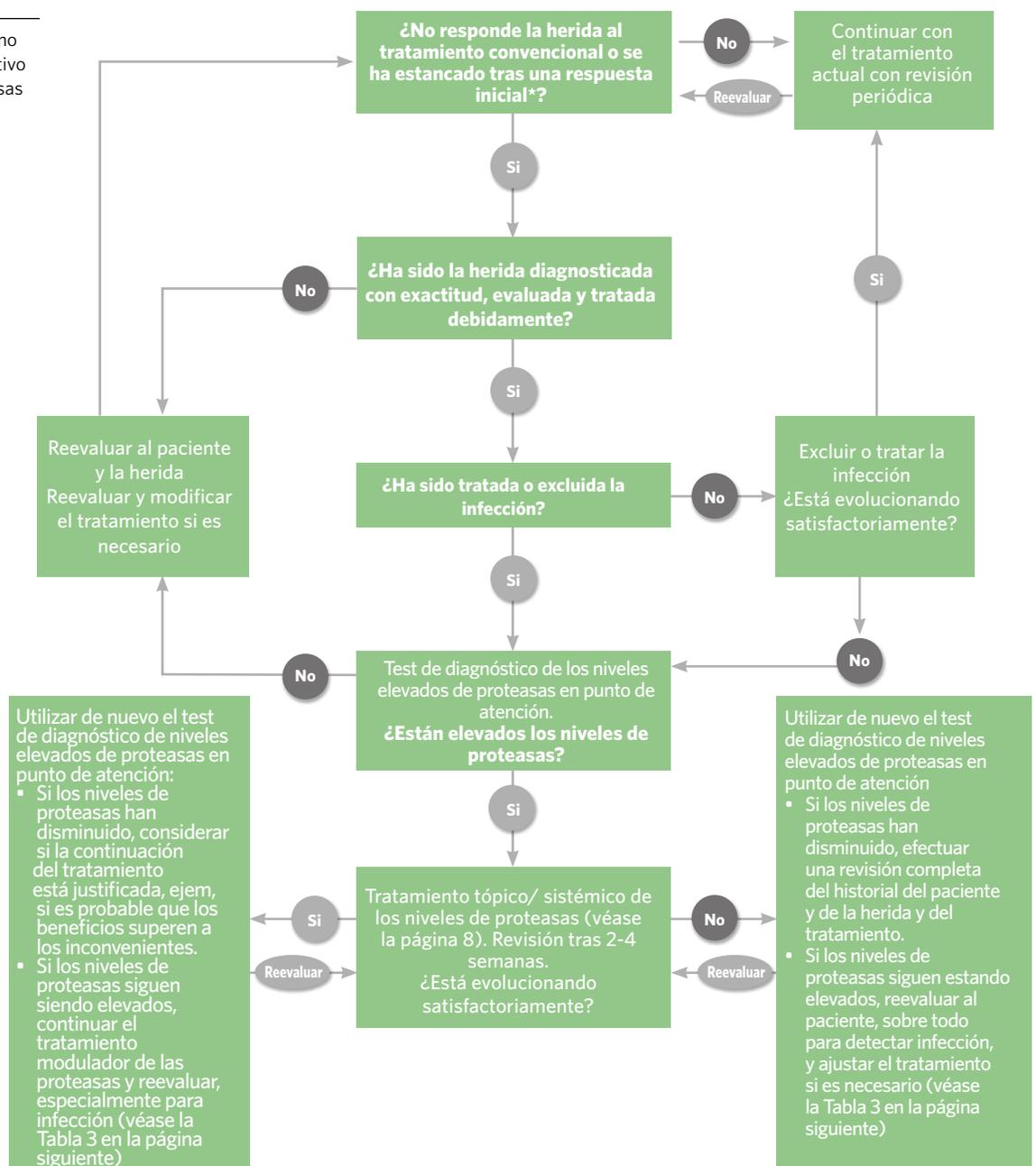
Posible algoritmo para el uso de un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención

El uso de un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención en heridas que no responden tiene que situarse en el marco de una continua reevaluación y optimización de la asistencia de conformidad con las prácticas y la política local de tratamiento de las heridas. En la Figura 3 y en la Tabla 3 se ilustra cómo podría utilizarse en la práctica un diagnóstico de este tipo



Será necesario seguir investigando para caracterizar plenamente la función de un test de proteasas en punto de atención en la práctica clínica

Figura 3 | Posible algoritmo para el uso de un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención



* Identificar el estado de curación mediante una evaluación integral temprana que incluya el reconocimiento y la corrección de la causa de la herida. Es más probable que se produzcan problemas de cicatrización en pacientes con trastornos o comorbilidades tales como diabetes o cáncer.

Tabla 3 | Relación entre la actividad de las proteasas, carga bacteriana/infección y modalidad de tratamiento

SIGNOS/SÍNTOMAS DE INFECCIÓN		ACTIVIDAD DE LAS PROTEASAS	
		Baja actividad de las proteasas	Elevada actividad de las proteasas
BAJA CARGA BACTERIANA	No hay signos de infección	Cura húmeda	Apósito modulador de las proteasas
ELEVADA CARGA BACTERIANA	Infección superficial Tres de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ● No cicatriza ▲ ● Exudado ▲ ● Dolor ● Herida roja friable ● Residuos, olor 	Apósito antimicrobiano	Apósito modulador de las proteasas con actividad antimicrobiana; + /- antibiótico sistémico
	Infección profunda/sistémica. Tres de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ● Tamaño ▲ ● Temperatura ▲ ● Dolor ▲ ● Fístulas/hueso descubierto ● Heridas nuevas/satélite ● Eritema/edema ● Olor ● Proteínas de fase 	Antibióticos sistémicos	Antibiótico sistémico Antiinflamatorio sistémico Apósito antimicrobiano Apósito modulador de las proteasas con actividad antimicrobiana



Es probable que los financiadores acepten la disponibilidad de una medida objetiva para guiar el tratamiento si permite que los profesionales sanitarios inicien el tratamiento antes y durante menos tiempo para lograr la cicatrización y se puede demostrar que esa prueba reduce el coste total



PUNTOS PARA LA PRÁCTICA

UTILIZACIÓN DE UN DISPOSITIVO DE DIAGNÓSTICO DE PROTEASAS EN PUNTO DE ATENCIÓN

- Utilizar un dispositivo de diagnóstico de proteasas en punto de atención solamente si los resultados influirán en las decisiones clínicas sobre el tratamiento tópico de la herida
- Evitar los falsos positivos y falsos negativos inducidos por el usuario siguiendo cuidadosamente las instrucciones
- Conocer cómo muestra el test un resultado positivo y un resultado negativo
- Comprender lo que significan estos resultados y qué consecuencias tienen para el tratamiento
- Saber si hay que analizar antes o después del desbridamiento o la limpieza
- Si la limpieza debe realizarse antes del análisis, saber qué solución(es) puede(n) utilizarse y cómo puede afectar la solución utilizada a los resultados del análisis
- Saber qué tipo de exudado utilizar para el análisis y cuánto se necesita
- Saber cómo recoger el exudado
- Saber cuánto tiempo después de recoger el exudado hay que realizar el análisis
- Saber si la presencia de sangre o tejido necrótico pueden afectar a los resultados del análisis y cómo
- Saber qué hacer si el exudado es de difícil acceso o no está presente
- Saber por qué, cuándo y con qué frecuencia repetir el análisis
- Comprender la validez del análisis con diferentes tipos de heridas, esto es, con qué precisión mide la actividad de las proteasas en diferentes tipos de heridas
- Comprender la sensibilidad y especificidad del análisis y cómo pueden afectar a su interpretación, esto es, con qué frecuencia indica el análisis verdaderos positivos (registra una actividad elevada de las proteasas cuando la actividad es elevada) y verdaderos negativos (registra una actividad baja de las proteasas cuando la actividad es baja).

BIBLIOGRAFÍA

1. World Union of Wound Healing Societies (WUWHs). *Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document*. London: MEP Ltd, 2008.
2. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. *MMPs Made Easy*. Wounds International 2009; 1(1): Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>
3. Agren MS, Mirastschijski U, Karlsmark T, Saarialho-Kere UK. Topical synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases delays epidermal regeneration of human wounds. *Exp Dermatol* 2001; 10(5): 337-48.
4. Grinnell F, Zhu M. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on relative levels of elastase, $\alpha 1$ proteinase inhibitor and $\alpha 2$ macroglobulin. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 335-41.
5. Grinnell F, Zhu M. Identification of neutrophil elastase as the proteinase in burn wound fluid responsible for the degradation of fibronectin. *J Invest Dermatol* 1994; 103(2): 155-61.
6. Herrick SE, Sloan P, McGurk M, et al. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992; 141(5): 1085-95.
7. Zamboni P, Scapoli G, Lanzara V, et al. Serum iron and matrix metalloproteinase-9 variations in limbs affected by chronic venous disease and venous leg ulcers. *Dermatol Surg* 2005; 31(6): 644-49.
8. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, et al. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration. *J Vasc Surg* 2005; 42(2): 309-14.
9. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642-48.
10. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26-37.
11. Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117-19.
12. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011-16.
13. Muller M, Trocme C, Lardy B, et al. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMPsP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med* 2008; 25(4): 419-26.
14. Norgauer J, Hildenbrand Y, Idzko M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002; 147(6): 1180-86.
15. Pirilä E, Korpi JT, Korkiamäki T, et al. Collagenase-2 (MMPsP-8) and matrilysin-2 (MMPsP-26) expression in human wounds of different etiologies. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 47-57.
16. Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMPsP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951-61.
17. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-52.
18. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, et al. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996; 106(5): 1119-24.
19. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMPsP-2 and MMPsP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-6
20. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743-48.
21. Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF, et al. Dynamics of matrix metalloproteinases MMPsP-1 and MMPsP-8 in acute open dermal wounds. *Wound Repair Regen* 1998; 6(2): 127-34.
22. Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 268-74.
23. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8(1): 13-25.
24. Smeets R, Ulrich Dm Unglaub F, et al. Effect of oxidised regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008; 5(2): 195-203.
25. Legerstee R. The 'chronic' wound debate. Wounds International 2009; 1(1). Disponible en: <http://www.woundsinternational.com/article.php?issuid=1&contentid=123&articleid=21&page=7>
26. Vowden P, Apelqvist J, Moffatt C. Wound complexity and healing. In: *European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Hard-to-heal wounds: a holistic approach*. London: MEP Ltd, 2008.
27. Flanagan M. Improving accuracy of wound measurement in clinical practice. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(10): 28-40.
28. Sheehan P, Jones P, Caselli D, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1879-82.
29. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(3): 44-50
30. Lavery L, Seaman JW, Barnes SA, Armstrong DG, Keith MS. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 26-29.
31. Serena T, manuscript in progress, 2011.
32. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
33. Cullen B, Ivins N. Promogran & Promogran Prisma Made Easy. Wounds International 2010; 1(3): Available from <http://www.woundsinternational.com>
34. Widgerow AD. Chronic wound fluid—thinking outside the box. *Wound Repair Regen* 2011; [Epub ahead of print]
35. Walker M, Bowler PG, Cochrane CA. In vitro studies to show sequestration of matrix metalloproteinases by silver-containing wound care products. *Ostomy Wound Manage* 2007; 53(9): 18-25.
36. Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs* 2010; 11(4): 226-44.
37. Eming S, Smola H, Hartmann B, et al. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials* 2008; 29(19): 2932-40.
38. Mouës CM, van Toorenbergen AW, Heule F, et al. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(4): 488-94.
39. Shi B, Zhang P, Li WZ, et al. Effect of vacuum assisted closure on collagenase activity in human chronic wound. *Chinese J Plast Surg* 2006; 22(6): 465-67.
40. Romanelli M, Dini V, Romanelli P. Hydroxyurea-induced leg ulcers treated with a protease-modulating matrix. *Arch Dermatol* 2007; 143(10): 1310-13.



Esta es una publicación de ©Wounds International 2011
Disponible en: www.woundsinternational.com.