



Universidad de Jaén

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UN
APÓSITO ANTIOXIDANTE EN LA
CICATRIZACIÓN DE HERIDAS
CRÓNICAS**

**PRESENTADA POR:
INES MARÍA COMINO SANZ**

**DIRIGIDA POR:
PEDRO LUIS PANCORBO HIDALGO
BEGOÑA CASTRO FEO**

JAÉN, JUNIO 2022

ISBN

Dr. Pedro L. Pancorbo Hidalgo
Profesor Titular de Universidad del Departamento de Enfermería de la Universidad de Jaén

Dra. Begoña Castro Feo
Chief Scientific Officer, Histocell Regenerative Medicine

AUTORIZACION DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Dr. Pedro L. Pancorbo y Dra. Begoña Castro Feo como directores de la tesis doctoral titulada **“Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas”** realizada por la doctoranda Dña. Inés María Comino Sanz en el departamento de Enfermería en el programa de doctorado interuniversitario en Cuidados integrales y servicios de salud con nuestra supervisión, autorizamos su presentación al trámite de deposito y defensa, ya que reúne las condiciones necesarias para su defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Jaén (según RD 56/2005 y 778/98).

A 7 de junio de 2022

PANCORBO
HIDALGO PEDRO
LUIS - 25969382J

Firmado digitalmente por PANCORBO
HIDALGO PEDRO LUIS - 25969382J
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES, serialNumber=IDCES-25969382J,
givenName=PEDRO LUIS,
sn=PANCORBO HIDALGO,
cn=PANCORBO HIDALGO PEDRO LUIS
- 25969382J
Fecha: 2022.06.05 07:54:41 +01'00'

Fdo. Pedro L. Pancorbo Hidalgo

Fdo. Begoña Castro Feo

Este trabajo de tesis doctoral ha sido realizado gracias a la financiación recibida en convocatoria del año 2017 de Ayudas para la formación de profesorado universitario (FPU) financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar la tesis doctoral es inevitable mencionar a todas aquellas personas que han estado presentes en esta etapa y han facilitado que este proyecto siga adelante. Como bien decimos, "de bien nacido es ser agradecido".

A mis padres, por su confianza en todo lo que hago. Siempre dándome fuerza y tratando de hacer más fácil mi vida.

A mi hermano, José Manuel, porque, aunque nos separen casi 2000 kilómetros, siempre te tengo presente. Eres ejemplo de esfuerzo y superación.

A Fran, por su apoyo incondicional y sus palabras de ánimo siempre. Por soportar todos mis agobios y por hacerme ver el lado bueno de las cosas.

A mi director y tutor de tesis, Pedro, por su ayuda, humildad y profesionalidad. Por enseñarme y guiarme el mejor camino en el mundo de las heridas y de la investigación.

A mi codirectora de la tesis y directora científica de Histocell, Begoña, por la confianza que depositó en mi para llevar a cabo este proyecto, por su asesoramiento y por la cercanía mostrada siempre.

A la empresa Histocell, por estar siempre atentos a las necesidades surgidas y facilitar los recursos necesarios para el desarrollo de este proyecto.

A Josefina, Juanfran, M^a José, Mercedes, Rafa y Javier, enfermeras de Práctica Avanzada en Heridas Crónicas, por vuestra disposición. Ellos son la pieza fundamental de este proyecto, responsables del reclutamiento y seguimiento de los pacientes, tarea ardua. Gracias por vuestra inestimable colaboración y ayuda desinteresada y, sobre todo, por contribuir a la investigación enfermera, siempre buscando la mejora en los cuidados de los pacientes.

A todas las personas que han contribuido en este proyecto y a todos aquellos/as que, de una forma u otra, en algún momento se han interesado por mí durante esta etapa.

CONTRIBUCIONES

Los resultados obtenidos durante la realización de esta Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes aportaciones científicas:

Artículos en revistas:

✚ Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. *Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2020;21(1):505.*

Indicios de calidad:

La revista "Trials" está indexada en Journal Citation Reports; factor de impacto: 2,279; categoría: Medicine, General & Experimental; cuartil (JCR): Q4.

✚ Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. *The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. J Clin Med. 2021;10(16):3558.*

Indicios de calidad:

La revista "Journal of Clinical Medicine" está indexada en Journal Citation Reports; factor de impacto: 4,242; categoría: Medicine, General & Internal; cuartil (JCR): Q1.

Comunicación oral en congresos:

Comino-Sanz IM, Pancorbo-Hidalgo PL, Castro B. *Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas. XIII Simposio Nacional sobre Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Toledo, 10-12 noviembre 2021.*

Comunicaciones póster en congresos:

Comino-Sanz IM, Arboledas Bellón J, Cabello Jaime R, García Díaz FJ, Jiménez García JF, Pancorbo-Hidalgo PL. *Evaluation of the efficacy of an antioxidant dressing in chronic wound healing: study protocol and preliminary results*. Joint European Wound Management Association (EWMA) & Journées Cicatrisations 2021 Virtual Conference, 26 – 27 October 2021.

Comino-Sanz IM, Arboledas Bellón J, Cabello Jaime R, García Díaz FJ, Jiménez García JF, Muñoz Conde M, Castro Feo B. *Cicatrización de heridas crónicas mediante la aplicación de un apósito antioxidante: casos clínicos*. XIII Simposio Nacional sobre Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Toledo, 10-12 noviembre 2021.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. HERIDAS	8
1. Definición herida crónica	8
2. Proceso biológico de reparación de heridas. Fisiopatología de la cicatrización	9
2.1. Introducción	9
2.2. Fases del proceso de cicatrización	11
3. Tipos de heridas crónicas	15
3.1. Lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia	15
3.1.1. Lesiones por presión	16
3.2. Úlceras de extremidad inferior.....	22
3.2.1. Definición y concepto. Clasificación	22
3.3. Úlceras de etiología venosa.....	24
3.3.1 Definición y concepto	24
3.3.2. Fisiopatología. Etiología	25
3.3.3. Clasificación	26
3.3.4. Tratamiento. Terapéutica de compresión.....	28
3.4. Úlceras de etiología isquémica	29
3.4.1. Definición. Etiología	29
3.4.2. Fisiopatología.....	29
3.4.3. Manifestaciones. Estadios clínicos y clasificación.....	30
3.4.4. Estrategia terapéutica	31
3.5. Úlceras de pie diabético	32
3.5.1. Definición. Etiología	32
3.5.2. Fisiopatología: factores predisponentes, desencadenantes y agravantes	33
3.5.3. Clasificación. Grados clínicos	35
3.5.4. Educación y prevención en el pie diabético	36
4. Aspectos epidemiológicos de las heridas crónicas.....	37
4.1. Ámbito internacional	37
4.2. Ámbito nacional.....	39
5. Impacto económico.....	43

6. Factores que retrasan la cicatrización	46
6.1. Rol de las Metaloproteinasas y sus inhibidores	47
6.2. Colonización bacteriana y biofilm.....	48
6.3. Especies reactivas de oxígeno. Estrés oxidativo y cicatrización	49
7. Cuidados y manejo local de las heridas. Tratamiento actual de las heridas. Descripción de productos.....	51
7.1. Introducción	51
7.2. Directrices en el manejo de las heridas.....	52
7.3. Descripción de los productos más utilizados	52
8. Terapia antioxidante en el manejo de la herida crónica	57
8.1. Apósito antioxidante de galactomanano, cúrcuma y N-acetilcisteína	58
9. Bibliografía.....	59
CAPÍTULO 2. INFLUENCIA DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA CRONICIDAD DE LAS HERIDAS.....	78
<u>MARCO EMPÍRICO</u>	
CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	108
<u>MARCO METODOLÓGICO</u>	
CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA: TESIS DOCTORAL Y PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	112
<u>RESULTADOS</u>	
CAPÍTULO 5. RESULTADOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	131
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA, PARTICIPANTES Y HERIDAS	132
2. EVOLUCIÓN DE HERIDAS EN LOS PACIENTES: GRUPO INTERVENCIÓN Y GRUPO CONTROL	136
3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE RESULTADO: 2 GRUPOS	149
3.1. Puntuación en la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de la cicatrización.....	149
3.2. Reducción del área de la herida	152
3.3. Cicatrización completa de la herida.....	154
3.4. Aumento del tejido de granulación en la herida.....	155
3.5. Reducción del tejido desvitalizado en la herida	157
4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE RESULTADO: 3 GRUPOS	160
4.1. Análisis descriptivos y comparativos.....	160
4.1.1 Puntuación escala RESVECH 2.0 para la monitorización de la cicatrización ...	160
4.1.2. Reducción del área de la herida	161
4.1.3. Cicatrización completa de la herida	163
4.1.4. Aumento del tejido de granulación en la herida	164

4.1.5. Reducción del tejido desvitalizado en la herida	165
4.2. Análisis de sensibilidad	167
4.3. Análisis de subgrupos según la etiología	167
<u>DISCUSIÓN</u>	
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN.....	175
<u>CONCLUSIONES</u>	
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.....	187
<u>ANEXOS</u>	
ANEXO I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	
ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	
ANEXO III. MANUAL DEL INVESTIGADOR	

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 1. HERIDAS	8
Tabla 1. Secuencia de eventos durante una cicatrización normal	11
Tabla 2. Características de las heridas agudas frente a las heridas crónicas.....	12
CAPÍTULO 5. RESULTADOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	131
Tabla 1. Características de los participantes. Datos basales.....	133
Tabla 2. Etiología de las heridas según el grupo de tratamiento.....	134
Tabla 3. Variables generales de las heridas	135
Tabla 4. Datos descriptivos puntuación RESVECH 2.0 en ambos grupos	149
Tabla 5. Datos comparativos variación puntuación RESVECH 2.0 en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo.....	151
Tabla 6. Datos descriptivos reducción área herida en ambos grupos.....	152
Tabla 7. Datos comparativos reducción área de la herida en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo.....	153
Tabla 8. Datos comparativos aumento del tejido de granulación en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo	155
Tabla 9. Datos comparativos reducción del tejido desvitalizado en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo.....	157
Tabla 10. Comparación entre grupos para la variable puntuación en la escala RESVECH 2.0	160
Tabla 11. Comparación entre grupos para la variable reducción del área de la herida	162
Tabla 12. Comparación entre grupos para la variable aumento del tejido de granulación.....	164
Tabla 13. Comparación entre grupos para la variable reducción del tejido desvitalizado	166
Tabla 14. Análisis de variables heridas venosas	167
Tabla 15. Análisis de variables heridas traumáticas	169
Tabla 16. Análisis de variables lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia	171

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1. HERIDAS	8
Figura 1. Fases del proceso de cicatrización.	10
Figura 2. Diferencias entre fisiopatología de heridas agudas y heridas crónicas	10
Figura 3. Fisiopatología de las lesiones por presión.....	17
Figura 4. Lesión por presión. Categoría 1	19
Figura 5. Lesión por presión. Categoría 2.....	19
Figura 6. Lesión por presión. Categoría 3.....	20
Figura 7. Lesión por presión. Categoría 4.....	20
Figura 8. Lesión por presión no clasificable.....	21
Figura 9. Lesión por presión en los tejidos profundos	22
Figura 10. Úlcera de la Extremidad Inferior: Clasificación Etiológica	24
Figura 11. Úlcera de Etiología Venosa: fisiopatología	26
Figura 12. Clasificación CEAP	27
Figura 13. Isquemia crónica de la extremidad inferior. Estadios clínicos.....	30
Figura 14. Correlación estadios clínicos isquemia crónica de la extremidad inferior y valores ITB	31
Figura 15. Zonas del pie con alto riesgo de ulceración.	33
Figura 16. Mecanismos de producción de la úlcera de pie diabético.....	34
Figura 17. Mecanismo del desarrollo de una úlcera a partir de un estrés mecánico excesivo o repetitivo	35
Figura 18. Clasificación de Wagner-Merritt: lesiones de pie diabético.....	35
Figura 19. Clasificación de la Universidad de Texas: lesiones pie diabético	36
Figura 20. Clasificación del International Working Group on the Diabetes Foot: lesiones de pie diabético.	36
Figura 21. Evolución de lesiones por presión en los diferentes estudios nacionales de Prevalencia.	41
Figura 22. Prevalencia de LRCD en hospitales, centros sociosanitarios y residenciales, y atención primaria	42
Figura 23. Factores que retrasan la cicatrización en heridas crónicas.....	47
Figura 24. Ciclo del biofilm.	49
Figura 25. Aparición de estrés oxidativo.....	50
Figura 26. Clasificación de los apósitos según su composición y características	53
Figura 27. Apósito Reoxcare	58

CAPÍTULO 5. RESULTADOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	131
Figura 1. Etiología global de heridas.....	134
Figura 2. Evolución cicatrización caso 1: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 6.....	137
Figura 3. Evolución tejidos. Caso 1.....	137
Figura 4. Evolución cicatrización caso 2: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8.....	138
Figura 5. Evolución tejidos. Caso 2.....	138
Figura 6. Evolución cicatrización caso 3: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8.....	139
Figura 7. Evolución tejidos. Caso 3.....	139
Figura 8. Evolución cicatrización caso 4: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 4.....	140
Figura 9. Evolución tejidos. Caso 4.....	140
Figura 10. Evolución cicatrización caso 5: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8.....	141
Figura 11. Evolución tejidos. Caso 5	141
Figura 12. Evolución cicatrización caso 6: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 13.....	142
Figura 13. Evolución tejidos. Caso 6	142
Figura 14. Evolución cicatrización caso 7: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8.....	143
Figura 15. Evolución tejidos. Caso 7	143
Figura 16. Evolución cicatrización caso 8: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 6.....	144
Figura 17. Evolución tejidos. Caso 8	144
Figura 18. Evolución cicatrización caso 9: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8.....	145
Figura 19. Evolución tejidos. Caso 9	145
Figura 20. Evolución cicatrización caso 10: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 2.....	146
Figura 21. Evolución tejidos. Caso 10	146
Figura 22. Evolución cicatrización caso 11: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 5.....	147

Figura 23. Evolución tejidos. Caso 11	147
Figura 24. Evolución cicatrización caso 12: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8.....	148
Figura 25. Evolución tejidos. Caso 12	148
Figura 26. Grupo Intervención. Reducción puntuación escala RESVECH 2.0 en 8 semanas.....	150
Figura 27. Grupo Control. Reducción puntuación escala RESVECH 2.0 en 8 semanas	150
Figura 28. Variación en 8 semanas puntuación RESVECH entre grupos. Análisis ITT	150
Figura 29. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Puntuación en la escala RESVECH 2.0: 2 grupos ...	151
Figura 30. Grupo Intervención. Reducción área de la herida en 8 semanas	152
Figura 31. Grupo Control. Reducción área de la herida en 8 semanas.....	152
Figura 32. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción >50% área inicial: 2 grupos	154
Figura 33. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Cicatrización completa de las heridas: 2 grupos ..	155
Figura 34. Porcentaje basal de herida cubierta con tejido de granulación	156
Figura 35. Porcentaje de variación de tejido de granulación en 8 semanas	156
Figura 36. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Aumento del tejido de granulación: 2 grupos	157
Figura 37. Porcentaje Basal de herida cubierta con tejido desvitalizado.....	158
Figura 38. Porcentaje de variación de tejido desvitalizado en 8 semanas	158
Figura 39. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del tejido desvitalizado: 2 grupos	159
Figura 40. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del área de la herida: 3 grupos.....	161
Figura 41. Media en la variación de reducción del área de la herida: 3 grupos.....	162
Figura 42. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del área de la herida: 3 grupos.....	163
Figura 43. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Cicatrización completa de la herida: 3 grupos	164
Figura 44. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Aumento tejido granulación: 3 grupos	165
Figura 45. Media en la variación de reducción del tejido desvitalizado: 3 grupos	166
Figura 46. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del tejido desvitalizado: 3 grupos	167
Figura 47. Variación en la reducción de la puntuación RESVECH 2.0 en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas.....	168
Figura 48. Variación área de la herida ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas.....	168
Figura 49. Variación tejido de granulación ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas	168
Figura 50. Variación tejido desvitalizado ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas.....	168
Figura 51. Variación en la reducción puntuación RESVECH 2.0 ambos grupos. Análisis etiología: heridas traumáticas	169
Figura 52. Variación área herida en ambos grupos. Análisis etiología: heridas traumáticas.....	169

Figura 53. Variación tejido granulación ambos grupos. Análisis etiología: heridas traumáticas.....	169
Figura 54. Variación tejido desvitalizado ambos grupos. Análisis etiología:heridas traumáticas.....	169
Figura 55. Variación reducción puntuación RESVECH 2.0 ambos grupos. Análisis etiología: LCRD .	170
Figura 56. Variación área de la herida en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD	170
Figura 57. Variación tejido de granulación en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD	170
Figura 58. Variación tejido de desvitalizado en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD	170

INTRODUCCIÓN



Esta tesis doctoral está estructurada en 7 capítulos.

El marco teórico incluye dos capítulos. En el **capítulo 1** se presenta de manera general la fisiopatología de la cicatrización, los diferentes tipos de heridas crónicas, las dimensiones de este problema en cifras epidemiológicas y los costes económicos, los factores que retrasan la cicatrización, así como los aspectos básicos para los cuidados y manejo local de las heridas. Finalmente, se describe la terapia antioxidante en el manejo de la herida crónica. En el **capítulo 2** presenta una revisión sobre la influencia del estrés oxidativo en la cicatrización de las heridas identificando los compuestos con capacidad antioxidante.

El marco empírico introduce el **capítulo 3** con la justificación general, las hipótesis y objetivos de estudio planteados.

En el marco metodológico, **capítulo 4**, se presenta la metodología de la tesis doctoral en sus diferentes fases, y el protocolo del proyecto de investigación mediante un artículo científico.

El **capítulo 5** describe el apartado de resultados del proyecto de investigación.

La discusión integrada de los resultados queda descrita en el **capítulo 6**. A continuación, en el **capítulo 7**, se presentan las conclusiones de la tesis doctoral.

Finalmente, se muestran los anexos utilizados en el desarrollo del proyecto de investigación.

Así pues, la bibliografía relacionada queda integrada en cada capítulo, siempre y cuando proceda.

MARCO TEÓRICO



CAPÍTULO 1. HERIDAS

1. Definición herida crónica

El término "herida crónica" se utilizó por primera vez en la literatura científica en el año 1953, refiriéndose a este término como "*una lesión que era difícil de curar o que no seguía un proceso de cicatrización normal*" (1). En 1994, Lazarus et al., dieron otra definición de herida crónica que ha sido internacionalmente conocida como "*aquella que no ha pasado por un proceso de reparación ordenado y oportuno para producir una integridad cutánea anatómica y funcional o que ha pasado por el proceso de reparación sin establecer un resultado anatómico y funcional sostenido*" (2).

A lo largo de los años, diversos autores han propuesto diferentes definiciones para este término coincidiendo en la etiología. Así pues, en estas heridas desde el punto de vista fisiopatológico el proceso de cicatrización se encuentra alterado, no existiendo un funcionamiento normal del proceso de reparación tisular, por tanto, son lesiones que de manera natural tendrían un probabilidad escasa o nula hacia la cicatrización (3).

El Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) en el documento de posicionamiento "Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas" (4) define herida crónica como: "*Lesión de la piel con una escasa o nula tendencia a la cicatrización, mientras se mantenga la causa que la produce*".

Sin embargo, no de igual manera hay un consenso respecto al período de tiempo de la cronicidad. Algunos autores han establecido que para ser considerada herida crónica debe haber un período mínimo de al menos de 2 a 4 semanas. Otros proponen un período de 4 a 8 semanas, otros un tiempo mínimo de 4 a 6 semanas, otros de 4 semanas hasta más de 3 meses, otros que se haya conseguido una reducción del 20-40% en el tamaño de la herida y que hayan transcurrido al menos de 2 a 4 semanas de tratamiento óptimo, o cuando no exista curación completa después de 6 semanas; y otros que hayan transcurrido 8 semanas sin cicatrizar, aunque la mayoría de autores coinciden en la necesidad de establecer un periodo mínimo de 3 meses de persistencia de la herida para considerarla como crónica (5). Así, pues, el lapso de tiempo

necesario para la cronicidad se ha definido en el rango de 2 semanas hasta más de 3 meses (6-8).

Además, la nomenclatura también dista mucho de ser consensuada, y estas heridas también están descritas en la literatura científica con otros términos; a veces, se denominan heridas de difícil cicatrización, heridas que no cicatrizan, heridas difíciles de curar, heridas recalcitrantes, heridas de larga evolución o heridas complejas, a pesar de ser términos muy amplios, están abiertos a diferentes interpretaciones (9-11).

Atkin L. et al., en 2019, en un Documento Internacional de Consenso de las heridas crónicas de difícil cicatrización (12), las caracterizan por tener una fisiopatología subyacente, una inflamación crónica y una trayectoria de cicatrización mayormente impredecible. Recomiendan que cualquier herida que no haya cicatrizado en un 40-50% después de cuatro semanas de considerarse como tal deben buscarse estrategias alternativas.

Así pues, la falta de una terminología común en la comunidad científica puede implicar un riesgo de inexactitud, por ello, está implícita la necesidad de seguir investigando en este ámbito.

2. Proceso biológico de reparación de heridas. Fisiopatología de la cicatrización

2.1. Introducción

Una herida se produce cuando la integridad de cualquier tejido se ve comprometida. En este momento hay una destrucción de tejidos y la pérdida de la capacidad de barrera, principal protección del cuerpo ante el ambiente que nos rodea. La piel pierde su integridad y representa una amenaza para el organismo (13).

Una condición indispensable para la supervivencia de los seres vivos es la capacidad de reparar y restaurar de manera efectiva la función de los tejidos dañados o perdidos. Una vez que se produce la herida se activa el proceso de cicatrización en el que se desarrollan de manera ordenada y cronológica una serie de mecanismos fisiológicos, interviniendo un gran número de células y mediadores químicos para la reparación del tejido dañado. Así pues, el objetivo principal del proceso fisiológico es favorecer un cierre rápido, obtener una cicatriz funcional y estéticamente satisfactoria, y poder conseguir el

mantenimiento de la homeostasis, es decir, conseguir una reparación tisular y funcional (14).

De esta forma, la cicatrización de heridas es un proceso complejo y dinámico, en el que las diferentes fases se superponen e interactúan de manera orquestada (15) (Figura 1).

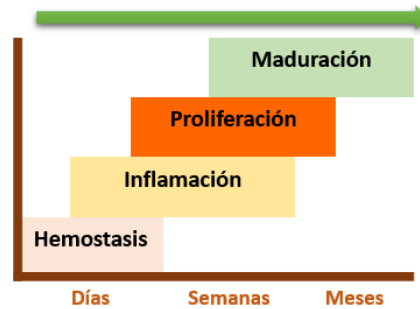


Figura 1. Fases del proceso de cicatrización. Fuente: elaboración propia. Si estas fases no siguen un proceso ordenado puede haber una interrupción en el proceso normal de curación de las heridas, como en el caso de las heridas crónicas. A diferencia de las heridas agudas que cicatrizan en días o semanas, las heridas crónicas fracasan en su progresión a través de las fases normales del proceso de cicatrización y entran en un estado de inflamación patológica retrasando el proceso de cicatrización (16) (Figura 2).

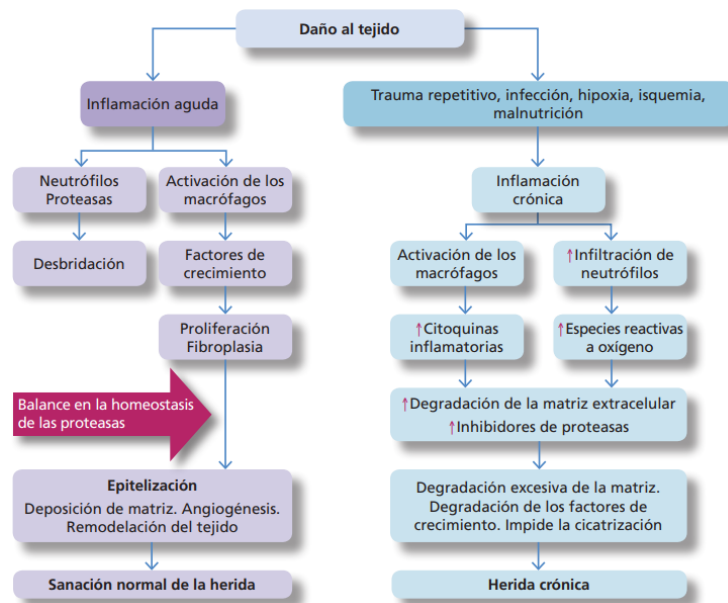


Figura 2. Diferencias entre fisiopatología de heridas agudas y heridas crónicas. Fuente: (17)

2.2. Fases del proceso de cicatrización

Los conocimientos sobre la biología de la cicatrización de las heridas han evolucionado de forma importante en los últimos años. Gracias a ello, hoy día es posible predecir la secuencia probable de acontecimientos que tendrán lugar a lo largo de la cicatrización y pronosticar el tiempo aproximado que tardará una herida en cerrar por completo.

En el proceso de cicatrización podemos encontrar cuatro fases diferenciadas (hemostasia, inflamación, proliferación/reparación y remodelación) (Tabla 1), aunque algunos autores realizan otra división y diferencian otras subfases. Igualmente, este proceso es continuo y las fases ocurren de manera secuencial, sin embargo, en ocasiones, se pueden superponer en el tiempo.

FASES DEL PROCESO DE CICATRIZACIÓN		
FASE	TIEMPO	EVENTOS CELULARES
Hemostasia	0-3 días	Vasoconstricción y agregación plaquetaria
Inflamación	1-3 días	Leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y linfocitos
Proliferación	Desde 4 días hasta semanas	Fibroblastos, deposición de la matriz extracelular, epitelización y angiogénesis
Maduración	Desde semanas hasta meses; ocasionalmente años	Remodelación y contracción de la herida

Tabla 1. Secuencia de eventos durante una cicatrización normal. Fuente: modificada de (18)

Hay que considerar que las heridas crónicas, a diferencia de las heridas agudas (Tabla 2), pueden prolongarse en el tiempo y presentar retos, como aumento de exudado, degradación de las metaloproteasas de la matriz, necesidad de eliminación de grandes cantidades de tejido desvitalizado, así como un cambio en la carga bacteriana presente en el lecho o el riesgo de biofilm e infección (16).

CARACTERÍSTICAS HERIDAS AGUDAS FRENTE A HERIDAS CRÓNICAS	
HERIDAS AGUDAS	HERIDAS CRÓNICAS
Niveles bajos de bacterias	Niveles altos de bacterias
Niveles bajos de citoquinas	Niveles altos de citoquinas
Nivel bajo de proteasas y especies reactivas de oxígeno	Nivel alto de proteasas y especies reactivas de oxígeno
Matriz funcional intacta	Degradación matriz funcional
Alta actividad mitogénica	Baja actividad mitogénica
Células mitóticamente competentes	Senescencia celular

Tabla 2. Características de las heridas agudas frente a las heridas crónicas. Fuente: modificada de (19)

Fase de hemostasia

Una vez ocurre la lesión, se origina el daño en los vasos sanguíneos y en los tejidos. Esta fase comienza inmediatamente al producirse la herida ya que el principal objetivo es controlar la hemorragia. Ocurre un proceso de vasoconstricción local y la formación del coágulo o tapón hemostático, proceso en el cual interfiere la cascada de los factores de coagulación y el fenómeno de agregación plaquetaria (20). La vasoconstricción va seguida por una vasodilatación, ya que, al mismo tiempo, las plaquetas liberan factores de crecimiento, sustancias vasoactivas, mediadores químicos e inmunes que activan el sistema inmunitario y la transición a la fase inflamatoria (16).

Además, se producen una serie de acciones de fibrinólisis mediadas por la plasmina y el plasminógeno, que actúan como matriz para los factores de crecimiento, se liberan citoquinas que atraen macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso, que son esenciales para las siguientes fases y dejan los vasos sanguíneos afectados en condiciones de ser reconstruidos (5).

Fase inflamatoria

El período de duración de esta fase es variable, en las heridas agudas generalmente dura de 0 a 3 días, mientras que, en las heridas crónicas, puede alargarse a semanas, meses o años (21, 22).

En esta fase actúan principalmente tres tipos de células: neutrófilos, macrófagos y citoquinas. En primer lugar, se produce la migración de neutrófilos a la herida

ya que forman parte de la primera línea de defensa del organismo. Estas células tienen dos objetivos principales que son cruciales: realizar una descontaminación local del lecho de la herida e iniciar el autodesbridamiento, y reclutar fibroblastos desde los tejidos adyacentes. Finalmente, una vez que han realizado su función, los neutrófilos agotados quedan atrapados en el coágulo y se disecan con él; los que permanecen en tejido viable mueren por apoptosis y posteriormente son removidos por los macrófagos o fibroblastos (23, 24).

En segundo lugar, los monocitos de los vasos migran al tejido y se transforman en macrófagos. Estos se unen a las proteínas de la matriz extracelular y comienzan la actividad de fagocitosis de bacterias, tejidos desvitalizados y células muertas. Así se produce la descontaminación del foco y el desbridamiento autolítico facilitado por la liberación de enzimas como las colagenasas (25, 26).

En tercer lugar, intervienen las citoquinas que activan la liberación de Interleucina 1 (IL-1) por parte de los macrófagos, que a su vez estimula la liberación de Interleucina (IL-8) que atraerá más neutrófilos aumentando la destrucción tisular (14).

Así pues, estos procesos celulares permiten la inducción de la angiogénesis, la reconstrucción del tejido afectado y la formación de tejido de granulación, preparando el lecho de la herida para la siguiente fase.

Destacar que, en las heridas crónicas, los niveles de neutrófilos son elevados. Esto va a prolongar la fase inflamatoria y va a impedir una normal curación. Paralelamente, esta inflamación perturba la matriz extracelular por una alteración en las especies reactivas de oxígeno que dan lugar a estrés oxidativo (27, 28).

Fase proliferativa

En esta fase tiene lugar la formación de nuevos tejidos y la reconstrucción tisular. Podemos encontrar tres partes bien diferenciadas.

La *granulación* es la formación del nuevo tejido de granulación que reemplaza a la matriz provisional de la herida y formará la cicatriz. Los fibroblastos son los responsables de la síntesis de colágeno y matriz extracelular liberando proteasas

séricas (plasmina y plasminógeno del suero, activador del plasminógeno) y colagenasas (MMP-1 o metaloproteinasa de la matriz; MMP- 2 o gelatinasa y MMP-3 o estromalisina) (14).

En las heridas crónicas frente las agudas, los fibroblastos parecen senescentes, han disminuido su capacidad migratoria y parecen no responder a las señales de los factores de crecimiento, pudiendo ser causa del aumento en los niveles de metaloproteinasas degradantes en los fluidos del tejido de las heridas (29).

Una vez limpia la herida, tiene que recubrirse con tejido nuevo siendo imprescindible que el aporte sanguíneo sea adecuado. Aquí tiene lugar la *angiogénesis*, los vasos sanguíneos forman una nueva red de vascularización que proporcionan oxígeno y los nutrientes necesarios para mantener el metabolismo celular.

Otra parte de esta fase es la *epitelización*, los queratinocitos deben migrar desde los bordes de la herida o desde los anexos remanentes con la finalidad de reestablecer la barrera cutánea. De tal manera que, las células epiteliales van avanzando a través del lecho de la herida para cubrirla y volver a restablecer la función de barrera con el medio (14).

Fase de maduración o remodelación

Es la última etapa y puede durar meses e incluso años. La herida se re-epiteliza y la dermis recupera parte de su resistencia a la tracción. Se produce una disminución de la actividad celular y el nivel de actividad metabólica, así como se normaliza el flujo sanguíneo. Al mismo tiempo hay una reorganización de las fibras de colágeno, de forma que el colágeno tipo III es reemplazado por el tipo I, haciéndose los haces más fuertes.

En el tejido nuevo formado no hay folículos pilosos ni glándulas sebáceas. La cicatriz resultante reemplaza el tejido original dañado, teniendo el tejido neoformado una fuerza tensil menor. Sin embargo, las heridas crónicas se caracterizan por un depósito deficiente de células madre y una disminución de la fuerza y elasticidad (4, 30).

3. Tipos de heridas crónicas

Atendiendo a la etiología y fisiopatología las heridas crónicas se pueden clasificar en dos grandes bloques: las lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia, donde hablaremos de lesiones por presión y otras, y las úlceras de extremidad inferior, siendo las más prevalentes las úlceras de etiología venosa, las úlceras de etiología isquémica y las úlceras de pie diabético.

Además, existen otro tipo de heridas crónicas (quirúrgicas, infecciosas, tumorales, atípicas, lesiones por compromiso vital severo etc...) que no se van a desarrollar en este capítulo debido a su complejidad y extensión.

3.1. Lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia

En la última década, la evolución en las formas de describir las úlceras por presión y su categorización, los interrogantes generados en cuanto a su etiología y evolución, y la investigación realizada ha dado lugar a un nuevo modelo teórico (31). Este proporciona una herramienta para clasificar y categorizar las lesiones. A través de este planteamiento se consigue una forma más exacta para diferenciar etiológicamente las lesiones, ofreciendo definición, mecanismo de producción y categorización de diferentes tipos de heridas diferentes. Se trata de lesiones por presión, por humedad, por roce o fricción, lesiones combinadas presión-humedad, presión-fricción, humedad-fricción, lesiones multicausales y desgarros cutáneos. El nexo de unión de estas lesiones es la dependencia. De ahí la definición de "*Lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia*" (LCRD) (32).

Hasta ahora el único modelo sobre el mecanismo de producción de las úlceras por presión que se había publicado en la literatura internacional es el realizado en 1987 por Bárbara Braden y Nancy Bergstrom. Este modelo identificaba diferentes factores implicados en el desarrollo de las úlceras, pero, ese término se ha usado indistintamente para a las lesiones de cualquier etiología (33).

3.1.1. Lesiones por presión

Definición

Las “úlceras por presión” son un problema tan antiguo como la propia humanidad, que afecta y ha afectado a todas las personas, sin distinción social, a lo largo de todos los períodos de la historia (34, 35).

En 1975, John Shea, cirujano ortopédico, hizo una primera definición como *“cualquier lesión provocada por una presión ininterrumpida que provoca lesión del tejido subyacente”*. Este supuso que las heridas seguían una progresión ordenada del desarrollo del Grado I al IV (36). Desde entonces tanto el conocimiento de este tipo de heridas como las definiciones de las mismas han ido evolucionando.

En 2009, el European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) junto con el norteamericano National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) definieron las úlceras por presión como *“Lesión localizada en la piel y/o tejido subyacente por lo general sobre una prominencia ósea, como resultado de la presión, o la presión en combinación con la cizalla”* (37). Posteriormente, en el año 2014, la NPUAP, la EPUAP y la Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA) confirmaban esta definición en la guía de práctica clínica internacional (38).

Ya en el año 2016, Panel Asesor Nacional de Lesiones por Presión (NPIAP), anteriormente National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), revisó y reformuló tanto la definición como las etapas de las lesiones por presión en base a la actual etiología y al nuevo marco teórico establecido. De esta forma, se modificó la terminología de “ulcera por presión” a “lesión por presión” considerando que *“una úlcera no puede estar presente sin una lesión, pero una lesión puede estar presente sin úlcera”*, de forma que, como describe Edsberg et al en 2016 (39), una úlcera no describe con precisión la presentación física de una lesión por presión en tejidos profundos o una lesión por presión en la categoría I (40).

Posteriormente, en 2019, la guía para la prevención y tratamiento de úlceras/lesiones por presión fue actualizada por los grupos EPUAP, NPIAP y PPPIA definiendo la úlcera/lesión por presión (UPP/LPP) como *“daño localizado en la*

piel y/o tejido subyacente, como resultado de presión o presión en combinación con cizallamiento" (41).

Etiopatogenia

Es conocido que las lesiones por presión se producen debido al efecto de la presión. Esta fuerza provoca un aplastamiento tisular entre dos planos duros: uno perteneciente al paciente (hueso) y otro externo (cama, sillón, dispositivo terapéutico...). Esto provoca que en el área tisular donde se esté ejerciendo la presión, se ocluyan los vasos por aplastamiento y se produzca una hipoperfusión de los tejidos. Además, existe la posibilidad de que de manera conjunta las fuerzas de cizalla generen un alargamiento en los tejidos y produzcan lesiones en los planos más profundos.

Así pues, las zonas del cuerpo que permanecen apoyadas sobre una superficie alcanzan cifras superiores a la del cierre capilar. La presión capilar máxima de referencia se considera en torno a los 20 mmHg. Si la presión es superior en un área determinada y es prolongada en el tiempo se puede desencadenar un proceso isquémico que impide la llegada de nutrientes y oxígeno; si este no es revertido originará necrosis epidérmica y muerte celular en la zona dónde la presión esté ejercida (Figura 3). El tipo y la duración de la presión van a condicionar la aparición de las lesiones por presión, ya que son dos medidas inversamente proporcionales (42).



Figura 3. Fisiopatología de las lesiones por presión. Fuente: (43)

Además, otros autores sugieren que la acción de los radicales libres en este tipo de lesiones también es un elemento lesivo ya que la lesión de los tejidos por reperfusión puede entenderse como efecto tóxico en las células, producido por un incremento de radicales libres de oxígeno, elementos de gran toxicidad, que se forman en exceso durante los períodos de hiperemia reactiva y que continúan a periodos prolongados de anoxia celular (44).

Clasificación

En 1975, John Sea propuso un sistema de clasificación en cuatro grados (I-IV), así como otra categoría no numerada que definió como "úlceras por presión cerrada" (36). Al mismo tiempo convivían otros sistemas de clasificación como el de la Wound Ostomy Continence Nurses' Society también compuesto por cuatro estadios (45) Black J,2007). En 1989, la NPUAP tras su primer consenso recomendó mantener una uniformidad a través de un sistema de clasificación con cuatro categorías que se centraban en la profundidad del tejido perdido.

Posteriormente, en el 2007 se realizó una revisión tanto del concepto como de la clasificación, se mantuvieron las cuatro etapas, añadiéndose dos categorías más: lesión no estadiable y lesión tisular profunda. Hasta entonces no existía una forma homogénea de clasificación en cuanto a términos ya que en Europa venía determinada por grados (I-IV) y en Estados Unidos por estadios (I-IV). Esto hizo que en 2009 y tras el desarrollo de la guía "*Treatment of Pressure Ulcer: Clinical Practice Guideline*", se propusiera utilizar de forma internacional el término categoría. Sin embargo, este término no fue totalmente arraigado ya que se seguía haciendo referencia a cualquiera de ellos de forma indistinta, pero, si se hacía hincapié en referenciar de igual forma a un mismo nivel de daño tisular (46).

En 2016, el actualizado documento presentado por la NPUAP, además de actualizar el término a lesión por presión, creó un nuevo sistema de estadios e incorporaron otras modificaciones, como por ejemplo que para las etapas se usaran números arábigos en lugar de números romanos para evitar confundir con otros acrónimos comúnmente conocidos en el mundo clínico (39).

Categorización-clasificación

Así pues, en 2016 tras la Conferencia de Consenso de la NPUAP que tuvo lugar en Chicago se establecieron las siguientes categorías (39, 47):

Lesión por presión Categoría 1: Eritema de piel intacta que no palidece

“Piel intacta con un área localizada de eritema que no palidece, puede tener un aspecto distinto en pieles de pigmentación oscura. La presencia de eritema que sí palidece o que se acompaña de cambios de sensibilidad, temperatura o turgencia puede continuar con cambios de aspecto. Los cambios de color no se refieren a la decoloración de color granate o violáceo, que pueden ser indicativos de lesión por presión en los tejidos profundos” (Figura 4).

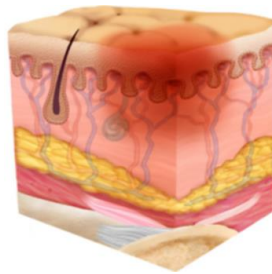


Figura 4. Lesión por presión. Categoría 1. Fuente: (47)

Lesión por presión Categoría 2: Pérdida de espesor parcial de la piel con dermis expuesta

“Pérdida de espesor parcial de la piel con dermis expuesta. El lecho de la herida es viable, de color rosado o rojizo, está húmedo y también puede presentarse intacto o como una ampolla estallada llena de fluido. Ni la adiposidad ni los tejidos más profundos son visibles. No hay presencia de tejido de granulación, esfacelo ni escara. Estas lesiones suelen aparecer en la zona pélvica cuando la piel se ha visto sometida a fuerzas de cizalla y un microclima adverso, y en los talones cuando ha habido cizalla” (Figura 5).



Figura 5. Lesión por presión. Categoría 2. Fuente: (47)

Lesión por presión Categoría 3: pérdida de espesor total de la piel

“Pérdida de espesor total de la piel; la adiposidad es visible en la úlcera y es frecuente observar tejido de granulación y epibolia (bordes de la herida plegados). Es posible que presente esfacelo y/o escara. La profundidad del daño tisular varía en función de la localización anatómica; en las zonas con importante adiposidad se pueden desarrollar heridas más profundas. Puede producirse cavitación y tunelización. No quedan expuestos ni la fascia ni los músculos, los tendones, los ligamentos, el cartílago o el hueso. Si hay esfacelo o escara que ocultan la extensión de la pérdida de tejido, se tratará de una lesión por presión no clasificable” (Figura 6).



Figura 6. Lesión por presión. Categoría 3. Fuente: (47)

Lesión por presión Categoría 4: Pérdida total de la piel y tejidos

“Piel de espesor total y pérdida de tejido con fascia, músculo, tendón, ligamento, cartílago o hueso expuestos o directamente palpables en la úlcera. Puede presentar esfacelo y/o escara. Suele presentar epibolia (bordes plegados), cavitación y/o tunelización. La profundidad varía en función de la localización anatómica. Si hay esfacelo o escara que ocultan la extensión de la pérdida de tejido, se tratará de una lesión por presión no clasificable” (Figura 7).



Figura 7. Lesión por presión. Categoría 4. Fuente: (47)

Lesión por presión no clasificable: Pérdida total del espesor de la piel y tejido oscurecido

“Pérdida de piel y tejidos de espesor total en la que no se puede confirmar el alcance del daño tisular dentro de la úlcera porque está oscurecida por esfacelos o escaras. Si se retira la escara, se revelará una lesión por presión de estadio 3 o 4. La escara estable (es decir, seca, adherida, intacta, sin eritema ni fluctuación) en el talón o la extremidad isquémica no debe ablandarse ni eliminarse” (Figura 8).

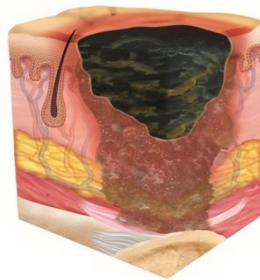


Figura 8. Lesión por presión no clasificable. Fuente: (47)

Lesión por presión en los tejidos profundos: Decoloración persistente no blanqueable de color rojo intenso, granate o púrpura

“Piel intacta o no intacta con un área localizada de decoloración persistente no blanqueable de color rojo intenso, granate o púrpura, o separación epidérmica que revela un lecho de herida oscuro o una ampolla llena de sangre. El dolor y el cambio de temperatura suelen preceder a los cambios de color de la piel. La decoloración puede aparecer de forma diferente en pieles con pigmentación oscura. Esta lesión es el resultado de una presión intensa y/o prolongada y de fuerzas de cizallamiento en la interfaz hueso-músculo. La herida puede evolucionar rápidamente para revelar el alcance real de la lesión tisular, o puede resolverse sin pérdida de tejido. Si el tejido necrótico, el tejido subcutáneo, el tejido de granulación, la fascia, el músculo u otras estructuras subyacentes son visibles, esto indica una lesión por presión de espesor total (no clasificable, categoría 3 o 4). No utilizar este tipo de lesión para describir afecciones vasculares, traumáticas, neuropáticas o dermatológicas” (Figura 9).

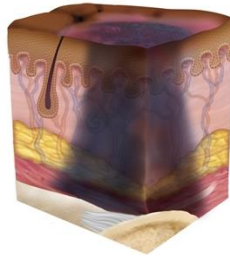


Figura 9. Lesión por presión en los tejidos profundos. Fuente: (47)

Otras definiciones adicionales de lesiones por presión son:

Lesión por presión relacionada con un dispositivo clínico

“Las lesiones por presión relacionadas con dispositivos clínicos son el resultado del uso de dispositivos diseñados y aplicados con fines diagnósticos o terapéuticos. La lesión por presión resultante generalmente se ajusta al patrón o la forma del dispositivo. La lesión debe clasificarse utilizando el sistema de clasificación”.

Lesión por presión de la membrana mucosa

“La lesión por presión de la membrana mucosa se encuentra en las membranas mucosas con antecedentes de un dispositivo clínico (tubos de oxígeno, catéteres urinarios, tubos endotraqueales...) en uso en el lugar de la lesión. Debido a la anatomía del tejido, estas úlceras no pueden ser clasificadas.”

3.2. Úlceras de extremidad inferior

3.2.1. Definición y concepto. Clasificación

Según la Conferencia Nacional de Consenso sobre las úlceras de extremidad inferior (CONUEI), el concepto “Úlcera de extremidad inferior (UEEI)”, puede utilizarse para definir a “una lesión en la extremidad inferior, espontánea o accidental, cuya etiología puede referirse a un proceso patológico sistémico o de la extremidad y que no cicatriza en el intervalo temporal esperado” (48).

En cuanto a su clasificación, este grupo de Consenso clasifica estas lesiones en función de su estructura morfológica y en función de su estructura tisular:

▪ **Clasificación en función de su estructura morfológica**

La objetivación clínica de las “variables morfológicas” constituye un dato primordial, en función de su relevancia en el diagnóstico, en el proceso evolutivo, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. Por ello, tanto en la exploración inicial como en los controles de evolución, es recomendable indicar en la historia clínica del paciente el grado de afectación tisular según la siguiente clasificación:

- Grado I: Úlcera que afecta a la epidermis y dermis.
- Grado II: Úlcera que afecta al tejido celular subcutáneo o hipodermis.
- Grado III: Úlcera que afecta a la fascia y al músculo.
- Grado IV: Úlcera que afecta al hueso.

▪ **Clasificación en función de su estructura tisular**

Conceptualmente, la estructura tisular hace referencia a la histología, aunque es una variable difícil de establecer. Siempre que sea factible determinarla de forma fiable es recomendable establecer la estructura tisular de la base de la úlcera de acuerdo a la siguiente clasificación:

- Grado I: la base de la úlcera se halla ocupada en su totalidad por tejido de granulación, al 100%.
- Grado II: la base de la úlcera se halla ocupada en más del 50% por tejido de granulación y en proporción inferior por tejido necrótico.

▪ **Clasificación etiológica**

Establecer la etiología y de forma correcta constituye un objetivo prioritario. Las úlceras de etiología inferior deben ser referenciadas a una única etiología, y en casos muy limitados, cabrá aceptar la confluencia de dos o más etiologías. Para ello, se recomienda seguir la Clasificación etiológica propuesta (*Figura 10*). Tres de las etiologías, la venosa, la isquémica y la neuropática suponen el 95% de la totalidad de las UEEI.

HIPERTENSIÓN VENOSA (CEAP C-6)	Primaria Secundaria Angiodisplasia
ISQUÉMICA	Arterioesclerosis Tromboangeítis
NEUROPÁTICA	Diabetes mellitus Radiculopatía Mielodisplasia Tóxica Lepra
HIPERTENSIVA ARTERIAL (H.A.D.)	
ARTERITIS	Colagenosis Artritis reumatoidea Síndrome de Wegener Síndrome de Churg-Strauss
HEMATOLÓGICA	Anemia Talasemia Disglobulinemia (Waldenström) Leucemia Crioglobulinemia Plaquetopenia
SÉPTICA	Hipodermis nodular Piodermia Micosis Eritema indurado (Bazin) Leucocitoclastosis
AVITAMINOSIS	Vitamina B
TÓXICA/IATROGENIA	Hidroxiurea
ASOCIADA A OTRAS PATOLOGÍAS	Enfermedad de Crohn Síndrome de Werner Neoplasia (melanoma, Kaposi, carcinoma síndrome de Klinefelter)
METABÓLICA	Calcifilaxis

Figura 10. Úlcera de la Extremidad Inferior: Clasificación Etiológica. Fuente: (48)

Es conocido que los pacientes que presentan UEEII ven afectada su calidad de vida, la capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria (49), y supone un gran impacto económico y social (50). Además, es una patología con gran variabilidad diagnóstica y terapéutica (51) debido a la falta de métodos diagnósticos aceptados de manera uniforme y a la definición de consenso (52), esto va a suponer un desafío clínico para los profesionales que atienden a pacientes con úlceras en la extremidad inferior. Según Orosco et al., (53), el profesional de enfermería es el más indicado para monitorizar este proceso.

3.3. Úlceras de etiología venosa

3.3.1 Definición y concepto

La Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas define úlcera venosa de la extremidad inferior como: “La lesión entre la rodilla y el tobillo que permanece abierta más de cuatro semanas y se origina en presencia de insuficiencia venosa” (54). En el documento de Consenso de la CONUEI de 2009 viene descrita como “Una lesión en la extremidad inferior, espontánea o

accidental, cuya etiología pueda referirse a un proceso patológico sistémico o de la extremidad y que no cicatriza en el intervalo temporal esperado" (55).

3.3.2. Fisiopatología. Etiología

La úlcera de etiología venosa (UEV) es el estadio final de la hipertensión venosa ambulatoria (HTVA) de larga evolución, clínicamente mal tolerada. Tiene su origen en una insuficiencia venosa crónica que conlleva una afectación a nivel macrocirculatorio y microcirculatorio, se produce por un retorno sanguíneo anormal en las venas superficiales, profundas o perforantes.

Así pues, La HTVA es la consecuencia directa de la alteración hemodinámica provocada por el reflujo venoso patológico ambulatorio y generada por una incompetencia valvular primaria (disfunción valvular primaria) (48, 56, 57) (*Figura 11*).

Existen una serie de factores que predisponen a la afectación del fallo de las válvulas y a la aparición de la patología venosa. Estos pueden ser: factores hereditarios, venas varicosas, envejecimiento o daños por cirugía, trauma o una trombosis venosa profunda. Hay otros factores que contribuyen a la incompetencia valvular como los embarazos múltiples, la obesidad, la movilidad reducida o los períodos prolongados de pie (58).

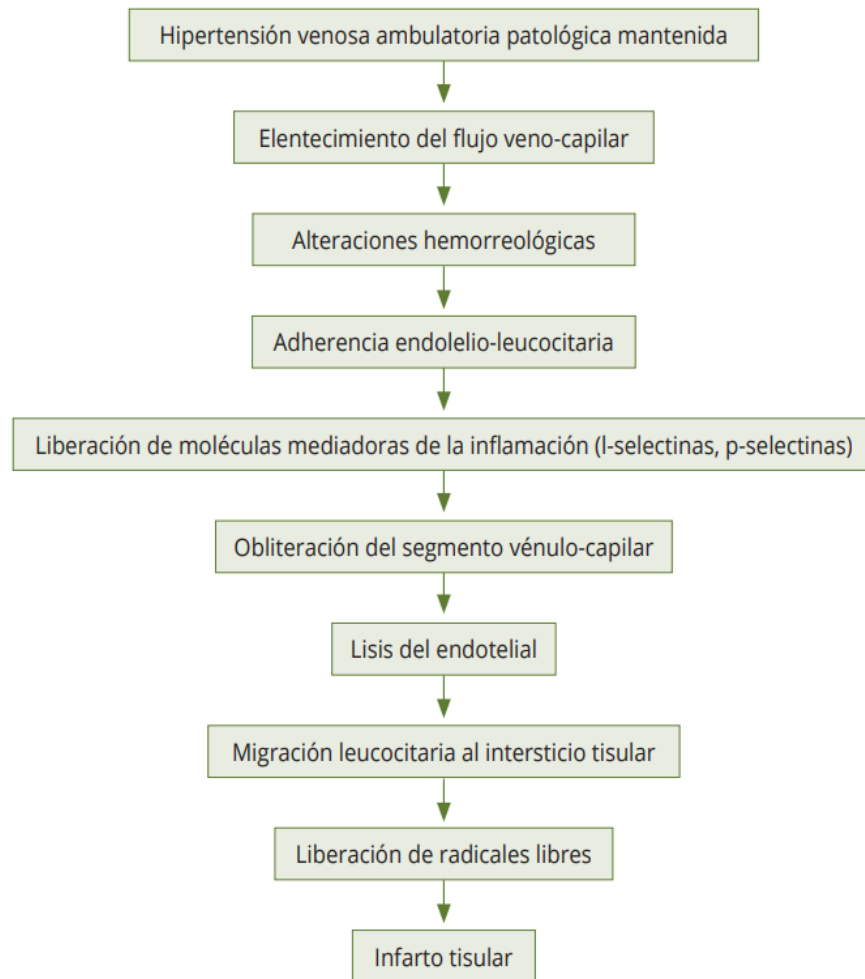


Figura 11. Úlcera de Etiología Venosa: fisiopatología. Fuente: (48)

3.3.3. Clasificación

Disponer de una referencia precisa en la catalogación de la Insuficiencia Venosa Crónica es esencial, permitiendo catalogar sus diversos grados clínicos y su severidad. Diversas clasificaciones han sido propuestas, pero actualmente, la más utilizada tanto en la asistencia como en la investigación es la clasificación CEAP cuyas siglas representan la manifestación clínica (C), la etiología (E), la anatomía (A) y la fisiopatología (P) (48) (Figura 12).

Clínica	
C0	Ausencia de signos visibles o palpables de enfermedad venosa
C1	Telangiectasias o venas reticulares
C2	Venas varicosas
C3	Edema
C4a	Pigmentación o eczema
C4b	Lipodermatoesclerosis o atrofia blanca
C5	Úlcera venosa cicatrizada
C6	Úlcera venosa activa
S	Sintomático (incluye dolor, irritación cutánea, pesadez, tumefacción y otros síntomas atribuibles a la disfunción venosa)
A	Asintomático
Etiológica	
Ec	Congénito
Ep	Primario
Es	Secundario (postrombótico)
En	Sin causa venosa identificada
Anatómica	
As	Venas superficiales
Ap	Venas perforantes
Ad	Venas profundas
An	Sin localización venosa identificada
Fisiopatológica	
Pr	Reflujo
Po	Obstrucción
Pr,o	Reflujo y obstrucción
Pn	Ausencia de patología venosa identificable

Figura 12. Clasificación CEAP. Fuente: (48)

Esta clasificación fue introducida en el año 1994, revisada en el 2004, y posteriormente en el año 2019 ya que la ciencia y la gestión práctica de los trastornos venosos han experimentado un progreso sustancial desde entonces. La revisión de la literatura identificó un número importante de deficiencias del CEAP, lo que dio lugar a una serie de sugerencias de revisión (59, 60). Tras esta revisión del año 2019 se implementaron nuevas recomendaciones, con explicaciones y definiciones fáciles de entender, afectando a tres de las cuatro categorías.

Las revisiones del componente "C" se basan en la aparición de definiciones claras y en una mejor comprensión de la diferencia en la historia natural entre las subclases clínicas. La tendencia de las varices y las úlceras venosas a recidivar se refleja en la adición del modificador "r" a las clases clínicas C2 y C6. Las varices recurrentes se clasifican como C2r y la úlcera recurrente como C6r.

La corona flebectásica, que apunta a un mayor riesgo de progresión a una úlcera venosa, se colocó en la clase C4 como una subclase separada C4c.

El componente "E" se dividió en dos subclases: la subclase Esi reconoce las causas intravenosas (cambios postrombóticos, las fístulas arteriovenosas traumáticas, el sarcoma intravenoso primario u otros cambios lumbinales dentro de la vena) y la Ese causada por factores extravenosos (no hay daños en la pared venosa ni en la válvula, los signos y síntomas se deben reproducibilidad del EPAC a una condición que afecta a la hemodinámica venosa, ya sea sistémica o localmente).

La revisión del componente "A" fue guiado por la practicidad, se modificó el uso de números por abreviaturas ya que se cree que utilizar números para denotar segmentos venosos es difícil. Al mismo tiempo, la abreviatura estándar de los términos anatómicos se utiliza ampliamente en la práctica, en la comunicación profesional y en las publicaciones. Así pues, se espera que el uso de las abreviaturas en lugar de la numeración debería aumentar la especificidad.

Por último, el componente "P" no se ha modificado.

3.3.4. Tratamiento. Terapéutica de compresión

De acuerdo con la evidencia disponible, la terapéutica de compresión de forma correcta indicada por el profesional y observada por el paciente con UEV, ha demostrado ser el pilar fundamental y la estrategia más efectiva en el proceso de cicatrización, y, además, ha demostrado ser efectiva en la prevención de su recidiva. El objetivo de esta terapia es reducir la hipertensión venosa ambulatoria y el edema, y así se ha descrito por diferentes autores (61, 62).

La terapia de compresión se basa en una serie de dispositivos, vendas y medias o calcetines, que presentan propiedades elásticas. La configuración de cada uno de estos sistemas permite alcanzar diferentes niveles de presión (57).

La evidencia ha demostrado que la compresión es mejor que la no compresión y que la alta compresión (>40 mm Hg) es mejor que la baja compresión (<20 mm Hg). La compresión se puede lograr por diferentes métodos, aunque los sistemas

de múltiples componentes (multicapa) han demostrado mayor efectividad que los sistemas de un único componente (48, 62).

Finalmente, antes de la prescripción de la terapia compresiva deben valorarse algunas contraindicaciones y, en el curso de la misma, sus efectos secundarios. También, para su correcta efectividad un factor decisivo es la correcta información al paciente sobre la importancia de su cumplimiento y forma de utilización (48).

3.4. Úlceras de etiología isquémica

3.4.1. Definición. Etiología

Las úlceras de etiología isquémica (UEI) son lesiones que aparecen por una disminución de la aportación sanguínea en la extremidad afectada y procesos isquémicos crónicos, secundario generalmente a una obstrucción arteriosclerótica crónica (63).

Así pues, la úlcera de etiología isquémica corresponde a la fase de isquemia crítica de la extremidad (ICE), estadio final de la isquemia crónica (ICC), que se define como: *"la persistencia de dolor en reposo que precisa analgesia regular por un período superior a las 2 semanas y/o úlcera o lesión necrótica en la pierna y/o el pie en la que se evidencia una presión sistólica en el tobillo <50 mm Hg"* (58, 64).

3.4.2. Fisiopatología

En el proceso fisiopatológico de las úlceras de etiología isquémica deben considerarse una serie de fases. Tiene su inicio en la reducción crítica de la presión parcial de oxígeno tisular, secundaria a una obstrucción del eje arterial. Consecuentemente, se producen alteraciones observables de tipo funcional o adaptativo en las arteriolas, los capilares y las vénulas, que comportan alteraciones metabólicas con generación de radicales, cuya fase final en el infarto tegumentario (48).

3.4.3. Manifestaciones. Estadios clínicos y clasificación

Es prioritario realizar una valoración de los signos y síntomas de la ICE, y de los factores que pueden influir en la aparición de una úlcera isquémica. Inicialmente en la fase asintomática podemos encontrar una disminución del pulso y dolor que cede en reposo; según va avanzando el proceso de isquemia encontramos claudicación intermitente (C.I.), dolor incluso en reposo y problemas tróficos (ulceraciones) (54).

Esta clasificación de afectación progresiva de estadios o grados es la propuesta según los criterios establecidos por Leriche y Fontaine (65) en 1954 fue modificada por la Sociedad Internacional de Cirugía Cardiovascular en 1993, y posteriormente revisada en 1997. Esta forma de clasificar tiene interés clínico, pronóstico y terapéutico estableciendo cuatro estadios de la enfermedad según la clínica (Figura 13).

Clasificación de Leriche y Fontaine	
Estadio	Clínica
I	Asintomático
II a	C.I. > 500 metros
II b	C.I. 100-200 metros
III	Dolor en reposo
IV	Úlcera/gangrena

Figura 13. Isquemia crónica de la extremidad inferior. Estadios clínicos. Fuente: (48)

Asimismo, los diversos grados o estadios de la isquemia crónica en la extremidad inferior se correlacionan con el índice tobillo/brazo (ITB) o índice de Yao (Figura 14). Este estudio presenta una sensibilidad, especificidad y valor predictivo superiores al 95% en situaciones de lesión de los ejes arteriales con repercusión clínica de isquemia en la extremidad. Los valores normales del ITB se sitúan entre 1,20 y 0,90. Un valor de ITB > 0,90 permite descartar el diagnóstico de la úlcera de etiología isquémica y un valor < a 0,75 descarta, inicialmente, cualquiera otra etiología que no sea isquémica (48).

Grado	Categoría	Descripción clínica	ITM
0	0	Asintomático	$\geq 1,10$
	1	C.I. a larga distancia	0,90-1,10
I	2	C.I. a media distancia	$< 1,10$ y $> 0,75$
	3	C.I. severa	$< 0,75$ y $> 0,5$
II	4	Dolor en reposo	$< 0,30$
III	5	Úlcera, gangrena digital	$< 0,30^*$
	6	Necrosis extensa	$< 0,30$

Figura 14. Correlación estadios clínicos isquemia crónica de la extremidad inferior y valores ITB. Fuente: (48)

3.4.4. Estrategia terapéutica

La aparición de una úlcera isquémica necesitará cuidados locales y en la mayoría de los casos tratamiento quirúrgico de revascularización. Como primera opción terapéutica es esencial eliminar los factores predisponentes y/o de riesgo, como mantener un peso y una ingesta dietética saludable, abandonar el hábito tabáquico, realizar ejercicio físico, controlar la patología asociada (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad...); es probable que muchas de estas intervenciones sean más eficaces que cualquier tratamiento farmacológico para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular tardía (58, 66). Norgren et al., en el documento de Consenso entre sociedades para el manejo de la enfermedad arterial periférica, describieron que la gravedad de la enfermedad arterial periférica tiende a aumentar exponencialmente con algunos factores de riesgo, como son la diabetes, la edad, el hábito tabáquico, el ITB o las anomalías lipídicas (67).

Así pues, y tal y como describe Bolton 2019, es clave mejorar los resultados centrados en el paciente relacionados con la enfermedad arterial periférica, a través de la identificación de las causas subyacentes, los cofactores y comorbilidades, para poder realizar un diagnóstico temprano y eficaz, así como para mejorar la perfusión de las extremidades inferiores (68).

3.5. Úlceras de pie diabético

3.5.1. Definición. Etiología

La Organización Mundial de la Salud define el Pie Diabético como “*la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la Neuropatía Diabética (ND) y a diferentes grados de enfermedad vascular periférica, y resultantes de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglicemia mantenida*” (69). Por tanto, es un síndrome que comprende tres situaciones etiopatogénicas: la neuropatía diabética, la enfermedad vascular periférica y la infección.

Neuropatía diabética

Es un grupo heterogéneo de trastornos fisiopatológicos complejos que perjudican a los componentes somáticos y autónomos del sistema nervioso, afectando a tres niveles (neuropatía sensitiva, autónoma y motora), siendo la afectación sensitiva la más prevalente y la que más relación presenta con el pie diabético, mientras que la afectación autónoma y motora se asocian con estado más avanzados de afectación neurológica.

La *neuropatía sensitiva* produce una pérdida de la sensibilidad protectora ya que se pierde la capacidad de defensa ante traumatismos externos, por tanto, los pacientes no conocen este problema y debutan con lesiones en los pies sin saber que padecen neuropatía o diabetes.

La *neuropatía autónoma* produce alteraciones en el sistema sudomotor favoreciendo la desecación de la piel y aparición de fisuras y grietas (70).

Las consecuencias de la *neuropatía motora* se manifiestan en una hipotonía muscular junto a una limitación en la movilidad articular del pie, esto da como resultado deformidades ortopédicas como dedos en garra, en martillo, mayor concavidad plantar, pie equino, hallux limitus y desplazamiento de la almohadilla grasas, exponiendo más las cabezas metatarsales e incrementando la presión durante la marcha en esas zonas de mayor presión, predisponiendo a los nuevos puntos de presión a sufrir lesiones (71) (Figura 15).

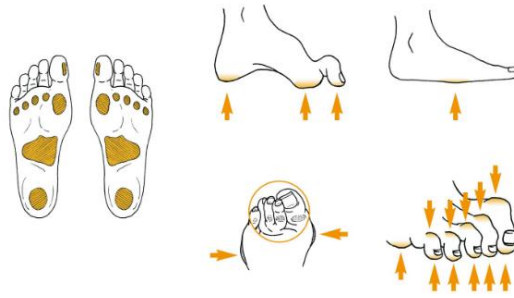


Figura 15. Zonas del pie con alto riesgo de ulceración. Fuente: (72)

Enfermedad Vascular Periférica

La Enfermedad Vascular Periférica generalmente es causada por arterosclerosis en los pacientes diabéticos y es otro de los factores involucrados en una úlcera de pie diabético. Según Huang et al., presentar EVP se asocia a un riesgo un 65% mayor de recurrencia de úlceras (OR = 1.65, IC 95%, 1.20-2.28) (73). Además, las personas diabéticas duplican la probabilidad de tener enfermedad vascular periférica, recurrente a úlcera, y se asocian con resultados adversos más graves, entre los que encontramos la amputación (74).

Infección

La infección es principal causa de hospitalización en estos pacientes, causando hasta un 25% de las hospitalizaciones con estancias prolongadas, además, entre el 25%-50% de estas infecciones conducen a una amputación menor, y entre un 10%-40% a una amputación mayor (71).

3.5.2. Fisiopatología: factores predisponentes, desencadenantes y agravantes

La fisiopatología de la úlcera de etiología neuropática es plurifactorial e intervienen, de forma secuencial, tres tipos de factores (Figura 16), por lo que conocer su correlación es un elemento básico en la prevención y tratamiento (48, 75).

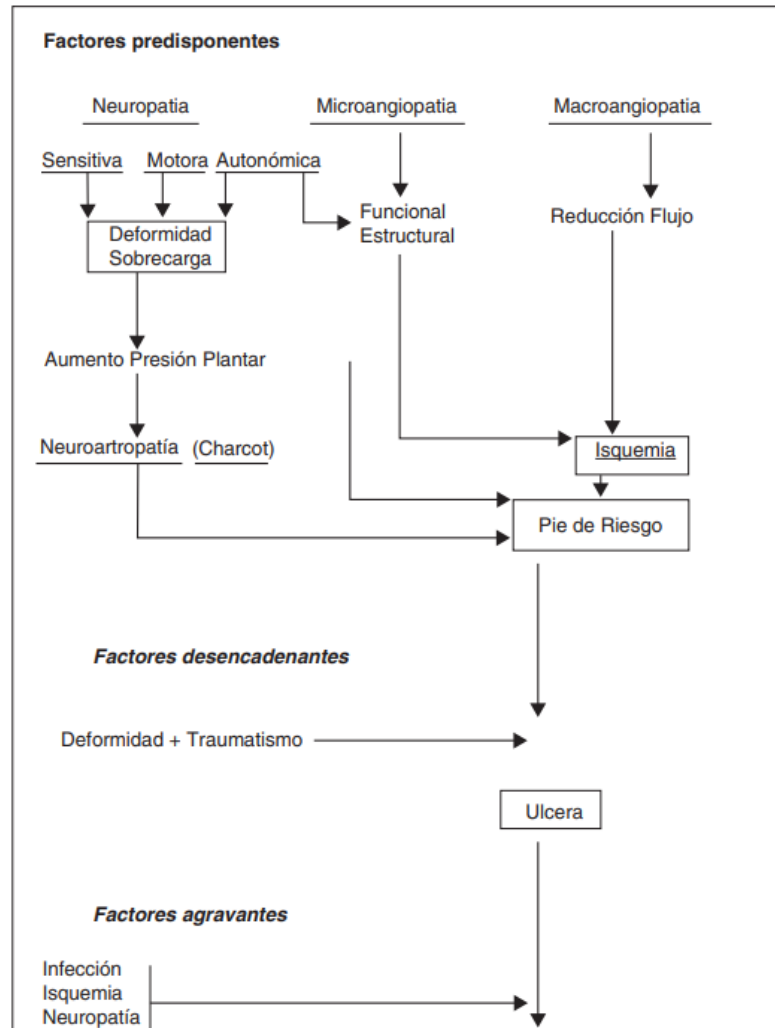


Figura 16. Mecanismos de producción de la úlcera de pie diabético. Fuente: (75)

Como factor predisponente fundamental debe establecerse la neuropatía y las angiopatías. Según la Asociación Americana en el año 2017, la neuropatía ha estado presente en el 20% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y en más del 50% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con una evolución de la enfermedad a más 10 años (76).

Los factores desencadenantes son siempre traumáticos y deformidades. El traumatismo puede ser interno debido a la presión ejercida sobre los tejidos blandos, y localizados en zonas con deformidades (dedos en garra, en martillo, hallux valgus...); o traumatismo externo de tipo físico, químico o térmico que, de forma puntual o continuada, no son percibidos y, por tanto, no son evitados (Figura 16). El factor extrínseco más frecuente es el calzado inadecuado junto a la ausencia de una atención regular en el cuidado de las callosidades y de las uñas.



Figura 17. Mecanismo del desarrollo de una úlcera a partir de un estrés mecánico excesivo o repetitivo. Fuente: (72).

La infección y la isquemia son los principales factores agravantes. La infección comporta una mayor magnitud de la lesión por su efecto necrotizante tisular y la afectación de mayor número de estructuras anatómicas, con necrosis de las mismas y el agravante de provocar una infección sistémica. En el caso de la isquemia, deberá valorarse el diagnóstico de úlcera neuro-isquémica y de úlcera isquémica.

3.5.3. Clasificación. Grados clínicos

Existen diferentes escalas de clasificación sobre los grados clínicos del pie diabético (Wagner, Brodsky, PEDIS, Texas...) (Figuras 18 y 19) (77). No obstante, no existe un consenso unívoco en referencia a cuál de ellas presenta una mayor utilidad clínica. Así pues, para el diagnóstico se recomienda la utilización de las clasificaciones de Wagner-Meritt (78) y/o de la Universidad de Texas (79), mientras que, en el pronóstico de riesgo de desarrollar lesiones ulcerosas, se recomienda la clasificación del International Working Group on the Diabetes Foot (IWGDF) (Figura 20) (69, 72).

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas metatarsianas prominentes, dedos en garra, deformidades óseas
1	Úlceras superficiales	Destrucción total del espesor en la piel
2	Úlceras profundas	Penetra en la piel, grasa, ligamentos pero sin afectar hueso, infectada
3	Úlceras profundas más absceso	Extensa, profunda, secreción y mal olor
4	Gangrena limitada	Necrosis de parte del pie
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

Figura 18. Clasificación de Wagner-Meritt: lesiones de pie diabético. Fuente: (48)

Grado	Lesión	Estado
0	Pre o posulcerativo cicatrizado	A, B, C o D
1	Úlcera superficial sin incluir tendón, cápsula o hueso	A, B, C o D
2	Úlcera profunda (penetra en tendón o capsula)	A, B, C o D
3	Úlcera penetrante en hueso o articulación	A, B, C o D

Estados
A: heridas limpias.
B: heridas infectadas no isquémicas.
C: heridas isquémicas no infectadas.
D: heridas isquémicas infectadas.

Figura 19. Clasificación de la Universidad de Texas: lesiones pie diabético. Fuente: (48)

Riesgo bajo	Sensibilidad normal. Pulsos palpables
Riesgo incrementado	Neuropatía y/o ausencia de pulsos
Riesgo alto	Neuropatía y/o Ausencia de pulsos + deformidad o cambios cutáneos Ulceración previa
Ulcerada	Úlcera activa
Urgencia	Reulceración, tumefacción aguda, celulitis extensa

Figura 20. Clasificación del International Working Group on the Diabetes Foot: lesiones de pie diabético. Fuente: (48)

3.5.4. Educación y prevención en el pie diabético

Las estrategias de prevención primaria de las lesiones del pie diabético son una parte fundamental del abordaje integral de esta patología.

En la estrategia de prevención primaria el objetivo es desarrollar estrategias preventivas y educar al paciente para modificar los factores de riesgo. Se deben realizar exploraciones periódicas para valorar la existencia de neuropatía diabética, la movilidad del pie, la presencia de deformidades y la situación vascular y cutánea. De esta forma, los pacientes diabéticos en situación de riesgo deben incluirse en un Programa de Prevención con revisiones periódicas (cada 3-6 meses en función del riesgo) que esté gestionado por equipos multidisciplinares que instruyan a los pacientes en aspectos esenciales como, la elección del calzado adecuado, el autocuidado diario de los pies. Además, estos profesionales deben tener formación para la indicación y prescripción de sistemas de descargas plantares, ya que constituyen un factor clave de reconocida eficacia (48, 72).

En la estrategia de prevención secundaria estarían incluidos los pacientes con antecedentes de úlcera previa, por su alto riesgo de recidiva. Se tendrían en cuenta aspectos como: control clínico con periodicidad mensual, cuidados ortopedológicos, órtesis de descarga y calzado ortopédico, cirugía ortopédica en los casos que fuera necesario, y programas de educación y autovigilancia (48).

4. Aspectos epidemiológicos de las heridas crónicas

4.1. Ámbito internacional

No es tarea fácil conocer la verdadera dimensión epidemiológica de este problema. La estimación de la prevalencia de las heridas es un reto, ya que no existe un acuerdo o una distinción reconocida de las heridas agudas y crónicas, ni existe un consenso preestablecido sobre la cronicidad (80); como se ha descrito previamente, el período de cronicidad es bastante amplio abarcando desde las 2 semanas hasta los 4 meses, por tanto, no se puede definir exactamente en qué momento la herida se convierte en crónica.

Los estudios sistemáticos sobre la prevalencia de las heridas crónicas son escasos. Además, los estudios poblacionales realizados para evaluar con precisión la prevalencia de heridas crónicas son problemáticos debido a las disparidades en el diseño de los estudios y en la forma de definir y medir las condiciones de salud. Existen una serie de limitaciones en el momento de comparar los estudios como son el diseño heterogéneo de los estudios y la falta de condiciones claras. Estos obstáculos dificultan la comparabilidad y los cálculos precisos de las estimaciones agrupadas para las heridas crónicas en diferentes países (81). Por tanto, el verdadero reto epidemiológico es la heterogeneidad de los estudios que dificulta su comparación.

A nivel internacional existen grandes variaciones en los datos de prevalencia e incidencia de las heridas crónicas, aunque se calcula que la prevalencia de las heridas crónicas oscila entre el 1% y el 2% en los países desarrollados (12). Se estimó que Gales tuvo una prevalencia de heridas crónicas del 6% en el año 2012-2013. En Estados Unidos, se ha informado de la presencia de más de 6,5 millones de pacientes con heridas (11). El 85% de los afectados son personas de 65 años o más (82). En Holanda, un estudio en una población de residencias de ancianos encontró una tasa de prevalencia de heridas crónicas del 4,2% (83).

En Alemania, un estudio ha estimado la prevalencia e incidencia de las heridas crónicas utilizando datos de un proveedor de seguros médicos obligatorios, donde está afiliada cerca del 10% de la población alemana. En 2012, la tasa de prevalencia puntual de individuos asegurados que tenían un diagnóstico de herida crónica fue del 1,04% y del 0,43% de heridas crónicas con una prescripción médica. Las úlceras de pierna fueron las heridas más frecuentes con un 64% de todas las heridas identificadas, seguidas de las úlceras por presión, con un 41%, y de las úlceras del pie diabético, con un 17% (84).

De la población evaluada por Heyer et al., (84), el 61% de los que tenían una herida crónica eran mujeres, al igual que describen Martinengo et al., (81) en su investigación. Además, la mayor edad se asoció a la aparición de una herida crónica independientemente de su origen.

En este último estudio (81), se realizó una revisión sistemática con el objetivo de agrupar las estimaciones de prevalencia desde una perspectiva global incluyendo artículos que informaban sobre la prevalencia de heridas crónicas en adultos desde enero de 2000 hasta junio de 2018. De los resultados se obtuvieron que las úlceras de diversas etiologías tuvieron una prevalencia agrupada de 2,21 por 1000 habitantes; sin embargo, debido al reducido número de estudios incluidos, este resultado debe considerarse con precaución, coincidiendo con estudios previos (85), mientras que, para las úlceras crónicas de pierna, la prevalencia se estimó en 1,51 por 1000 habitantes.

En un estudio realizado sobre la población del área metropolitana de Helsinki en 2008 se obtuvo una prevalencia de heridas crónicas del 0,10% (86), mientras que en 2016 esta fue ligeramente inferior, 0,08%, en comparación con la de los 8 años anteriores (87). Destacar que este estudio muestra como limitación la baja tasa de respuesta (40,4%). Además, los grupos etiológicos más prevalentes fueron las úlceras por presión y las úlceras multifactoriales. Prestando atención a las úlceras por presión, estas constituyen el 43% de todas las úlceras crónicas encontradas en el entorno de residencias de ancianos en este estudio, mientras que, en contraste, un estudio sueco encontró una prevalencia del 14,5% (88).

McCosker et al., (89) realizaron otra revisión sistemática, donde presentan una síntesis de la prevalencia e incidencia de heridas crónicas en Australia, se incluyeron un total de 90 estudios desde 1991 hasta 2016. De los resultados se

obtuvieron las siguientes prevalencias: úlceras arteriales osciló entre el 3,0% y el 19,0%; úlceras de pie diabético entre el 2,5% y el 12%; úlceras venosas entre el 1,0% y el 70,5%; lesiones por presión en entornos hospitalarios entre 0,2% y el 29,6%, llegando en cuidados intensivos a presentar una prevalencia entre el 11,5% y el 50%.

De esta forma, Lindholm et al., (90) calcularon que hay entre 1 y 2 millones de personas que viven con una herida crónica en toda Europa. Los datos europeos sugieren que el 64% de las heridas tratadas en la asistencia domiciliaria eran de etiología crónica, estimándose que el 24% de estas personas han vivido con la herida durante 6 meses o más, y casi el 16% han permanecido sin curar durante un año o más. De esta forma, se puede decir que un porcentaje de las heridas puede no curarse completamente durante un año o más lo que supone una carga importante para los sistemas sanitarios y las economías (12).

En definitiva, la prevalencia e incidencia de las heridas crónicas no está clara debido a la falta de notificación, a la mala definición de "herida crónica" y a la inexacta codificación diagnóstica del cuidado de las heridas. Muchos estudios epidemiológicos no distinguen entre prevalencia e incidencia, por tanto, las estimaciones varían según los estudios. A pesar de estas limitaciones, los estudios indican que la incidencia de las heridas crónicas aumenta con la edad, incluso a edades avanzadas (91).

Las heridas crónicas son un importante problema de salud al que se enfrenten los pacientes y el sistema sanitario. El tratamiento de las heridas es complejo, lleva mucho tiempo y requiere una adecuada asignación de recursos sanitarios para abordar eficazmente el problema. Para la planificación de estos recursos es necesario basarse en datos epidemiológicos sólidos, de gran rigor metodológico para proporcionar estimaciones precisas de la prevalencia e incidencia de las heridas crónicas, y para informar mejor de la toma de decisiones, pero en la mayoría de los países siguen faltando estos datos epidemiológicos (92).

4.2. Ámbito nacional

Conocer la epidemiología de las heridas es una herramienta básica para el diseño de políticas orientadas al abordaje de este problema. Para ello, uno de los objetivos principales del GNEAUPP fue concienciar tanto a profesionales

como a la sociedad acerca de su importancia, manifestando la severidad de este problema de salud en diversos estudios nacionales (93). Fruto de ello, este grupo comenzó con una dinámica de investigación epidemiológica que vio la luz en el año 1997 con un primer estudio regional de prevalencia de las úlceras por presión en la Comunidad Autónoma de La Rioja (94), como sucesor de un estudio realizado en 1996 en el ámbito de atención domiciliaria del Consorcio Sanitario de Terrasa (Barcelona) (95).

El estudio de prevalencia de La Rioja (94) aportó información epidemiológica muy valiosa en un ámbito territorial determinado; esto permitió testar una metodología de trabajo con posibilidades de extenderse a ámbitos territoriales superiores.

Tras estos primeros pasos, el GNEAUPP definió una línea estratégica que tenía como objetivo disponer de datos nacionales sobre el alcance del problema de las lesiones por presión. En consecuencia, esta línea de trabajo vio su primer resultado en el Primer Estudio Nacional de Prevalencia de UPP que se realizó en el año 2001 hasta el más reciente, 5º Estudio Nacional de Prevalencia de UPP en 2017; desde su inicio se ha ido realizando cada cuatro años (2001, 2005, 2009, 2013 y 2017) (96-102) aportando datos de este problema en diferentes contextos (a nivel hospitalario, en atención primaria y en centros socio sanitarios y residencias de mayores) y configurando una serie de datos nacionales de prevalencia.

La evolución de las cifras de prevalencia de lesiones por presión en España con los datos publicados de estos cinco estudios y la evolución del problema durante un período de dieciséis años se presenta en la *Figura 21*.

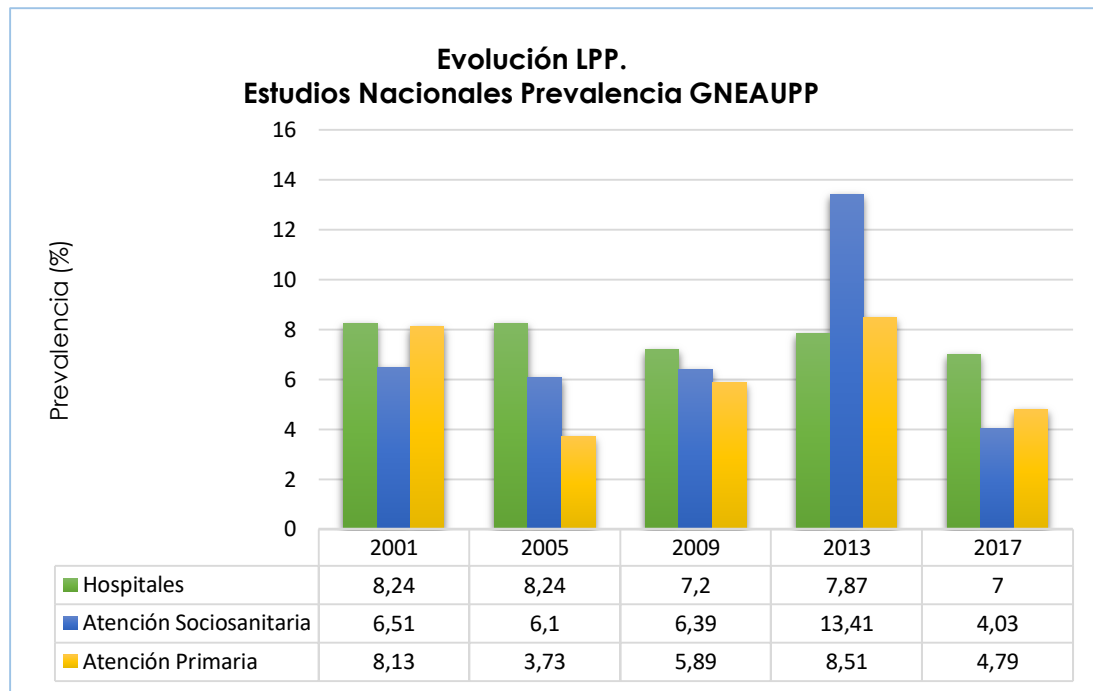


Figura 21. Evolución de lesiones por presión en los diferentes estudios nacionales de Prevalencia. Fuente: (96-102)

El 5º Estudio Nacional de Prevalencia (Figura 22) destaca por incluir cifras relativas a las LCRD según el marco teórico establecido por García-Fernández et al., (31, 103). En los anteriores estudios solo se hacía referencia a las úlceras por presión. Esta diferenciación va a permitir mejorar la efectividad de los cuidados preventivos y curativos de las mismas.

En el ámbito hospitalario, este estudio ha estimado una prevalencia global de LCRD en torno al 8,7%. Según el tipo de lesiones, las prevalencias fueron: lesiones por presión (LPP) 7,0%; lesiones por humedad (LESCASH) 1,4%; lesiones por fricción 0,9%; lesiones combinadas 1,5%; laceraciones 0,9%. Para las LPP, las unidades con prevalencias más altas fueron: cuidados paliativos (16,7%), UCI (14,9%) y unidades posquirúrgicas y reanimación (14,0%). La cantidad de lesiones nosocomiales (72,2%) son superiores a las encontradas en el 4º Estudio (65,6%), producidas en hospitales o residencias de mayores (100).

En cuanto a los datos de prevalencia de LCRD en centros socio sanitarios y residencias de mayores, la prevalencia global de LCRD fue del 6,24%, y la de cada tipo de lesión: LPP 4,03%; LECSASH 2,19%; fricción, 0,80%; combinadas, 1,01%, y desgarros cutáneos, 1,31%. Para las LPP, la prevalencia fue mayor en centros concertados (8,12%) y privados (4,40%) que en los centros públicos

(2,96%). Las LCRD eran de origen nosocomial (originadas en instituciones residenciales u hospitales) en el 92,4% de los casos y solo un 7,6% se originaron en los domicilios (102).

En atención primaria, en el grupo de personas en programas de atención domiciliaria, la prevalencia global de LCRD fue del 6,11%, siendo el 4,79% LPP; el 1,39% LESCASH; el 1,81% lesiones por fricción; un 1,05% lesiones combinadas, y otro 1,05% desgarros cutáneos. Las lesiones se originaron en el mismo domicilio del paciente en un 83,3% de los casos, y solo un 16,7% eran de origen nosocomial (101).

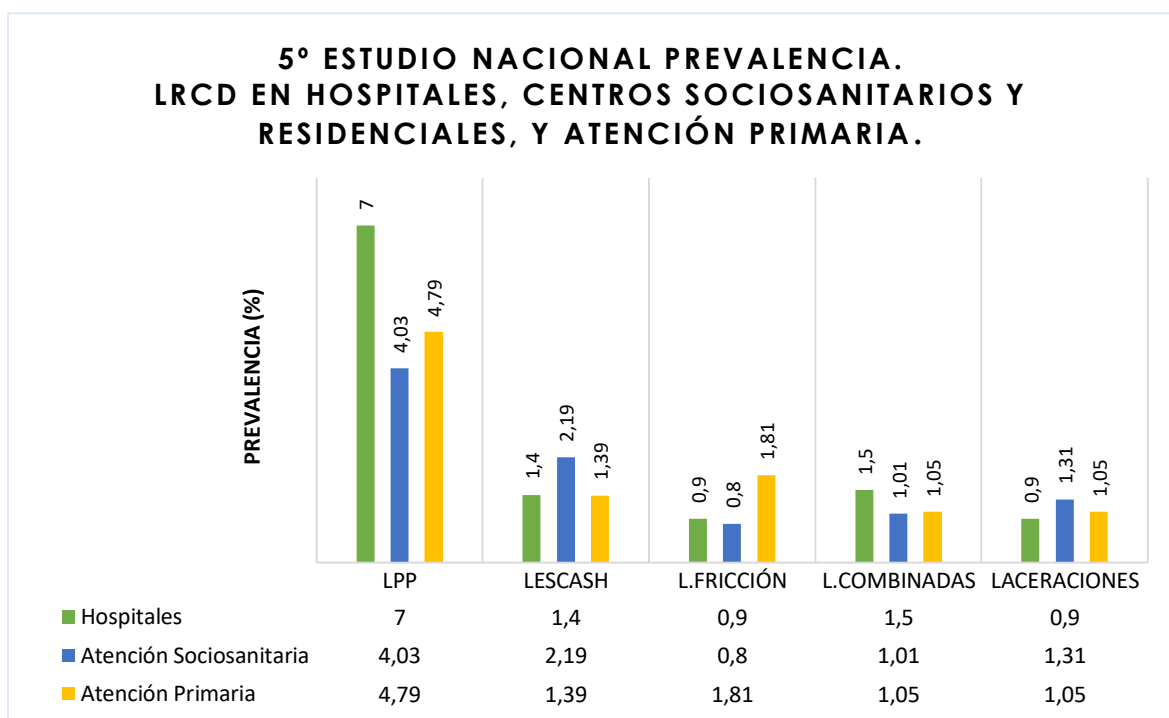


Figura 22. Prevalencia de LRCO en hospitales, centros sociosanitarios y residenciales, y atención primaria. Fuente: (100-102)

Existen también datos en relación a las LPP y otras LRCO en población pediátrica. Se estimó una prevalencia del 1,79% en unidades pediátrica de hospitalización y del 9,39% en unidades de cuidados intensivos (pediátricas y neonatales); este artículo destacaba que estas lesiones fueron adquiridas después de la admisión de los pacientes (104).

Los resultados de estos estudios ponen de manifiesto que las heridas son un importante problema, que afecta a todos los niveles asistenciales y precisa de intervenciones urgentes y coordinadas mejorando los programas de

prevención, los conocimientos y motivación de los profesionales, así como los recursos puestos a su disposición (105-108).

5. Impacto económico

Las heridas crónicas que no cicatrizan pueden ser debilitantes para la persona afectada y suponen una enorme carga económica para los sistemas sanitarios, para los pacientes y sus familias. Conocer los datos permite establecer la dimensión global del problema, establecer las variables que configuren los costes de las mismas y al mismo tiempo, cuantificar y analizar el impacto de las intervenciones que se desarrollan, tanto en prevención como en tratamiento.

Aunque sabemos que el tratamiento de las heridas crónicas es altamente costoso en todo el mundo, no se puede cuantificar el verdadero coste ya que no existe literatura científica que aborde la implicación económica de manera global. Sin embargo, los costes tienden a ser muy elevados en los países donde sí se han estudiado, siendo el abordaje de las heridas crónicas un porcentaje alto del gasto sanitario (109).

En España, se calcula que el tratamiento de las heridas supone aproximadamente el 5,2% del total de los costes sanitarios (110). En Dinamarca, entre el 2% y el 3% del presupuesto total del sistema sanitario (111), mientras que en el área Metropolitana de Helsinki el tratamiento de las heridas tiene un coste aproximado de entre 7 y 14 millones de euros al año (112). Un estudio sobre pacientes con heridas crónicas tratados en entornos hospitalarios y comunitarios en Uppsala (Suecia) identificó a 694 pacientes con heridas en una población de 288.433 (prevalencia de 2,4/1000). Estos pacientes necesitaron el equivalente a 57 enfermeras a tiempo completo sólo para los cambios de apósitos (90).

En el Reino Unido en su conjunto, el coste asociado al tratamiento de las heridas se estimó entre 4,5 y 5,1 mil millones de libras esterlinas en 2012 (113, 114). Específicamente y durante el ejercicio 2005-2006, el coste total anual para el Servicio Nacional de Salud (NHS) de Hull y East Yorkshire por el tratamiento de las heridas crónicas se estimó entre 15-18 millones de libras esterlinas (entre 2,5- 3,1 millones de libras esterlinas por cada 100.000 habitantes), lo que equivale a un 2-3% del presupuesto sanitario local (115), mientras que en Gales en el año 2012-2013, supuso el 5,5% del gasto del Servicio Nacional de Salud (11).

De manera similar, otro estudio llevado a cabo en Bradford y Airedale, también en el Reino Unido se basó en que el coste atribuible del cuidado de las heridas en la región a precios de 2006-2007 era de 9,89 millones de libras esterlinas: 2,03 millones de libras por cada 100.000 habitantes o el 1,44% del presupuesto sanitario local. Los costes incluían 1,69 millones de libras gastadas en apósitos; 45,4 enfermeras a tiempo completo (valoradas en 3,076 millones de libras) y entre 60 y 61 camas de hospitalización de agudos (valoradas en 5,13 millones de libras) (116).

En Australia, los costes sanitarios de las heridas crónicas son considerables, equivalentes a más de 3.500 millones de dólares australianos, aproximadamente el 2% del gasto sanitario nacional (117).

El cuidado de las heridas crónicas cuesta aproximadamente 25.000 millones de dólares al año en los Estados Unidos (11). Un estudio describe que las heridas afectan a casi el 15% de los beneficiarios de Medicare (programa de cobertura de seguridad social administrado por el gobierno de Estados Unidos), estimándose de forma conservadora en casi 32000 millones de dólares, siendo la mayoría del cómputo costes ambulatorios (118).

El Documento de Consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (48) considera todas las etiologías y establece que los costes directos e indirectos suponen entre el 1,5% y el 3% del presupuesto total de los Sistemas Nacionales de Salud en la Unión Europea.

Además, si tenemos en cuenta los gastos considerando la etiología de la herida, según la revisión de Torra-Bou et al., (110), las lesiones por presión representan, además de su impacto en la calidad de vida y en la salud de las personas que las sufren, un importante problema económico con grandes costes a todos los niveles, oscilando según las diferentes fuentes entre un 0,4% y el 5,2% del gasto total en salud.

En 2007, Soldevilla-Agreda et al., (119) realizaron un estudio en el que mostraron que el costo de tratamiento de una úlcera de presión aumenta substancialmente en razón directa con la severidad de la úlcera, yendo desde los 24€ ([\\$ 32.16], Grado I) a los 6.802€ ([\\$ 9.115], Grado IV) para pacientes tratados en hospitales. Así pues, el costo total de tratamiento de las úlceras por

presión en España en un año es aproximadamente de 461 millones de euros (\$ 618 millones], cerca del 5% del gasto sanitario anual. De este montante, el 15% lo representan el costo de apósitos y otros materiales, mientras que el 19% lo representan el costo del tiempo de enfermería, y el 45% del total lo representa el costo de las estancias extra en el hospital relacionadas con estas lesiones.

Estos datos también han sido cuantificados en otras zonas europeas. En Florencia, el coste medio por cada episodio fue de 5.500,28 euros (120). En Irlanda, se realizó un análisis retrospectivo sobre el coste total del tratamiento de un paciente con tres úlceras por presión de grado 4 durante 2002-2003. Este fue de 119.094 euros, lo que incluía 129 días de tratamiento hospitalario con un coste diario de 923 euros (121).

De igual manera en Reino Unido, el coste del tratamiento y la prevención de las úlceras por presión, en todos los ámbitos asistenciales, se estimó entre 1.400 y 2.100 millones de libras (entre 2.200 y 2.200 millones de euros) a precios del año 2000, lo que supuso aproximadamente un 3 % del gasto total en asistencia sanitaria en ese año (122). El coste nacional en Irlanda se ha estimado en 205 millones de euros (a precios de 2002-2003) (121).

El consorcio Eurodiale (European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity) ha investigado el uso de recursos y los costes asociados a los pacientes con úlceras de pie diabético. El coste medio del tratamiento por paciente fue de 10.091 euros a precios de 2005. La hospitalización (38,6%), los antibióticos (11,9%), otras intervenciones (9,8%), la amputación (8,8%) y la revascularización (5,5%) representaron los principales componentes del coste total. El coste medio fue de 7.722 euros para los pacientes que se curaron sin amputación (78,8% del total), 20.064 euros para los pacientes que seguían sin curarse a los 12 meses (12,7%) y 25.222 euros para los pacientes que requirieron una amputación mayor (4,4%) (123). Además, la úlcera de etiología neuropática es la primera causa de hospitalización en pacientes diabéticos, representando el 8-12% de todas las causas de hospitalización (48).

En cuanto a las úlceras de etiología venosa, los costes son variables en función de los períodos de cicatrización: si < a 12 semanas: de 400 a 500 euros; si > a 12 semanas y < a 6 meses: de 900 a 1000 euros. Así pues, si estas no cicatrizan en el

período evolutivo de cuatro semanas, se multiplican por 1,7 los costes en referencia a las que si cicatrizan en dicho período (48).

Un estudio reciente en España refleja que el coste medio para el cierre de una herida fue de 21.3 euros al ser tratada por una enfermera de práctica avanzada (EPA) en heridas crónicas, en cambio sí es tratada por otros profesionales tuvo un coste de 36.2 euros. En referencia a la media de días para el cierre de la misma, las atendidas por la EPA cicatrizaron en 30.7 días, mientras que las atendidas por otros profesionales 172.1 días (124).

Comúnmente, el impacto económico que genera la asistencia de las heridas en sus diversas etiologías representa una importante carga económica para los servicios en función de su prevalencia, cronicidad y recidiva. Desde el punto de vista de los recursos, en general las enfermeras dedican más del 60% de su tiempo al cuidado de las heridas (125). De esta forma, la optimización de los recursos es esencial para mejorar la eficiencia de los cuidados (126).

En definitiva, las heridas son una fuente importante de morbilidad para los pacientes y supone un coste importante para los proveedores de atención sanitaria. La verdadera magnitud de este coste no se reconoce. Por eso debe ser prioritario realizar más investigaciones para identificar los costes anuales de recursos de la atención a las heridas, así como realizar estudios que puedan ser comparables y sobre los que se puedan evaluar los resultados de intervenciones específicas (111, 124).

6. Factores que retrasan la cicatrización

Las heridas crónicas no siguen el curso temporal estándar de los acontecimientos celulares y moleculares que conducen a la curación de herida. La inflamación crónica y persistente es la característica principal (29) produciendo una alteración en el equilibrio normal entre la deposición y la degradación de los componentes de la matriz extracelular (MEC).

En general, se han descrito una serie de factores de riesgo que inciden directamente en el retraso de la cicatrización de la herida. Estos pueden ser factores externos como el hábito nutricional, el tabaquismo, los tratamientos o fármacos prescritos, así como los factores psicosociales. Por otro lado, se

describen como factores internos, la edad avanzada, o los problemas de salud asociados a los diferentes órganos, entre otros (Figura 23).

Estos factores afectan al medio ambiente local en el lecho de la herida donde se desarrolla el proceso biológico de cicatrización, produciendo alteraciones en el mismo. Se han identificado 3 importantes alteraciones locales que afectan a la cicatrización:

- El desequilibrio entre proteasas e inhibidores de proteasas en el lecho de la herida (128, 129, 130).
- La colonización bacteriana y la presencia de biofilm (131-133).
- El estrés oxidativo (134-137).

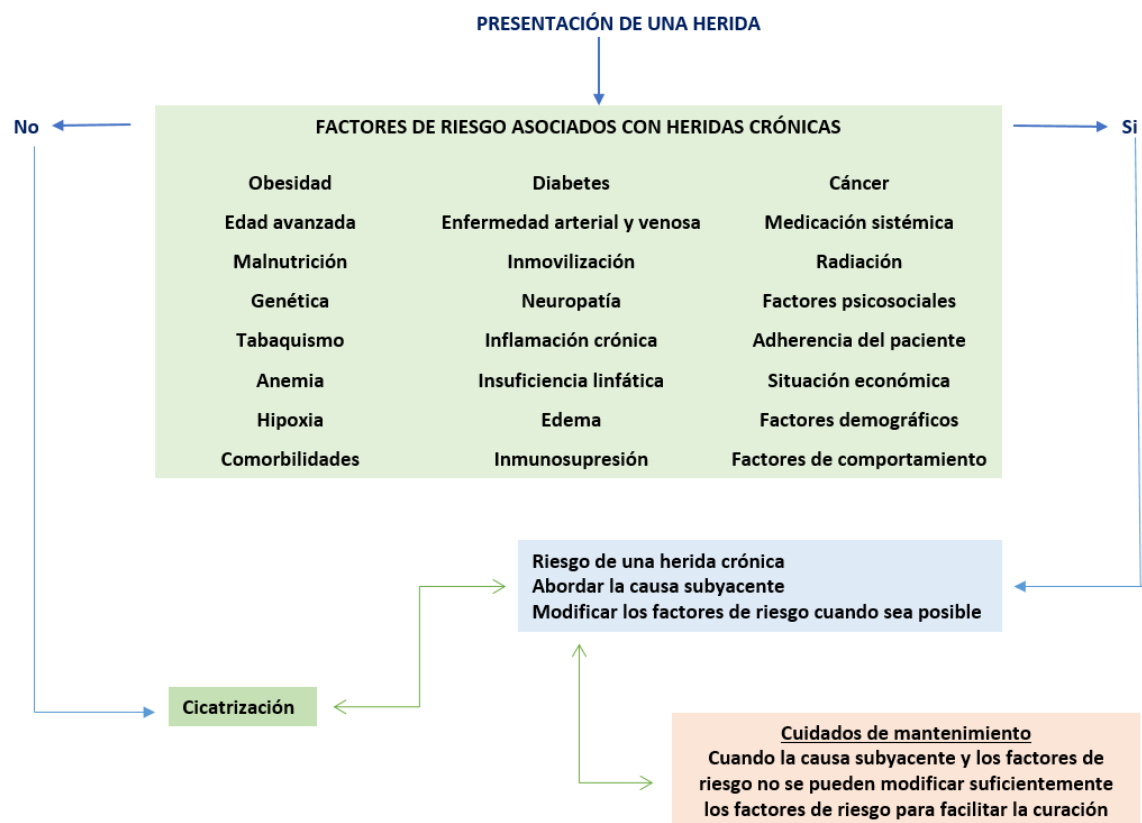


Figura 23. Factores que retrasan la cicatrización en heridas crónicas.

Fuente: modificado de (12)

6.1. Rol de las Metaloproteinasas y sus inhibidores

Como ya se ha descrito, en las heridas crónicas el curso normal de la cicatrización está alterado y se caracteriza por un estado de inflamación persistente y una concentración elevada y prolongada de proteasas (138). Las proteasas son enzimas que descomponen las proteínas en péptidos y

aminoácidos. Las principales proteasas que intervienen en la cicatrización de las heridas son las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y las serinoproteasas (22).

Las MMP desempeñan un papel crucial y favorable en la cicatrización de las heridas; son activas en todas las fases y tienen varias funciones en el proceso normal de cicatrización de las heridas (22). Durante la fase inflamatoria, las MMP ayudan a la fagocitosis, descomponiendo la MEC dañada. En la etapa proliferativa, las MMP promueven la migración celular y la angiogénesis para establecer nuevos vasos sanguíneos en el lecho de la herida. En fase de contracción y remodelación participan en la reconstitución de la MEC degradando y reorganizando las matrices provisionales (139).

En una herida aguda durante los primeros días, los niveles de proteasas disminuyen según la progresión a través de las diferentes fases de cicatrización, sin embargo, en las heridas crónicas se sabe que la actividad de las proteasas alcanza niveles más elevados y permanecen durante más tiempo (69, 138). La actividad elevada supone una destrucción no deseada de las proteínas esenciales para la cicatrización, así como factores de crecimiento, y receptores y proteínas de la MEC que son esenciales para la reparación de las heridas (139, 140). Esto altera el equilibrio entre el depósito y la destrucción de la MEC (141).

Sin embargo, la actividad de las MMP es inhibida por las moléculas denominadas inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz, por lo que la cicatrización de las heridas requiere un equilibrio entre las MMP y sus inhibidores para permitir un proceso de cicatrización fisiológico (142).

6.2 Colonización bacteriana y biofilm

Al producirse una herida, la piel pierde su integridad, los microorganismos entran, crecen y proliferan a expensas del tejido desvitalizado. La presencia de gérmenes en las heridas es un hecho generalizado, a menudo sin efecto perjudicial (145, 146). Sin embargo, algunos microorganismos (en especial las bacterias) se multiplican, invaden y dañan los tejidos retrasando la cicatrización (147).

El término "carga bacteriana" (*Bacterial bioburden*) se acuñó para hacer referencia a la cantidad total de bacterias que se organizan en la herida

crónica y enlentecen o detienen el proceso fisiológico hacia la cicatrización (148). Se estima que un elevado porcentaje de heridas crónicas presentan alta carga bacteriana o colonización crítica. Su comportamiento complica la identificación convirtiéndose en una de las principales causas de cronicidad (147).

Se puede decir que el concepto de colonización bacteriana crítica describe la presencia de una *biopelícula* o *biofilm* en la herida. Se trata de un ecosistema microbiano que se asienta sobre una matriz de protección que lo protege de las amenazas externas y hace que se adhiera firmemente a cualquier superficie, es decir, un "agregado de bacterias tolerante al tratamiento y a las defensas del hospedador" (149) (Figura 24).

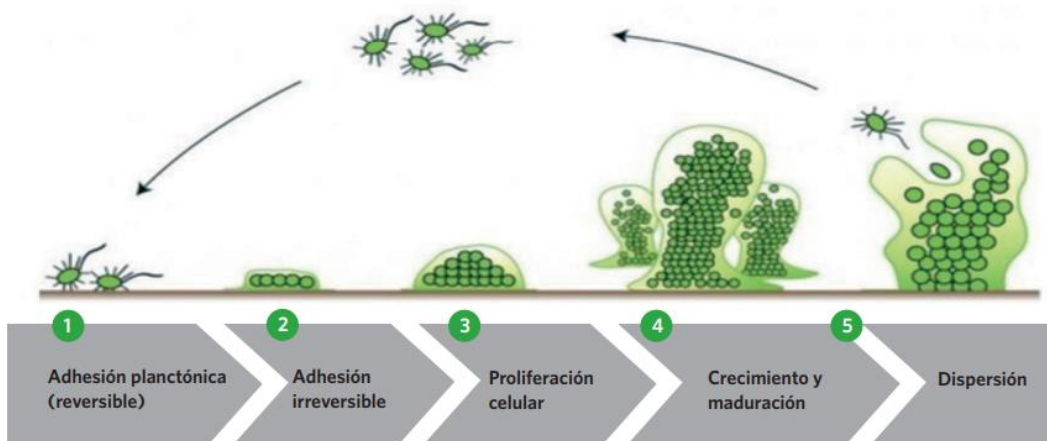


Figura 24. Ciclo del biofilm. Fuente: (145)

Así pues, el biofilm se asocia a una alteración en la epitelización y en la formación de tejido de granulación ya que promueve una respuesta inflamatoria que interfiere en la cicatrización de la herida. Es un mecanismo de supervivencia que confiere a las bacterias y a otros microorganismos la capacidad de resistir a los factores de estrés ambiental y a los antimicrobianos debido a una serie de razones como la baja actividad metabólica (131). Por eso, ya se ha descrito que más del 90% de las heridas crónicas presentan una agregación de microorganismos que forman un biofilm debido a la secreción de señales que inhiben una respuesta inmunitaria adecuada al huésped (132).

6.3. Especies reactivas de oxígeno. Estrés oxidativo y cicatrización

En los sistemas biológicos existe un equilibrio entre la formación de moléculas oxidantes y la acción de los sistemas antioxidantes. Se produce estrés oxidativo

cuando la formación de radicales libres supera la capacidad antioxidante (150). En condiciones normales, los sistemas antioxidantes eliminan el exceso de radicales libres, recuperando el equilibrio *redox* de la célula. Así, la regulación de los sistemas antioxidantes permite controlar los niveles adecuados de radicales libres en cada etapa del proceso de cicatrización (151).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), entre las que se incluyen el oxígeno singlete, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo, son pequeñas moléculas derivadas del oxígeno que son agentes oxidantes que se transforman fácilmente en radicales de oxígeno, provocando un entorno proinflamatorio en el lecho de la herida (134-136) atrayendo más células inflamatorias a la herida y creando un bucle de retroalimentación negativa que podría retrasar o impedir el cierre de la misma (137). Estos niveles de ROS alcanzados durante la fase inflamatoria persisten en la zona dañada, el sistema antioxidante no es capaz de reducir y controlar el exceso de dichos radicales, dando lugar a un estado continuo de *estrés oxidativo* (151) (Figura 25).

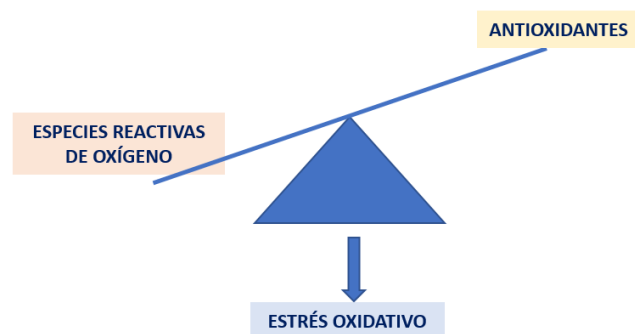


Figura 25. Aparición de estrés oxidativo. Fuente: elaboración propia

Las ROS contribuyen en gran medida al daño celular, pero también desempeñan funciones beneficiosas y tienen un papel crucial en la preparación de la respuesta normal de curación de las heridas (152). En una herida, mantener un equilibrio adecuado entre niveles bajos o altos de ROS es imprescindible. Los niveles moderados de ROS son esenciales para proteger al organismo contra el desarrollo de una infección y para estimular la cicatrización eficaz de las heridas (153), pero cuando están presentes en exceso, pueden provocar daños celulares y en los tejidos circundantes ya que hay una actividad predominante de moléculas que degradan la matriz extracelular (154).

7. Cuidados y manejo local de las heridas. Tratamiento actual de las heridas.

Descripción de productos

7.1. Introducción

Desde la antigüedad, el cuidado de las heridas ha sido un tema abordado. Los primeros procedimientos datan del año 2200 a.C utilizando lavados previos, ungüentos de barro, arcilla, hierbas o plantas, y cubriendo la herida con vendajes de lana de algodón, pelusas o gasas. Posteriormente, los egipcios fueron pioneros en utilizar vendajes adhesivos y la miel como principio activo para el control de infecciones (155).

Ya en el año 1956, Scales et al., alejándose de los materiales tradicionalmente utilizados (seda, algodón...) realizaron el primer acercamiento a los apósitos avanzados publicando las características de un apósito ideal a través de la evaluación de un apósito de cloruro de polivinilo (156).

Unos años después, en 1962, Winter publicó un estudio con cerdos, en el que demostraba que la epitelización de las heridas es más rápida manteniendo un entorno húmedo mediante la aplicación de películas oclusivas en comparación con la cura seca tradicional donde la herida queda expuesta al aire o cubierta por una gasa estéril. Este hecho cambió el manejo tradicional de las heridas y supuso la incorporación de un nuevo concepto, la cura en ambiente húmedo (CAH) (157).

A partir de este avance y desde la década de los años 80 se han ido desarrollando diversos biomateriales y apósitos basados en la CAH. Esta se basa en la utilización de apósitos semioclusivos con los que se cubre totalmente la lesión, estos proporcionan protección local evitando traumatismos y protegiendo la entrada de gérmenes; además, ayudan a la circulación eficaz de oxígeno y nutrientes al lecho de la lesión, favoreciendo la acción de los fibroblastos en la producción de colágeno, reduciendo la carga bacteriana y facilitando la migración celular. En definitiva, se genera un ambiente óptimo con unas buenas condiciones de humedad y de temperatura para estimular la cicatrización (158).

Así pues, un apósito ideal debe actuar como andamiaje para una cicatrización eficaz, protegiendo los tejidos del estrés y evitando la contaminación. Deben

evitar la deshidratación celular y limitar la maceración de la piel, al mismo tiempo que promover la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la formación de tejido de granulación (18).

7.2. Directrices en el manejo de las heridas

Desde los años 90, diversos autores han marcado directrices en el manejo de las heridas. Entre ellos, destacar la aparición del círculo de Cullen en donde el exudado era primordial en la evaluación de las heridas; el modelo TIME que proporciona un abordaje estructurado en la preparación del lecho de la herida; hasta el actual triángulo de las heridas que simplifica al máximo el abordaje de las heridas y sirve de herramienta de evaluación.

Así pues, el tratamiento local de las heridas ha demostrado una gran variabilidad tanto en el uso de materiales como de técnicas. Como se ha descrito previamente, desde la cura seca a la CAH, desde el manejo básico hasta el avanzado, y la utilización de procedimientos cada día más complejos. Hoy día no se puede corroborar que el tratamiento de las heridas se realice de una sola manera. El éxito para conseguir la cicatrización consiste en la conjunción de diferentes tratamientos y maneras de gestionar las heridas (159).

De esta forma, el tratamiento local de la herida debe fomentar la formación de tejido nuevo con las condiciones óptimas de humedad, temperatura, pH e intercambio gaseoso, al mismo tiempo, que prevenga el daño de la piel perilesional por exceso de exudado. En este orden, el uso de apósitos debe tener como funciones: manejo del tejido a través de la limpieza de la herida y desbridamiento de tejido desvitalizado; prevención o manejo de infecciones; mantenimiento del balance de humedad; y servir como soporte para la reepitelización (160).

7.3. Descripción de los productos más utilizados

La tecnología avanza y el mercado que hace unos años consistía en simples apósitos de algodón tejido se ha ido ampliando a materiales sintéticos de bioingeniería y sustitutos de tejidos naturales que evolucionan continuamente. De esta forma, el número y la complejidad de los apósitos disponibles va en aumento, presentando cada uno sus propias características y funcionalidades (161).

Debido a esta heterogeneidad de productos existentes, hay que saber seleccionar el apósito adecuado en función de sus características de uso y su rendimiento (162, 163). Elegir el apósito adecuado se verá facilitado por la comprensión de la fisiología de la cicatrización de las heridas y las propiedades de los apósitos.

La clasificación de los apósitos que se describe a continuación se ha realizado teniendo en cuenta su composición y características (Figura 26).

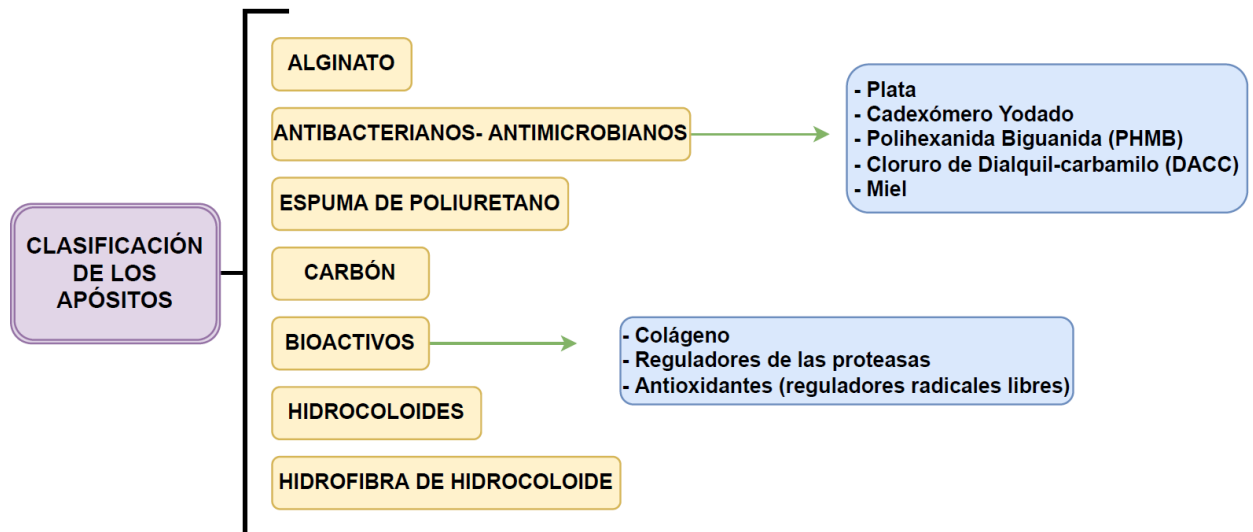


Figura 26. Clasificación de los apósitos según su composición y características. Fuente: elaboración propia

Apósitos de alginato. Se obtienen a partir de las sales de ácido algínico (sales de calcio y sodio), un polisacárido natural formado por la asociación de glucurónico y manurónico. Estos apósitos cuando entran en contacto con el exudado producen un intercambio iónico entre los iones de sodio de la herida y los iones de calcio del apósito, el cual se hincha y forma un gel hidrofílico que mantiene un ambiente húmedo en el lecho de la herida, limitando la secreción, reduciendo la contaminación bacteriana y produciendo una acción hemostática que favorece la cascada de la coagulación (164, 165). Son apósitos primarios con un uso muy extendido en heridas con exudado moderado a abundante ya que presentan una alta capacidad de absorción (hasta 15-20 veces su peso) debido al proceso de gelificación (166).

Apósitos antibacterianos-antimicrobianos. Se utilizan para el manejo y el biofilm. Apósitos impregnados con plata. Los antiguos romanos ya utilizaban el nitrato de plata en las heridas. La plata se considera un antimicrobiano de amplio

espectro que puede utilizar en heridas infectadas superficialmente. Las partículas de plata pueden impregnarse en hidrogeles, alginatos, espumas e incluso en prendas de compresión, así como en otros agentes tópicos para heridas (161). Actúan uniéndose a la membrana celular bacteriana, desestructurando la pared de la célula. Los iones de plata son resistentes contra una gran variedad de bacterias, hongos y virus. Pueden ser aplicados en el biofilm, reducen la adherencia bacteriana y desestabilizan la matriz del mismo (167).

Apósitos impregnados con yodo (Cadexómero Yodado). El yodo también se considera un antimicrobiano de amplio espectro. El cadexómero yodado, es un polisacárido que realiza el desbridamiento liberando lentamente el yodo sin alcanzar concentraciones tóxicas para la herida. Su eficacia ha sido contrastada en heridas crónicas con infección-biofilms (159).

Apósitos Polihexanida Biguanida (PHMB). El PHMB es un antimicrobiano de amplio espectro que actúa integrándose en la membrana celular y reorganizando la estructura de la misma. Este cambio impide que la célula bombee el PHMB fuera de la membrana, manteniendo las concentraciones del bactericida en la célula, provocando la muerte (168). Tiene capacidad frente a bacterias, hongos y virus. Favorece el control de la carga bacteriana, incluido el biofilm (169).

Apósitos Cloruro Diaquil Carbamilo (DACC). Este tipo de apósitos no actúan directamente sobre el microorganismo patógeno, sino que su actuación va encaminada a inhibir su proliferación. Así pues, su principio de acción es la acción hidrófoba debido a que las partículas se atraen en un medio acuoso y se mantienen unidas por las moléculas de agua que las rodean, de forma que, los gérmenes que presentan tendencia a la hidrofobicidad, una vez adheridos al apósito, se inactivan y son retirados de la herida en cada cambio de apósito (159).

Apósitos con miel. La miel ha sido documentada como parte del cuidado de las heridas desde la antigüedad. Es un producto que posee muchas propiedades: antibacteriana, efecto desbridante y permite su aplicación en diferentes fases del proceso de cicatrización, aunque no todos los tipos de miel

tienen la misma actividad, la que tiene mayor evidencia es la miel de Manuka (70).

La miel contiene la enzima glucosa oxidasa que cataliza la glucosa transformándola en peróxido de hidrógeno y ácido glucónico que permite inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos (167). Solo deben utilizarse los formatos de miel comercializados para producto sanitario.

Apósitos bioactivos. Estos apósitos tienen como objetivo intervenir en la perpetuación de la fase inflamatoria de las heridas crónicas. No deben ser el primer escalón terapéutico, sino que deben reservarse para las lesiones cuando han fracasado otras alternativas terapéuticas y tenemos heridas realmente complejas.

Apósitos reguladores de las proteasas: se caracterizan por actuar directamente sobre la síntesis de nueva matriz extracelular dérmica, aportando nuevos componentes como colágeno, o limitando la degradación de ésta. Estos apósitos se utilizan específicamente durante la fase proliferativa del proceso de cicatrización (151).

Apósitos reguladores de los radicales libres: presentan capacidad antioxidante al estimular el proceso natural de cicatrización y permitir neutralizar el exceso de radicales de oxígeno, proporcionando además un ambiente húmedo que favorece el proceso natural de cicatrización (167).

Apósitos de carbón activo. Son apósitos primarios que se encargan de absorber las moléculas responsables del mal olor en la herida a través del filtrado o retención del exudado en la estructura del apósito. No es recomendable recortarlos, ya que se alteran sus propiedades, pueden desprender polvo y teñir los tejidos (159).

Espumas de poliuretano. Son productos derivados del poliuretano con estructura de espuma o foam, con la propiedad principal de absorción de exudado. Presentan una parte hidrofílica que contacta con la base de lesión y que permite expandirse y retener el exudado, y con otra parte hidrofóbica, que protege la lesión de elementos externos como bacterias y otros elementos nocivos. Además, tiene efecto de aislamiento térmico y biológico, mantiene el pH adecuado para la angiogénesis, regula los niveles de citoquinas

proinflamatorias, mejora la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. También se utilizan como protección local en personas con riesgo de lesiones por presión y fricción (167).

Apósitos hidrocoloideos. Surgieron en los años 80 y son los productos sobre lo que se tiene más experiencia en su uso. El término hidrocoloide describe una familia de apósitos compuestos por moléculas coloidales (carboximetil celulosa sódica, pectina o gelatina) combinados con otros materiales tales como elastómeros o adhesivos (151). Estos apósitos interactúan físicamente con el exudado formando un gel hidratado en la superficie de la herida, reducen el riesgo de infección y no causan dolor al ser retirados. Su capacidad de absorción es moderada-baja por lo que no deben utilizarse en heridas con abundante exudado ni en heridas con colonización anaerobia (18, 160).

Hidrofibra de hidrocoloide. Apósitos compuestos por fibras no tejidas de carboximetilcelulosa sódica que permiten su uso en cavidades, en heridas infectadas y en úlceras de moderadas a altamente exudativas (171). Al absorber el exudado se hidratan las fibras que lo componen, transformándose en un gel translúcido hidrofílico que evita la adherencia al lecho de la herida y lo aísla de microorganismos creando condiciones de ambiente húmedo que favorecen la cicatrización. Se indica en heridas en las que se necesita controlar el exudado y mantener un ambiente húmedo cicatrizante (159).

Apósitos de hidrogel. Los hidrogeles son polímeros de almidón, hidrofílicos con alto contenido de agua (hasta un 96%). Están diseñados para su uso en quemaduras y heridas con lecho seco ya que su función principal es aportar humedad a la lesión y favorecer el desbridamiento autolítico para eliminar los tejidos no viables. No se deben aplicar en heridas exudativas, debido a su alto contenido en agua, su capacidad de absorción es limitada. Además, tienen un efecto refrescante sobre la herida y pueden disminuir el dolor percibido. Los hidrogeles no son adherentes y requieren un apósito secundario para su fijación (161).

Apósitos de silicona. Son apósitos ampliamente utilizados por su capacidad de adherirse a una herida sin causar traumas al ser retirados, ni generar daños en la piel perilesional, debido a que forman muchos puntos de contacto sobre la superficie de la piel, conociéndose como un apósito microadherente. Son

especialmente útiles en las pieles perilesionales frágiles y friables y en las lesiones dolorosas. Adicionalmente, mantienen el ambiente húmedo y generan una unión reversible lo suficientemente fuerte como para prevenir la fuga de exudado, ayudando a prevenir la maceración de la piel perilesional (159, 160).

Apósitos de malla impregnados. Son apósitos primarios, suelen tener formato de malla y su objetivo es evitar la adherencia del apósito secundario a la herida. Están indicados en lesiones superficiales, traumáticas, erosivas, quemaduras y zonas donantes (159).

Películas de poliuretano (film). Son apósitos flexibles que carecen de capacidad para absorber exudado. Al ser una película impermeable mantienen la humedad y ejercen un efecto de barrera evitando la entrada de microorganismos. Fueron los primeros apósitos descritos por Winter (157).

8. Terapia antioxidante en el manejo de la herida crónica

El proceso de curación de las heridas puede facilitarse mediante estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la función de las ROS o en la manipulación del sistema antioxidante de forma que se mejore la cicatrización de heridas crónicas.

A medida que aumenta el interés por el uso de la terapia antioxidante y la investigación en este campo va avanzando, se están desarrollando diferentes tipos de biomateriales antioxidantes para acelerar el proceso de cicatrización y reducir la formación de tejido cicatricial. Muchos de ellos ya han sido probados en diferentes estudios, mostrando la eficacia de los compuestos y excelentes propiedades que mejoran la cicatrización, sin embargo, estos podrían tener ciertas limitaciones (172).

Los nuevos tratamientos basados en la modulación de las ROS son prometedores si los niveles se mantienen dentro de concentraciones locales no tóxicas y se aplican para la indicación correcta, y en el momento adecuado de cada herida (173). De este modo, la función antioxidante se ha convertido en una forma eficaz de acelerar la reparación de la cicatrización de las heridas, especialmente en el caso de las heridas crónicas. El desarrollo de nuevos materiales y terapias para la curación activa de las heridas es sumamente

importante. Un mejor apósito para la cobertura de las heridas sigue siendo un reto.

Así pues, teniendo en cuenta las importantes funciones de las especies reactivas de oxígeno en la cicatrización de las heridas, la manipulación de las mismas constituye una forma prometedora de mejorar las respuestas de cicatrización de las heridas cuando éstas están estancadas o son difíciles de curar.

8.1. Apósito antioxidante de galactomanano, cúrcuma y N-acetilcisteína

En los últimos años se han desarrollado estudios clínicos para encontrar moléculas antioxidantes con el objetivo de generar propuestas terapéuticas avanzadas. Una de ellas es Reoxcare®, un apósito bioactivo desarrollado por HistoCell. Este se enmarca dentro del segundo escalón terapéutico y su uso está indicado en heridas crónicas cuando han fracasado otras alternativas de primer nivel.

Este apósito combina una matriz absorbente obtenida a partir del galactomanano de la goma del algarrobo y una solución hidratante con curcumina y N-acetilcisteína (Figura 27).



Figura 27. Apósito Reoxcare. Fuente: (177)

El galactomanano se obtiene de las semillas del árbol del algarrobo e inhibe el daño causado por el estrés oxidativo. La curcumina es una molécula polifenólica natural extraída del rizoma de la *Curcuma longa*; este compuesto tiene propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antioxidantes y mejora específicamente la cicatrización de las heridas (174).

La N-acetilcisteína es un compuesto sulfhidrilo que tiene una importante actividad antioxidante. Esta molécula desempeña un papel en la regulación

del estado redox en los tejidos, reduciendo el estrés oxidativo producido por los radicales libres de oxígeno mediante su neutralización (175). Así pues, estos tres componentes actúan como eliminadores de radicales libres, y dos de ellos tienen además un efecto sinérgico efecto antioxidante (176).

Gracias a su innovador diseño, Reoxcare® está desarrollado con tecnología antioxidante y combina las ventajas de la cura en ambiente húmedo en el manejo del exudado y la neutralización de los radicales libres. Así pues, es un apósito diferencial para la fase inflamatoria ya que permite la reactivación de la herida, libera de la situación crónica y promueve avanzar a las siguientes etapas de cicatrización (177).

Este apósito con propiedades antioxidantes ya ha sido probado en modelos animales y en una serie de casos con pacientes con heridas agudas y crónicas de diversas etiologías (úlceras venosas, neuropáticas, posquirúrgicas), úlceras por presión y úlceras de pie diabético neuro-isquémico, mostrando resultados favorables en la activación del proceso de cicatrización (178). Además, se observó que el apósito antioxidante tiene actividad antibiofilm para eliminar y prevenir la reformación y ayuda a reducir el dolor (179).

Estos resultados sugieren que el apósito puede representar una nueva alternativa avanzada para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización heridas difíciles de curar. Sin embargo, todavía no hay un estudio que compare este nuevo apósito antioxidante con los apósitos estándar que mantienen un entorno húmedo, utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de las heridas crónicas.

9. Bibliografía

1. Greeley PW. Plastic surgical closure of chronic open wounds of the leg. *Ind Med Surg* 1953; 22: 22–23.
2. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*. 1994;130(4):489-93.
3. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560-582. doi:10.1089/wound.2015.0635.

4. García-Fernández FP, López-Casanova P, Segovia-Gómez T, Soldevilla-Agreda JJ, Verdú Soriano J. Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas: Clínicas de Heridas. Serie Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº10. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.
5. Jiménez-García JF. Efectividad de la Enfermera de Práctica Avanzada en el cuidado de las Heridas Crónicas Complejas en Andalucía. [Tesis Doctoral]. Universidad de Almería, 2020.
6. Järbrink K, Ni G, Sönnnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6(1):15. doi: 10.1186/s13643-016-0400-8.
7. Järbrink K, Ni G, Sönnnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016;5(1):152. doi: 10.1186/s13643-016-0329-y.
8. Pai DR, Simerjit Singh M. Techniques in chronic wound management: review of the literature and recent concepts. *J Nov Physiother* 2013; 3: 1–7.
9. Izadi K, Ganchi P. Chronic wounds. *Clin Plast Surg*. 2005; 32(2):209–222. doi:10.1016/j.cps.2004.11.011.
10. European Wound Management Association (EWMA). Documento de posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización: un enfoque integral. Londres: MEP Ltd; 2008.
11. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2019;27(1):114-125. doi: 10.1111/wrr.12683.
12. Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, Romanelli M, Schultz GS, Tettelbach W. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 2019; 28(3 Suppl 3):S1–S49.
13. Paul Hartmann AG. Las heridas y su tratamiento. Heidenheim, Paul Hartmann AG, 1999.

14. Ramírez Hernández GA. Fisiología de la cicatrización cutánea. RFS. 2010;2(2):69-8.
15. Pang C, Ibrahim A, Bulstrode NW, Ferretti P. An overview of the therapeutic potential of regenerative medicine in cutaneous wound healing. *Int Wound J*. 2017; 14(3):450-459. doi:10.1111/iwj.12735.
16. Torra-Bou JE, Martínez-Cuervo F, García-Fernández FP, Rovira-Calero G, Segovia-Gómez T. El proceso biológico de reparación de las heridas. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). *Atención Integral de las Heridas Crónicas- 2ª edición*. Logroño: GNEAUPP-FSJJ. 2016: págs. 147-163.
17. Vallejo L. Siete errores comunes en el diagnóstico, manejo y tratamiento de heridas crónicas. *J Wound Care*. 2020;29(LatAm sup 1):32-36. doi: 10.12968/jowc.2020.29.LatAm_sup_1.32.
18. Rosenbaum AJ, Banerjee S, Rezak KM, Uhl RL. Advances in Wound Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(23):833-843. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00024.
19. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):589-605; quiz 605-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068.
20. Kirsner R, Eaglstein W. El proceso de curación de las heridas. *Clínicas Dermatológicas*. Ed. Interamericana, Madrid. 1993; 11:653-662.
21. Moore K. Cell biology of chronic wounds: the role of inflammation. *J Wound Care* 1999; 8(7): 345-8.
22. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Intern Med Res* 2009; 37: 1528-1542.
23. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci*. 1993;104 (Pt 2):409-13. doi: 10.1242/jcs.104.2.409.
24. Xu, J., Clark R.A.F. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol*. 1996; 132:239-249.

25. Vaalamo M, Mattila L, Johansson N, Kariniemi AL, Karjalainen-Lindsberg ML, Kähäri VM, Saarialho-Kere U. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol.* 1997;109(1):96-101. doi: 10.1111/1523-1747.ep12276722.
26. Welch MP, Odland GF, Clark RA. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. *J Cell Biol.* 1990 ;110(1):133-45. doi: 10.1083/jcb.110.1.133.
27. Irving S. Managing chronic, nonhealing wounds stalled in the inflammatory phase: a case series using a novel matrix therapy, CACIPLIQ20. *Br J Community Nurs.* 2019; 24(Sup9):S33-S37. doi:10.12968/bjcn.2019.24.Sup9.S33.
28. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5):866-881. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.048.
29. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):370-8. doi: 10.1111/bjd.13954.
30. Kanji S, Das H. Advances of Stem Cell Therapeutics in Cutaneous Wound Healing and Regeneration. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5217967. doi:10.1155/2017/5217967.
31. García-Fernández FP, Soldevilla Agreda JJ, Verdú J, Pancorbo-Hidalgo PL. A new theoretical model for the development of pressure ulcers and other dependence-related lesions. *J Nurs Scholarsh.* 2014; 46(1):28-38.
32. García-Fernández FP, Soldevilla Agreda JJ, Pancorbo-Hidalgo PL, Verdú-Soriano J, López Casanova P, Rodríguez-Palma M. Classification of dependence-related skin lesions: a new proposal. *J Wound Care.* 2016; 25(1):26-32.
33. Braden B, Bergstrom N. A conceptual schema for the study of the etiology of pressure sores. *Rehabil Nurs.* 1987;12:8-12.

34. Martínez F, Soldevilla JJ. El cuidado de las heridas. Evolución histórica (1a parte). *Gerokomos*. 1999;10(4):182-92.
35. Martínez F, Soldevilla JJ. El cuidado de las heridas. Evolución histórica (2a parte). *Gerokomos*. 2000;11(1):38-46.
36. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop Relat Res*. 1975; (112):89-100.
37. NPUAP, EPUAP. Prevention and treatment of pressure ulcers: clinical practice guideline. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009.
38. NPUAP, EPUAP, PPPIA. Prevention and Treatment of Pressure Ulcer: Clinical Practice Guidelines. Haesler E, editor. Perth, Australia: Cambridge Media; 2014.
39. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2016;43(6):585-597. doi:10.1097/WON.0000000000000281.
40. Kottner J, Clark M. Historical Perspective on Pressure Injury Classification. *Adv Skin Wound Care*. 2019; 32(6):249. doi:10.1097/01.ASW.0000557834.88054.2c.
41. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Quick Reference Guide. Emily Haesler (Ed.). EPUAP/NPIAP/PPPIA: 2019.
42. Rodríguez-Palma M, Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Soldevilla-Ágreda JJ, Chiquero-Valenzuela S. Clasificación y diferenciación diagnóstica de las lesiones relacionadas con la dependencia. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). *Atención integral de las Heridas Crónicas-2ª edición*. Logroño: GNEAUPP-FSJJ. 2016: págs.181-212.
43. Guía de actuación para la prevención y cuidados de las úlceras por presión. *Osakidetza*;2017.
44. Coleridge Smith PD. Oxygen, oxygen-free radicals and reperfusion injury. In: Krasner D, Rodehaver GT, Sibbald RG, editors: *Chronic Wound Care: A Clinical*

source book for healthcare professionals. Fourth edition: Malvern: HMP Communication;2007.

45. Black J, Baharestani MM, Cuddigan J, Dorner B, Edsberg L, Langemo D, Taler G. National Pressure Ulcer Advisory Panel's updated pressure ulcer staging system. *Advances in Skin & Wound Care*. 2007;20(5):269-274.

46. Moraes JT, Borges E, Lisboa CR, Cordeiro DCO, Rosa EG, Rocha NA. Conceito e classificação de lesão por pressão: atualização do National Pressure Ulcer Advisory Panel. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*. 2016; 6(2):2292-2306. doi: 10.19175/recom.v6i2.1423.

47. National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP). NPIAP Pressure Injury Stages [Internet]. 2016 [citado 02 marzo 2022]. Disponible en: <https://npiap.com/page/resources>

48. Marinel.lo Roura J, Verdú Soriano J (Coord.). Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.

49. Cowan T, Milne J, Atkin L, McCardle J, Shorney R. Implementation of NICE technology guidance on venous leg ulcers and diabetic foot ulcers: a conference report. *J Wound Care*. 2019; 28(8):543-547. doi:10.12968/jowc.2019.28.8.543.

50. Lentsck MH, Baratieri T, Trincaus MR, Mattei AP, Miyahara CTS. Quality of life related to clinical aspects in people with chronic wound. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03384. doi: 10.1590/S1980-220X2017004003384.

51. Marinel.lo J, Alós J, Carreño P, Palencia J, Estadella B. Úlceras de la extremidad inferior. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vasculat*. 2005; 11(4):214-222.

52. Robson MC, Barbul A. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2006;14 (6):647-648.

53. Orosco SS, Martins, EAP. Avaliação de feridas: uma descrição para sistematização da assistência. *Enfermagem Brasil*. 2006; 5(1):39-47.

54. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Guía de práctica clínica. Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Tercera edición. Madrid: AEEV 2017.
55. Verdú-Soriano J, Marinello J, Armans E, Carreño P, March JR, Soldevilla-Agreda JJ. Conferencia Nacional de Consenso sobre Úlceras de la Extremidad Inferior. Documento de Consenso C.O.N.U.E.I. Barcelona: EdikaMed; 2009.
56. Bellmunt Montoya S, Diaz Sánchez S, Sánchez Nevárez I, Fuentes Camps E, Fernández Quesada F y Piquer Farrés N. Criterios de derivación entre niveles asistenciales de pacientes con patología vascular. Documento de consenso semFYC-SEACV. Rv Atención Primaria. 2012;44(9):555.e1-555.
57. Blanco-Blanco J, Ballesté-Torralba J, Berenguer-Pérez M. Úlceras venosas. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). Atención Integral de las Heridas Crónicas- 2ª edición. Logroño: GNEAUPP-FSJJ. 2016: págs. 281-316.
58. Todd M. Assessing and managing patients with leg ulceration and oedema. Br J Nurs. 2019; 28(20):1282-1287. doi:10.12968/bjon.2019.28.20.1282.
59. Lurie F, De Maeseneer MGR. The 2020 Update of the CEAP Classification: What is New? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;59(6):859-860. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.04.020.
60. Eklöf B. New revision of the 25-year-old CEAP classification is timely and warranted. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020; 8(3):341. doi:10.1016/j.jvsv.2020.01.002.
61. Nelson EA, Bell-Syer SEM. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. Cochrane database Syst Rev. 2014; 9(9):CD002303.
62. Mauck KF, Asi N, Undavalli C, Elraiayah TA, Nabhan M, Altayar O, Sonbol MB, Prokop LJ, Murad MH. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions versus conservative therapy for venous ulcers. J Vasc Surg. 2014;60(2 Suppl):60S-70S.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.059.
63. Jiménez García JF, Barroso Vázquez M, de Haro Fernández F, Hernández López MT. Guía de práctica clínica para la prevención y cuidados de las úlceras

arteriales. Ed. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2009. ISBN: 978-84-692-2517-2.

64. López-Casanova P, March-García JR. Úlceras de etiología isquémica. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). Atención Integral de las Heridas Crónicas- 2ª edición. Logroño: GNEAUPP-FSJJ. 2016: págs. 317-332.

65. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta*. 1954;21 (5-6):499-533.

66. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Revista Española Cardiología*. 2007; 60 (9):969-982.

67. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.

68. Bolton L. Peripheral arterial disease: Scoping review of patient-centred outcomes. *Int Wound J*. 2019; 16(6):1521-1532. doi:10.1111/iwj.13232.

69. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical and Specific Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. Launched at the 6th International Symposium on the Diabetic Foot, May 2011.

70. Segovia-Gómez T, Giralt-Veciana E, Ibars-Moncasí P, Lázaro-Martínez JL. Úlceras de pie diabético. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). Atención Integral de las Heridas Crónicas-2ª edición. Logroño: GNEAUPP-FSJJ. 2016: Págs. 333-352.

71. Aragón-Sánchez J. Seminar review: A review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(1):33-65. doi: 10.1177/1534734611400259.

72. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of

diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266.

73. Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu A. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis [published correction appears in *Int Wound J.* 2020 ;17(2):523]. *Int Wound J.* 2019; 16(6):1373-1382. doi:10.1111/iwj.13200.

74. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3276. doi: 10.1002/dmrr.3276.

75. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología.* 2012; 64(1):31-59.

76. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.

77. González de la Torre H, Berenguer Pérez M, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo ML, Sarabia Lavín R, Verdú Soriano J. Clasificaciones de lesiones en pie diabético II. El problema permanece. *Gerokomos.* 2018; 29(4):197-209.

78. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981;2(2):64-122. doi: 10.1177/107110078100200202.

79. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of Diabetic Foot Wounds. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35:528-31.

80. Kyaw BM, Jarbrink K, Martinengo L, Car J, Harding K, Schmidtchen A. Need for improved definition of "chronic wounds" in clinical studies. *Acta Derm Venereol* 2018;98(1):157-8.

81. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, Car J, Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic

review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2019;29:8-15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.

82. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-29. doi: 10.1177/0022034509359125.

83. Rondas AA, Schols JM, Stobberingh EE, Halfens RJ. Prevalence of chronic wounds and structural quality indicators of chronic wound care in Dutch nursing homes. *Int Wound J.* 2015;12(6):630-5. doi: 10.1111/iwj.12172.

84. Heyer K, Herberger K, Protz K, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen.* 2016;24(2):434-42. doi: 10.1111/wrr.12387.

85. Nelzen O. Prevalence of venous leg ulcer: The importance of the data collection method. *Phlebology* 2008;15(4):143-150.

86. Mäkelä A, Annamäki L, Koivunen E, et al. Cross-sectional survey of the occurrence of chronic wounds within capital region in Finland. *EWMA J.* 2010;10(1):24-26.

87. Ahmajärvi KM, Isoherranen KM, Mäkelä A, Venermo M. A change in the prevalence and the etiological factors of chronic wounds in Helsinki metropolitan area during 2008-2016. *Int Wound J.* 2019;16(2):522-526. doi: 10.1111/iwj.13077.

88. Gunningberg L, Hommel A, Baath C, Idvall E. The first national pressure ulcer prevalence survey in county council and municipality settings in Sweden. *J Eval Clin Pract* 2013; 19: 862–7.

89. McCosker L, Tulleners R, Cheng Q, Rohmer S, Pacella T, Graves N, Pacella R. Chronic wounds in Australia: A systematic review of key epidemiological and clinical parameters. *Int Wound J.* 2019;16(1):84-95. doi: 10.1111/iwj.12996.

90. Lindholm C, Bergsten A, Berglund E. Chronic wounds and nursing care. *J Wound Care* 1999; 8: 1, 5-10.

91. Gould L, Abadir P, Brem H, et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(3):427-438. doi:10.1111/jgs.13332.

92. Graves N, Henry z. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association* 2014; 22(1):4-12, 14-19.

93. Torra-Bou JE. Epidemiología de las lesiones por presión en España, evolución del 2001 al 2017. [Internet]. Blog Piel Segura. 2020. Accesible en: <http://sapiensjetorrabou.com/epidemiologia-de-las-lesiones-por-presion-en-espana-2001-2017/>

94. Soldevilla Agreda J, Torra i Bou JE. Epidemiología de las úlceras por presión en España. Estudio piloto en la comunidad autónoma de la Rioja. *Gerokomos-Helcos* 1999; 10(2): 75-87.

95. Torra i Bou JE. Epidemiología y coste de la atención a pacientes con úlceras por presión atendidos en el ámbito de atención primaria del Consorci Sanitari de Terrassa. En: VII Premio a la investigación en enfermería (1996). Madrid: Laboratorios Knoll, 1997.

96. Torra i Bou JE, Rueda López J, Soldevilla Agreda JJ, Martínez Cuervo F, Verdú Soriano J. Primer Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras por Presión en España. Epidemiología y variables definitorias de las lesiones y los pacientes. *Gerokomos*. 2003; 14(1):37-47.

97. Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou J, Verdú Soriano J, Martínez Cuervo F, López Casanova P, Rueda López J, et al. Segundo estudio nacional de prevalencia de úlceras por presión en España, 2005. Epidemiología y variables definitorias de las lesiones y pacientes. *Gerokomos*. 2006; 17(3):154-72.

98. Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou JE, Verdú Soriano J, López Casanova P. Tercer Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras por Presión en España, 2009. Epidemiología y variables definitorias de las lesiones y pacientes. *Gerokomos*. 2011; 22(2):77-90.

99. Pancorbo Hidalgo PL, García Fernández FP, Torra Bou JE, Verdú Soriano J, Soldevilla Ágreda J. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4º Estudio Nacional de Prevalencia. *Gerokomos*. 2014; 25(4):162-70.

100. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Pérez-López C, Soldevilla Agreda J. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas

relacionadas con la dependencia en población adulta en hospitales españoles: resultados del 5º Estudio Nacional de 2017. *Gerokomos*. 2019; 30(2):76-86.

101. García-Fernández FP, Torra Bou JE, Soldevilla Agreda JJ, Pancorbo-Hidalgo PL. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en centros de atención primaria de salud de España en 2017. *Gerokomos*. 2019; 30(3):134-141.

102. Soldevilla-Agreda JJ, García-Fernández FP, Rodríguez-Palma M, Torra Bou JE, Pancorbo-Hidalgo PL. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en residencias de mayores y centros sociosanitarios de España en 2017. *Gerokomos*. 2019;30(4):192-199.

103. García-Fernández FP, Soldevilla-Ágreda JJ, Pancorbo-Hidalgo PL, Verdú-Soriano J, López Casanova P, Rodríguez-Palma M, Clasificación y categorización de las lesiones relacionadas con la dependencia. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nºII. Grupo Nacional para el estudio y asesoramiento en úlceras por presión y heridas crónicas. Logroño, 2014.

104. Pancorbo-Hidalgo PL, Torra-Bou JE, García-Fernández FP, Soldevilla-Ágreda JJ. Prevalence of pressure injuries and other dependence-related skin lesions among pediatric patients in hospitals in Spain. *EWMA J* 2018; 19(2): 29-37.

105. López-Franco MD, Pancorbo-Hidalgo PL. Instrumentos de medición de los conocimientos sobre prevención de úlceras por presión: revisión de la literatura. *Gerokomos*. 2019; 30(2):98-106.

106. López-Franco MD, Parra-Anguila L, Comino-Sanz IM, Pancorbo-Hidalgo PL. Development and validation of the Pressure Injury Prevention Barriers questionnaire in hospital nurses in Spain. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041376. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041376. PMID: 33380485.

107. López-Franco MD, Parra-Anguila L, Comino-Sanz IM, Pancorbo-Hidalgo PL. Attitudes of Spanish Nurses towards Pressure Injury Prevention and Psychometric Characteristics of the Spanish Version of the APuP Instrument. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(22):8543. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228543>.

108. López-Franco MD, Parra-Anguila L, Comino-Sanz IM, Pancorbo-Hidalgo PL. Development and Psychometric Properties of the Pressure Injury Prevention Knowledge Questionnaire in Spanish Nurses. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3063. doi: 10.3390/ijerph17093063.
109. Carter MJ. Economic evaluations of guideline-based or strategic interventions for the prevention or treatment of chronic wounds. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014; 12(4):373–389. doi:10.1007/s40258-014-0094-9.
110. Torra-Bou J, García-Fernández F, Perez-Acevedo G, et al. El impacto económico de las lesiones por presión. Revisión bibliográfica integrativa. *Gerokomos* 2017;28(2):83–97.
111. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. 2009;18(4):154-161. doi: 10.12968/jowc.2009.18.4.41607.
112. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2008;17(6):763-771.
113. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open*. 2015;5:e009283.
114. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, Vowden K, Vowden P. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service. *Int Wound J*. 2017;14(2):322-330. doi: 10.1111/iwj.12603.
115. Drew P, Posnett J, Rusling L; Wound Care Audit Team. The cost of wound care for a local population in England. *Int Wound J*. 2007 Jun;4(2):149-55. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00337.x.
116. Vowden, K., Vowden, P., Posnett, J. The resource costs of wound care in Bradford and Airedale primary care trust in the UK. *J Wound Care* 2009; 18: 3, 93-102.
117. Graves N, Zheng H. Modelling the direct health care costs of chronic wounds in Australia. *Wound Pract Res*. 2014;22(1):20-33.

118. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nusgart M, Cartwright D. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value Health*. 2018;21(1):27-32. doi: 10.1016/j.jval.2017.07.007.
119. Soldevilla Agreda J, Torra i Bou JE, Posnett J, et al. The burden of pressure ulcers in Spain. *WOUNDS*. 2007; 19 (7): 201-206.
120. Vannozi, Daniele, Lorenzo Baggiani, Eleonora Gori, R. Mancina, S. Gostinicchi, Gustavo Monti and Guglielmo Bonaccorsi. "Analysis of costs attributable to cutaneous sores in the territory of the Local Health Unit of Florence." (2008).
121. Gethin G, Jordan-O'Brien J, Moore Z. Estimating costs of pressure area management based on a survey of ulcer care in one Irish hospital. *J Wound Care* 2005; 14: 4, 162-165.
122. Bennett, G., Dealey, C., Posnett, J. The cost of pressure ulcers in the UK. *Age Ageing* 2004; 33: 230-235.
123. Prompers, L., Huijberts, M., Schaper, N. et al. resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2005; 51: 1826-1834.
124. García-Díaz FJ, Muñoz Conde M, Cabello Jaime R. Comparación entre el coste y el cierre de heridas de una unidad de gestión clínica que incluye una enfermera de práctica avanzada en heridas crónicas complejas. *Gerokomos*. 2021;32(3):193-198.
125. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J* 2016;13:5-15.
126. Tiscar-González V, Menor-Rodríguez MJ, Rabadán-Sainz C, et al. Clinical and Economic Impact of Wound Care Using a Polyurethane Foam Multilayer Dressing. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(1):23-30. doi:10.1097/01.ASW.0000722744.20511.71.
127. Demarré L, Van Lancker A, Van Hecke A, Verhaeghe S, Grypdonck M, Lemey J, Annemans L, Beeckman D. The cost of prevention and treatment of

pressure ulcers: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(11):1754-74. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.06.006.

128. McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care.* 2013;2(8):438–47.

129. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009;17(2):153–62.

130. Sabino F, Keller U. Matrix metalloproteinases in impaired wound healing. *Metalloproteinases Med.* 2015;2:1–8.

131. Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: a review of the evidence. *Burns Trauma.* 2013;1(1):5–12.

132. Mendoza RA, Hsieh J, Galiano RD. The impact of biofilm formation on wound healing. In: *Wound healing - current perspectives*; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85020>.

133. James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2008;16(1):37–44.

134. Menke NB, Ward KR, Witten TM, et al. Impaired wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25:19–25.

135. Vermeij WP, Backendorf C. Skin cornification proteins provide global link between ROS detoxification and cell migration during wound healing. *PLoS One.* 2010;5(8):e11957.

136. Wagener F, Carels C, Lundvig D. Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9126–67.

137. Schaffer SW, Jong CJ, Mozaffari M. Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vasc Pharmacol.* 2012;57(5–6):139–49.

138. Harding K. Armstrong DG. Barrett S. Kaufman H. Lázaro-Martínez JL. Mayer D. Moore Z. Queen D. Romanelli M. Schultz G. Serena T. Sibbald G. Snyder R. Strohal R. Vowden K. Vowden P. Zamboni P. London: Wounds International; 2011.

International consensus. The role of proteases in wound diagnostics. An expert working group review.

139. Dowsett C. Using TLC-NOSF advanced wound dressing to improve outcomes for patients with leg and diabetic foot ulcers. *Wounds UK*. 2017;13(4):113–7.

140. McCarty SM, Cochrane CA, Clegg PD, Percival SL. The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: a focus on the implications of aberrant levels of both host and bacterial proteases in wound healing. *Wound Repair Regen* 2012; 20(2): 125–36.

141. Lazaro JL, Izzo V, Meaume S, Davies AH, Lobmann R, Uccioli L. Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *J Wound Care* 2016; 25: 277–87.

142. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92: 8, 827–839.

145. Principios de las mejores prácticas: La infección de las heridas en la práctica clínica. Consenso internacional. London: MEP Ltd, 2008.

146. Pancorbo-Hidalgo PL, Verdú-Soriano J, Martínez-Cuervo F. Manejo de la carga bacteriana. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). *Atención Integral de las Heridas Crónicas- 2ª edición*. Logroño: GNEAUPP-FSJJ. 2016: págs. 461-475.

147. Sainz-Espiga Michelena I, Folguera Álvarez C, Lebrancón Cortés P, Valerdiz Casasola S. *Colonización crítica: la gran invisible*. Primera edición. España: Coloplast Productos Médicos, S.A; 2016.

148. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd, 2005.

149. Unión Mundial de Sociedades de Cicatrización de Heridas (World Union of Wound Healing Societies, WUWHS), Congreso de Florencia, Documento de Posición. Tratamiento del biofilm. *Wounds International* 2016.

150. Le Bras M, Clément MV, Pervaiz S, Brenner C. Reactive oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histology and Histopathology* 2005; 20(1):205-19.
151. Azcoitia Ramsden I. Desarrollo y evaluación preclínica de un nuevo apósito con actividad antioxidante para el tratamiento de heridas cutáneas. [Tesis Doctoral]. Leioa: Universidad del País Vasco, 2016.
152. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* 1998, 78, 547–581.
153. Rodríguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2008;34:1159–69.
154. Ponugoti B, Xu F, Zhang C, Tian C, Pacios S, Graves DT. FOXO1 promotes wound healing through the up-regulation of TGF-beta1 and prevention of oxidative stress. *J Cell Biol* 2013;203:327–43.
155. Shah JB. The history of wound care. *J Am Col Certif Wound Spec* 2011; 3: 65–66.
156. Scales JT, Towers AG, Goodman N. Development and evaluation of a porous surgical dressing. *Br Med J* 1956; 962–968.
157. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293–294.
158. Arantón Areosa L, Delgado Fernández R, Calvo Pérez AI, Fernández Segade J, Pérez Vázquez MA, Rodríguez Iglesias FJ, Álvarez Nieto J. Diseño e interpretación del catálogo de productos de cura en ambiente húmedo del Sergas (servicio gallego de salud). *Enferm Dermatol.* 2016; 10(27):12-18.
159. García-Fernández, FP; Soldevilla-Ágreda, JJ; Pancorbo-Hidalgo, PL; Verdú Soriano, J; López-Casanova, P; Rodríguez-Palma, M; Segovia Gómez, T. Manejo Local de Úlceras y Heridas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº III. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2018.

160. Martínez-Correa E, Osorio-Delgado MA, Henao-Tamayo LJ, Castro-Herazo CI. Clasificación Sistemática de Apósitos: Una Revisión Bibliográfica. *Revista mexicana de ingeniería biomédica*.2020; 41(1): 5-28.
161. Broussard KC, Powers JG. Wound dressings: selecting the most appropriate type. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Dec;14(6):449-59. doi: 10.1007/s40257-013-0046-4.
162. Joy H, Bielby A, Searle R. A collaborative project to enhance efficiency through dressing change practice. *J Wound Care* 2015;24(7):312-7.
163. Stephen-Haynes J, Bielby A, Searle R. Putting patients first: reducing the human and economic costs of wounds. *Wounds UK* 2011;7(3):47-55.
164. Qin YM, Agboh C, Wang XD, et al. Alginate fibers and dressings. *Text Mag* 1996; 25: 22–25.
165. Heenan A. Alginates: an effective primary dressing for exuding wounds. *Nursing standard* 2007; 22(7):53-4.
166. Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. *British Medical Journal* 2006; 332(7544):777-80.
167. Blasco-García MC, Cuñarro-Alonso JM, Rueda-López J, Segovia-Gómez T, Delgado-Fernández R. Materiales y productos para la cicatrización de las heridas crónicas. En: García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Torra Bou JE (eds). *Atención Integral de las Heridas Crónicas-2ª edición*. Logroño:GNEAUPP-FSJJ.2016: págs. 503-530.
168. Moore Keith, GD. Uso del agente antimicrobiano PHMB para prevenir la infección de heridas. *Gerokomos*. 2008; 19(3): 145-152.
169. Sibbald RG, Coutts P, Woo KY. Reduction of bacterial burden and pain in chronic wounds using a new polyhexamethylene biguanide antimicrobial foam dressing-clinical trial results. *Adv Skin Wound Care*. 2011;24(2):78-84. doi: 10.1097/01.ASW.0000394027.82702.16.
170. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD005083.doi:10.1002/14651858.CD005083.pub3.

171. Hurlow J. AQUACEL® Ag Dressing with Hydrofiber® Technology. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(2):104-107. doi:10.1089/wound.2011.0286.
172. Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. *J Clin Med*. 2021;10(16):3558.
173. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):89-96.
174. Alven S, Nqoro X, Aderibigbe BA. Polymer-Based Materials Loaded with Curcumin for Wound Healing Applications. *Polymers*. 2020; 12(10):2286.
175. Ozkaya H, Omma T, Bag YM, Uzunoglu K, Isildak M, Duymus ME, Kismet K, Senes M, Fidanci V, Celepli P, Hucumenoglu S, Aral Y. Topical and Systemic Effects of N-acetyl Cysteine on Wound Healing in a Diabetic Rat Model. *Wounds*. 2019;31(4):91-96.
176. Castro B, Palomares T, Azcoitia I, et al. Development and preclinical evaluation of a new galactomannan-based dressing with antioxidant properties for wound healing. *Histol Histopathol*. 2015;30(12):1499–512.
177. Reoxcare [Internet]. 2022 [citado 04 marzo 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3pBuj2A>
178. Castro B, Bastida FD, Segovia T, López Casanova P, Soldevilla JJ, Verdú-Soriano J. The use of an antioxidant dressing on hard to heal wounds: a multicentre, prospective case series. *J Wound Care*. 2017;26(12):742–75.
179. Jiménez-García JF, Aguilera-Manrique G, Parra-Anguila L, Torra-Bou JE, Villegas-Tripiana I, García-Fernández FP. An antioxidant approach directed to non-healing wounds activation-A case report study. *Clin. Case Rep. Rev*. 2021, 7: 1–6.

CAPÍTULO 2. INFLUENCIA DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA CRONICIDAD DE LAS HERIDAS

ARTICULO CIENTÍFICO

The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence

Revista: Journal of Clinical Medicine

Factor de impacto: 4,242

Categoría: Medicine, General & Internal

Cuartil (JCR): Q1

Fecha publicación: 13 agosto 2021

The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence

Inés María Comino-Sanz^{1*}, María Dolores López-Franco¹, Begoña Castro² and Pedro Luis Pancorbo-Hidalgo¹

¹ Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, 23071 Jaén, Spain;

mlfranco@ujaen.es (M.D.L.-F.); pancorbo@ujaen.es (P.L.P.-H.)

² Histocell S.L., Bizkaia Science and Technology Park, 48160 Derio, Spain; bcastro@histocell.com

* Correspondence: icomino@ujaen.es; Tel.: +34-953213627

Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. *J Clin Med.* 2021;10(16):3558. [https:// doi.org/10.3390/jcm10163558](https://doi.org/10.3390/jcm10163558)

Received: 14 July 2021; Accepted: 11 August 2021; Published: 13 August 2021

RESUMEN ARTÍCULO

Introducción

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son pequeñas moléculas derivadas del oxígeno, agentes oxidantes que contribuyen al daño celular, pero también tienen funciones beneficiosas y, en particular, desempeñan un papel crucial en la preparación de la respuesta normal en la cicatrización de heridas. Es esencial un equilibrio adecuado entre niveles bajos o altos de ROS. Los niveles bajos son beneficiosos para proteger a los tejidos contra las infecciones y estimular la cicatrización eficaz de las heridas mediante la producción de señales de supervivencia celular, sin embargo, cuando están presentes en exceso, producen estrés oxidativo conduciendo a daños celulares y a un estado proinflamatorio. El desequilibrio redox se produce cuando los niveles de ROS superan la capacidad de los antioxidantes endógenos para eliminarlos, esto desregula el proceso de cicatrización.

La regulación del equilibrio redox mediante la modulación de los niveles de ROS y antioxidantes es un objetivo para las nuevas terapias en el manejo de las heridas. El interés por el uso de compuestos antioxidantes para el tratamiento de heridas es cada vez mayor, y se han desarrollado y probado varios biomateriales. Sin embargo, la mayoría de estos nuevos compuestos no son conocidos por los profesionales, y sus propiedades y efectos sobre la cicatrización siguen sin estar claros.

Objetivo

Identificar los compuestos con capacidad antioxidante que se han probado para la cicatrización de heridas y resumir la evidencia científica disponible sobre su efectividad.

Metodología

Búsqueda bibliográfica incluyendo cualquier estudio que evaluara los efectos o mecanismos de los compuestos antioxidantes en el proceso de cicatrización (in vitro, modelos animales y estudios en humanos).

Resultados

Se identificaron compuestos con propiedades antioxidantes: curcumina, N-acetil cisteína, quitosano, ácido gálico, edaravona, crocina, safranal y

quercetina. El efecto de estas sustancias sobre la cicatrización se ha probado con diferentes diseños experimentales (in vitro, modelos animales o estudios clínicos en humanos). La mayoría de ellos eran estudios in vitro o en modelos animales; pero en el caso de la curcumina junto con el NAC, el quitosano o la quercetina también hay estudios en humanos, publicados con resultados o en desarrollo.

En los estudios analizados, según la forma en que el compuesto antioxidante llega a los tejidos de la herida, se han identificado dos tecnologías utilizadas: el hidrogel y las nanofibras. La curcumina, la curcumina junto con el NAC, el quitosano, el quitosano junto con el ácido gálico y la edaravona se han probado utilizando hidrogeles. Hay estudios que utilizan nanofibras como portadoras de curcumina, curcumina y quitosano, NAC y quercetina.

La mayoría de las pruebas disponibles se generaron en estudios con animales: ratas y ratones y conejos. En esta revisión, se han identificado varios resultados para evaluar la eficacia de los compuestos antioxidantes: el porcentaje de herida completamente cicatrizada, la reducción del área o tamaño de la herida, el área de reepitelización, las puntuaciones de granulación, los índices de granulación, la angiogénesis y la formación de colágeno. En general, los estudios en modelos animales concluyeron que los grupos tratados con antioxidantes presentaron una mejora en la mayoría de los resultados medidos que podría estar asociada a la reducción del estrés oxidativo.

En el caso de los estudios en humanos, los resultados fueron: cicatrización completa, área de la herida, dolor de la herida, profundidad de la herida y nivel de exudado. Los resultados han demostrado un aumento del porcentaje de cicatrización completa y una reducción del tamaño de la herida en los pacientes tratados con esta combinación de antioxidantes, por lo que se trata de una de las terapias más prometedoras.

Los resultados destacan que las investigaciones actuales sobre nuevos biomateriales para la terapia de heridas apuntan a dos innovaciones con gran potencial para su futuro uso clínico. En primer lugar, el uso de nanofibras como forma versátil de suministrar compuestos activos a los tejidos de las heridas. En segundo lugar, el importante papel que desempeña el equilibrio redox en el proceso normal de cicatrización.

En este contexto, las terapias basadas en el uso tópico de compuestos antioxidantes podrían regular el equilibrio redox, disminuyendo el estado inflamatorio, lo que permitiría a la herida continuar a la fase proliferativa de cicatrización. Desde este punto de vista, estas terapias deberían utilizarse como terapia de segunda línea para las heridas de difícil cicatrización. La evidencia actual, procedente principalmente de la investigación in vitro y de modelos animales, justifican el desarrollo de estudios clínicos en humanos con diseño experimental para comprobar la eficacia y la seguridad de los antioxidantes.

Conclusión

Esta revisión ofrece un mapa de la investigación sobre algunos de los compuestos antioxidantes con potencial de uso como terapias para heridas y la investigación básica sobre el equilibrio redox y el estrés oxidativo en el proceso de cicatrización. La curcumina, la NAC, la quercetina y el quitosano son los compuestos antioxidantes que han mostrado algunas pruebas iniciales de eficacia, pero se necesita más investigación en humanos.

Review

The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence

Inés María Comino-Sanz ^{1,*} , María Dolores López-Franco ¹ , Begoña Castro ² 
 and Pedro Luis Pancorbo-Hidalgo ¹ 

¹ Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, 23071 Jaén, Spain; mlfranco@ujaen.es (M.D.L.-F.); pancorbo@ujaen.es (P.L.P.-H.)

² HistoCell S.L., Bizkaia Science and Technology Park, 48160 Derio, Spain; bcastro@histocell.com

* Correspondence: icomino@ujaen.es; Tel.: +34-953213627

Abstract: (1) Background: Reactive oxygen species (ROS) play a crucial role in the preparation of the normal wound healing response. Therefore, a correct balance between low or high levels of ROS is essential. Antioxidant dressings that regulate this balance are a target for new therapies. The purpose of this review is to identify the compounds with antioxidant properties that have been tested for wound healing and to summarize the available evidence on their effects. (2) Methods: A literature search was conducted and included any study that evaluated the effects or mechanisms of antioxidants in the healing process (in vitro, animal models or human studies). (3) Results: Seven compounds with antioxidant activity were identified (Curcumin, *N*-acetyl cysteine, Chitosan, Gallic Acid, Edaravone, Crocin, Safranal and Quercetin) and 46 studies reporting the effects on the healing process of these antioxidant compounds were included. (4) Conclusions: this review offers a map of the research on some of the antioxidant compounds with potential for use as wound therapies and basic research on redox balance and oxidative stress in the healing process. Curcumin, NAC, quercetin and chitosan are the antioxidant compounds that shown some initial evidence of efficacy, but more research in human is needed.

Keywords: wound healing; oxidative stress; antioxidant dressing; reactive oxygen species



Citation: Comino-Sanz, I.M.; López-Franco, M.D.; Castro, B.; Pancorbo-Hidalgo, P.L. The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3558. <https://doi.org/10.3390/jcm10163558>

Academic Editors: José Verdú-Soriano and Emmanuel André

Received: 14 July 2021
 Accepted: 11 August 2021
 Published: 13 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Skin is the largest organ of the human body, forming the outer covering and acting as the first barrier to the external environment against dehydration, chemical or radiological damage and microorganisms' invasion [1]. A wound is any disruption of the skin layers that alters its structure and function [2]. Immediately after a wound occurs, the process of healing starts. Wound repair is a complex, but dynamic and orderly process, characterized by a series of overlapping phases that interact: (1) coagulation, (2) immune response and inflammation, (3) proliferation and (4) remodeling [3,4]. When this highly regulated process is disrupted, the healing stops, resulting in a chronic wound (also known as a hard-to-heal wound or non-healing wound). A chronic wound is defined as a wound that does not heal in the orderly stages of the healing process, does not heal within three months or is 40–50% unhealed after four weeks of appropriate treatment [5].

Reactive Oxygen Species (ROS) are small oxygen-derived molecules mainly produced by the respiratory chain in mitochondria; some of them are hydrogen peroxide H_2O_2 , superoxide anion O_2^- or peroxide O_2^{2-} . They are oxidizing agents and mayor contributors to cell damage [6,7], but also have beneficial roles and, in particular, play a crucial role in the preparation of the normal wound healing response [8]. Therefore, a suitable balance between low or high levels of ROS is essential. Low levels of ROS are beneficial in protecting tissues against infection and stimulating effective wound healing by production of cell surviving signaling [9,10] but, when present in excess, produce oxidative stress leading to cell damage and a pro-inflammatory status [11]. Redox imbalance occurs whether the

levels of ROS exceed the capacity of endogenous antioxidants to scavenge them, which dysregulates the healing process [12]. There are no a clear cut-off point for ROS level in tissues, but for the hydrogen peroxide (the most common ROS) the range 100–250 μM is considered for normal wounds [10,13]. In addition, some studies have reported that level of 10 μM of hydrogen peroxide act as chemo-attractant and stimulates the proliferation of fibroblasts and endothelial cells; at 100 μM stimulates angiogenesis via the production of vascular endothelial growth factor; but at 500 μM led to a pro-inflammatory status through the production of macrophage inflammatory protein 1- α [14].

The antioxidants are chemical compounds that can donate their electrons to other molecules, such as ROS, thus preventing them from taking electrons from other biologically important molecules, such as proteins or DNA [15]. Based on the mechanism of action, there are two types of antioxidant compounds: non-enzymatic and enzymatic. Non-enzymatic antioxidants are low molecular weight compounds, such as vitamin E, vitamin C, glutathione and flavonoids. Enzymatic antioxidants include the superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidases and thioredoxin-1 and -2, among others [15,16]. Antioxidants catalyze a complex cascade of reactions to convert ROS into more stable molecules, such as H_2O and O_2 , so they are denominate as ROS scavengers.

Regulation of redox balance through the modulation of ROS and antioxidant levels is a target for new therapies. Antioxidant substances that maintain non-toxic ROS levels in the wound tissues could improve healing [15]. Thus, the interest in using antioxidant compounds for wound treatment is growing, and several biomaterials have been developed and tested [17]. However, most of these new compounds are not well known by clinicians, and their properties and true effects on healing remain unclear.

This review aims to identify the compounds with antioxidant capacity that have been tested for wound healing and summarize the available evidence on their effects.

2. Methods

A literature search was conducted in several databases (Scopus, PubMed, CUIDEN, CINAHL, Health and Medical, Web of Science, COCHRANE and ClinicalTrials). The search strategy used the terms: 'wound healing', 'dressing', 'oxidative stress', 'reactive oxygen species', 'ROS' and 'oxidation-reduction'. The search was restricted to articles published in the last 15 years (from 2005 to 2020) in English or Spanish (Figure 1). Since this review is intended to cover the full spectrum of research on antioxidants compounds for wound healing, we included any study that evaluated the effects or mechanisms of antioxidants in the healing process (in vitro, animal models and human studies). No specific quality appraisal of the studies was performed.

The studies that met the inclusion criteria were classified according to the type of research (in vitro, animal, human observational or human experimental) and grouped based on the compound with antioxidant activity. A narrative synthesis is reported.

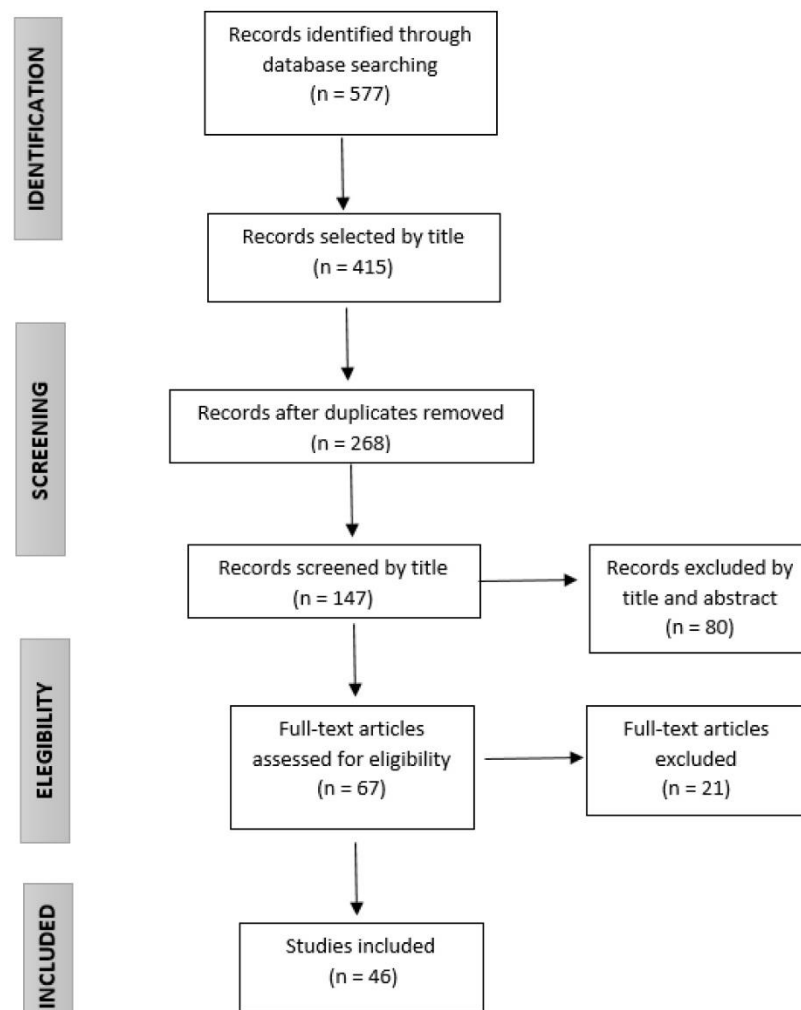


Figure 1. Flow chart of the selection of reviewed articles.

3. Results

This review identified seven compounds with antioxidant activity that have been tested for their effect on the healing process, mainly in controlling oxidative stress. These compounds are Curcumin, *N*-acetyl Cysteine, Chitosan, Gallic Acid, Edaravone, Crocin, Safranal and Quercetin (Figure 2). Table 1 displays their origin, chemical and biological properties.

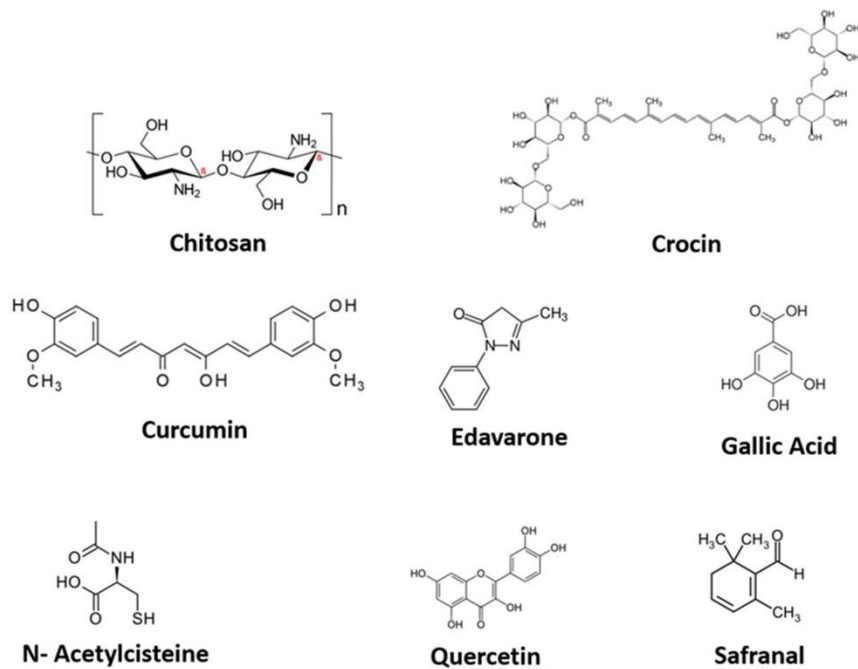


Figure 2. Chemical formula of the antioxidant substances.

Table 1. Compounds with antioxidant activity.

Compound	Type	Chemical Properties	Biological Properties	Origin
Curcumin	Polyphenolic	Non-water-soluble	Anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant	Vegetal <i>Curcuma longa</i> rhizome
Chitosan	Polysaccharide (derived from chitin)	Water-soluble	Highly biocompatible Hemostatic, antibacterial and antioxidant	Animal Exoskeleton from crustaceans
N-acetyl Cysteine (NAC)	Sulfhydryl	Water-soluble	Precursor in the formation of glutathione (GSH), antioxidant	Modified form of the amino acid L-cysteine
Gallic Acid	Polyphenol	Soluble in alcohol, ether, acetone	Antioxidant, anti-inflammatory, analgesic	Vegetables, fruits, leaves and wildflowers.
Edaravone	3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one	Soluble in hot water and hot alcohol	Free radical scavenger, antioxidant	Chemical synthesis
Crocin and Safranal	Carotenoid	Lipophilic (poor water solubility)	Antioxidant, anti-inflammatory, antitumoral	Vegetal of saffron crocus (<i>Crocus Sativus</i>)
Quercetin	Flavonoid (polyphenol)	Non-water-soluble	Antioxidant, anti-inflammatory	Vegetables and fruits

3.1. Compounds with Antioxidant Activity

3.1.1. Curcumin

Curcumin is a natural polyphenolic molecule extracted from the *Curcuma longa* rhizome. This compound has anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant properties and specifically improves wound healing [18]. Curcumin affects various stages of the healing process: granulation tissue formation, collagen deposition, remodeling of tissues and contraction of wounds [19]. However, curcumin has extremely low water solubility, limiting its bioavailability and representing a major barrier for therapeutic use. Therefore, curcumin requires the development of suitable carriers to deliver the molecule in a sustained way at therapeutic levels to enhance its bioavailability. Some of the carriers used

are hydrogel, nanoparticles, micelles, hyaluronic/oleic acid [20,21] and is a well-known biofilm inhibitor [22].

3.1.2. N-Acetyl Cysteine

N-acetyl cysteine (NAC) is a sulfhydryl compound and a precursor in the formation of glutathione, which has significant antioxidant activity. NAC plays a role in regulating the redox status in tissues, reducing oxidative stress by transforming the ROS produced by macrophages, endothelial cells and fibroblasts [23,24].

3.1.3. Chitosan

Chitosan is a linear polysaccharide composed of D-glucosamine and N-acetyl-D-glucosamine derived from chitin (present on the exoskeleton of crustaceans). This compound exhibits several important properties, such as biocompatibility and biodegradability [25,26]. Chitosan acts as a hemostatic agent (through the binding to platelet surface), is antibacterial, and acts as a bioadhesive material (as nanofibers), which is a very promising alternative for wound dressings [27–29].

3.1.4. Gallic Acid

Gallic acid belongs to a group of natural polyphenol compounds found in almost all plants, including fruits, leaves and wildflowers. It has gained significant attention for its biological effects, such as its antioxidant, anti-inflammatory and analgesic properties [30,31].

3.1.5. Edaravone

Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) is a strong free radical scavenger that suppresses the effect of oxidative stress. As an antioxidant, it has been used to treat acute cerebral infarction because this molecule has a positive influence on cerebral blood flow, suppresses delayed neuronal death, improves core neurologic deficits and shows significantly free radical scavenging properties. However, its low stability and solubility have limited its topical applications [32,33].

3.1.6. Crocin and Safranal

Crocin and Safranal (and its precursor picrocrocin) are carotenoid compounds present in *Crocus sativus* L. (saffron crocus). Both crocin and safranal have a significant antioxidant and free radical scavenging activity. Studies have suggested that these compounds might have anti-inflammatory and antitumoral properties [34,35].

3.1.7. Quercetin

Quercetin is a flavonoid compound commonly found in vegetables and fruits. It has strong antioxidant and anti-inflammatory properties, which advocates its possible application in wound healing. In addition, quercetin can inhibit both acute and chronic phases of inflammation [36,37]. In this way, quercetin could regulate two factors that delay the healing process: oxidative stress and inflammation [38–40].

3.2. Effects on the Healing Process of Antioxidant Compounds

This review describes the findings of 46 studies reporting on the effects on the healing process of these antioxidant compounds and on their efficacy when data are available from the original studies. There are scarce data on the safety on humans. There are 12 studies about curcumin alone or in combination with chitosan or NAC; 12 studies about NAC alone or in combination with curcumin or α -tocopherol; 17 studies about chitosan alone or in combination with curcumin, NAC, plant extracts or gallic acid. Some of the studies are included in several categories of antioxidant substances. Furthermore, there are 4 studies about gallic acid, 2 about Edaravone, 3 about crocin and safranal and 7 studies about quercetin, one of them in combination with oleic acid (Table 2). The results of each

compound are grouped according to the type of research: (1) in vitro or animal models and (2) studies in humans.

Table 2. Studies about the effect of the antioxidant compounds on the wound healing process.

Compound	Author	Year	Carrier	Type of Study		
				In Vitro	Animal Model	Human
Curcumin	Merrell [21]	2009	Polycaprolactone nanofibers	X	X	
	Liu [41]	2018	Gelatin microspheres Hydrogel	X	X	
	Gong [42]	2013		X	X	
	Kant [43]	2014			X	
	Pandey [44]	2020	Polyvinyl pyrrolidone nanofibers	X	X	
Curcumin + Chitosan	Zhao [19]	2019	β -cyclodextrin	X	X	
	Abbas [45]	2019	Nanofibers polypropylene		X	
	Mei [46]	2017		X	X	
Curcumin + N-acetyl-cysteine	Castro [47]	2015	Galactomannan	X	X	
	Castro [48]	2017	Galactomannan			X (Obs)
	Jimenez-Garcia [49]	2018	Galactomannan			X (Obs)
	Jimenez-Garcia [50]	2021	Galactomannan			X (Obs)
N-acetyl cysteine + α -tocopherol	Dhall [51]	2014	Microbiota	X	X	
	Li [52]	2020		X		
N-acetyl cysteine	Ozkaya [23]	2019	polycaprolactone polyamide		X	
	Oguz [53]	2015			X	
	Tsai [24]	2014		X	X	
	Aktunc [54]	2010		X	X	
	Hou [55]	2019		X	X	
	Hou [56]	2020		X	X	
Chitosan	Jiahui [57]	2020	polycaprolactone hydrogel poly (γ -glutamic acid) and heparin catechol-modified chitosan film	X	X	
	Zhang [58]	2018		X	X	
	Liu [29]	2018	Hydrogel (polyaniline)	X	X	
	Zhao [59]	2017				X (Exp)
	Mo [60]	2015				X (Exp)
	Halim [61]	2018				X (Exp)
Chitosan + plant extracts	Colobatiu [27,28]	2019	Polymer and polyvinyl alcohol	X	X	
	Rocasalbas [62]	2013	Gelatin hydrogel	X		
	Diaz-González [63]	2012		X		
	Bektas N [64]	2020	Hydrogel	X	X	
Chitosan + gallic acid	Thi [31]	2020	Gelatin hydrogel	X	X	
	Singh [65]	2019			X	
	Yang [66]	2016		X		
	Stefanov [30]	2016		X		X (ExV)
Eclaravone	Fan [32]	2019	Alginate hydrogel	X	X	
	Naito [67]	2014			X	
Crocin and Safranal	Zeka [68]	2017	hydrogel	X		
	Khorasani [34]	2008			X	
	Alemzadeh [35]	2018			X	
Quercetin	Ajmal [69]	2019	poly (e-caprolactone)	X		
	Ajmal [70]	2019	poly (e-caprolactone)		X	
	Tran [38]	2019			X	
	Gomathi [39]	2002			X	
	Yin [40]	2018			X	
	Kant [71]	2020			X	
Quercetin + Oleic acid	Gallelli [72]	2020				X (Exp)

X: Type of study; Exp: Experimental; ExV: Ex Vivo; Obs: Observational.

3.2.1. Curcumin

In Vitro and Animal Model Studies.

We identified five studies that tested the effect of curcumin on healing using different carriers. Merrell et al. [21] investigated in vitro the feasibility and potential of polycaprolactone nanofibers as a delivery vehicle for curcumin for wound healing applications. The curcumin-loaded nanofibers exhibited antioxidant properties, were cytocompatible and had a cytoprotective effect on human fibroblast cells under conditions of oxidative stress. This study demonstrated the ability of wound closure in vivo in a diabetic mouse model. By day 10, mice treated with curcumin-loaded polycaprolactone nanofibers showed almost 80% wound closure, compared with approximately 60% wound closure in mice treated with polycaprolactone nanofibers. In other words, mice treated with curcumin-loaded nanofibers had a significant increase in the rate of wound closure compared with mice treated only with polycaprolactone nanofibers.

Other researchers [41] evaluated the effect of curcumin delivered by a gelatin microspheres hydrogel (1) on skin healing compared with curcumin + hydrogel (2) or only hydrogel (3) in chemical-induced and genetic diabetic rats. On day 10 post wounding, results of the quantitative analysis revealed that both skin and epidermal thicknesses were $685.6 \pm 13.3 \mu\text{m}$ in group 1, which was much higher than group 2 ($432.9 \pm 35.3 \mu\text{m}$) and group 3 ($367.6 \pm 7.36 \mu\text{m}$), respectively. They concluded that curcumin decreased the wound size, promoted cell migration and improved wound healing.

Gong et al. [42] tested in vitro a dressing composed of curcumin-loaded micelles carried by a hydrogel that could convert to a gel at around body temperature, adhere to the tissue and release curcumin over an extended period. In the animal model study, rats were divided into four groups; wounds treated topically with the application of normal saline (NS), blank micelles in hydrogel (MeH), curcumin encapsulated in polymeric micelles (CureM) or hydrogel loaded with CureM (CureMeH). On day 7 and day 14, wound contractions in the CureMeH group were significantly higher than those in other groups ($p < 0.05$). Increased re-epithelialization was observed in the CureMeH group on day 7 compared to the other groups ($p < 0.05$); however, no significant differences were observed on day 3 ($p = 0.33$) and day 14 ($p = 0.10$) compared with the CureM group. In this way, CureMeH-treated animals showed more significant wound closure, and a higher degree of re-epithelialization, well-organized granulation tissue and significant fibroblastic deposition compared with other groups.

Furthermore, a comparative study was conducted to investigate topically applied curcumin's temporal wound healing potential in streptozotocin-induced acute diabetic rats. Three groups were used (control, gel-treated and curcumin-treated). Curcumin application increased the wound contraction and decreased the expressions of inflammatory cytokines/enzymes, such as tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta and matrix metalloproteinase-9. Curcumin also increased the levels of anti-inflammatory cytokine IL-10 and antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase). In addition, curcumin-treated wounds showed better granulation tissue, dominated by marked fibroblast proliferation and collagen deposition and wounds were covered by thick regenerated epithelial layers [43].

Pandey et al. [44] developed a composite dressing with antioxidant activity, which could provide a framework for the granulation tissue in full-thickness wounds. This dressing prevents microbial infiltration, keeps moisture and gaseous exchange, and provides a high surface area for cell proliferation. It is composed of polyvinylpyrrolidone nanofibers, cerium nitrate hexahydrate and curcumin*. An in vivo study for open-wound healing was performed in model rats which were randomly divided in four groups of treatment: Group I (gauze), group II (Ciprofloxacin cream), group (polyvinylpyrrolidone nanofibers with cerium nitrate hexahydrate) and group IV (describe previously*). On day 20, only group IV achieved 100% wound healing, whereas groups I, II, III healed to 79%, 90% and 95%, respectively. Furthermore, the dressing of group IV displayed significantly higher ($p < 0.05$) free radical scavenging compared to group III due to synergistic antioxidant activity.

3.2.2. Curcumin and Chitosan

In Vitro and Animal Model Studies.

Three studies evaluated the effects of curcumin plus chitosan on healing.

In the study by Zhao et al. [19], a new dressing formulated with curcumin, chitosan-alginate and β -cyclodextrin was able to facilitate cutaneous wound healing. Animal experiments were developed with four groups: gauze (G1), chitosan-alginate (G2), chitosan-alginate-curcumin (G3) and chitosan-alginate-cyclodextrin-curcumin (G4). Results showed that G4 (chitosan-curcumin) produced the fastest healing ($60.24\% \pm 5.81\%$ on day 7, $94.39\% \pm 5.40\%$ on day 14) compared to chitosan-alginate (G2) ($53.49\% \pm 6.74\%$ on day 7, $80.40\% \pm 9.01\%$ on day 14) and gauze (G1) ($40.41\% \pm 4.64\%$ on day 7, $64.55\% \pm 7.84\%$ on day 14). However, no significant difference was observed between chitosan-alginate-curcumin (G3) and chitosan-alginate-cyclodextrin-curcumin (G4) ($60.72\% \pm 4.87\%$ on day 7, $92.42\% \pm 6.24\%$ on day 14). Moreover, in the groups treated with curcumin, wounds exhibited even lower levels of superoxide dismutase and lipid peroxidation. Possible mechanisms of action involved in this accelerated wound-healing process may be attributed to the antioxidative and anti-inflammatory effects of the chitosan-alginate-cyclodextrin-curcumin dressing.

In another study, Abbas et al. [45] tested the synergistic potential of curcumin alone and cross-linked with chitosan-polyvinyl alcohol membranes. The wound healing potential was tested on rabbits that were divided into different groups: untreated (control), treated with 10, 20 and 30 mg of curcumin and its combination with chitosan. When curcumin 30 mg + chitosan-polyvinyl alcohol 80 was applied twice daily, on day 7 the highest percentage of wound reduction was a 52.33% reduction. A similar effect was also recorded on day 14 of treatment, with an 84% reduction. The same effect was observed with curcumin 20 mg + chitosan-polyvinyl alcohol 80. Histological examinations show excellent conditions of skin tissue and their healing. In addition, the results show that as the concentration of curcumin increased, the scavenging property for free radicals also increased, which might also help in the faster recovery of wounds. The maximum scavenging potential of curcumin (53.17%) was recorded when 30 mg per milliliter of crude curcumin was used as an in vitro free radical scavenging against Diphenyl picrylhydrazyl. Along with chitosan-polyvinyl alcohol, scavenging activity was also increased as the concentration increased from 10, 20 to 30 mg curcumin with chitosan-polyvinyl alcohol 80, inhibition potential 72.19%, 83.68% and 87.53%, respectively, was recorded.

In a study by Mei et al. [46], curcumin was encapsulated in the nanofibers, grafted chitosan and poly (propylene carbonate), by electrospinning, which gradually released the drug. The enhanced wound healing efficacy was confirmed by an in vivo test. The wound closure ratio was up to $85.0 \pm 8.2\%$ in the grafted chitosan nanofibers plus curcumin group on day 14, which was only $64.8 \pm 12.5\%$ in the control group. Moreover, around 100% ($98.7 \pm 10.3\%$) wound closure was observed in this group on day 21, which was $78.3 \pm 5.5\%$ in the control group. The difference observed between both groups was significant. Furthermore, in the aforementioned curcumin group, higher granulation scores and higher collagen contents were observed. These results demonstrated that the combination of grafted chitosan and curcumin improved the wound healing process and showed excellent free radical scavenging capabilities.

3.2.3. Curcumin and N-Acetyl Cysteine

We identified five studies that tested the effect of curcumin and N-acetyl cysteine on healing.

In Vitro and Animal Model Studies.

Castro et al. [47] developed a novel antioxidant dressing for moist wound care. This product includes an absorbent matrix composed of a galactomannan from a plant-based origin that provides a porous structure and an antioxidant hydration solution composed of curcumin and N-acetyl cysteine adequate moisture to the wound bed. It was tested in vitro and in animal wound healing models (pigs). An in vitro oxidative stress injury

model was used based on the exposure of human fibroblasts to H₂O₂. It showed that antioxidant solution exerts a marked protective effect, reducing ROS levels and regulating the expression of inflammation-related genes. Furthermore, the components of this wound dressing were not cytotoxic and demonstrated good biocompatibility. Macroscopic analyses of the in vivo studies in pigs showed a significant progressive reduction in wound area for antioxidant dressing-treated wounds compared to control wounds (14.8 to 45.1% reduction at days 3 and 16, respectively). The antioxidant dressing modulates the inflammatory phase of wound healing, controlling the excessive cell activation and allowing a more orderly transition between the inflammatory, proliferative and remodeling phases of wound healing [47].

Human Studies.

Furthermore, Castro et al. [48] conducted a multicenter, prospective case study series, which reported the results of an antioxidant dressing (curcumin + NAC) on humans in acute and chronic wounds. Overall, 31 wounds were treated with a dressing change every three days. During the 8-week follow-up, nine wounds (29%) completely healed, of which seven (77.8%) were acute and two (22.2%) chronic. The incidence of healing was 77.8% in acute wounds (seven out of nine acute wounds healed) and 9.1% in chronic wounds (two of 22 chronic wounds healed), resulting in an RR of 8.56 of healing for acute versus chronic wounds [95% confidence interval (CI) 2.18–33.56]. This RR means that acute wounds have 8.56 times higher likelihood of healing than chronic wounds. The remaining 22 wounds showed a significant improvement after treatment with the antioxidant dressing. No adverse effect related with the antioxidant treatment was reported. The results obtained in this case study series suggest that the dressing works well for both wounds and that it can be applied to wounds independently of their level of recurrence or severity, effectively eliminating the biofilm and facilitating the progression of the wound out of the inflammatory phase. These findings show that the antioxidant dressing could represent a new and advanced alternative in the dressing landscape [48,49].

Recently, another case series with 31 patients corroborated these results, pointing out the important role of this treatment in the first inflammatory phase of wound healing. The percentage of wound healing rate significantly increased over time ($p < 0.0001$), and was 40%, 63% and 71% at 4, 8 and 12 weeks, respectively. Over the 12 weeks' follow-up, 16/31 wounds completely healed (50%). Similarly, there was a reduction of pain of 43.8%, 66% and 77% from baseline at 4, 8 and 12 weeks, respectively. No specific adverse effect was reported. Additionally, there was total pain relief in 77% of the wounds by the end of the study. Furthermore, biofilm elimination was achieved in 90% of total wounds by 12 weeks of follow-up, as assessed by clinical observation [50].

3.2.4. N-Acetyl Cysteine and α -Tocopherol

Two studies evaluated the effect of N-Acetyl cysteine and α -tocopherol in wound healing.

In Vitro and Animal Model Studies.

Dhall et al. [51] hypothesized that oxidative stress in wounds is a critical component for generating chronicity. They used a diabetic mouse model of impaired healing and inhibited, at the time of injury, two major antioxidant enzymes—catalase and glutathione peroxidase—creating high oxidative stress in the wounds. To reverse chronicity, they treated the wounds with the antioxidants α -tocopherol and N-acetyl cysteine and found that oxidative stress was highly reduced, biofilms had increased sensitivity to antibiotics and granulation tissue was formed with proper collagen deposition and remodeling. They found that healing dramatically improved by 30 days after antioxidant agent treatment compared to the wounds treated with a vehicle that can take up to 100 days to close.

Li et al. [52] used an in vitro biofilm model with a microbiome from diabetic mouse chronic wounds, formed of *Pseudomonas aeruginosa* (97%). They found that NAC leads to bacterial cell death when used before biofilm is formed, whereas NAC treatment after the biofilm is established, causes biofilm dismantling accompanied by bacterial cell death. As a mechanism, they proposed that NAC could penetrate the bacterial membrane, increase ox-

oxidative stress and halt protein synthesis. NAC creates an environment that disrupts wound microbiome biofilm by interfering with bacterial function and survival and disrupting biofilm extracellular polymeric substance integrity [52].

3.2.5. N-Acetyl Cysteine

We identified six studies that tested the effect of *N*-acetyl-L-cysteine on healing using different carriers.

In Vitro and Animal Model Studies.

A study by Ozkaya et al. [23] evaluated the effects of topical and systemic NAC treatment applied to impaired wounds of diabetic rat models. The animals were divided into four groups: group 1 (control), group 2 (topical NAC), group 3 (systemic NAC) and group 4 (topical + systemic NAC). The results showed that both topical and systemic administration of NAC improved wound healing. On day 14, the wounded areas in groups 2, 3 and 4 were found to be smaller than those in group 1 ($p < 0.05$), with no significant difference among groups 2, 3 and 4 ($p > 0.05$). The mean unhealed wounded area was smallest in group 4. This effect of NAC may be related to its antioxidant properties, as this study showed a reduction in oxidative stress parameters. Further studies are needed to understand other mechanisms of NAC in diabetic wound healing.

The study by Oguz et al. [53] showed that topical application of dexpanthenol cream showed no significant wound reduction compared to *N*-acetyl cysteine. Three groups were formed with 10 rats each. The control group undertook no treatment. The second group received dexpanthenol cream, and the third group was administered 3% NAC cream. The epithelialization and granulation rates between the groups were similar in microscopic evaluations ($p > 0.05$). Less inflammation was revealed in the control group ($p = 0.027$). The angiogenesis rate was more remarkable in the NAC group than in the others ($p = 0.04$). Wound closure rates of dexpanthenol and NAC groups were similar and were significantly higher than the control group's rates ($p < 0.001$). In multiple comparison analysis, dexpanthenol and NAC groups had similar results in terms of wound healing rates ($p < 0.05$), which were both higher than in the control group ($p > 0.05$). Thus, the efficacy of NAC in wound healing is comparable to dexpanthenol, and both substances can be used to improve wound healing.

In another study, NAC was used to treat burn wounds in vitro and in vivo to investigate mechanisms of action, finding that NAC-treated wounds had better characteristics on re-epithelialization. NAC was studied at different concentrations (0.1%, 0.5% and 3%) in rat models. Results appear to demonstrate that 3% NAC exhibited a better ability to promote wound healing. The percentage of the regenerated epidermis of the 3% NAC-treated wounds was also significantly higher than other groups ($p < 0.05$). The results demonstrated that NAC can potentially promote wound healing activity and may be a promising drug to accelerate burn wound healing [15].

Aktunc et al. [54] investigated whether NAC induces any favorable effects on cutaneous incisional wound healing in diabetic and nondiabetic mice. The study had four groups: 1 (nondiabetic animals without NAC treatment), 2 (nondiabetic animals given NAC), 3 (diabetic animals without NAC treatment) and 4 (diabetic animals with incisional wounds/given NAC). Treated NAC animals, regardless of the presence or absence of diabetes, displayed greater vascular endothelial growth factor expression around the wounded tissue (group 2: 2.92 ± 0.29 vs. group 4: 2.75 ± 0.45 ; $p > 0.05$); granulation tissue was more pronounced in the group with NAC (1.00 ± 0.00) than in the group without NAC (group 1 0.92 ± 0.29 ; group 3 0.92 ± 0.29). Furthermore, mean wound-breaking strength content in groups 1 (96.09 ± 10.88) and 3 (83.91 ± 14.53) was found to be significantly lower than those of groups 2 (119.24 ± 17.80) and 4 (100.50 ± 13.00), respectively.

Moreover, Hou et al. [55,56] developed a novel structure for wound healing, which was composed of nanofibers of biodegradable polycaprolactone (PCL) or polyamide (PA) polymers, *N*-acetyl cysteine (NAC) and collagen (Col). In vitro studies have demonstrated that the structure has good hygroscopicity, large porosity and great biocompatibility.

In vivo studies achieved better repair effects and promoted wound healing compared with the control groups.

In the study with Polycaprolactone (PCL) [55], the percentage of closure area for the PCL-Col/NAC group increased to 84.34% and 93.59% on the 9th and 12th days, respectively, compared with the PCL and PCL-Col groups ($p < 0.05$), which showed a wound size of 53.49% and 75.84% on the 9th day, 57.44% and 85.05% on the 12th day.

In the case of polyamide (PA) [56], the percentage of wound closure for PA-Col/NAC ($69.3\% \pm 11.47\%$) was higher than that of PA ($37.95\% \pm 10.36\%$) and PA-Col ($54.18\% \pm 12.51\%$) on day 7. On day 14, all the rats in the PA-Col/NAC group presented almost complete wound healing ($86.17\% \pm 5.46\%$), while the percentage of wound closure for PA ($55.15\% \pm 12.24\%$) and PA-Col ($73.5\% \pm 7.46\%$) were much lower.

As described in this section, the positive effects of NAC on wound healing have been shown in several studies; however, further human studies are needed to assess the clinical benefits and the use of NAC as a standard treatment in wound healing.

3.2.6. Chitosan

Six studies had evaluated the effect of chitosan in wound healing. Four are in vitro and animal model studies, and two are human studies.

In Vitro and Animal Model Studies.

A series of antibacterial, antioxidant and electroactive nanofiber membranes were developed with poly (ϵ -caprolactone) and quaternized chitosan-graft-polyaniline polymer solutions. In vitro studies showed that these nanofibrous dressings have electroactivity and mechanical properties similar to soft tissue, free radical scavenging capacity, antibacterial properties and biocompatibility. In vivo experiments had an intervention group with a dressing with 15% chitosan, and two control groups, one without chitosan and the other with polyurethane transparent film. On the 14th day, wounds treated with dressings with chitosan and without chitosan were observed to have closure and had about a 9% lead compared with the polyurethane transparent film group in wound contraction ($p < 0.05$). These quantitative data on the wound area demonstrate that dressings with chitosan had a better wound healing effect than the two control groups. Moreover, after 14 days of surgery, granulation tissue in the chitosan group was approximately 225 mm thicker than that in the group without chitosan ($p < 0.05$), while the granulation tissue of the polyurethane transparent film group was thinner than the other groups. Therefore, this study demonstrated that the wound healing process could be significantly accelerated due to nanofiber dressing exhibiting good collagen deposition, granulation tissue thickness and angiogenesis. Thus, this antioxidant dressing with suitable mechanical properties and good free radical scavenging capacity has great potential in wound healing application [57].

In a study by Zhang et al. [58], a novel antioxidant-loaded hydrogel was constructed, prepared by electrostatic interaction between chitosan, heparin (Hep) and poly (γ -glutamic acid) (PGA-H) and loaded superoxide dismutase (SOD). For the in vivo experiment, the rats were divided into three groups: (1) Composite hydrogels of CS; Hep and γ -PGA, (2) Composite hydrogels of chitosan, Hep and γ -PGA loaded with 800 μ L of 2 mg/mL SOD solution; and (3) gauze. On days 14 and 21, the results showed that the wounds of group 1 had a better closure ratio of $92.0\% \pm 3.7\%$ versus group 3 ($85.4\% \pm 2.4\%$) group 2 ($89.8\% \pm 2.8\%$). In addition, the most mature and dense collagen deposition was found in the wound treated with group 1, and the epidermal layer in this group was the thickest (epidermal layer thickness of $21.8 \pm 3.2 \mu\text{m}$ versus $7.7 \pm 1.3 \mu\text{m}$ for group 3 and $9.8 \pm 1.9 \mu\text{m}$ for group 2 on day 21. In this way, the antioxidant's capability of accelerated wound healing by promoting collagen formation and deposition and epidermal formation was demonstrated. Therefore, it could be a promising candidate for wound healing and provides a new method for developing dressings.

In another study, Liu H et al. [29] explored the capabilities of a catechol-modified chitosan film, which demonstrated that it possesses redox activities. The in vivo study with rats found that the wounds treated with the reduced catechol chitosan film had a

statistically higher closure than the other groups (chitosan, and oxidized catechol chitosan film. Authors envision that this approach could be incorporated into dressings for advanced wound management.

Zhao et al. [59] developed an antibacterial, antioxidant and electroactive injectable hydrogel dressing for cutaneous wound healing by using quaternized chitosan-polyaniline and benzaldehyde groups functionalized poly (ethylene glycol)-co-poly (glycerol sebacate). Researchers developed an in vivo study with three groups: (1) Hydrogel with the mentioned ingredients and polyaniline component, (2) Polyurethane transparent film and (3) Hydrogel with the mentioned components without polyaniline component. Results showed that on days 5, 10 and 15, the wound contraction for group 1 had the advantage over the two control groups 2 and 3 ($p < 0.05$). Furthermore, wounds for group 1 were observed to have closure on the 15th day, compared to only half of group 3. Regarding granulation tissue, group 1 was approximately 200 mm thicker than other groups ($p < 0.01$). In short, this hydrogel exhibited excellent antibacterial activity, electroactivity and free radical scavenging capacity that are beneficial to enhancing the wound healing process. The study has demonstrated their potential to significantly promote the in vivo wound healing process, showing excellent blood-clotting capacity and greatly promoted extracellular matrix synthesis, collagen deposition and granulation tissue thickness. These results indicate that they are excellent candidates as bioactive dressings for cutaneous skin wound healing.

Human Studies.

An open multicenter comparative prospective randomized clinical study was conducted to evaluate the safety and efficacy of a chitosan dressing in facilitating healing in a diverse range of chronic wounds. This study involved 90 patients were treated with the chitosan dressing (experimental group; $n = 45$) or traditional Vaseline gauze (control group; $n = 45$). The results showed that the new chitosan dressing was superior to the control dressing for managing chronic wounds. After 4 weeks of treatment, the wound area reduction was significantly greater in the test group ($65.97 \pm 4.48\%$) than in the control group ($39.95 \pm 4.48\%$) ($p < 0.001$). The average pain score in the test group was 1.12 ± 0.23 and 2.30 ± 0.23 in the control group ($p < 0.001$). The wound depth was also lower in the test group 0.30 ± 0.48 cm than the control group 0.54 ± 0.86 cm ($p = 0.025$). The level of exudate fell, and the dressing could be removed integrally in both the test and control groups. The mean duration of the test group was 27.31 ± 5.37 days and 27.09 ± 6.44 control group days. It was impossible to determine a statistical significance between the test and control groups in the duration of treatment. This is due to the short duration of the study, which was not long enough to allow a higher proportion of chronic wounds to heal completely. However, during the study, 11 wounds had healed (nine in the test group and two in the control group) before the end of the 30-day follow-up period. In particular, the study highlighted the safety of the new chitosan dressing for clinical applications—this dressing is safe and can be effectively used for managing chronic wounds [60].

Halim et al. [61] developed a multicenter randomized controlled trial that included two groups: one, treated with a chitosan derivative film, and two, treated with hydrocolloid dressings. The primary outcome of this study was the percentage of epithelialization. There was no significant difference in the mean wound epithelialization percentage between groups ($p = 0.290$). On day 13, the mean wound epithelialization in the chitosan derivative film group was 99.17% (95% CI 97.99–100.36) and 99.84 (95% CI 98.64–101.04) in the hydrocolloid group, $p = 0.437$. Patients using the chitosan derivative film experienced more pain during the removal of the dressing than those in the hydrocolloid group ($p = 0.007$). The chitosan derivative film group showed less exudate ($p = 0.036$) and less odor ($p = 0.024$) than the control group. However, there were no significant differences between groups in terms of adherence, ease of removal, wound drainage, erythema, itchiness, pain and tenderness. This study concluded that the chitosan derivative film was equivalent to hydrocolloid dressing and can be an option in the management of superficial and abrasion wounds.

3.2.7. Chitosan and Plant Extracts

Two studies evaluated the effect of chitosan with plant extracts.

In Vitro and Animal Model Studies.

Colobatiu L et al. [27] developed a chitosan film formulation as a dressing material for diabetic wounds. This formulation was loaded with bioactive compounds (an extract mixture of *Plantago lanceolata*, *Tagetes patula*, *Symphytum officinale*, *Calendula officinalis* and *Geum urbanum*). In vitro studies provided a beneficial moist wound environment, reducing the risk of dehydration and favoring the closure of the wounds. Additionally, its formulation exhibited good antioxidant activity, as well as a proliferative effect and adequate biocompatibility. For in vivo studies with rats, the animals were divided into groups. The first group of animals was treated with iodine povidone, the second group with a blank chitosan film formulation (without bioactive compounds), while the bioactive compounds-loaded chitosan film was applied on the wounds created in the third group of animals. The wounds treated with the chitosan film dressings, and especially with the bioactive compounds-loaded chitosan film formulation, healed in a significantly shorter period compared to the wounds induced in the second group. On day 14, the wounds of the third group were almost completely healed (97.47%), whereas those in the second group showed only a 61.07% healing rate. The results indicated that the chitosan-based dressings, especially the bioactive compounds-loaded dressings, were effective and beneficial in accelerating the healing of diabetic wounds [28].

Rocasalbas et al. [62] used polyphenols from *Hamamelis virginiana* for cross-linking chitosan/gelatin blends to develop a bioactive hydrogel intended for application as a dressing. The potential of these hydrogels for chronic wound treatment was evaluated in vitro, assessing their antibacterial and inhibitory effect on ROS. Further investigation into this extract would be recommended before justifying in vivo trials. Furthermore, another study investigated polyphenol-rich acetone/water extracts from *Hamamelis virginiana* in vitro. Polyphenols from this plant were found to act as efficient scavengers of radical and non-radical reactive species, preventing the accumulation in the chronic wound site. Even though no in vivo trials in a wound setting were performed, the results indicate that *Hamamelis virginiana* merits further investigation [63].

Regarding other plant extracts, Bektas N et al. [64] investigated the effects of adding vitexin to a chitosan-based gel for accelerating the wound healing process. The vitexin-containing gel showed significantly improved healing activity in both in vitro and in vivo studies, promoting skin cell proliferation and regeneration. In the in vivo experiments with rats, animal treatment groups were formed as follows: (1) control (no treatment), (2) the positive control (Madecassol treatment), (3) group chitosan treatment and (4) treated group with a chitosan-based gel formulation containing vitexin. There were no statistically significant changes in the evaluation of 21-day groups ($p = 0.214$). Wound healing was detected in all groups. The mean of epidermal-dermal regeneration, granulation and angiogenesis on day 21 was: group 1 (33.83 ± 0.75), group 2 (3.17 ± 1.60), group 3 (3.67 ± 1.03) and group 4 (2.67 ± 1.21). The vitexin formulation was found to provide reepithelization and wound healing in a shorter time. This was attributed to its antioxidant and anti-inflammatory effects, in synergy with the pro-healing activity of chitosan. However, further investigation may be required for clinical use.

3.2.8. Chitosan and Gallic Acid

We identified four studies that tested the effect of chitosan and gallic acid on healing using different carriers.

In Vitro and Animal Model Studies.

Thi et al. [31] designed an injectable gelatin hydrogel combining gallic acid with a gelatin polymer backbone. Due to the ROS-scavenging properties, the hydrogels protected the cells from oxidative damage and effectively accelerated the wound healing process with high-quality healed skin. For animal experiments, rats were randomly divided into three groups: (1) control group with Dulbecco's phosphate-buffered saline, (2) group with

hydrogel of gelatin-hydroxyphenyl propionic and (3) hydrogel with gallic acid-conjugated gelatin introduced into gelatin-hydroxyphenyl propionic.

On day 14, the gel groups 2 and 3 demonstrated a better healing effect than group 1, with the wound area almost mended by gel treatment, while approximately 3% wound closure was left in treatment group 1. The group treated with gallic acid effectively showed improved re-epithelialization and wound remodeling compared to the other groups. Researchers believe that this injectable ROS-scavenging hydrogel has great potential for wound treatment and tissue regeneration, where oxidative damage by ROS contributes to the pathogenesis.

In another study, Singh et al. [65] investigated the wound healing activity of the *Terminalia bellerica* fruit ethanolic extract compared with its active constituent, gallic acid, in experimentally induced diabetic animals. Rats were divided into seven groups: group I normal control (saline 5 mL/Kg), group II normal experimental (*Terminalia bellerica* extract 400 mg/Kg), group III normal experimental (gallic acid 200 mg/Kg), group IV diabetic control (vehicle only 5 mL/Kg), group V diabetic experimental (*Terminalia bellerica* extract 400 mg/Kg), group VI diabetic experimental (gallic acid 200 mg/Kg), group VII diabetic standard (Vitamin C 200 mg/Kg).

The administration of fruit extract or gallic acid was ingested orally. The percentage wound contraction on the 5th day post wounding of groups II, III, VI and VII was significantly improved ($p < 0.05$) compared to control groups I and IV. The same pattern was found on the 5th, 10th, 15th and 20th day post wounding. On day 20, wounds in treated groups II, III, V and VI were shown fully developed epithelization, new blood vessel formation and deposition of collagen protein. Results obtained suggested that the role of fruit extract of *Terminalia bellerica* and its dynamic chemical constituent gallic acid improved wound healing in healthy and diabetic rats, but a higher wound healing effect was reported with gallic acid. Even so, studies should be repeated in models of extended hyperglycemia before drawing conclusions.

Yang et al. [66] conducted an *in vitro* study of the effect of gallic acid on wound healing in normal and hyperglucidic human keratinocytes and fibroblasts. Results showed that gallic acid has antioxidant properties (by upregulating the expression of antioxidant genes), stimulates cell migration on fibroblasts and activates healing factors, such as focal adhesion kinase or *N*-terminal kinase. They concluded that gallic acid might be a potential wound healing agent to treat wounds resulting from metabolic complications.

In Vitro and Ex Vivo Studies.

In the study by Stefanov et al. [30], multifunctional hydrogels for chronic wound application were produced by enzymatic cross-linking of thiolated chitosan and gallic acid. The hydrogels combine several beneficial wound healing properties, controlling the matrix metalloproteinase and myeloperoxidase activities, oxidative stress and bacterial contamination. *In vitro* studies revealed greater than 90% antioxidant activity and myeloperoxidase and collagenase inhibition by up to 98 and 23%, respectively. Furthermore, *ex vivo* studies with venous leg ulcer exudates confirmed the inhibitory capacity of the dressings against myeloperoxidase and matrix metalloproteinase. Herein, these novel biopolymer-dressing materials illustrate an integrated strategy for chronic wound management, upgrading the widely accepted concept for maintaining the moisture environment of the wound with bioactivities to control major factors governing wound chronicity.

3.2.9. Edaravone

Two studies evaluated the effect of edaravone on wound healing.

In Vitro and Animal Model Studies.

This study investigated the combined activity of topical edaravone and alginate with different doses on wound healing in diabetic mice using a hydrogel with potent free radical scavenging ability. The experiment reports that a low dose of hydrogel accelerated wound healing. In contrast, a high dose of edaravone might hamper the healing. On the 10th day post wounding, 96.6% of wounds were repaired with the low-dose treatment.

Furthermore, the wound healing rate of the low-dose treatment was 3-fold higher than that of the high-dose on the 5th post wounding day. Those results might be a key factor in the translational application of edaravone in wound healing. Thus, the alginate-based nanocomposite hydrogel is promising for diabetic wound healing because of its innate alginate activity and sustained edaravone release [32].

Naito et al. [67] investigated whether accelerated wound closure occurred in the edaravone group compared with a petroleum jelly group in diabetic mice. On day 7, the rate of wound closure was significantly greater in mice treated with edaravone than in mice treated with petroleum jelly, 68% and 55%, respectively ($p = 0.0019$). Histologically, more abundant blood vessels were observed in the edaravone-treated wound sites than in the control wound sites.

3.2.10. Crocin and Safranal

We identified three studies that tested the effect of crocin and safranal on healing using different carriers.

In Vitro and Animal Model Studies.

Zeka K et al. [68] tested the performance of a hydrogel enriched with antioxidants compounds (kaempferol and crocin) isolated from saffron crocus petals. The results showed that hydrogels had good biocompatibility with in vitro cultured fibroblasts. It was observed that cells grew faster in antioxidant-enriched hydrogels than in the control; it demonstrated the capacity of the compounds extracted from saffron petals to stimulate fibroblast expansion. The concentrations of crocin and kaempferol glycosides used in the hydrogels were sufficiently high to exert antioxidant activity and protect against the effects of reactive oxygen species. These hydrogels could be considered an easy, cheap, enriched delivery system with applications in treating difficult wounds or wound healing without the need for complicated guidelines. These results could be a preliminary preparation for future in vivo applications.

Other studies indicated that saffron might be considered a therapeutic option in managing burn wounds because of its beneficial biological effects on tissue regeneration. Khorasani et al. [34] and Alemzadeh et al. [35] performed in vivo studies to evaluate the effect of *Crocus sativus* extract compared to silver sulfadiazine on the rate of burn wound healing in rats. Saffron significantly enhanced vascularization and improved the proliferation and migration of fibroblasts. Inflammation decreased and increased the rate of wound closure, including re-epithelialization and wound contraction compared to other treated wounds. Furthermore, treatment with saffron decreased the neutrophil counts and reduced free radicals and ROS in the burn environment.

In the study of Khorasani et al. [34], animals were divided into four groups. Group 1 was the control group and no topical agent was applied. Group 2 used a base cream only without an effective agent. Group 3 used 1% silver sulfadiazine, and group 4 used a 20% saffron cream. The average wound size after 25 days was 5.5, 4, 0.9 and 4.1 cm² in groups 1, 2, 3 and 4, respectively. There were significant differences between the saffron group and the other three groups in this aspect ($p < 0.05$). There was no observed statistical difference among the control, base cream and silver sulfadiazine groups in wound size on the 25th day of treatment.

In the study by Alemzadeh et al. [35], the groups were: untreated (no medication), treated topically with 1% silver sulfadiazine and a saffron pomade group. The animals treated with saffron showed more significant wound closure ($83.04 \pm 1.36\%$ on day 7; $98.78 \pm 2.1\%$ on day 14) than the silver sulfadiazine treated ($57.57 \pm 2.8\%$ on day 7, $p < 0.001$; $98.4 \pm 1.2\%$ on day 14) and untreated groups ($35.53 \pm 3.5\%$, on day 7, $p < 0.001$; $80.6 \pm 1.25\%$ on day 14, $p < 0.001$) on day 7 and day 14, respectively.

In general, saffron significantly enhanced vascularization and improved the proliferation and migration of fibroblasts. Saffron could be considered an optimal option for promoting skin repair and regeneration in burn care due to the antioxidant and anti-

inflammatory effects of saffron demonstrated by in vivo and in vitro studies, but further studies are needed to elucidate the exact mechanism of saffron in wound healing.

3.2.11. Quercetin

We identified six studies that tested the effect of quercetin on healing using different carriers.

In Vitro and Animal Model Studies.

Ajmal et al. [69,70] used electrospinning to develop a dressing composed of poly (ε-caprolactone) nanofiber with ciprofloxacin hydrochloride and quercetin. In vitro studies have demonstrated some important features of this nanofiber, such as inhibiting bacterial load and excess free radical activity in the wound area, preserving the functionality of erythrocytes by protecting against lipid peroxidation and promoting fibroblast viability by shielding against oxidative damage. The wound healing efficacy of this nanofiber was assessed using a full-thickness wound model in rats, which were divided into four groups. Group-1 was covered with gauze, group-2 was treated with poly (ε-caprolactone), group 3 with poly (ε-caprolactone)/Ciprofloxacin hydrochloride and group 4 with poly (ε-caprolactone)/Ciprofloxacin hydrochloride Quercetin nanofiber membrane. At the end of 4th day, group 4 displayed significant ($p < 0.001$) healing (43.98%) compared with group 3 (30.56%), which might be due to the effective attenuation of the ROS during the inflammatory phase by burst-release of quercetin. Overall, the results found that quercetin with this nanofiber effectively reduced any possible infection and promoted collagen synthesis by preventing oxidative damage of fibroblasts.

Tran et al. [38] developed a new antimicrobial-antioxidant coating for wound dressing material that contained antimicrobial silver and, as an active ingredient, the antioxidant flavonoid quercetin. In vitro antibacterial assay results showed that the synergism of Ag and quercetin enhanced the antibacterial ability of quercetin, and strong antioxidant activity was also demonstrated. The dressing was applied to surgical wounds created on mice and showed faster wound closure than rats treated only with cotton gauze. On day 12, the wounds with antioxidant coating nearly achieved complete closure ($97 \pm 2.6\%$) compared to those in the control group ($89.8 \pm 2.3\%$). Thus, it was associated with enhanced tissue remodeling and neo-angiogenesis and a reduction in tissue inflammation. This new coating should be further investigated as a promising material for wound dressing applications.

Gomathi et al. [39] found that a quercetin-incorporated collagen matrix healed wounds in rats and scavenges the free radicals more effectively than normal collagen matrix. In addition, animals treated with quercetin showed a better percentage of wound contraction (20 ± 1.77) on day 7 when compared to collagen-treated wounds (39 ± 1.75).

Yin et al. [40] investigated the novel effect of topical application of quercetin in pressure ulcers using an animal model. The study demonstrated that quercetin effectively promoted wound closure and reduced immune cell infiltration and pro-inflammatory cytokine production. On day 14, quercetin-treated wounds were nearly closed, while the wound treated in the control group only recovered 80%. Therefore, results supported that quercetin could be a potential therapeutic agent for pressure ulcers.

Kant et al. [71] designed a study for the detailed evaluation of the wound healing potential of quercetin at different concentrations. Results showed that 0.3% quercetin promoted better healing compared to that of control and other quercetin doses in rats. This concentration accelerated wound healing by rapid wound contraction. It controlled modulation of inflammatory and anti-inflammatory cytokines, enhanced neovascularization and fibroblast proliferation with marked collagen deposition, rose myofibroblast formation and improved the antioxidant status at the wound site.

3.2.12. Quercetin and Oleic Acid

One study has tested the effect of quercetin and oleic acid in humans. Gallelli et al. [72] evaluated the clinical efficacy and safety of a nano-hydrogel embedded with quercetin and oleic acid for treating lower limb skin wounds in patients with diabetes mellitus.

Researchers developed an experimental study with 56 patients randomized to receive treatment with hyaluronic acid (group A) or nano-hydrogel embedded with quercetin and oleic acid (group B). After 1 month of treatment, they documented complete healing in nine patients in group A (32.2%) and in 19 of group B (67.8%) ($p < 0.01$), with a shorter healing time ($p < 0.01$) in group B (10 ± 5 days) compared to group A (25 ± 4 days), depending on the wound size, wound depth and general patient condition. Within 60 days, we documented a total re-epithelization in 16 patients in group A (57.1%) and 26 patients in group B (92.8%) ($p < 0.01$). Furthermore, results described an increase in keratinocyte proliferation after their exposition to quercetin plus oleic acid. Hence, this new topical pharmacological formulation may be effective and safe for skin repair in patients with diabetes. Nonetheless, other clinical trials should be performed to validate these data in a large group of patients.

4. Discussion

This review identified seven compounds with antioxidant properties for wound healing (curcumin, *N*-acetyl cysteine, chitosan, gallic acid, edaravone, crocin and safranal and quercetin). The effect of these substances on the healing have been tested with different experimental designs (in vitro, animal models or human clinical studies). Most of them were in vitro or animal model studies; but for curcumin plus NAC, chitosan and quercetin there are also human studies published or ongoing.

Based on how the antioxidant compound is delivered to the wound tissues, we have identified two technologies used in these studies: hydrogel and nanofibers. Hydrogel were frequently used in wounds since a number of years, as a moisture environment dressing, but there is now a new interest in their use as carrier of bioactive products. Curcumin, curcumin + NAC, chitosan, chitosan + gallic acid and edaravone have been tested using hydrogels.

Nanofibers are a new emerging technology of great interest for wound therapy. This technology allows the active compound (antioxidant) to be encapsulated in an inert material (mostly polycaprolactone) that can be converted in a fiber by electrospinning. These nanofibers can gradually release the active compound once applied over the wound. There are studies using nanofibers as carrier for curcumin, curcumin + chitosan, NAC and quercetin.

Most of the available evidence was generated in animal studies. Three species of animals have been used to produce wound model for testing antioxidant compounds: rats, mice (diabetic and non-diabetic) and rabbits. In this review, we have identified several outcomes measured to evaluate the efficacy of the antioxidant tested; these outcomes include percentage of wound completely healed, reduction in wound area or size, area of re-epithelization, granulation scores, granulation rates, angiogenesis and collagen formation. All but the first (complete healing) were surrogate outcomes to evaluate the efficacy of the therapy in healing the wounds. Overall, these studies in animal models concluded that the antioxidant treated groups had an improvement in most of the outcomes measured that could be associated with the reduction of the oxidative stress. This agrees with the findings in a recent review on the effect of polyphenols (a type of antioxidant) on chronic wounds, reporting that the reduction in ROS promote the wound healing by the activation of pro-healing and anti-inflammatory genes pathways [12].

Similarly, for human studies the outcomes reported in the studies were: complete healing (percentage of epithelization), wound area, wound pain, wound depth and level of exudate. From the clinician's perspective, all of these outcomes may be relevant in wound management, although complete healing is the most important and perhaps the only relevant from patient's perspective.

There is evidence in humans for curcumin + NAC, chitosan and quercetin. For curcumin + NAC, two observational studies in patients with several type of wounds [48,50] have shown an increase in the percentage of complete healing and a reduction in wound size in patients treated with this combination of antioxidants; so this is one of the most

promising therapies. Currently, a RCT is ongoing with the aim to compare the effect on the healing of chronic wounds of an antioxidant dressing with curcumin + NAC with the standard dressing treatment [73].

For quercetin, a small RCT tested a hydrogel with quercetin plus oleic acid versus a hyaluronic acid dressing in diabetic patients with lower limbs ulcers [72]. This study found a significant increase in complete healed wounds at two months that can be attributed to the antioxidant treatment. Nevertheless, this finding needs to be confirmed with large RCT and in patients with other type of wounds.

For chitosan, there is evidence from experimental studies. A RCT found that chitosan dressing had better outcomes in wound healing compared to traditional vaseline gauze in wound size, pain, wound depth and exudate, but it is inconclusive in complete healing [60]. However, the value of this evidence is reduced because of the use of gauze (a non-recommended treatment) in the control group. Another RCT compared chitosan with hydrocolloid dressing in chronic wounds [61]. This study found that chitosan had high percentage of re-epithelization, but not better than those treated with hydrocolloids; therefore, it is unclear whether the antioxidant effect of chitosan has an impact on healing. Again, these results are in line with the conclusions of a systematic review on the effect of chitosan, which concluded that chitosan may perform better than traditional gauze, but not better than wet dressings [74]. This uncertainty could be solved in the future, because three RCT testing chitosan are ongoing. One in patients with diabetic foot ulcers (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04178525); the second, test the combination of isosorbide dinitrate spray and chitosan in diabetic foot ulcers (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02789033); and a third to evaluate the efficacy and safety of sericin and chitosan cream for preventing and limiting the progression of pressure ulcers (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04559165).

We highlight that current research on new biomaterials for wound therapy point to two innovations with great potential for future clinical use: first, the use of nanofibers as a versatile way to deliver active compounds to wound tissues; second, the major role of the redox balance in the normal healing process; chronic or hard-to-heal wounds were often stagnate in the inflammatory phase due to oxidative stress [12]. In this context, therapies based on the topical use of antioxidants compounds might regulate the redox balance, decreasing the inflammatory status, allowing the wound to continue the proliferative phase of healing [12,17,75]. From this point of view, these therapies should be used not for every wound, but as a second-line therapy for hard-to-heal wounds. The current evidence mainly from *in vitro* and animal model research warrants the development of clinical studies in humans with experimental design to test the efficacy and the safety of antioxidants.

This review has some limitations to consider. Since this is an emerging issue, several types of studies have been included, not only human clinical trials, but also *in vitro* and animal studies, which has led to a great heterogeneity in the results and methods used, making synthesis difficult. None of the studies measured directly the levels of ROS in tissues; instead, most of them measured oxidative stress parameters (lipid peroxidation or SOD) and some clinical parameter of healing. Monitoring the concentration of ROS in wound tissues and its changes with antioxidants therapies might be a topic to consider for future research.

Safety and adverse effects of these therapies are poorly considered. None of the animal studies were designed to record possible adverse effects, and only a few of the human studies address them. Therefore, this is another important issue for future clinical research in human, in order to obtain knowledge about potential side effects of decreasing ROS level in wounds.

As a conclusion, this review offers a map of the research on some of the antioxidant compounds with potential for use as wound therapies and basic research on redox balance and oxidative stress in the healing process. Curcumin, NAC, quercetin and chitosan are the antioxidant compounds that shown some initial evidence of efficacy, but more research in humans is needed.

Author Contributions: Conceptualization, I.M.C.-S. and P.L.P.-H.; data curation, I.M.C.-S. and P.L.P.-H.; investigation, I.M.C.-S., P.L.P.-H. and M.D.L.-F.; methodology, I.M.C.-S. and P.L.P.-H.; supervision, P.L.P.-H. and B.C.; visualization, I.M.C.-S., P.L.P.-H., M.D.L.-F. and B.C.; writing—original draft, I.M.C.-S. and P.L.P.-H.; writing—review and editing, I.M.C.-S., P.L.P.-H., M.D.L.-F. and B.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Data Availability Statement: Data available on request due to restrictions.

Acknowledgments: The authors thank the University of Jaén and His tocell for providing scientific, administrative and technical support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Proksch, E.; Brandner, J.M.; Jensen, J.M. The skin: An indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* **2008**, *17*, 1063–1072. [[CrossRef](#)]
2. Enoch, S.; Leaper, D.J. Basic science of wound healing. *Surgery* **2008**, *26*, 31–37. [[CrossRef](#)]
3. Rosenbaum, A.J.; Banerjee, S.; Rezak, K.M.; Uhl, R.L. Advances in Wound Management. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **2018**, *26*, 833–843. [[CrossRef](#)]
4. Velnar, T.; Bailey, T.; Smrkolj, V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* **2009**, *37*, 1528–1542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Atkin, L.; Bučko, Z.; Conde Montero, E.; Cutting, K.; Moffatt, C.; Probst, A.; Romanelli, M.; Schultz, G.S.; Tettelbach, W. Implementing TIMERS: The race against hard-to-heal wounds. *J. Wound Care.* **2019**, *28*, 1–49. [[CrossRef](#)]
6. Scialò, F.; Fernández-Ayala, D.J.; Sanz, A. Role of Mitochondrial Reverse Electron Transport in ROS Signaling: Potential Roles in Health and Disease. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 428. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Zhao, R.Z.; Jiang, S.; Zhang, L.; Yu, Z.B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int. J. Mol. Med.* **2019**, *44*, 3–15. [[CrossRef](#)]
8. Beckman, K.B.; Ames, B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 547–581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Rodriguez, P.G.; Felix, F.N.; Woodley, D.T.; Shim, E.K. The role of oxygen in wound healing: A review of the literature. *Dermatol. Surg.* **2008**, *34*, 1159–1169. [[CrossRef](#)]
10. Cano, S.M.; Lancel, S.; Boulanger, E.; Nevriere, R. Targeting Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Impaired Wound Healing: A Systematic Review. *Antioxidants* **2018**, *7*, 98. [[CrossRef](#)]
11. Ponugoti, B.; Xu, F.; Zhang, C.; Tian, C.; Pacios, S.; Graves, D.T. FOXO1 promotes wound healing through the up-regulation of TGF-beta1 and prevention of oxidative stress. *J. Cell Biol.* **2013**, *203*, 327–343. [[CrossRef](#)]
12. Johnson, J.B.; Broszczak, D.A.; Mani, J.S.; Anesi, J.; Naiker, M. A cut above the rest: Oxidative stress in chronic wounds and the potential role of polyphenols as therapeutics. *J. Pharm. Pharmacol.* **2021**, *3*, rgab038. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Andre-Levigne, D.; Modarressi, A.; Pepper, M.S.; Pittet-Cuenod, B. Reactive oxygen species and nox enzymes are emerging as key players in cutaneous wound repairs. *Int. J. Med. Sci.* **2017**, *18*, 2149. [[CrossRef](#)]
14. Klyubin, I.V.; Kirpichnikova, K.M.; Gamaley, I.A. Hydrogen peroxide-induced chemotaxis of mouse peritoneal neutrophils. *Eur. J. Cell Biol.* **1996**, *70*, 347–351.
15. Dunnill, C.; Patton, T.; Brennan, J.; Barrett, J.; Dryden, M.; Cooke, J.; Leaper, D. Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: The functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int. Wound J.* **2017**, *14*, 89–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Rahal, A.; Kumar, A.; Singh, V.; Yadav, B.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; Dhama, K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 761264. [[CrossRef](#)]
17. Fitzmaurice, S.D.; Sivamani, R.K.; Isseroff, R.R. Antioxidant therapies for wound healing: A clinical guide to currently commercially available products. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2011**, *24*, 113–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Alven, S.; Nqoro, X.; Aderibigbe, B.A. Polymer-Based Materials Loaded with Curcumin for Wound Healing Applications. *Polymers* **2020**, *12*, 2286. [[CrossRef](#)]
19. Zhao, Y.; Dai, C.; Wang, Z.; Chen, W.; Liu, J.; Zhuo, R.; Yu, A.; Huang, S. A novel curcumin-loaded composite dressing facilitates wound healing due to its natural antioxidant effect. *Drug Des. Devel Ther.* **2019**, *13*, 3269–3280. [[CrossRef](#)]
20. Ibrahim, N.; Wong, S.K.; Mohamed, I.N.; Mohamed, N.; Chin, K.Y.; Ima-Nirwana, S.; Shuid, A.N. Wound Healing Properties of Selected Natural Products. *Int. J. Environ Res. Public Health* **2018**, *15*, 2360. [[CrossRef](#)]
21. Merrell, J.G.; McLaughlin, S.W.; Tie, L.; Laurencin, C.T.; Chen, A.F.; Nair, L.S. Curcumin-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanofibres: Diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2009**, *36*, 1149–1156. [[CrossRef](#)]
22. Kregiel, D.; Rygala, A.; Kolesinska, B.; Nowacka, M.; Herc, A.S.; Kowalewska, A. Antimicrobial and Antibiofilm N-acetyl-L-cysteine Grafted Siloxane Polymers with Potential for Use in Water Systems. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2011. [[CrossRef](#)]
23. Ozkaya, H.; Omma, T.; Bag, Y.M.; Uzunoglu, K.; Isildak, M.; Duymus, M.E.; Kismet, K.; Senes, M.; Fidanci, V.; Celepli, P.; et al. Topical and Systemic Effects of N-acetyl Cysteine on Wound Healing in a Diabetic Rat Model. *Wounds* **2019**, *31*, 91–96.

24. Tsai, M.L.; Huang, H.P.; Hsu, J.D.; Lai, Y.R.; Hsiao, Y.P.; Lu, F.J.; Chang, H.R. Topical N-acetylcysteine accelerates wound healing in vitro and in vivo via the PKC/Stat3 pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 7563–7578. [[CrossRef](#)]
25. Schoukens, G. Bioactive Dressings to Promote Wound Healing. In *Woodhead Publishing Series in Textiles, Advanced Textiles for Wound Care*, 2nd ed.; Rajendran, S., Ed.; Woodhead: London, UK, 2009; pp. 114–152. [[CrossRef](#)]
26. Patrulea, V.; Ostafe, V.; Borchard, G.; Jordan, O. Chitosan as a starting material for wound healing applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *97*, 417–426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Colobatiu, L.; Gavan, A.; Mocan, A.; Bogdan, C.; Mirel, S.; Tomuta, I. Development of bioactive compounds-loaded chitosan films by using a QbD approach—A novel and potential wound dressing material. *React. Funct. Polym.* **2019**, *138*, 46–54. [[CrossRef](#)]
28. Colobatiu, L.; Gavan, A.; Potarniche, A.V.; Rus, V.; Diaconesa, Z.; Mocan, A.; Tomuta, I.; Mirel, S.; Mihaiu, M. Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material. *React. Funct. Polym.* **2019**, *145*, 104369. [[CrossRef](#)]
29. Liu, H.; Qu, X.; Kim, E.; Lei, M.; Dai, K.; Tan, X.; Xu, M.; Li, J.; Liu, Y.; Shi, X.; et al. Bio-inspired redox-cycling antimicrobial film for sustained generation of reactive oxygen species. *Biomaterials* **2018**, *162*, 109–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Stefanov, I.; Pérez-Rafael, S.; Hoyo, J.; Cailloux, J.; Santana Pérez, O.O.; Hinojosa-Caballero, D.; Tzanov, T. Multifunctional Enzymatically Generated Hydrogels for Chronic Wound Application. *Biomacromolecules* **2017**, *18*, 1544–1555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Thi, P.L.; Lee, Y.; Tran, D.L.; Thi, T.T.H.; Kang, J.I.; Park, K.M.; Park, K.D. In situ forming and reactive oxygen species-scavenging gelatin hydrogels for enhancing wound healing efficacy. *Acta Biomater.* **2020**, *103*, 142–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Fan, Y.; Wu, W.; Lei, Y.; Gaucher, C.; Pei, S.; Zhang, J.; Xia, X. Edaravone-Loaded Alginate-Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice. *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 285. [[CrossRef](#)]
33. Tamer, T.M.; Valachová, K.; Hassan, M.A.; Omer, A.M.; El-Shafeey, M.; Mohy Eldin, M.S.; Šoltés, L. Chitosan/hyaluronan/edaravone membranes for anti-inflammatory wound dressing: In vitro and in vivo evaluation studies. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2018**, *90*, 227–235. [[CrossRef](#)]
34. Khorasani, G.; Hosseinimehr, S.J.; Zamani, P.; Ghasemi, M.; Ahmadi, A. The effect of saffron (*Crocus sativus*) extract for healing of second-degree burn wounds in rats. *Keio J. Med.* **2008**, *57*, 190–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Alemzadeh, E.; Oryan, A. Effectiveness of a *Crocus sativus* Extract on Burn Wounds in Rats. *Planta Med.* **2018**, *84*, 1191–1200. [[CrossRef](#)]
36. Li, Y.; Yao, J.; Han, C.; Yang, J.; Chaudhry, M.T.; Wang, S.; Liu, H.; Yin, Y. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* **2016**, *8*, 167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Aceituno-Medina, M.; Mendoza, S.; Rodriguez, B.A.; Lagaron, J.M.; López-Rubio, A. Improved antioxidant capacity of quercetin and ferulic acid during in-vitro digestion through encapsulation within food-grade electrospun fibers. *J. Funct. Foods* **2015**, *12*, 332–341. [[CrossRef](#)]
38. Tran, H.A.; Ly, K.L.; Fox, K.E.; Tran, P.A.; Nguyen, T.H. Immobilization of Antimicrobial Silver and Antioxidant Flavonoid as a Coating for Wound Dressing Materials. *Int. J. Nanomed.* **2019**, *17*, 9929–9939. [[CrossRef](#)]
39. Gomathi, K.; Gopinath, D.; Rafiuddin Ahmed, M.; Jayakumar, R. Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat. *Biomaterials* **2003**, *24*, 2767–2772. [[CrossRef](#)]
40. Yin, G.; Wang, Z.; Wang, Z.; Wang, X. Topical application of quercetin improves wound healing in pressure ulcer lesions. *Exp. Dermatol.* **2018**, *27*, 779–786. [[CrossRef](#)]
41. Liu, J.; Chen, Z.; Wang, J.; Li, R.; Li, T.; Chang, M.; Yan, F.; Wang, Y. Encapsulation of Curcumin Nanoparticles with MMP9-Responsive and Thermo-Sensitive Hydrogel Improves Diabetic Wound Healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 16315–16326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Gong, C.; Wu, Q.; Wang, Y.; Zhang, D.; Luo, F.; Zhao, X.; Wei, Y.; Qian, Z. A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing. *Biomaterials* **2013**, *34*, 6377–6387. [[CrossRef](#)]
43. Kant, V.; Gopal, A.; Pathak, N.N.; Kumar, P.; Tandan, S.K.; Kumar, D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. Immunopharmacol.* **2014**, *20*, 322–330. [[CrossRef](#)]
44. Pandey, V.K.; Ajmal, G.; Upadhyay, S.N.; Mishra, P.K. Nano-fibrous scaffold with curcumin for anti-scar wound healing. *Int. J. Pharm.* **2020**, *589*, 119858. [[CrossRef](#)]
45. Abbas, M.; Hussain, T.; Arshad, M.; Ansari, A.R.; Irshad, A.; Nisar, J.; Hussain, F.; Masood, N.; Nazir, A.; Iqbal, M. Wound healing potential of curcumin cross-linked chitosan/polyvinyl alcohol. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *140*, 871–876. [[CrossRef](#)]
46. Mei, L.; Fan, R.; Li, X.; Wang, Y.; Han, B.; Gu, Y.; Zhou, L.; Zheng, Y.; Tong, A.; Guo, G. Nanofibers for improving the wound repair process: The combination of a grafted chitosan and an antioxidant agent. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 1664–1671. [[CrossRef](#)]
47. Castro, B.; Palomares, T.; Azcoitia, I.; Bastida, F.; del Olmo, M.; Soldevilla, J.J.; Alonso-Varona, A. Development and preclinical evaluation of a new galactomannan-based dressing with antioxidant properties for wound healing. *Histol. Histopathol.* **2015**, *30*, 1499–1512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Castro, B.; Bastida, F.D.; Segovia, T.; López Casanova, P.; Soldevilla, J.J.; Verdú-Soriano, J. The use of an antioxidant dressing on hard-to-heal wounds: A multicentre, prospective case series. *J. Wound Care* **2017**, *26*, 742–750. [[CrossRef](#)]
49. Jiménez-García, J.F.; Abad García, M.M.; Ortiz Villegas, L.; Zarco Marín, J.M.; Expósito Torres, R.; García Fernández, F.P. Cicatrización de úlceras venosas complejas mediante el control del estrés oxidativo. *Rev. ROL Enferm.* **2018**, *41*, 739–744.

50. Jiménez-García, J.F.; Aguilera-Manrique, G.; Parra-Anguila, L.; Torra-Bou, J.E.; Villegas-Tripiana, I.; García-Fernández, F.P. An antioxidant approach directed to non-healing wounds activation-A case report study. *Clin. Case Rep. Rev.* **2021**, *7*, 1–6. [[CrossRef](#)]
51. Dhall, S.; Do, D.C.; Garcia, M.; Kim, J.; Mirebrahim, S.H.; Lyubovitsky, J.; Lonardi, S.; Nothnagel, E.A.; Schiller, N.; Martins-Green, M. Generating and reversing chronic wounds in diabetic mice by manipulating wound redox parameters. *J. Diabetes Res.* **2014**, *2014*, 562625. [[CrossRef](#)]
52. Li, X.; Kim, J.; Wu, J.; Ahamed, A.; Wang, Y.; Martins-Green, M. N-Acetyl-cysteine and Mechanisms Involved in Resolution of Chronic Wound Biofil. *J. Diabetes Res.* **2020**, *2020*, 9589507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Oguz, A.; Uslukaya, O.; Alabalik, U.; Turkoglu, A.; Kapan, M.; Bozdog, Z. Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: An experimental study. *Int. Surg.* **2015**, *100*, 656–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Aktunc, E.; Ozacmak, V.H.; Ozacmak, H.S.; Barut, F.; Buyukates, M.; Kandemir, O.; Demircan, N. N-acetyl cysteine promotes angiogenesis and clearance of free oxygen radicals, thus improving wound healing in an alloxan-induced diabetic mouse model of incisional wound. *Clin. Exp. Dermatol.* **2010**, *35*, 902–909. [[CrossRef](#)]
55. Hou, J.; Chen, L.; Liu, Z.; Li, J.; Yang, J.; Zhong, A.; Zhou, M.; Sun, Y.; Guo, L.; Yang, Y.; et al. Sustained release of N-acetylcysteine by sandwich structured polycaprolactone/collagen scaffolds for wound healing. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2019**, *107*, 1414–1424. [[CrossRef](#)]
56. Hou, J.; Chen, L.; Zhou, M.; Li, J.; Liu, J.; Fang, H.; Zeng, Y.; Sun, J.; Wang, Z. Multi-Layered Polyamide/Collagen Scaffolds with Topical Sustained Release of N-Acetylcysteine for Promoting Wound Healing. *Int. J. Nanomed.* **2020**, *15*, 1349–1361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Jiahui, H.; Yongping, L.; Mengting, S.; Baolin, G. Anti-oxidant electroactive and antibacterial nanofibrous wound dressings based on poly(ϵ -caprolactone)/quaternized chitosan-graft-polyaniline for full-thickness skin wound healing. *Chem. Eng. J.* **2020**, *385*, 123464. [[CrossRef](#)]
58. Zhang, L.; Ma, Y.; Pan, X.; Chen, S.; Zhuang, H.; Wang, S. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly (γ -glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *180*, 168–174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Zhao, X.; Wu, H.; Guo, B.; Dong, R.; Qiu, Y.; Ma, P.X. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. *Biomaterials* **2017**, *122*, 34–47. [[CrossRef](#)]
60. Mo, X.; Cen, J.; Gibson, E.; Wang, R.; Percival, S.L. An open multicenter comparative randomized clinical study on chitosan. *Wound Repair Regen.* **2015**, *23*, 518–524. [[CrossRef](#)]
61. Halim, A.S.; Nor, F.M.; Mat Saad, A.Z.; Mohd Nasir, N.A.; Norsa'adah, B.; Ujang, Z. Efficacy of chitosan derivative films versus hydrocolloid dressing on superficial wounds. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* **2018**, *13*, 512–520. [[CrossRef](#)]
62. Rocasalbas, G.; Francesko, A.; Touriño, S.; Fernández-Francos, X.; Guebitz, G.M.; Tzanov, T. Laccase-assisted formation of bioactive chitosan/gelatin hydrogel stabilized with plant polyphenols. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *92*, 989–996. [[CrossRef](#)]
63. Díaz-González, M.; Rocasalbas, G.; Francesko, A.; Touriño Eirín, S.; Torres, J.L.; Tzanov, T. Inhibition of deleterious chronic wound enzymes with plant polyphenols. *Biocatal. Biotransform.* **2012**, *1*, 102–110. [[CrossRef](#)]
64. Bektas, N.; Şenel, B.; Yenilmez, E.; Özatik, O.; Arslana, R. Evaluation of wound healing effect of chitosan-based gel formulation containing vitexin. *Saudi Pharm. J.* **2020**, *28*, 87–94. [[CrossRef](#)]
65. Singh, M.P.; Gupta, A.; Sisodia, S.S. Wound healing activity of Terminalia bellerica Roxb. and gallic acid in experimentally induced diabetic animals. *J. Complement. Integr. Med.* **2019**, *17*. [[CrossRef](#)]
66. Yang, D.J.; Moh, S.H.; Son, D.H.; You, S.; Kinyua, A.W.; Ko, C.M.; Song, M.; Yeo, J.; Choi, Y.H.; Kim, K.W. Gallic Acid Promotes Wound Healing in Normal and Hyperglucidic Conditions. *Molecules* **2016**, *21*, 899. [[CrossRef](#)]
67. Naito, R.; Nishinakamura, H.; Watanabe, T.; Nakayama, J.; Kodama, S. Edaravone, a free radical scavenger, accelerates wound healing in diabetic mice. *Wounds* **2014**, *26*, 163–171. [[PubMed](#)]
68. Zeka, K.; Ruparelia, K.C.; Sansone, C.; Macchiarelli, G.; Continenza, M.A.; Arroo, R.R.J. New Hydrogels Enriched with Antioxidants from Saffron Crocus Can Find Applications in Wound Treatment and/or Beautification. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2018**, *31*, 95–98. [[CrossRef](#)]
69. Ajmal, G.; Bonde, G.V.; Thokala, S.; Mittal, P.; Khan, G.; Singh, J.; Pandey, V.K.; Mishra, B. Ciprofloxacin HCl and quercetin functionalized electrospun nanofiber membrane: Fabrication and its evaluation in full thickness wound healing. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2019**, *47*, 228–240. [[CrossRef](#)]
70. Ajmal, G.; Bonde, G.V.; Mittal, P.; Khan, G.; Pandey, V.K.; Bakade, B.V.; Mishra, B. Biomimetic PCL-gelatin based nanofibers loaded with ciprofloxacin hydrochloride and quercetin: A potential antibacterial and anti-oxidant dressing material for accelerated healing of a full thickness wound. *Int. J. Pharm.* **2019**, *567*, 118480. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Kant, V.; Jangir, B.L.; Kumar, V.; Nigam, A.; Sharma, V. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors. *Growth Factors* **2020**, *38*, 105–119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Gallelli, G.; Cione, E.; Serra, R.; Leo, A.; Citraro, R.; Matricardi, P.; Di, M.C.; Bisceglia, F.; Caroleo, M.; Basile, S.; et al. Nano-hydrogel embedded with quercetin and oleic acid as a new formulation in the treatment of diabetic foot ulcer: A pilot study. *Int. Wound J.* **2020**, *17*, 485–490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Comino-Sanz, I.M.; López-Franco, M.D.; Castro, B.; Pancorbo-Hidalgo, P.L. Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2020**, *21*, 505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

-
74. Liu, Y.; Chen, J.; Li, P.; Ning, N. The Effect of Chitosan in Wound Healing: A Systematic Review. *Adv. Skin Wound Care* **2021**, *34*, 262–266. [[CrossRef](#)]
 75. Dryden, M. Reactive oxygen species: A novel antimicrobial. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2018**, *51*, 299–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

MARCO EMPÍRICO

CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Justificación

Las heridas crónicas constituyen una patología clínica frecuente y uno de los problemas de salud pública más importantes. Recientemente, el manejo y tratamiento de las heridas ha mejorado considerablemente. Se han desarrollado materiales y apósitos bioactivos para heridas que promueven un entorno favorable y favorecen el tratamiento activo de la cicatrización, entre ellos se encuentra el apósito antioxidante Reoxcare®.

Previamente han sido descritos sus resultados favorables en estudios observacionales en modelos animales y en serie de casos de pacientes con heridas agudas y crónicas de diversa etiología. Sin embargo, hasta el momento, no se había realizado un estudio que comparase este apósito antioxidante con la práctica clínica habitual mediante tratamientos de cura en ambiente húmedo. Por tanto, este estudio de investigación aporta nueva evidencia clínica y llena algunas lagunas en el conocimiento existente sobre la eficacia del apósito antioxidante como una alternativa avanzada para el tratamiento y manejo de las heridas crónicas.

Hipótesis

- 1) La utilización del apósito antioxidante producirá una reducción en el porcentaje de tejido no viable en el lecho de la herida mayor que la obtenida con el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo.
- 2) La utilización del apósito antioxidante producirá un aumento en el porcentaje de tejido de granulación en la herida mayor que la obtenida con el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo.
- 3) La utilización del apósito antioxidante producirá una tasa de cicatrización de la herida mayor que la obtenida con el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo.

Objetivo general

Comparar el efecto del apósito antioxidante sobre la cicatrización de heridas crónicas respecto al uso del tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo en pacientes con heridas crónicas de difícil cicatrización.

Objetivos específicos

- Medir la variación en el porcentaje de tejido no viable y tejido de granulación en el lecho de la herida.
- Medir la reducción del área de la herida y la tasa de cicatrización y mejoría.
- Medir la evolución hacia la cicatrización de la herida mediante la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de heridas.
- Establecer el porcentaje de heridas completamente cicatrizadas.

MARCO METODOLÓGICO

CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA: TESIS DOCTORAL Y PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

A continuación, se explica de manera general, la metodología utilizada en la elaboración de esta tesis doctoral, compuesta por dos partes bien diferenciadas.

En la primera parte, el método utilizado es la revisión bibliográfica. Por un lado, para sintetizar los aspectos generales del marco conceptual e introducir la temática general de este trabajo académico. Esto se corresponde con el *capítulo 1*.

Por otro lado, la metodología de revisión también se utiliza para identificar, revisar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre los componentes con propiedades antioxidantes que han sido testados en la cicatrización de las heridas. Esta revisión bibliográfica ofrece un mapa de la investigación sobre algunos de los compuestos antioxidantes con potencial uso como terapia para heridas, así como la investigación básica sobre el estrés oxidativo en el proceso de cicatrización. Este apartado se corresponde con el artículo "*The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence*" que ya se ha presentado en el *capítulo 2*.

En la segunda parte de la tesis doctoral, se desarrolla la investigación aplicada mediante el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con grupos paralelos. El desarrollo completo y pormenorizado de la metodología utilizada en el estudio de investigación se encuentra explicado en el artículo científico "*Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial*" que se presenta a continuación.

El proceso de desarrollo del ensayo clínico ha tenido varias fases. En la primera, se estableció contacto con los centros participantes para formar el equipo de investigación, se recibió la aprobación del Comité de ética de Jaén, se registró el estudio en ClinicalTrials (NCT03934671), y se desarrollaron los documentos pertinentes para el desarrollo del proyecto (cuaderno de recogida de datos, manual del investigador, hoja de información al paciente y consentimiento informado, que quedan recogidos en Anexos). En la segunda fase, se realizó el

reclutamiento de los pacientes en los distintos centros participantes. Seguidamente se ha realizado la síntesis y análisis de los datos. En último lugar, se realizará la publicación y difusión de los resultados.

ARTICULO CIENTÍFICO PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

**Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds
(the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial**

Revista: Trials

Factor de impacto: 2,279

Categoría: Medicine, Research & Experimental

Cuartil (JCR): Q4

Fecha publicación: 8 junio 2020

***Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds
(the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial***

Inés María Comino-Sanz^{1*}, María Dolores López-Franco¹, Begoña Castro² and Pedro Luis Pancorbo-Hidalgo¹

¹Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, Las Lagunillas S/N, 23071 Jaén, Spain.

²Histocell S.L., Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Bizkaia, Spain.

* Correspondence: icomino@ujaen.es

Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):505. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04445-5>

Received: 4 March 2020; Accepted: 23 May 2020; Published online: 8 June 2020

RESUMEN DEL ARTÍCULO

Introducción

La cicatrización de una herida crónica se ve afectada, permaneciendo en la fase inflamatoria durante demasiado tiempo. Entre los factores descritos que retrasan el proceso de cicatrización se encuentra el estrés oxidativo. El exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) provoca un entorno proinflamatorio en el lecho de la herida atrayendo más células inflamatorias a la herida y creando un bucle de retroalimentación negativa que retrasa e impide el cierre de la misma. Por tanto, la fuerte capacidad oxidante de las ROS puede dañar muchas de las células de las moléculas y sus estructuras.

Se ha propuesto que el uso de un apósito que pueda ejercer un efecto antioxidante sobre los exudados de la herida podría restablecer el equilibrio adecuado de ROS. Recientemente, el tratamiento de las heridas ha mejorado. Se han desarrollado nuevos materiales y apósitos bioactivos que promueven un entorno favorable y favorecen el tratamiento activo de la cicatrización.

Entre estos nuevos productos avanzados, se encuentra un apósito antioxidante (Reoxcare®) desarrollado por HistoCell. Este combina una matriz absorbente obtenida a partir del galactomanano de la goma de algarrobo con propiedades antioxidantes y una solución de hidratación con Cúrcuma y N-acetilcisteína (NAC). La Cúrcuma es un fenol que se utiliza desde hace más de 2000 años como antioxidante, antiinflamatorio y mejora la cicatrización. La NAC se aplica ampliamente como molécula antioxidante, y recientemente con éxito para el tratamiento de heridas. Estos tres componentes actúan como eliminadores de radicales libres.

Gracias a su innovador diseño, este apósito antioxidante combina las ventajas de la curación húmeda en el manejo del exudado y la neutralización de los radicales libres, logrando la reactivación de la herida. Este apósito ha sido probado en modelos animales y en una serie de casos de pacientes con heridas agudas y crónicas de diversas etiologías (úlceras venosas, neuropáticas, postquirúrgicas), úlceras por presión y úlceras neuroisquémicas del pie diabético, mostrando resultados favorables en la activación del proceso de cicatrización. Sin embargo, todavía no hay un estudio que compare este nuevo apósito antioxidante con los apósitos estándar que mantienen un entorno

húmedo, utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de las heridas crónicas. Este ensayo tiene por objeto colmar esta laguna de conocimiento.

Hipótesis

La utilización del apósito antioxidante producirá: una reducción en el porcentaje de tejido no viable en el lecho de la herida mayor que la obtenida con el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo; un aumento en el porcentaje de tejido de granulación en la herida mayor que la obtenida con el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo; una tasa de cicatrización de la herida mayor que la obtenida con el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo.

Objetivo general

Comparar el efecto del apósito antioxidante sobre la cicatrización de heridas crónicas respecto al uso del tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo en pacientes con heridas crónicas de difícil cicatrización.

Objetivos específicos

1) Medir la variación en el porcentaje de tejido no viable y tejido de granulación en el lecho de la herida. 2) Medir la reducción del área de la herida y la tasa de cicatrización y mejoría. 3) Medir la evolución hacia la cicatrización de la herida mediante la escala RESVECH 2.0. 4) Establecer el porcentaje de heridas completamente cicatrizadas.

Metodología

Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico con grupos paralelos: grupo intervención (apósito antioxidante) y grupo comparación (práctica clínica habitual: apósitos de cura en ambiente húmedo). Los participantes (n=54) son reclutados en las consultas de Enfermería de Práctica Avanzada de Heridas Crónicas de Centros de Salud de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud (SAS) en las provincias de Jaén, Málaga y Almería. Estos son asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento mediante un identificador alfanumérico único, secuencial y específico.

Las variables principales de resultado para supervisar la cicatrizar de la herida son: puntuación en la escala RESVECH 2.0, reducción del área de la herida,

aumento del tejido de granulación, reducción del tejido desvitalizado y cicatrización completa de la herida. Además, se recogerán otras variables secundarias. La recogida de datos se realiza en un cuaderno de datos en papel, y posteriormente, se almacenan en un servidor seguro. Cada paciente es evaluado por una enfermera tras su inclusión (valoración basal) y posteriormente cada dos semanas (semanas 2, 4, 6 y 8). El seguimiento de los pacientes en ambos grupos se realiza hasta la semana 8 o cicatrización completa de la herida, si ocurre antes.

El análisis de datos se realiza por un investigador que no conoce la asignación de los grupos utilizando el software SPSS. Se realizan análisis descriptivos, comparativos entre grupos, de supervivencia para analizar la evolución en el tiempo, de sensibilidad para comprobar si hay inconsistencias, y por subgrupos por centros para comprobar si hay diferencias en los resultados según el centro.

Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Jaén con el número 0645-N-19 y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se desarrolla cumpliendo todas las normas de investigación biomédica, así como respetando la confidencialidad y protección de los datos.

Discusión

Este estudio será el primero en comparar el efecto sobre la cicatrización de heridas crónicas del uso de un apósito antioxidante respecto a la práctica clínica habitual mediante apósitos de cura en ambiente húmedo. Se podría contribuir a aportar nuevas evidencias clínicas de eficacia como alternativa avanzada para el tratamiento de heridas crónicas.

STUDY PROTOCOL

Open Access

Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial



Inés María Comino-Sanz^{1*} , María Dolores López-Franco¹ , Begoña Castro²  and Pedro Luis Pancorbo-Hidalgo¹ 

ABSTRACT

Background: A wound that does not heal in the orderly stages of the healing process or does not heal within 3 months is considered a chronic wound. Wound healing is impaired when the wound remains in the inflammatory stage for too long. A range of factors can delay the healing process: imbalance between proteases and protease inhibitors in the wound bed; bacterial colonization and the presence of biofilm; and oxidative stress. Recently, wound management has improved significantly. A new antioxidant dressing has been developed, which combines an absorbent matrix obtained from locust bean gum galactomannan and a hydration solution with curcumin and N-acetylcysteine. This dressing combines the advantages of moist healing in exudate management and free radical neutralization, achieving wound reactivation. The primary aim of this study is to compare the effect of the antioxidant dressing on chronic wound healing against the use of a standard wound dressing in patients with hard-to-heal wounds.

Methods: We will conduct a multicentre, single-blind, randomized controlled trial with parallel groups. Participants will be selected from three primary public health care centres located in Andalucía (southern Spain). Patients will be randomized into an intervention group (antioxidant dressing) or a control group (standard wound dressing). Assessments will be carried out at weeks 2, 4, 6 and 8. Follow-up will be for a period of 8 weeks or until complete healing if this occurs earlier.

Discussion: The findings from this study should provide scientific evidence on the efficacy of the antioxidant dressing as an alternative for the treatment of chronic wounds. This study fills some of the gaps in the existing knowledge about patients with hard-to-heal wounds.

Trial registration: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03934671): NCT03934671. Registered on 2 May 2019.

Keywords: Chronic wound, Wound healing, Hard-to-heal wounds, Antioxidant dressing, Oxidative stress

* Correspondence: icomino@ujaen.es

¹Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, Las Lagunillas S/N, 23071 Jaén, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

A wound that does not heal in the orderly stages of the healing process or does not heal within 3 months is considered a chronic wound, also known as a hard-to-heal wound or non-healing wound [1]. Hard-to-heal wounds have been defined as any wound that has not healed by 40–50% after 4 weeks of appropriate treatment [2]. Chronic wounds are a major clinical and economic problem for health care institutions because of their impact on the quality of life of both patients and caregivers [3–5]. Wound healing is impaired when the wound remains in the inflammatory stage for too long [1]. A range of factors that can delay the healing process have been described, and include the imbalance between proteases and protease inhibitors in the wound bed [6–8], bacterial colonization and the presence of biofilm [9–11], and oxidative stress [1, 4, 5, 12].

Matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors contribute to the balance between extracellular matrix degradation and deposition, creating a balance that is essential for timely and coordinated healing [7, 8]. However, in chronic wounds, the inflammatory response is augmented, and this balance becomes disrupted. This situation is characterized by elevated levels of pro-inflammatory cytokines and MMPs. Therefore, wound dressings aimed at sequestering the MMPs within the wound milieu is one particular area of interest as an alternative wound management strategy [6].

Biofilm is associated with impaired epithelialization and granulation tissue formation, and promotes a low-grade inflammatory response that interferes with wound healing [9, 10]. Over 90% of chronic wounds have an aggregation of microorganism-forming biofilm [13]. Biofilm is a survival mechanism that confers to bacteria and other microorganisms the ability to resist environmental stressors and antimicrobials due to a variety of reasons, including low metabolic activity [11].

An excess of reactive oxygen species (ROS), including singlet oxygen, hydrogen peroxide and hydroxyl radicals, causes a pro-inflammatory environment in the wound bed [14–16], attracting more inflammatory cells into the wound and creating a negative feedback loop that could delay or prevent wound closure [1, 4, 5, 17, 18]. The strong oxidizing capabilities of ROS can therefore damage many of the molecules and structures of the cells [12]. It has been proposed that the use of a dressing that can exert an antioxidant effect on wound exudates might restore the appropriate ROS balance [19].

Recently, wound management has improved significantly. New materials and bioactive wound dressings have been developed that promote a favourable environment and promote active wound healing treatment, such

as collagen dressings [20, 21], MMP modulator dressings [22], and dressings with antioxidant activity of inhibitors of free radical reactions [23, 24].

Among these new advanced products, there is an antioxidant dressing (Reoxcare®) that was developed by Histocell (Bizkaia, Spain). This dressing combines an absorbent matrix obtained from locust bean gum galactomannan with antioxidant properties [25] and a hydration solution with curcumin [26, 27] and N-acetylcysteine (NAC) [28, 29]. Curcumin is a natural phenol from the rhizome of the plant *Curcuma longa* that has been used for over 2000 years as an antioxidant and an anti-inflammatory, and specifically in wounds to improve healing [30–32]. NAC is widely applied as an antioxidant molecule, and has been recently successful for the treatment of wounds [28, 33]. These three components act as free radical scavengers since two of them also have a synergistic antioxidant effect [34]. Due to the innovative design, this antioxidant dressing combines the advantages of moist healing in exudate management and free radical neutralization, achieving wound reactivation. In addition, preliminary observations suggest that this antioxidant dressing may have antibiofilm activity to eliminate and prevent reformation [24]. These findings suggest that the dressing may represent a new advanced alternative for the management of hard-to-heal wounds.

This dressing with antioxidant properties has been tested in animal models and in case series of patients with acute wounds and chronic wounds of various aetiologies (venous ulcers, neuropathic, postsurgical), pressure ulcers and neuro-ischemic diabetic foot ulcers, showing favourable results in activating the healing process [33, 35]. Data have also been published that reflect an estimate of the cost benefit of treatment with antioxidant dressings in hard-to-heal wounds with venous vascular aetiology [36]. However, there is currently no study comparing this new antioxidant dressing with standard wound dressings that maintain a moist environment that are used in routine clinical practice for the treatment of chronic wounds. This trial aims to fill this gap in the knowledge.

Hypotheses

The hypotheses for the trial are: 1) the use of the antioxidant dressing will reduce the percentage of nonviable tissue in the wound bed more than standard wound dressings; 2) the use of the antioxidant dressing will increase new granulation tissue formation with respect to standard wound dressings; and 3) the use of the antioxidant dressing will produce a higher rate of wound healing than standard wound dressings.

Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines (Additional file 1).

Setting

The REOX study will run in three primary health care centres (one urban centre and two rural centres) of the Andalusian Health Service in Spain. The centres were selected taking into account that advanced practice wound nurses work in them who could participate in the study (detailed in Additional file 2).

Participants

Patients are eligible according the inclusion and exclusion criteria presented in Table 1. The sample was recruited from patients with wounds treated in one of the health care centres engaged in the study.

In addition, the following criteria for withdrawal from the study will be considered: 1) worsening of the wound according to the clinical judgment of the professional (appearance of clinical signs of infection or others); 2) appearance of allergies or hypersensitivity to the dressing; 3) death; 4) hospital admission that interrupts the treatment in the primary health care centre; and 5) change in the patient's residence if the new residence is at a different health centre.

Sampling

Sample size was estimated based on two possible outcomes. First, to detect a difference of 2 points in the RESVECH 2.0 scale mean scores [37] between the intervention and the control group with a standard deviation of 2.0 (5% type 1 error and 20% type 2 error) based on data published by Castro et al. who found a reduction of 8 points in RESVECH 2.0 at 4 weeks of treatment (this is a 23% reduction) [24]. We used a 2-point reduction for sample estimation as the minimum clinically significant difference, and so the study was powered enough to detect just this small difference. The required sample

size for this is 17 patients per group. Second, the time to achieve a 50% reduction of the wound area, estimating an average of 49.5 days in the control group and 30.0 days in the intervention group with a standard deviation of 20.0 days (5% type 1 error and 20% type 2 error), as based on the study by Lee [38]. The required sample size for this is 18 patients per group.

An additional 30% is added to compensate possible loss of patients in follow-up, and so the final sample size is 54 patients (27 patients in each group). It is expected that each one of the three health care centres will recruit 18 patients for the study.

Randomization and blinding

Patients ($n = 54$) will be randomized into an intervention group (antioxidant dressing) or control group (standard clinical practice using dressings that create a moist environment). The block randomization scheme was generated using the EPIDAT software. Participants will be randomized to receive antioxidant dressing or standard wound dressing with a 1:1 allocation ratio (Fig. 2) using stratified block randomization with a fixed block size per centre. Once the patient has agreed to participate and has been shown to meet the inclusion criteria, the clinical nurse will open opaque closed envelopes sequentially numbered containing a sheet (folded four times) with the group allocation. Neither the patient nor the clinical nurse is blinded to the treatment received; the data and the wound pictures will be codified and the assessor who evaluates the wound pictures and the data analyst will be blinded to the treatment.

Intervention and control

The REOX study has two arms (see Fig. 2). Both arms included cleansing with saline solution and debridement to remove devitalized tissues, if needed, according to recommendations from clinical practice guidelines.

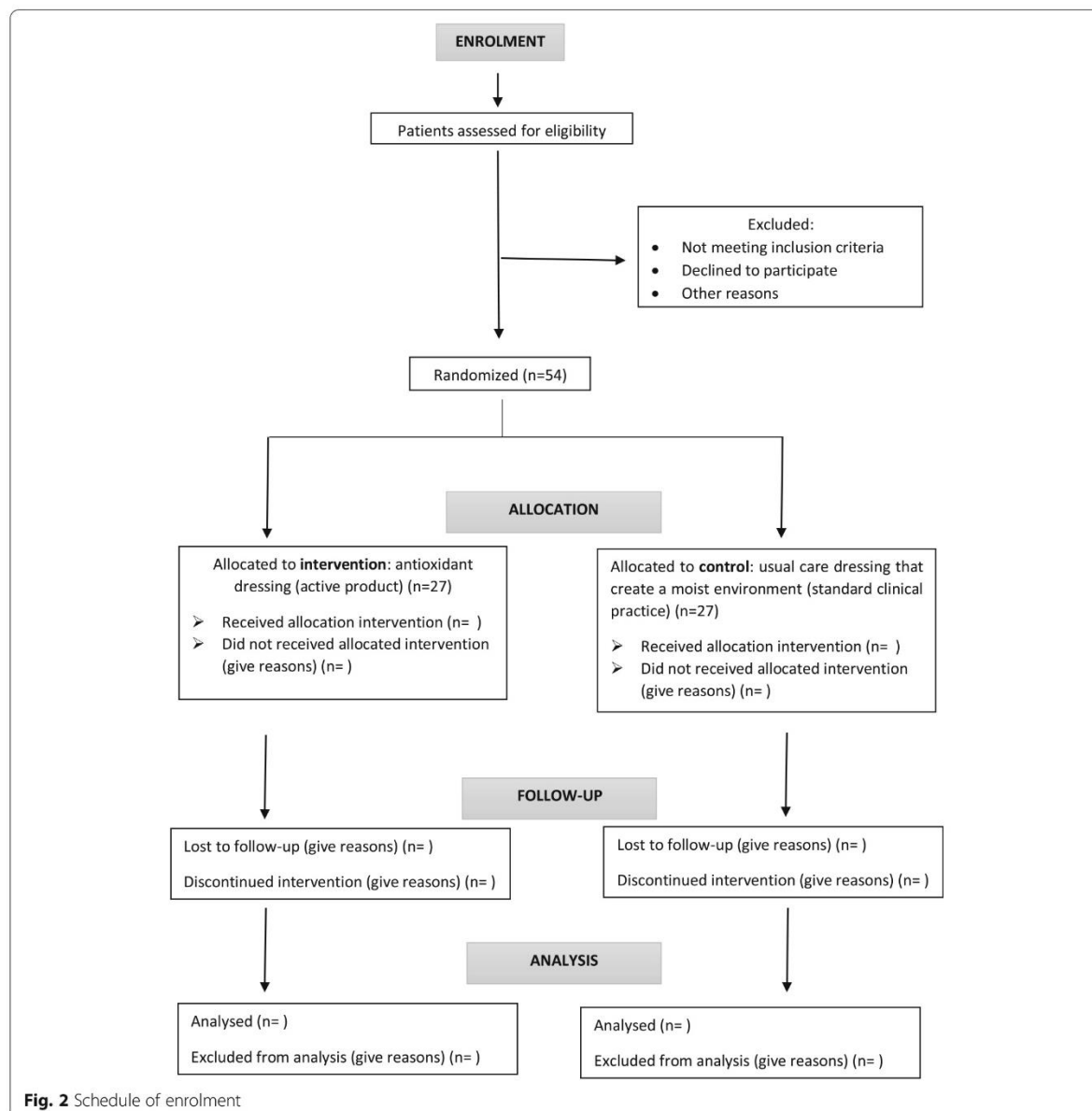
In the intervention group, the antioxidant dressing will be applied over the wound bed and covered with a secondary adhesive dressing. The dressing will be kept in place for 2 to 3 days, according to the recommendations of the manufacturer.

In the control group (standard practice), a dressing that creates a moist environment will be applied over the wound bed (such as hydrocolloid, alginate, polyurethane foam or silver dressing, according to the nurse's judgement and the availability of the products at the centre) and covered with a secondary adhesive dressing if necessary. The dressing will be kept in place for 2 to 3 days, according to the recommendations of the manufacturer.

To improve the adherence of the patients to the treatment (both groups), the clinical nurse who treats the patients will reinforce in each dressing change how

Table 1 REOX trial inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Patients over 18 years of age • Patients with leg ulcers (venous, ischaemic, traumatic or diabetic foot ulcer) • Patients with dehisced surgical wounds healing by second intention • Patients with pressure ulcers • Wound area between 1 and 250 cm² (wounds larger than 250 cm² are very unusual and outside the scope of this kind of treatment and therefore we decided to exclude it since such a large wound could be more difficult to heal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic inflammatory disease or oncological disease • Wounds with clinical signs of infection • Terminal situation (life expectancy less than 6 months) • Ulcers from other aetiologies: tumours, infectious • Wounds treated with negative pressure therapy • Pregnancy • History of sensitivity or allergy to any of the components of the study dressing



important it is to keep the dressing in place until the next visit, and explain to the patient that if they are experiencing pain, itching or other wound-related symptoms, they should consult with the nurse but not remove the dressing. Any dressing-related symptoms will be recorded as a possible adverse effect.

Data collection and management

Participants eligible for study entry will be given a unique, sequential, centre-specific study identifier. Clinical data will be entered into paper-based case report forms. After each assessment, the data will be handled

according to internal procedures and stored in a secure server. These files will be backed-up into a password-protected environment. Hard copies will be stored locally, in compliance with the Spanish Data Protection Law (2018).

Each patient included in the study will be assessed by one clinical nurse at baseline and every 2 weeks (weeks 2, 4, 6 and 8). Figure 1 shows the variables collected at each assessment. The follow-up of patients in both groups will be continued until week 8 or until complete healing of the wound if this occurs earlier. A follow-up of 8 weeks was considered adequate for this study since

the main action of the antioxidant dressing being evaluated is to reactivate the healing process by avoiding the excess of ROS; according to a previous study published by Castro et al. [35], a significant number of wounds improved by the fourth week. In order to promote participant retention and complete follow-up, the nurse will monitor patients in the health care centre. Furthermore, the principal investigator will have the primary responsibility for study monitoring; a formal data monitoring committee is not considered necessary because there is no access to protected information and there is no personal information recorded.

To monitor wound healing, several variables will be used: 1) wound area by direct measurement of length and width with a graduated ruler (Kundin method) [39]; 2) wound area estimated using digital photography with Helcos software [40, 41]; this software is an integrated wound management system, which allows for estimation of the wound area and the relative percentage of tissue types in the wound bed (granulation, slough and necrotic tissue); and 3) the RESVECH 2.0 scale score for chronic wound healing [37] (this scale assesses six aspects — wound size, depth/affected tissues, wound edges, type of tissue in the wound bed, exudate and infection/inflammation — with a higher score showing more improvement in the healing process from 0 (the worst possible status of the wound) to 35 points (wound healed)).

Other variables that will be recorded are demographic characteristics, anthropometric characteristics, pain level, concomitant medical diagnosis and clinical antecedents, nutritional status, consumption of drugs, tobacco habit, ankle-brachial index and treatment with compressive therapy. No biological specimens will be collected or stored in this study.

Outcomes

The primary outcome is the improvement in wound healing with two end points: 1) an increase in the RESVECH 2.0 scale score [37] (score at baseline minus score at 8 weeks); and 2) a reduction in the wound area (area at baseline minus area at 8 weeks). The RESVECH 2.0 score includes the assessment of the wound area, but we also decided to use the reduction in wound area as a specific end point to have a direct measurement of wound size (despite not estimating the sample size with this outcome because there were no data available from previous studies). Additionally, the values at 2, 4 and 6 weeks for each end point will be calculated. These end points are chosen for the clinical relevance of the antioxidant dressing because this product is well-known for removing the nonviable tissue (necrotic or devitalized) in the wound bed, for promoting the production of granulation tissue and for activation of the healing process [35, 42].

The secondary outcomes are the time to achieve a 50% reduction in wound area, the time elapsed until removal of nonviable tissue from the wound bed, reduction of the wound area, the number of completely healed wounds, the pain level and the area of the wound with bacterial load (clinical signs of infection or measurement of surfaces containing bacteria).

Data analysis plan

A researcher who is blinded to group allocation will perform the data analysis. All analyses will be performed with SPSS Statistics software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data will be expressed as frequency and percentages for categorical variables, and mean, standard deviation, range and median for quantitative variables depending on the distribution (normality will be checked with the Shapiro–Wilk test). The statistical significance level will be set at $P < 0.05$.

For the primary outcome of improvement in wound healing the wound area reduction at 8 weeks in the intervention group compared with the standard care group will be tested by a difference of means test. The increase in RESVECH 2.0 [37] score at 8 weeks between both groups will be examined by a difference of means test (t test for independent groups or Mann–Whitney test depending if variables adjust to a normal distribution). The effect size will be estimated by Cohen's d statistic. In addition, a repeated-measures analysis (analysis of variance or Friedman test) and a survival analysis (Kaplan–Meier) will be used to analyse the evolution over time.

For secondary outcomes, proportions and categorical variables will be tested using a chi-squared test, and continuous variables will be tested using a mean difference test (parametric or nonparametric).

Analyses will be performed between groups as randomized (an intention-to-treat analysis). Missing data for the outcomes will be tested if they are missing at random; otherwise the last observation carried forward approach will be used for imputation [43]. Furthermore, sensitivity analyses over all the completed cases (a per-protocol analysis) will be performed to check for inconsistencies.

A subgroup analysis by wound type will also be performed to explore whether the effect of the intervention differs for any type of wound according to its aetiology. Moreover, another subgroup analysis by primary care centre will be carried out to check if there are any differences in outcomes according to the centre.

No interim analyses or formal stop-study rules are planned; no harmful problems are anticipated for patients because this new dressing has been previously tested in a series of patients with wounds of various aetiologies without any serious adverse effects [35].

Oversight and monitoring

The project team at the University of Jaén is responsible for the design, preparation and coordination of the trial, including the dissemination of the results. This team meets every month to discuss the progress of the trial and to solve any arising problems. A steering committee, formed by two professors from the Nursing Department of the University of Jaén and a member of HistoCell, will supervise the trial. This committee will meet twice a year during the course of the study and when the data collection is complete. At each primary care health centre participating in the study a clinical nurse will be responsible for recruiting patients, obtaining informed consent and coordinating the trial at the site. In addition, some site visits are planned every 3–4 months to audit the trial and monitor compliance with the study design. Regular reports with data on recruitment and follow-up rates will be sent to the principal researcher every month. Any deviation from the protocol will be fully documented by a breach report. Any significant amendments to the protocol will be communicated to the relevant parties and updated in the trial register.

Dissemination plan

The findings obtained in this study will be disseminated at conferences about wound management (mainly at European level) and other relevant national and international meetings. The key findings will be reported early by social media and the website of the research group, and will be updated in the trial register. The full study report will be submitted for publication in a specialist wound journal, preferably an open-access journal.

Discussion

This randomized clinical trial will be the first to compare the effect on chronic wound healing using an antioxidant dressing with the use of a dressing that creates a moist environment (standard care) in patients with hard-to-heal wounds.

Currently, through the research of scientists, engineers and manufacturers, we are witnessing an increase in scientific knowledge about wound healing; this is associated with the development of products that promote positive results and mitigate negative factors in wound healing. All of these research findings and resources are transferred to clinical practice through evidence-based wound management [44].

The dressing with antioxidant properties has been previously tested in animal models [33] and in patients with acute and chronic wounds of various aetiologies, showing a potential to activate the healing process [35]. The antioxidant effect of NAC may play a role for tissue repair under normal and pathological conditions, thus improving wound healing [28, 42].

In addition, some recently published data point to a positive cost–benefit balance for the treatment of venous ulcers with an antioxidant dressing [24, 36].

A potential limitation of this study may arise because of the inclusion of wounds with different aetiologies, so any imbalance in the allocation could confound the results. This is important for diabetic foot ulcers and for venous ulcers. This limitation will be managed during the study through balancing the type of wounds included and through subgroup analysis (after data collection).

Thus far, no study has been conducted comparing this new antioxidant dressing with standard dressings to maintain a moist environment. If our results confirm the hypothesis, this randomized clinical trial could help provide new clinical evidence of the efficacy of the antioxidant dressing as an alternative for the treatment of chronic wounds. This study aims to fill some of the gaps in the existing knowledge of advanced therapies for chronic wounds.

Trial status

The study is registered on [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03934671), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03934671>, registered on 2 May 2019. The Ethics Committee of Jaén approved the study in April 2019 with reference number 0645-N-19. This protocol is version 2.0, April 2020. Recruitment began in September 2019. The expected date for recruitment completion is December 2020.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04445-5>.

Additional file 1. SPIRIT 2013 checklist: recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents.

Additional file 2. Collaborating primary health care centres in the REOX study, and expected number of patients recruited.

Abbreviations

MMP: Matrix metalloproteinase; NAC: N-acetylcysteine; ROS: Reactive oxygen species

Acknowledgements

The authors thank the University of Jaén and HistoCell for providing support and training, and the professionals and patients in the study.

Authors' contributions

IMC-S and PLP-H developed the initial study protocol. BC and MDL-F supported by reading the manuscript critically and providing relevant comments. All authors reviewed, read and approved the final manuscript. All named authors adhere to the authorship guidelines of *Trials*; the authors have agreed to publication and have contributed to writing the manuscript. No professional writer has been involved.

Funding

The research was funded by the research group Nursing and Innovation in Health Care (CuiDsalud) through the 2019–2020 Plan for Research Support of the University of Jaén. IMC-S has received a scholarship from the Ministry of Innovation, Science and Universities of Spain. The funder played no part in

the study design, the collection, management, analysis or interpretation of data, writing of the report, or the decision to submit the report for publication.

Availability of data and materials

The data generated in this study can be shared after reasonable request to the corresponding author.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of Jaén with the number 0645-N-19. It was approved by the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices. The trial's protocol was registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) on 2 May 2019 (NCT03934671). Study participants will provide written consent prior to participation; all participants will sign informed consent before enrolment in the study. These materials are available from the corresponding author on request. Any changes to the protocol or severe adverse events will be reported to the steering committee. Confidentiality of the data and the results of monitoring will be protected.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

BC is an employee of HistoCell (the collaborating company). The other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, Las Lagunillas S/N, 23071 Jaén, Spain. ²HistoCell S.L., Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Bizkaia, Spain.

Received: 4 March 2020 Accepted: 23 May 2020

Published online: 08 June 2020

References

- Guo S, Di Pietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219–29.
- Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, Romanelli M, Schultz GS, Tettelbach W. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2019;28(3 Suppl 3):S1–S49.
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283–9.
- Drew P, Posnett J, Rusling L. The cost of wound care for a local population in England. *Int Wound J*. 2007;4(2):149–55.
- Hopman WM, Buchanan M, Vandenkerkhof EG, Harrison MB. Pain and health-related quality of life in people with chronic leg ulcers. *Chronic Dis Inj Can*. 2013;33(3):167–74.
- McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care*. 2013;2(8):438–47.
- Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2009;17(2):153–62.
- Sabino F, Keller U. Matrix metalloproteinases in impaired wound healing. *Metalloproteinases Med*. 2015;2:1–8.
- James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37–44.
- Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: a review of the evidence. *Burns Trauma*. 2013;1(1):5–12.
- Mendoza RA, Hsieh J, Galiano RD. The impact of biofilm formation on wound healing. In: *Wound healing - current perspectives*; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85020>. <https://www.intechopen.com/books/wound-healing-current-perspectives/the-impact-of-biofilm-formation-on-wound-healing>.
- Schaffer SW, Jong CJ, Mozaffari M. Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vasc Pharmacol*. 2012;57(5–6):139–49.
- Attinger C, Wolcott R. Clinically addressing biofilm in chronic wounds. *Adv Wound Care*. 2012;1(3):127–32.
- Menke NB, Ward KR, Witten TM, et al. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25:19–25.
- Vermeij WP, Backendorf C. Skin cornification proteins provide global link between ROS detoxification and cell migration during wound healing. *PLoS One*. 2010;5(8):e11957.
- Wagener F, Carels C, Lundvig D. Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9126–67.
- Roy S, Khanna S, Nallu K, et al. Dermal wound healing is subject to redox control. *Mol Ther*. 2006;13(1):211–20.
- Fitzmaurice SD, Sivamani RK, Isseroff RR. Antioxidant therapies for wound healing: a clinical guide to currently commercially available products. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(3):113–26.
- Sen CK. The general case for redox control of wound repair. *Wound Repair Regen*. 2003;11(6):431–8.
- Singh O, Gupta SS, Soni M, Moses S, Shukla S, Mathur RK. Collagen dressing versus conventional dressings in burn and chronic wounds: a retrospective study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011;4(1):12–6.
- Shekhter AB, Fayzullin AL, Vukolova MN, Rudenko TG, Osipycheva VD, Litvitsky PF. Medical applications of collagen and collagen-based materials. *Curr Med Chem*. 2019;26(3):506–16.
- Krejner A, Grzela T. Modulation of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 activity by hydrofiber-foam hybrid dressing—relevant support in the treatment of chronic wounds. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(3):391–4.
- Klebanov GI, Liubitskii OB, Ilina SE, Medusheva EO, Ryl'tsev VV, Filatov VN. Antioxidant activity of inhibitors of free radical reactions in the dressing materials for wound healing. *Biomed Khim*. 2006;1:69–82.
- Castro B, Palomares T, Azcoitia I, et al. Development and preclinical evaluation of a new galactomannan-based dressing with antioxidant properties for wound healing. *Histol Histopathol*. 2015;30(12):1499–512.
- Petkova N, Petrova I, Ivanov I, Mihov R, Hadjikinova R, Ognyanov M, Nikolova V. Nutritional and antioxidant potential of carob (*Ceratonia siliqua*) flour and evaluation of functional properties of its polysaccharide fraction. *J Pharm Sci Res*. 2017;9(11):2189–95.
- Hu P, Huang P, Chen MW. Curcumin reduces *Streptococcus mutans* biofilm formation by inhibiting sortase A activity. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1343–8.
- Packiavathy IA, Priya S, Pandian SK, Ravi AV. Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin—an anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa*. *Food Chem*. 2014;148:453–60.
- Ozkaya H, Bahat G, Tufan A, et al. Successful treatment of non-healing pressure ulcers with topical N-acetyl cysteine. *J Wound Care*. 2015;24(12):606–11.
- Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol*. 2010;10(1):140.
- Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39(3):283–99.
- Scharstuhl A, Mutsaers HA, Pennings SW, et al. Curcumin-induced fibroblast apoptosis and in vitro wound contraction are regulated by antioxidants and heme oxygenase: implications for scar formation. *J Cell Mol Med*. 2009;13(4):712–25.
- Jagetia GC, Rajanikant GK. Effect of curcumin on radiation-impaired healing of excisional wounds in mice. *J Wound Care*. 2004;13(3):107–9.
- Deniz M, Borman H, Seyhan T, Haberal M. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns*. 2013;39(2):320–5.
- Kheradpezhoh E, Panjehshahin MR, Miri R, Javidnia K, Noorafshan A, Monabati A, et al. Curcumin protects rats against acetaminophen-induced hepatorenal damages and shows synergistic activity with N-acetyl cysteine. *Eur J Pharmacol*. 2010;628(1–3):274–81.
- Castro B, Bastida FD, Segovia T, López Casanova P, Soldevilla JJ, Verdú-Soriano J. The use of an antioxidant dressing on hard to heal wounds: a multicentre, prospective case series. *J Wound Care*. 2017;26(12):742–75.
- Jiménez García JF, Abad García MM, Ortiz Villegas L, Zarco Marín JM, Expósito Torres R, García Fernández FP. Cicatrización de úlceras venosas complejas mediante el control del estrés oxidativo. *Rev ROL Enferm*. 2018;41(11–12):739–44.
- Restrepo-Medrano JC, Verdú Soriano J. Development of a wound healing index for chronic wounds. *EWMA J*. 2012;12(2):39–46.
- Lee M, Han SH, Choi WJ, Chung KH, Lee JW. Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: a prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Wound Repair Regen*. 2016;24(3):581–8.
- Kundin J. A new way to size up a wound. *Am J Nurs*. 1989;89(2):206–7.
- Verdú Soriano J, López Casanova P, Rodríguez Palma M, García Fernández FP, Pancorbo Hidalgo PL, Soldevilla Ágreda JJ. HELCOS. Sistema integrado para el manejo de heridas. *Rev ROL Enferm*. 2018;41(11–12):778–83.

41. HELCOS. Integrated wound management system. 2017. <https://helcos.net>. Accessed 25 Sep 2019.
42. Mao G, Goswami M, Kalen AL, Goswami PC, Sarsour EH. N-acetyl-L-cysteine increases MnSOD activity and enhances the recruitment of quiescent human fibroblasts to the proliferation cycle during wound healing. *Mol Biol Rep.* 2016;43(1):31–9.
43. Bell ML, Fiero M, Horton NJ, Hsu CH. Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:118.
44. Sussman C, Bates-Jensen BM. Skin and soft tissue anatomy and wound healing physiology. In: Sussman C, Bates-Jensen BM, editors. *Wound care. A collaborative practice manual for health professionals*. Beijing: Wolters Kluwer; 2012. p. 17–52.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



RESULTADOS

CAPÍTULO 5. RESULTADOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el proyecto de investigación según la metodología descrita en capítulos anteriores. La información se organiza en varios apartados.

1. Descripción de la muestra, participantes y características generales de las heridas.
2. Presentación de algunos casos de pacientes incluidos en el estudio, resultados del análisis, así como de la monitorización y evaluación de las heridas.
3. Para las variables principales (puntuación en la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de heridas, reducción del área de la herida, aumento del tejido de granulación en la herida, reducción del tejido desvitalizado en la herida y cicatrización completa de la herida) se ha realizado: análisis descriptivo, análisis de evolución, análisis comparativo y análisis de supervivencia entre los dos grupos (intervención con apósito antioxidante y control con apósitos de cura en ambiente húmedo).
4. Asimismo, considerando que en el grupo de control había dos variantes: tratamiento sin plata o tratamiento con plata (si la herida presentaba colonización bacteriana), se han realizado análisis complementarios de tres grupos: grupo intervención con apósito antioxidante, grupo control con apósito de cura en ambiente húmedo sin plata y grupo control con apósito de cura en ambiente húmedo con plata. Estos han sido: análisis de comparación, análisis de supervivencia y análisis de sensibilidad.
5. Además, se ha realizado un análisis por subgrupos según la etiología de la herida comparando los dos grupos principales, intervención y control.

El análisis de los datos se ha realizado con el software SPSS versión 24 y el programa estadístico JASP.

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA, PARTICIPANTES Y HERIDAS

Características de la muestra

Los participantes, pacientes con heridas crónicas de difícil cicatrización, han sido reclutados en el período comprendido entre septiembre 2019 y octubre 2021 en centros de atención primaria del Servicio Andaluz de Salud en los Distritos de Jaén, Jaén Nordeste, y Poniente Almería, y en el Área de Gestión Sanitaria Este de Málaga-Axarquía. De ahora en adelante, no se hará referencia a las diferentes unidades territoriales, si no a la agrupación en tres centros de reclutamientos: Almería, Jaén y Málaga.

Se incluyeron 54 pacientes, cumpliendo el 100% del reclutamiento previsto inicialmente. De este total, el 22,23% fue reclutado en Almería, el 53,7% en Málaga y el 24,07% en Jaén. Se asignaron aleatoriamente en los dos grupos paralelos establecidos: 28 pacientes en el grupo intervención (52%) y 26 pacientes en el grupo control (48%). Cinco pacientes se perdieron durante el seguimiento (tres en el grupo intervención y dos en el grupo control): uno falleció y cuatro se retiraron por empeoramiento de la herida.

Características de los participantes. Valoración basal

A continuación, se describen las principales características basales de los participantes para cada grupo y en general (*Tabla 1*). Los dos grupos estaban equilibrados en la mayoría de las características, excepto por el hecho de que había un número mayor de pacientes tratados con inmunosupresores en el grupo de intervención.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO INTERVENCIÓN (N=28)		GRUPO CONTROL (N=26)		TOTAL (N=54)	
	n	%	n	%	n	%
Edad (años) (media, DE)*	-	(69.57;15.76)	-	(70.72;12.71)	-	(70.13;14.25)
Hombre	15	53.6	17	65.4	32	59.3
Mujer	13	46.4	9	34.6	22	40.7
Nivel de estudios						
Sin estudios	10	35.7	14	53.8	24	44.4
Primarios Incompletos	4	14.3	5	19.2	9	16.7
Primarios Completos	8	28.6	4	15.4	12	22.2
Secundarios	3	10.7	2	7.7	5	9.3
Universitarios	3	10.7	1	3.8	4	7.4
BARTHEL (Nivel dependencia)						
Total	1	3.6	3	11.5	4	7.4
Severa	6	21.4	3	11.5	9	16.7
Moderada	6	21.4	4	15.4	10	18.5
Escasa	3	10.7	2	7.7	5	9.3
Independencia	12	42.9	14	53.8	26	48.1
IMC (Índice Masa Corporal)						
Normal (18.5-24.9)	5	17.9	8	30.8	13	24.1
Sobrepeso (25-29.9)	10	35.7	10	38.5	20	37
Obesidad (≥ 30)	13	46.4	8	30.8	21	38.9
Hábito tabáquico	5	20.8	6	26.1	11	23.4
Enfermedades concomitantes						
Piel	3	10.7	4	15.4	7	13
Sistema endocrino	12	42.9	10	38.5	22	40.7
Sistema cardiocirculatorio	19	67.9	20	76.9	39	72.2
Sistema respiratorio	9	32.1	8	30.8	17	31.5
Sistema digestivo	4	14.3	3	11.5	7	13
Sistema musculo esquelético	13	46.4	9	34.6	22	40.7
Sistema genitourinario	4	14.3	10	38.5	14	25.9
Sangre y sistema inmunológico	5	17.9	3	11.5	8	14.8
Mentales	10	35.7	4	15.4	14	25.9
Sistema Nervioso y sentidos	7	25	4	15.4	11	20.4
Neoplasias	4	14.3	2	7.7	6	11.1
Tratamientos						
Corticoides	5	17.9	3	11.5	8	14.8
Antibióticos	7	25	8	30.8	15	27.8
Antineoplásicos	2	7.1	1	3.8	3	5.6
Anti inflamatorios	15	53.6	11	42.3	26	48.1
Inmunosupresores	3	10.7	0	0	3	5.6

*DE: Desviación Estándar

Tabla 1. Características de los participantes. Datos basales

Características generales de las heridas. Valoración basal

En este apartado se muestran para cada grupo y en general, las características basales de las heridas según las variables consideradas.

En referencia a la distribución general según la etiología, se observa que las heridas venosas, las heridas traumáticas y las lesiones por presión fueron las más frecuentes. El porcentaje total incluyendo ambos grupos queda reflejado en la Figura 1. Además, en la Tabla 2, se describe el porcentaje total en cada grupo.

ETIOLOGÍA HERIDAS	GRUPO INTERVENCIÓN (% heridas)	GRUPO CONTROL (% heridas)
Venosa	28,6	19,2
Isquémica	7,1	11,5
Diabética	7,1	7,7
Traumática	25	34,6
Quirúrgica 2ª intención	10,7	7,7
LCRD	21,4	15,4
Otras		1,9

Tabla 2. Etiología de las heridas según el grupo de tratamiento

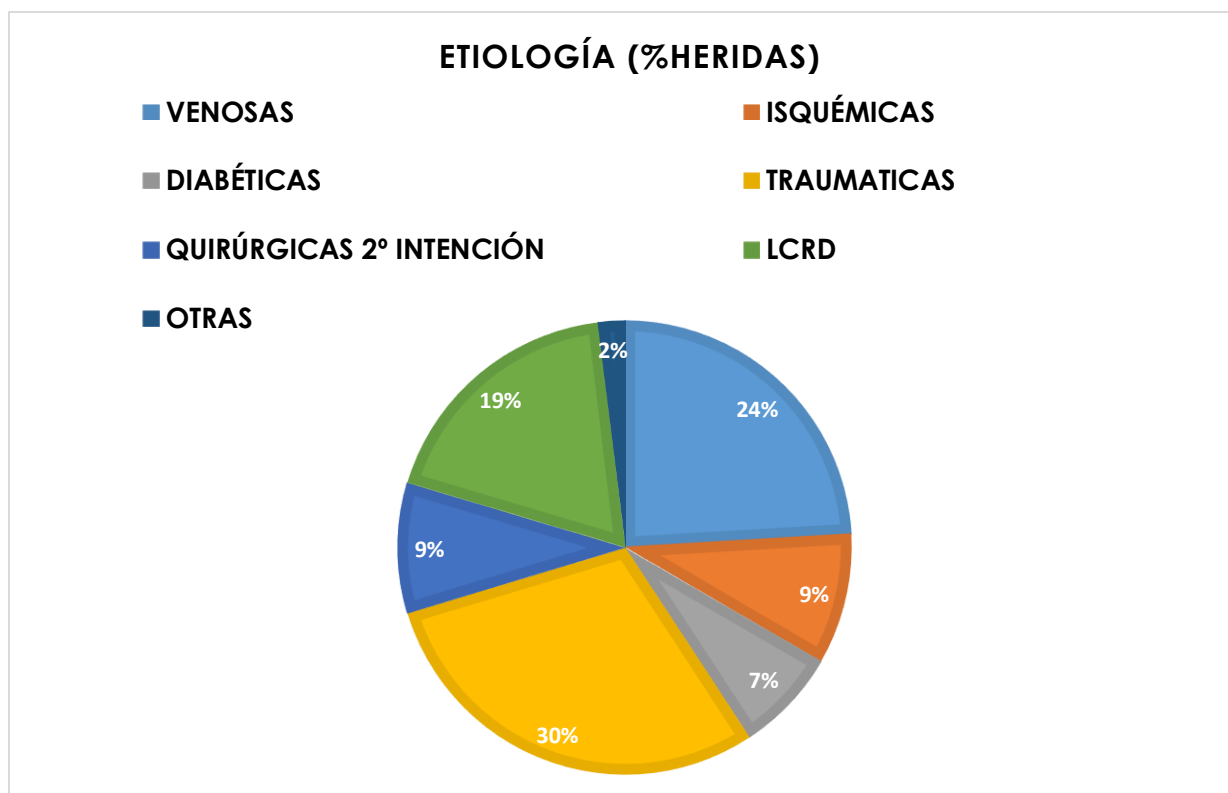


Figura 1. Etiología global de heridas

La tabla 3 presenta como las heridas de ambos grupos estaban equilibradas en cuanto a sus características. Para todos los datos referentes a las características

del tamaño de las heridas se proporciona la media y su desviación estándar (DE), excepto para el área de la herida que también se proporciona la mediana y el rango intercuartílico debido a su distribución asimétrica.

VARIABLES	GRUPO INTERVENCIÓN (52%)		GRUPO CONTROL (48%)		TOTAL (100 %)	
	n=	%	n=	%	n=	%
Terapia compresiva						
Si	4	18.2	2	9.1	6	13.6
No	12	54.5	15	68.2	27	61.4
No procede	6	27.3	5	22.7	11	25
Índice Tobillo Brazo Extremidad Derecha						
No procede	9	36	12	50	21	42.9
>1.3: Calcificación	1	4	1	4.2	2	4.1
0.9-1.3: Normal	13	52	6	25	19	38.8
0.9-0.7: Asintomático	1	4	4	16.7	5	10.2
0.7-0.5: Claudicación	0	0	1	4.2	1	2
<0.5: Isquemia	1	4	0	0	1	2
Índice Tobillo Brazo Extremidad Izquierda						
No procede	9	36	12	50	21	42.9
>1.3: Calcificación	1	4	1	4.2	2	4.1
0.9-1.3: Normal	13	52	8	33.3	21	42.9
0.9-0.7: Asintomático	1	4	2	8.3	3	6.1
0.7-0.5: Claudicación	0	0	0	0	0	0
<0.5: Isquemia	1	4	1	4.2	2	4.1
Zona Lesión						
Miembro superior	1	3.6	2	7.7	3	5.6
Tórax/ Abdomen	1	3.6	1	3.8	2	3.7
Glúteos/ Coxis	3	10.7	3	11.5	6	11.1
Miembro inferior	12	42.9	10	38.5	22	40.7
Pie	11	39.3	10	38.5	21	38.9
Características de las heridas						
Largo en cm*	4.75 (3.45)		4.28 (2.41)		4.52 (2.98)	
Ancho en cm*	2.86 (1.75)		2.91 (1.54)		2.89 (1.64)	
Área en cm ² *	13.46 (16.88)		9.88(10.81)		11.67(13.8)	
Área en cm ² **	5.64 (17.58)		5.82 (8.00)		5.71 (13.2)	
Tejido de Granulación en %*	34.05 (25.46)		35.31 (31.61)		34.65(28.32)	
Tejido Desvitalizado en % *	64.82 (42.69)		63.45 (31.54)		64.16 (28.43)	
Total RESVECH en puntos *	15.79 (4.73)		16.12 (3.21)		15.94 (4.04)	

* Media (Desviación Estándar)

** Mediana (Rango Intercuartílico)

Tabla 3. Variables generales de las heridas

2. EVOLUCIÓN DE HERIDAS EN LOS PACIENTES: GRUPO INTERVENCIÓN Y GRUPO CONTROL

Se han seleccionado una serie de casos de pacientes, en ambos grupos de tratamiento, para presentar la evolución típica de las lesiones, de forma descriptiva y gráfica.

Análisis y monitorización de las heridas

La cicatrización de todas las heridas incluidas (n=54) en el estudio ha sido valorada a lo largo del período de seguimiento, 8 semanas (este período pudo ser inferior si la herida cicatrizó antes de finalizar el mismo). Concretamente, se realizó una valoración basal, y en las semanas 2, 4, 6 y 8, respectivamente. Se utilizaron varios instrumentos específicos que han facilitado su directa monitorización.

El **área de la herida** ha sido comprobada mediante la medición directa de la longitud y la anchura con una *regla graduada* (método Kundin)¹ y se estimó mediante fotografía digital con el software *Universal Desktop Ruler*², un programa que permite medir el área de la herida.

El porcentaje relativo de **tipos de tejido en el lecho de la herida (granulación, esfacelado y necrótico)** se estimó utilizando *HELCOS*³. Este software es un sistema integrado de gestión de heridas, que permite calcular el área de la herida y el porcentaje relativo de tipos de tejido en el lecho de la herida⁴.

En este apartado se presenta el análisis de algunos casos clínicos significativos en heridas que o bien han reducido significativamente su área, han presentado un importante cambio en los tejidos del lecho o han alcanzado la cicatrización completa en ambos grupos de tratamiento. Se muestran los datos relativos a las características de la herida.

EVOLUCIÓN DE CASOS. TRATAMIENTO ANTIOXIDANTE

Caso 1. Paciente varón de 59 años, totalmente independiente, con hábito tabáquico y como enfermedades concomitantes: insuficiencia venosa, HTA, obesidad e hipercolesterolemia. Presenta una herida traumática, que no progresa, localizada en la pantorrilla izquierda (Figura 2). El área inicial de la herida fue de 5,86 cm², con una profundidad que afectaba al músculo, bordes delimitados, tejido compatible con biofilm, y descamación en la piel perilesional. En referencia al porcentaje de tejidos, la valoración inicial presentaba un 27,27% de tejido de granulación y un 72,74% de esfacelos (Figura 3). En la valoración de la semana 6, observamos la cicatrización completa de la herida.



Figura 2. Evolución cicatrización caso 1: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 6

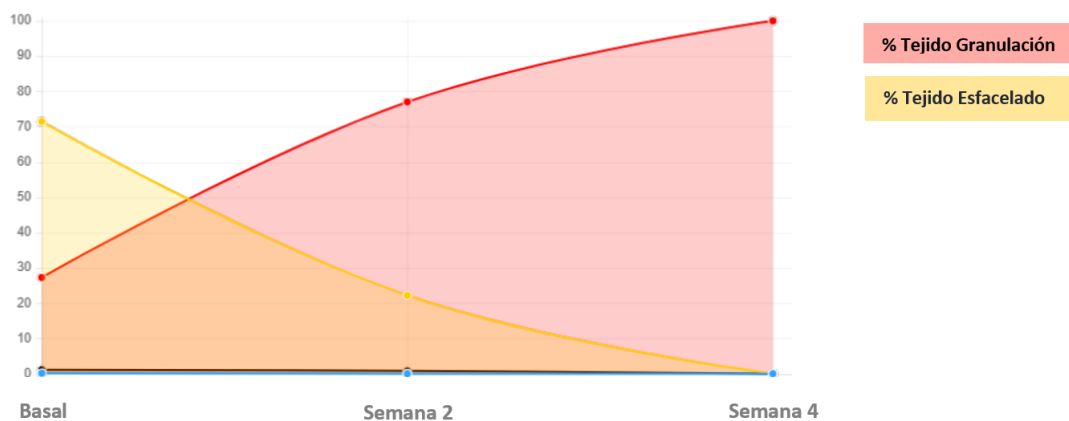


Figura 3. Evolución tejidos. Caso 1

Caso 2. Varón de 71 años con antecedentes de Diabetes Mellitus II presenta herida traumática en la zona tibial interna. Se trata de una herida con los bordes dañados y con abundante exudado (Figura 4). El área inicial fue de 4,73 cm² presentando un 89,98% de tejido necrótico/esfacelado, mientras que tan solo el 10,02% era tejido de granulación (Figura 5). A lo largo de las 8 semanas, el área de la herida fue reduciendo y el lecho de la herida limpiándose, hasta alcanzar la cicatrización completa.



Figura 4. Evolución cicatrización caso 2: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8

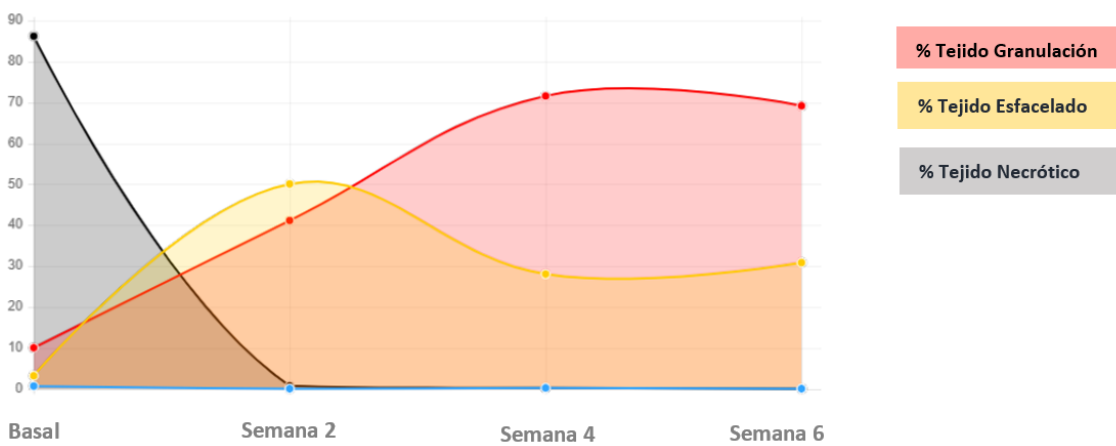


Figura 5. Evolución tejidos. Caso 2

Caso 3. Mujer de 72 años con herida de etiología venosa en zona tibial anterior. En la valoración inicial, el área de la herida fue de 12,31 cm², los bordes estaban dañados, había saturación de exudado y el porcentaje de tejidos en el lecho fue de 60,58% tejido de granulación y 39,43% tejido esfacelado (Figura 7). A las 8 semanas, el tratamiento antioxidante consiguió el cierre de la herida, contribuyó a la eliminación de los tejidos esfacelados e indujo la formación del tejido de granulación (Figura 6). Destacar que este tratamiento también redujo significativamente el dolor ya que, en la valoración inicial, la paciente presentaba 10/10 en la Escala Analógica Visual (EVA), 4/10 en la semana 2, 1/10 en las semanas 4 y 6, no teniendo dolor ya en la semana 8.

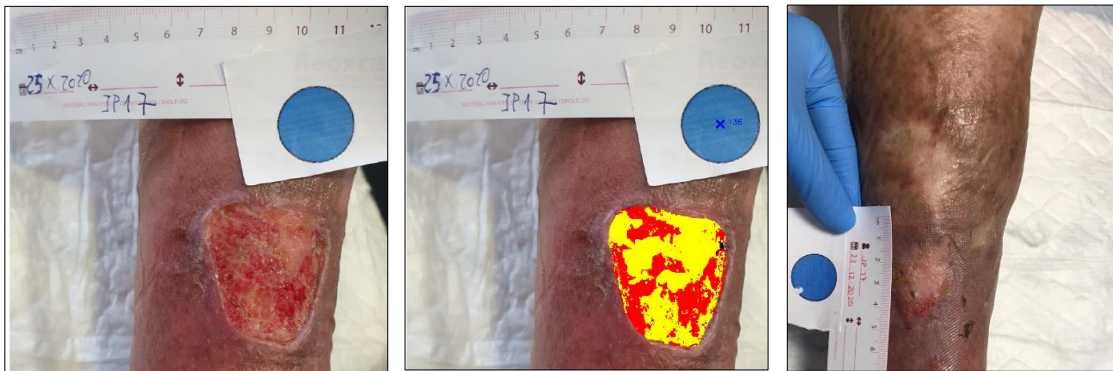


Figura 6. Evolución cicatrización caso 3: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8

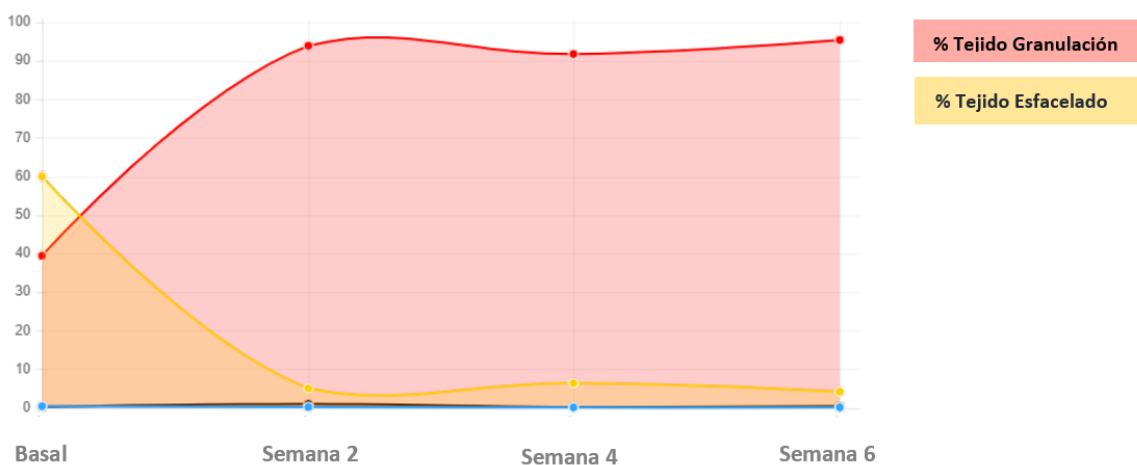


Figura 7. Evolución tejidos. Caso 3

Caso 4. Varón de 67 años que presentaba una herida cavitada de etiología traumática localizada en la extremidad inferior. Este caso clínico destaca por su rápida evolución. El área inicial fue de 5,42 cm² resaltando la profundidad en la cavitación, pero en tan solo cuatro semanas consiguió la cicatrización completa y una evolución favorable en los tejidos (Figuras 8 y 9). También, recalcar que inicialmente presentaba un 10/10 en la escala EVA del dolor, que disminuyó a 5/10 en la semana 2 y desapareció por completo en semana 4.

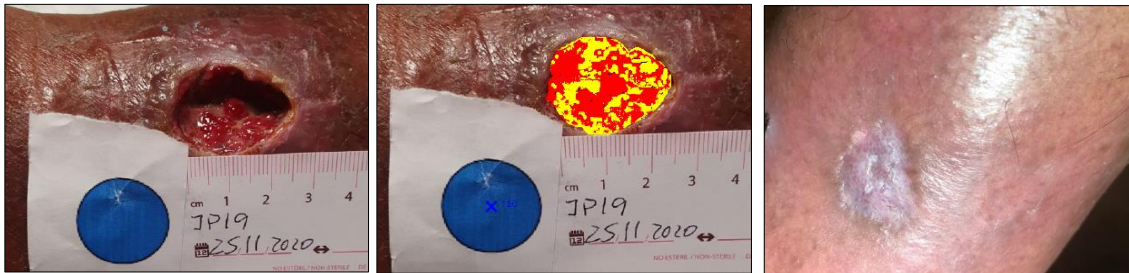


Figura 8. Evolución cicatrización caso 4: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 4

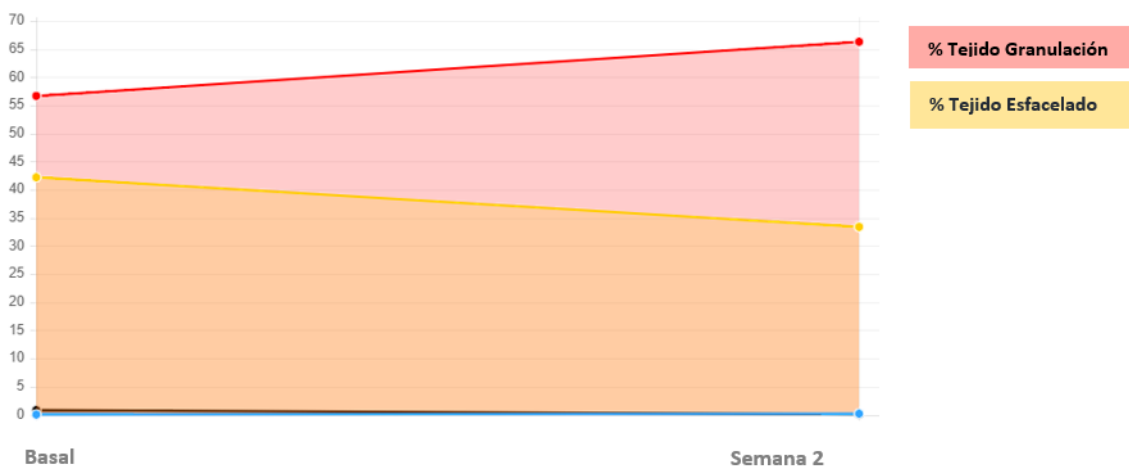


Figura 9. Evolución tejidos. Caso 4

Caso 5. Varón de 57 años con una herida de etiología neuropática localizada en el pie con un área inicial de 1,54 cm² que alcanzó el cierre de la misma en la semana 8 (Figura 10). El tratamiento antioxidante consiguió limpiar el lecho de la herida, eliminando por completo el tejido esfacelado y facilitando la producción de tejido de granulación (Figura 11). Además, la lesión destacaba por su exudado purulento y por tejido compatible con biofilm.



Figura 10. Evolución cicatrización caso 5: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8

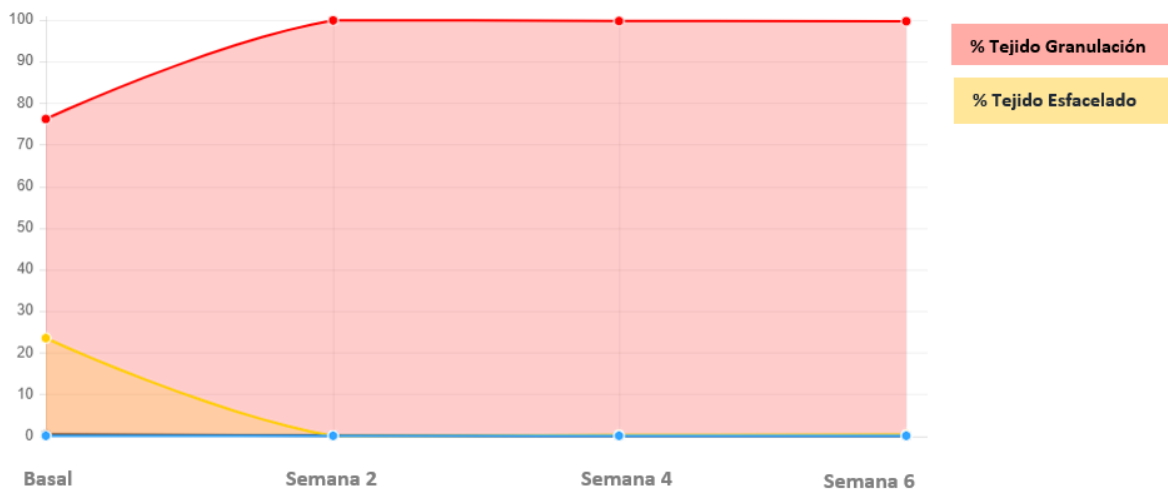


Figura 11. Evolución tejidos. Caso 5

Caso 6. Varón, 54 años, con herida traumática (quemadura 2º grado profunda) localizada en la cara externa del miembro inferior. Esta lesión destaca por dos aspectos. Uno de ellos es la superficie inicial de la misma, se trataba de una herida de grandes dimensiones (46,83 cm²), que redujo su tamaño hasta 6,13 cm² en la semana 8. Otro aspecto a considerar es el tipo de tejido de tejido en el lecho de la herida, cubierta por casi un 89% de esfacelos en la valoración inicial (*Figuras 12 y 13*). El tratamiento antioxidante invirtió este porcentaje en las cuatro primeras semanas, predominando el tejido esfacelado. Esta herida alcanzó la cicatrización completa en la semana 13, ya fuera del período de seguimiento establecido en el proyecto.

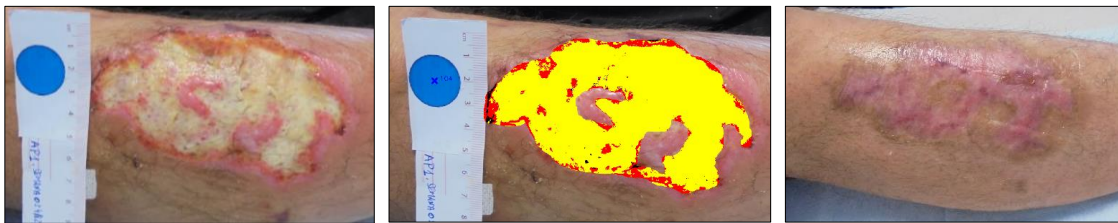


Figura 12. Evolución cicatrización caso 6: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 13

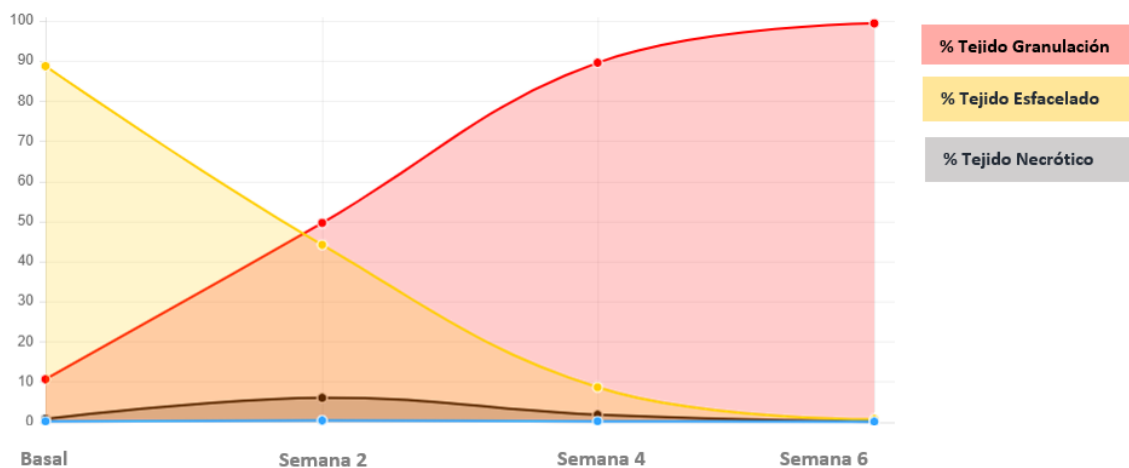


Figura 13. Evolución tejidos. Caso 6

EVOLUCION DE CASOS. APÓSITOS DE CURA EN AMBIENTE HÚMEDO

Caso 7. Paciente varón de 57 años, totalmente independiente que presentaba inicialmente una herida traumática en gemelo izquierdo con un área de 36,36 cm² que fue reduciendo su tamaño a 29,57 cm²; 21,69 cm²; 12,96 cm² y 5,42 cm² en las semanas 2, 4, 6 y 8, respectivamente. En referencia a la evolución de los tejidos, en las 5 primeras semanas, el tejido de granulación se evidenció entre el 80-90% mientras que el tejido esfacelado entre el 10-20%; a partir de la semana 6, toda la formación de tejido era de granulación (Figura 15). Esta herida no consiguió una cicatrización completa en las 8 semanas de seguimiento, pero sí obtuvo una buena progresión en la reducción del área, así como en la limpieza del lecho de la herida (Figura 14).

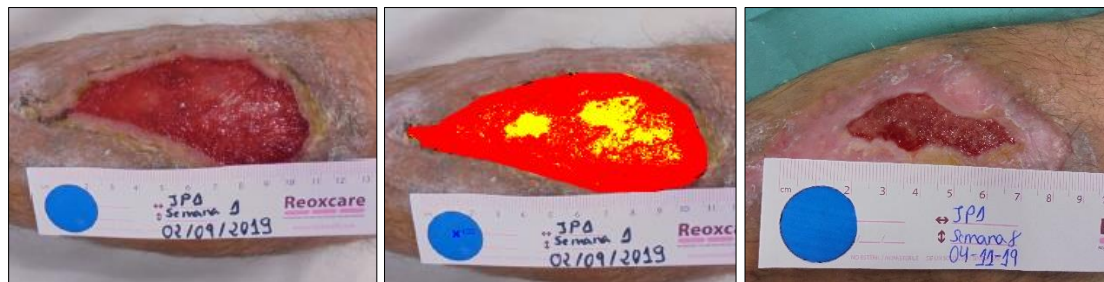


Figura 14. Evolución cicatrización caso 7: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8

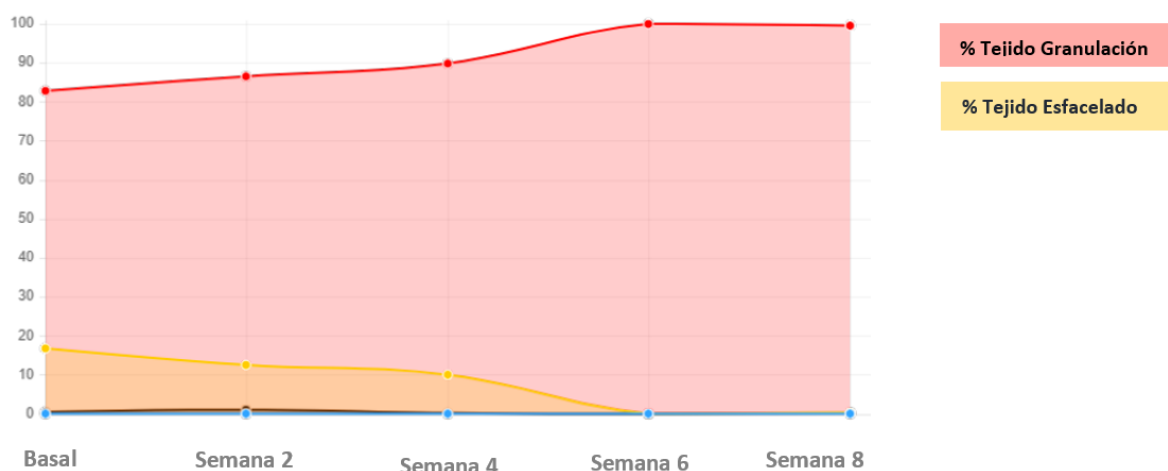


Figura 15. Evolución tejidos. Caso 7

Caso 8. Mujer de 46 años con herida de etiología traumática (quemadura 2º grado) en la región femoral anterior de la extremidad inferior. El lecho de la lesión estaba cubierto completamente por tejido esfacelado compatible con biofilm, los bordes se mostraban dañados, el área inicial era de 7,29 cm². La paciente describía un dolor 7/10 en la escala EVA. Para el tratamiento se realizó desbridamiento cortante, se aplicó una pomada con ácido hialurónico y colagenasa bacteriana que ayudó a promover la cicatrización. En la semana 4, tal y como se puede observar en la *Figura 16*, en el lecho de la herida solo había tejido de granulación, y en la semana 6 consiguió el cierre de la misma (*Figura 17*).

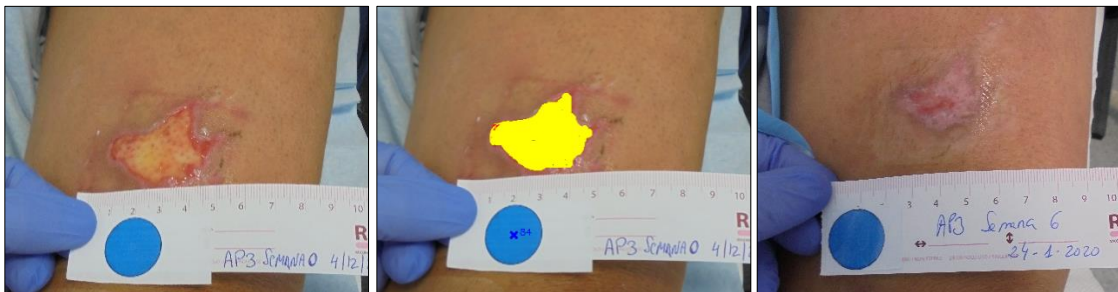


Figura 16. Evolución cicatrización caso 8: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 6

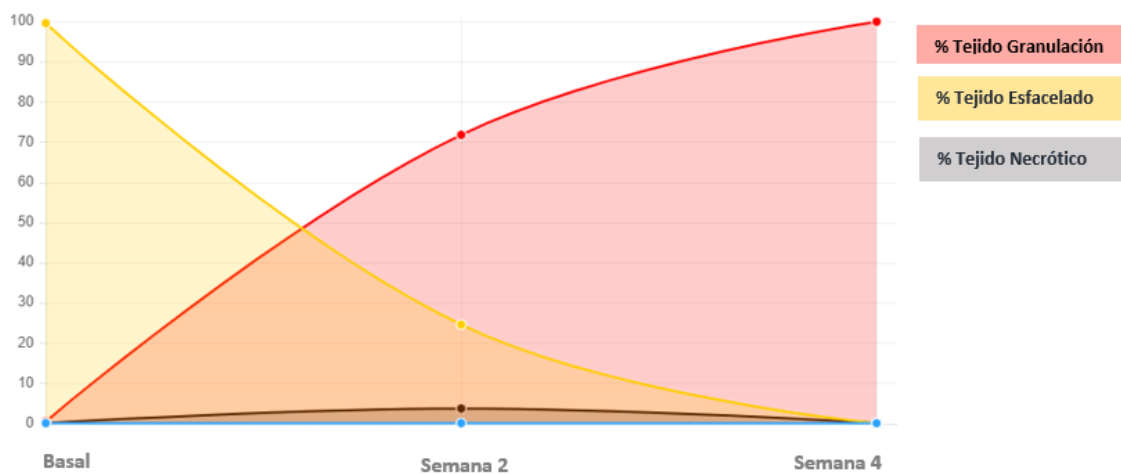


Figura 17. Evolución tejidos. Caso 8

Caso 9. Mujer, 90 años, con herida de etiología venosa en la extremidad inferior, de larga evolución, dolor 7/10 en EVA, área inicial de 11,23 cm², afectación de la dermis-epidermis, exudado abundante, lecho cubierto por un 84% de esfacelos y tejido compatible con biofilm (Figuras 18 y 19). El tratamiento de elección fue apósito hidrodetersivo de fibras de poliacrilato micro adherente consiguiendo la limpieza del lecho y el cierre de la herida en 8 semanas.

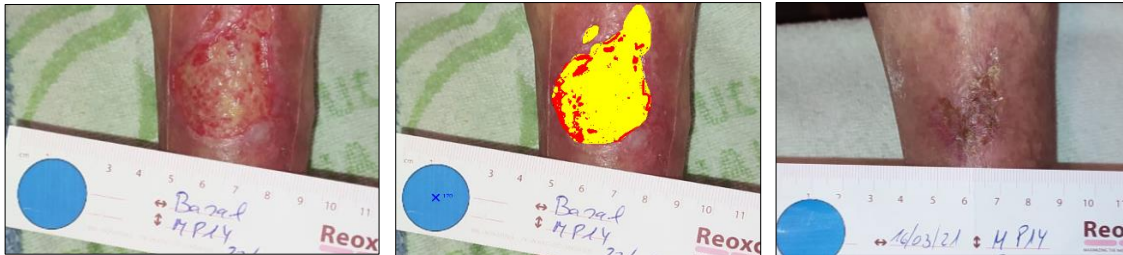


Figura 18. Evolución cicatrización caso 9: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8

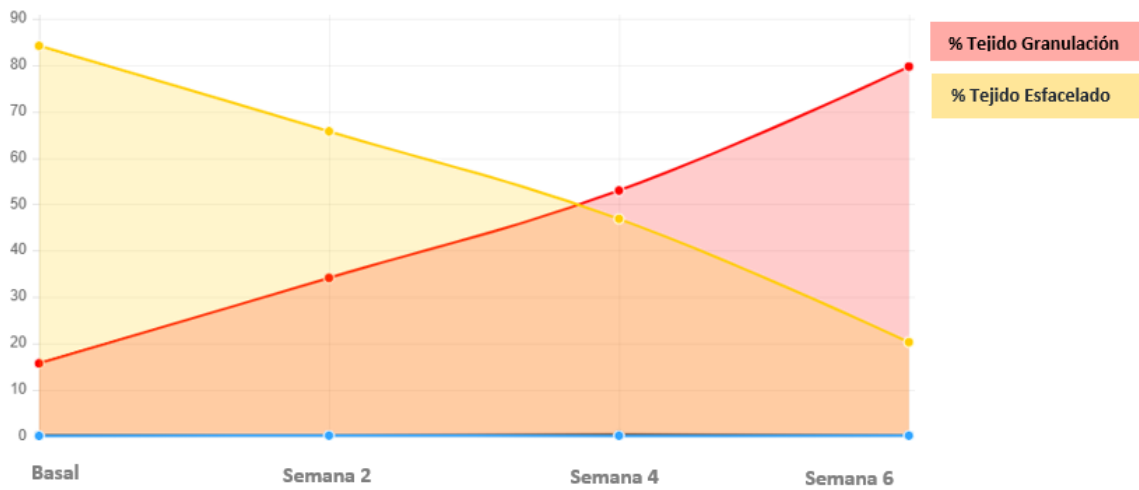


Figura 19. Evolución tejidos. Caso 9

Caso 10. Varón, 83 años, con herida traumática localizada en el dorso de la mano con un área de 2,92 cm², afectación del tejido subcutáneo y exudado abundante. El tratamiento utilizado fue un apósito bioactivo inhibidor de las metaloproteinasas. En tan solo 2 semanas, se consiguió la cicatrización completa de la lesión (Figuras 20 y 21).



Figura 20. Evolución cicatrización caso 10: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 2

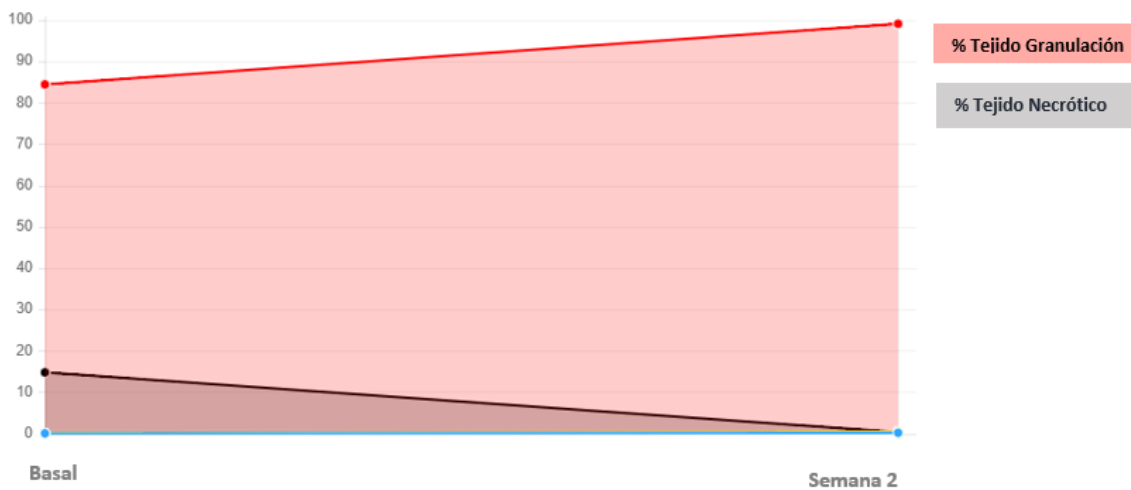


Figura 21. Evolución tejidos. Caso 10

Caso 11. Varón, 56 años, diabético, presenta herida traumática de 2,04 cm² en la base entre el tercer y cuarto dedo del pie (Figura 22). En cuanto a la profundidad presenta afectación de hueso y/o tejidos anexos, saturación de exudado y con predominio de tejido esfacelado (58%) frente a tejido de granulación (42%) (Figura 23). Para su manejo local, se utilizó un apósito de hidrofibra de hidrocoloide con plata, y posteriormente, un apósito bioactivo inhibidor de las metaloproteinasas. En la semana 5, se alcanzó la cicatrización completa de la herida.



Figura 22. Evolución cicatrización caso 11: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 5

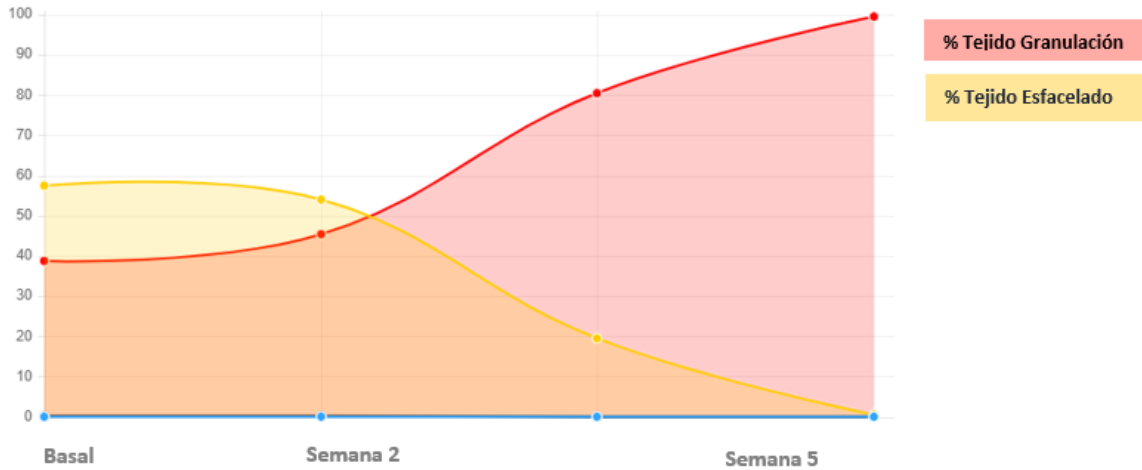


Figura 23. Evolución tejidos. Caso 11

Caso 12. Varón, 51 años, diabético, presenta herida quirúrgica por segunda intención debido a fractura del 4º dedo del pie. El área inicial fue de 7,98 cm² con afectación del hueso, bordes dañados, con saturación de exudado purulento. En el lecho de la herida se observaba en un porcentaje similar tanto tejido de granulación como tejido esfacelado o necrótico. Para su manejo local, las dos primeras semanas se utilizó un apósito de hidrofibra de hidrocoloide con plata, y posteriormente, sin plata. A las 8 semanas, el área había reducido a 1,07 cm² y en el lecho solo había tejido de granulación (Figuras 24 y 25).



Figura 24. Evolución cicatrización caso 12: 1) Valoración basal; 2) Basal con análisis HELCOS; 3) Valoración semana 8

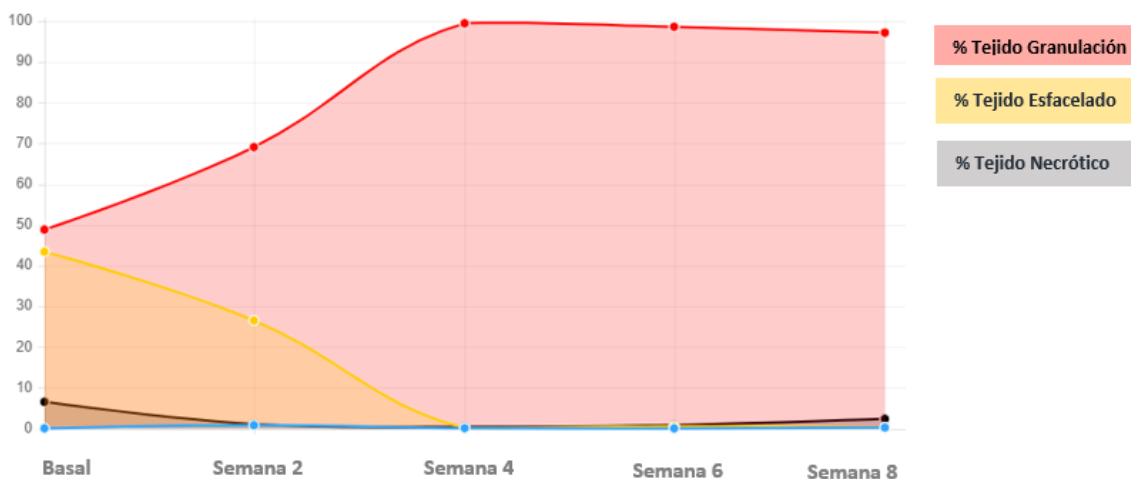


Figura 25. Evolución tejidos. Caso 12

3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE RESULTADO: 2 GRUPOS

En este apartado, se presenta el análisis de los resultados de las diferentes variables según los dos grupos de tratamiento: intervención con apósito antioxidante y control con apósitos de cura en ambiente húmedo.

3.1. Puntuación en la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de la cicatrización

Tal y como se ha descrito en los capítulos previos, se ha utilizado la escala RESVECH 2.0 para evaluar el estado de la herida⁵. Esta escala incluye seis aspectos (tamaño de la herida, profundidad/tejidos afectados, bordes de la herida, tipo de tejido en el lecho de la herida, exudado e infección/inflamación). La puntuación obtenida puede oscilar entre 0 puntos (herida cicatrizada) y 35 puntos (el peor estado posible de la herida).

Datos descriptivos. Análisis de evolución

Para los grupos intervención y control, la puntuación en esta escala se redujo significativamente desde el inicio hasta las 8 semanas (o la última valoración realizada), con un tamaño de efecto fuerte (Tabla 4) (Figuras 26 y 27). Esta reducción refleja una evolución favorable hacia la cicatrización de las heridas.

VARIABLE	GRUPOS	PUNTUACIÓN BASAL <i>Media (DE*)</i>	PUNTUACIÓN FINAL <i>Media (DE*)</i>	VALOR p <i>(t Student)</i>	TAMAÑO DE EFECTO <i>(d Cohen)</i> <i>(IC 95%)</i>
Puntuación escala RESVECH 2.0	Intervención	15.79 (4.73)	7.89 (5.75)	<0.001	1.11 (0.64 a 1.58)
	Control	16.12 (3.22)	7.69 (6.16)	<0.001	1.30 (0.77 a 1.82)

*Desviación Estándar (DE)

Tabla 4. Datos descriptivos puntuación RESVECH 2.0 en ambos grupos

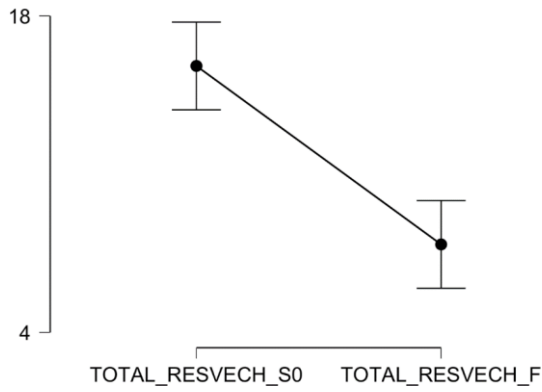


Figura 26. Grupo Intervención. Reducción puntuación escala RESVECH 2.0 en 8 semanas

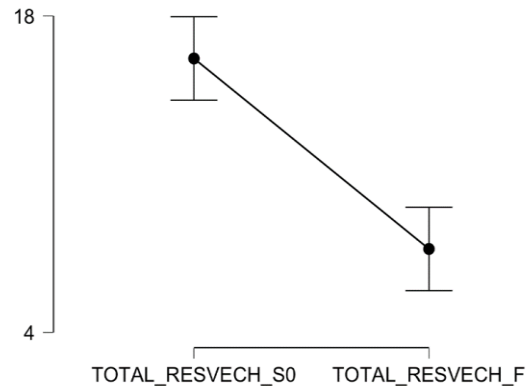


Figura 27. Grupo Control. Reducción puntuación escala RESVECH 2.0 en 8 semanas

Datos comparación de medias

Al comparar ambos grupos en el análisis por Intención de Tratar (ITT) (incluyendo a todos los casos, n=54), no se observaron diferencias significativas en la magnitud de la reducción de la puntuación RESVECH 2.0 a las 8 semanas, el IC 95% del tamaño de efecto fue muy amplio.

Este resultado podría favorecer a cualquiera de los dos tratamientos, el tratamiento antioxidante o el apósito de cura en ambiente húmedo (Figura 28). Así mismo, estos datos son bastantes similares y se corroboran en el análisis por protocolo (solo con los casos que completaron el periodo de seguimiento, n=49) (Tabla 4).

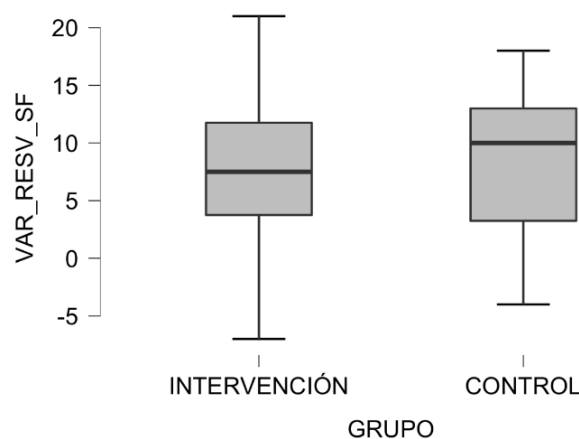


Figura 28. Variación en 8 semanas puntuación RESVECH entre grupos. Análisis ITT

VARIABLE	TIPO ANÁLISIS	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	VARIACIÓN Puntuación RESVECH 2.0
		VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	Tamaño de efecto (d Cohen) (IC 95%)
Puntuación escala RESVECH 2.0	ITT	7.89 (7.06)	8.42 (6.45)	-0.07 (-0.61 a 0.45)
	PROTOCOLO	8.24 (7.24)	8.91 (6.19)	-0.1 (-0.66 a 0.46)

Tabla 5. Datos comparativos variación puntuación RESVECH 2.0 en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo

Análisis de supervivencia

La figura 29 representa las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para cada grupo, considerando el tiempo que necesitan las heridas para mejorar la puntuación en la escala RESVECH 2.0 en la monitorización de las heridas. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre los grupos (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 0.327; gl:1; p:0.567).

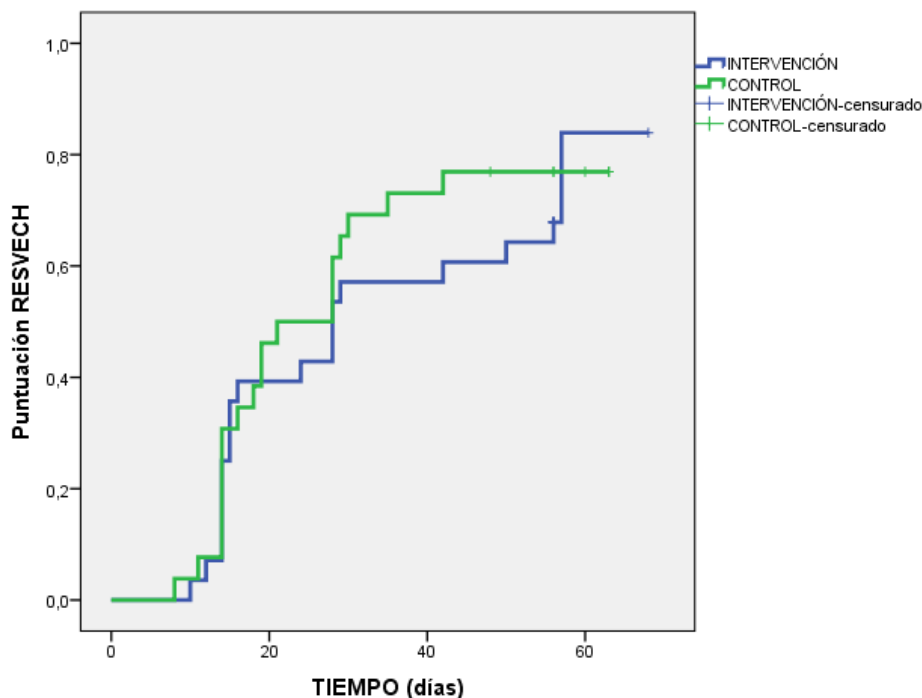


Figura 29. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Puntuación en la escala RESVECH 2.0: 2 grupos

3.2. Reducción del área de la herida

Datos descriptivos. Análisis de evolución

En ambos grupos, el área de la herida (en cm²) se redujo significativamente desde el inicio hasta las 8 semanas (o última valoración) con un tamaño de efecto de moderado a fuerte (Tabla 6) (Figuras 30 y 31).

VARIABLE	GRUPOS	ÁREA BASAL Media (DE)	ÁREA FINAL Media (DE)	VALOR p (Wilcoxon)	TAMAÑO EFECTO (Correlación Biserial) (IC 95%)
Área herida (cm ²)	Intervención	13.47 (16.88)	8.65 (15.74)	0.002	0.63 (0.31 a 0.83)
	Control	9.88 (10.81)	3.35 (4.17)	< 0.001	0.82 (0.61 a 0.92)

Tabla 6. Datos descriptivos reducción área herida en ambos grupos

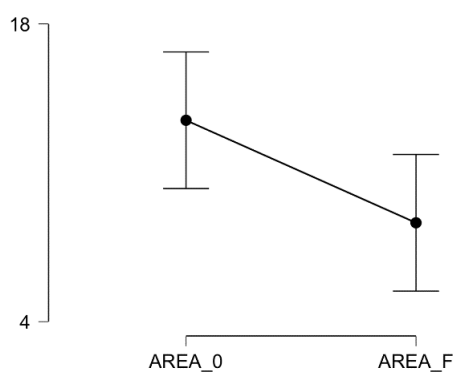


Figura 30. Grupo Intervención.

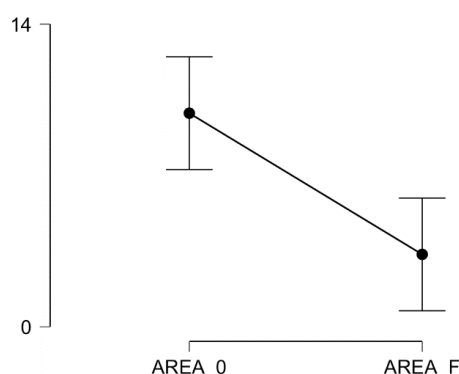


Figura 31. Grupo Control.

Reducción área de la herida en 8 semanas de la herida en 8 semanas

Datos comparación de medias

Para la variación del área de la herida a las 8 semanas entre los dos grupos en el análisis ITT no hubo diferencias significativas; de nuevo el IC 95% para el tamaño del efecto es amplio y podría favorecer a cualquiera de los dos tratamientos. En el análisis por protocolo se muestran resultados similares, con una diferencia en la variación media del área de la herida a las 8 semanas de -1.32 y un tamaño del efecto de -0.13; IC del 95%: -0.43 a 0.19 (Tabla 7).

VARIABLE	TIPO ANÁLISIS	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	DIFERENCIAS REDUCCIÓN ÁREA 8 SEMANAS
		VARIACIÓN 8 SEMANAS <i>Media (DE)</i>	VARIACIÓN 8 SEMANAS <i>Media (DE)</i>	Tamaño de efecto <i>(Correlación Biserial)</i> <i>(IC 95%)</i>
Reducción área herida (cm ²)	ITT	4.72 (11.65)	6.45 (9.16)	-0.15 (-0.43 a 0.15)
	PROTOCOLO	5.09 (12.29)	6.41 (8.61)	-0.13 (-0.43 a 0.19)

Tabla 7. Datos comparativos reducción área de la herida en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo

Datos comparación entre ambos grupos

Asimismo, para esta variable, se considera **mejoría** cuándo la herida está completamente cicatrizada o en la valoración final hay una reducción en el 70% en el área de la herida respecto a la inicial. Esto ocurrió en el 53.7% del total, mejorando un 50% de los pacientes del grupo con tratamiento antioxidante y un 57.69% de los pacientes que recibieron tratamiento mediante apósito de cura en ambiente húmedo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo: valor $p=0.571$; $RR=0.87$; $IC\ 95\%=0.53$ a 1.42 .

Igualmente, se ha considerado un **empeoramiento** cuándo en la valoración final hay un aumento del 10% en el área de la herida respecto a la valoración inicial, teniendo lugar en el 14.81% del total de los casos, un 17.85% en el grupo intervención y un 11.53% en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.514$; $RR=1.55$; $IC\ 95\%=0.41$ a 5.84).

Datos análisis supervivencia

La figura 32 representa las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para cada grupo, considerando el tiempo que necesitan las heridas hasta alcanzar la reducción de más del 50% respecto al área inicial. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre los grupos (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 2.3 ; $gl:1$; $p:0.129$).

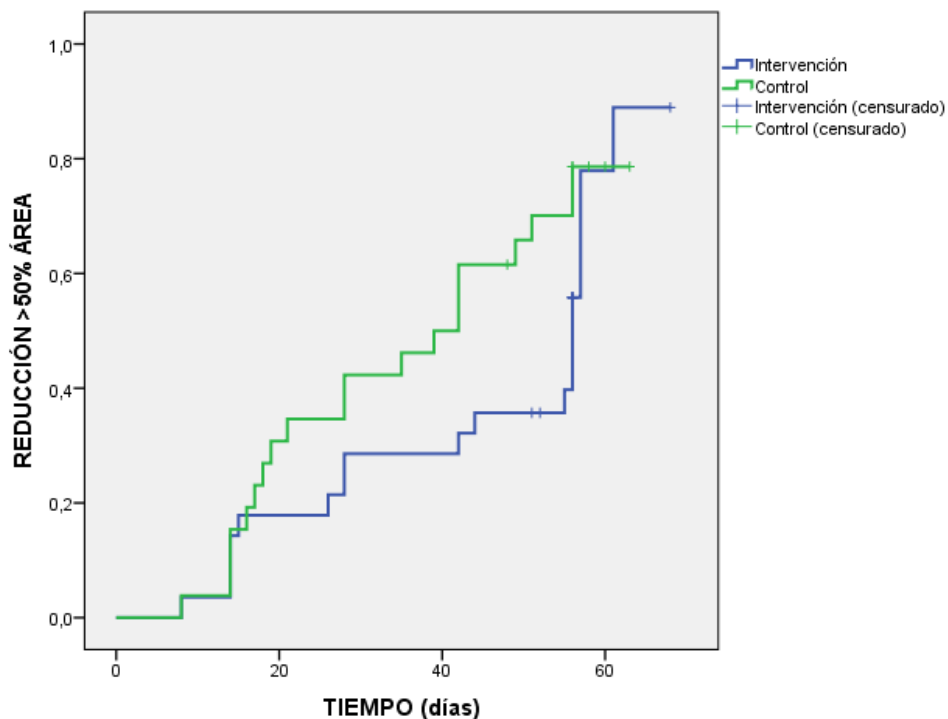


Figura 32. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción >50% área inicial: 2 grupos

3.3. Cicatrización completa de la herida

Datos descriptivos. Comparación entre grupos

En referencia al cierre total de las heridas (cicatrización completa), a las 8 semanas, el 54% de las heridas estaban completamente cicatrizadas, 12 en el grupo intervención (42,86%) y 12 heridas en el grupo de comparación (46,15%). Para esta variable, el riesgo relativo (RR) fue de 0.93 (IC del 95%: 0.51 a 1.69) y la reducción del riesgo absoluto (RAR) fue de -3.3% (IC del 95%: -29.8% a 23.2%).

Datos análisis supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que no hay diferencias significativas en el tiempo hasta alcanzar un número de heridas completamente cicatrizadas entre ambos grupos (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 0.028; gl:1; p:0.867).

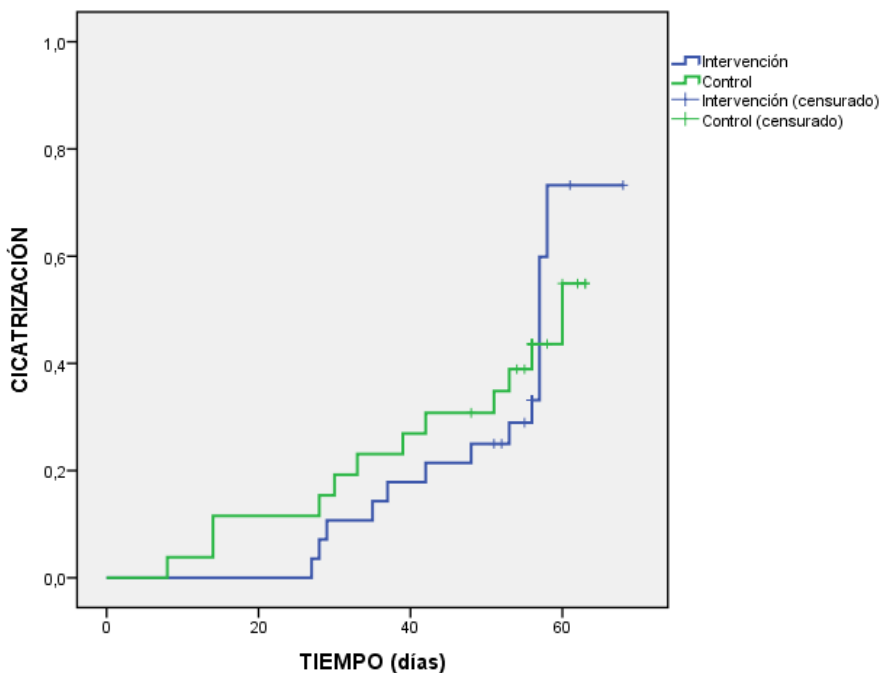


Figura 33. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Cicatrización completa de las heridas: 2 grupos

3.4. Aumento del tejido de granulación en la herida

Comparación de medias

Para esta variable, al realizar la comparación en la variación del tejido de granulación a las 8 semanas entre los dos grupos no hubo diferencias significativas, ni en el análisis ITT ($p=0.895$), ni en el análisis por protocolo ($p=0.825$). En ambos casos, el IC al 95% para el tamaño de efecto es amplio y podría beneficiar de manera igual a los dos grupos de tratamiento (Tabla 8).

VARIABLE	TIPO ANÁLISIS	GRUPO INTERVENCIÓN		GRUPO CONTROL		DIFERENCIAS AUMENTO TEJ GRANULACIÓN
		BASAL Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	BASAL Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	Tamaño de efecto (d Cohen) (IC 95%)
Aumento tejido granulación (%)	ITT	34.05 (25.46)	32.4 (37.51)	35.31 (31.61)	33.82 (41.40)	-0.036 (-0.57 a 0.49)
	PROTOCOLO	32.66 (22.31)	34.45 (32.79)	34.86 (38.62)	37.38 (41.08)	-0.06 (-0.62 a 0.49)

Tabla 8. Datos comparativos aumento del tejido de granulación en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo

A continuación, se muestran los diagramas de cajas y bigotes. En la figura 34 se observa el porcentaje basal de tejido de granulación presente en la herida en la valoración inicial en el grupo intervención y en el grupo control; mientras que, la figura 35, representa la variación en el porcentaje de tejido de granulación a las 8 semanas respecto a la valoración basal, también en ambos grupos.

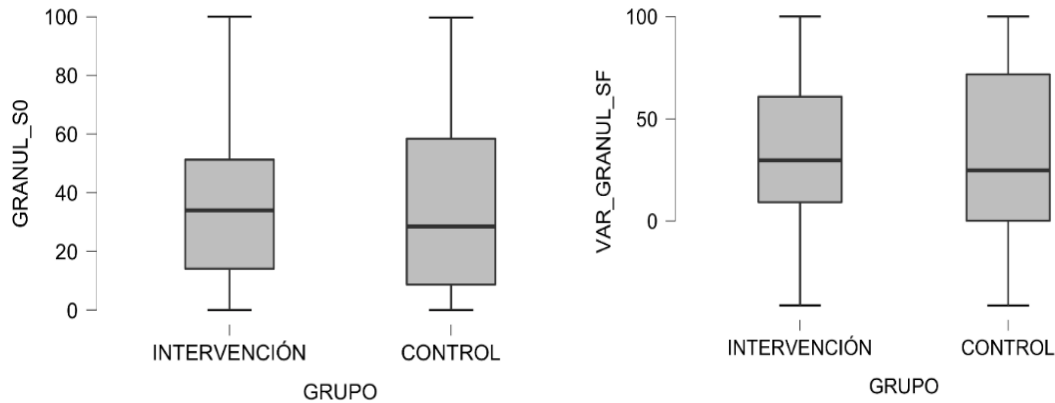


Figura 34. Porcentaje basal de herida cubierta con tejido de granulación

Figura 35. Porcentaje de variación de tejido de granulación en 8 semanas

Datos comparación entre grupos

En la valoración final (o última observación), en el grupo del tratamiento antioxidante, 16 heridas (57.14%) habían aumentado un 50% su tejido de granulación respecto a la valoración inicial, mientras que, en el grupo de tratamiento con apósitos de cura en ambiente húmedo, 18 heridas (69.23%). No hubo diferencias significativas entre grupos ($p=0.358$). El RR fue de 0.83 (IC del 95%: 0.55 a 1.24) y la RRR fue de -17,5% (IC del 95%: -45,3% a 24,4%).

Datos análisis supervivencia

La figura 36 representa las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para cada grupo, considerando el tiempo necesario hasta alcanzar un aumento del 50% en el tejido de granulación respecto a la valoración basal. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre los grupos (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 1.174; gl:1; $p:0.279$).

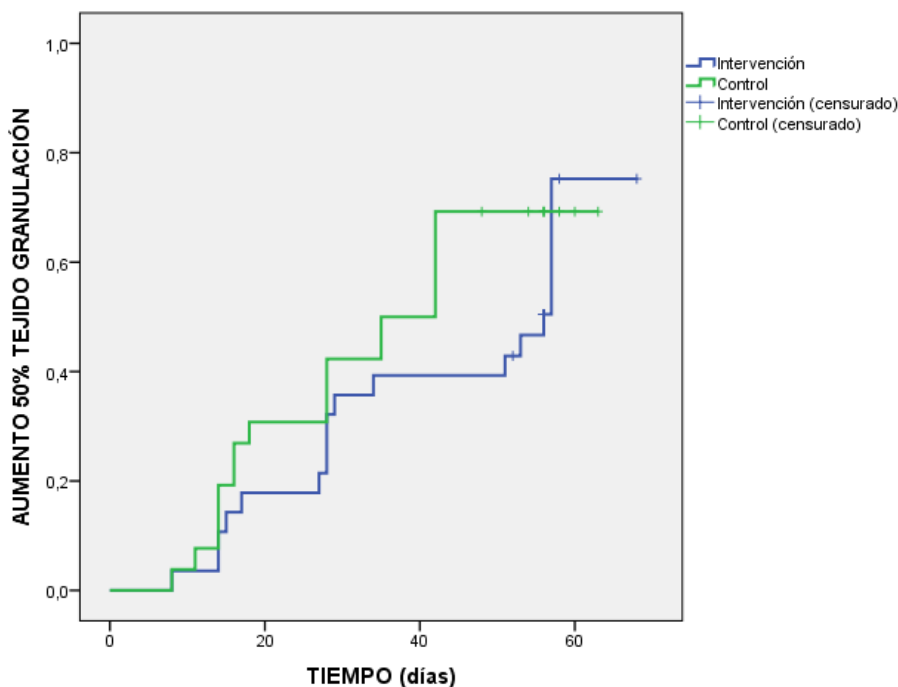


Figura 36. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Aumento del tejido de granulación: 2 grupos

3.5. Reducción del tejido desvitalizado en la herida

Comparación de medias

Para esta variable, al realizar la comparación en la variación del tejido desvitalizado a las 8 semanas entre los dos grupos no hubo diferencias significativas, ni en el análisis ITT ($p=0.972$), ni en el análisis por protocolo ($p=0.847$). En ambos casos, el IC al 95% para el tamaño de efecto es amplio y podría beneficiar de manera igual a los dos grupos de tratamiento (Tabla 9).

VARIABLE	TIPO ANÁLISIS	GRUPO INTERVENCIÓN		GRUPO CONTROL		TAMAÑO DE EFECTO (d Cohen) (IC 95%)
		BASAL Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	BASAL Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	
Reducción tejido desvitalizado (%)	ITT	64.82 (25.78)	-32.32 (37.6)	63.45 (31.54)	-31.94 (42.22)	-0.01 (-0.54 a 0.52)
	PROTOCOLO	66.07 (22.78)	-34.39 (39.17)	64.29 (32.73)	-36.59 (40.11)	0.056 (-0.5 a 0.61)

Tabla 9. Datos comparativos reducción del tejido desvitalizado en 8 semanas, en ambos grupos de tratamiento. Análisis ITT y Protocolo

A continuación, se muestran los diagramas de cajas y bigotes. En la figura 37, se observa el porcentaje basal de tejido desvitalizado (esfacelado y necrótico) presente en la herida en la valoración inicial en el grupo intervención y en el grupo control; mientras que, la figura 38 representa la variación en el porcentaje de tejido desvitalizado a las 8 semanas respecto a la valoración basal, también en ambos grupos.

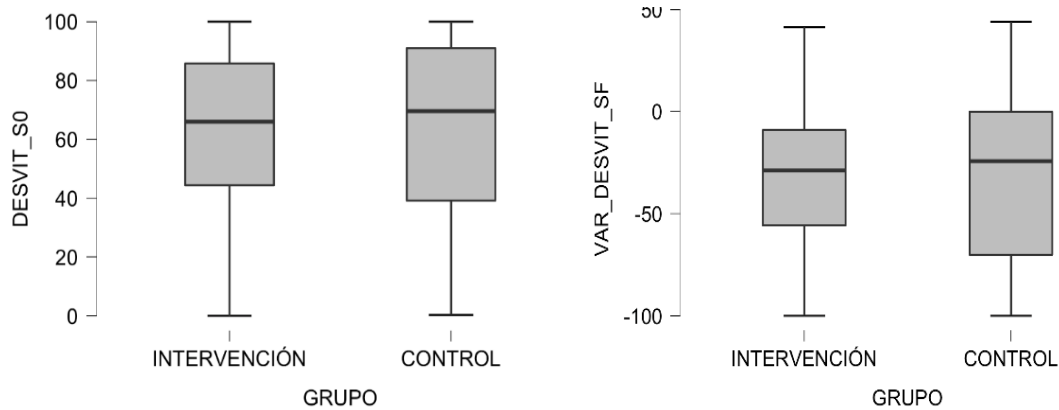


Figura 37. Porcentaje Basal de herida cubierta con tejido desvitalizado

Figura 38. Porcentaje de variación de tejido desvitalizado en 8 semanas

Datos comparación entre grupos

Los datos de comparación entre grupos son exactamente los mismos que los presentados previamente para la variable aumento del tejido de granulación; estas variables son dependientes una de otra y su comportamiento es directamente proporcional.

Datos análisis supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que no hay diferencias significativas en el tiempo para conseguir la reducción del 50% del tejido desvitalizado entre ambos grupos (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 1.078; gl:1; p:0.299) (Figura 39).

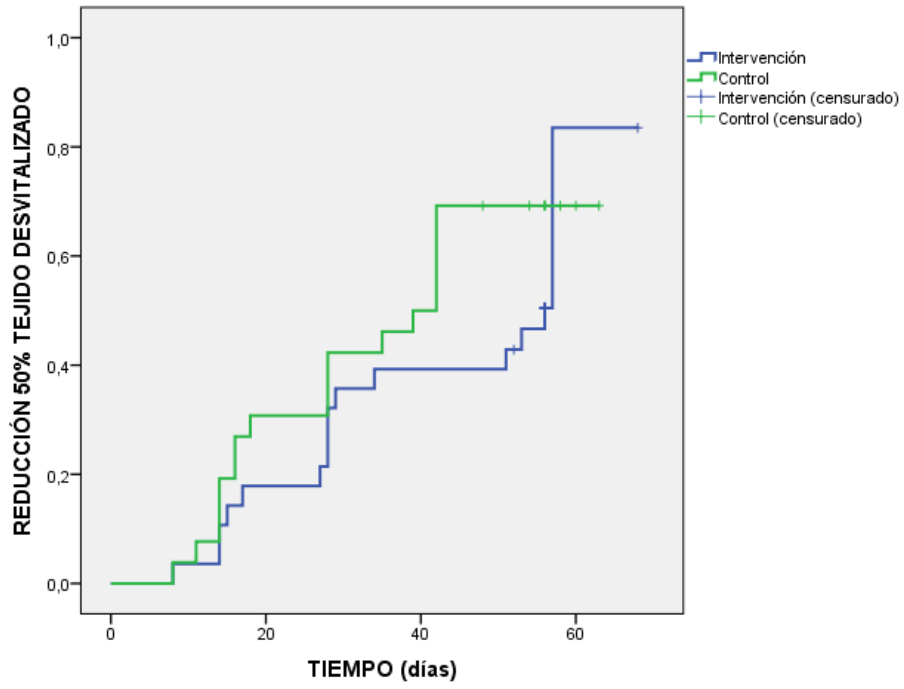


Figura 39. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del tejido desvitalizado: 2 grupos

4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE RESULTADO: 3 GRUPOS

4.1. Análisis descriptivos y comparativos

A continuación, se presenta el análisis de las diferentes variables de resultado según la subdivisión establecida en tres grupos de tratamiento: grupo intervención con apósito antioxidante, grupo control con apósito de cura en ambiente húmedo sin plata (Ag) y grupo control con apósito de cura en ambiente húmedo con Ag. En este último grupo comparativo, se contemplaba el uso de un apósito con Ag para el manejo local de la herida si se observaban criterios clínicos subjetivos de infección durante el período de seguimiento, siempre y cuándo, no alcanzaran los criterios de exclusión establecidos por signos clínicos de infección.

4.1.1 Puntuación en la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de la cicatrización

Datos descriptivos

El grupo intervención estaba formado por 28 pacientes, el grupo control con Ag por 14 y el grupo control sin Ag por 12. La media en la variación de la puntuación RESVECH y su correspondiente DE fue: 7.89 (7.06) en el primer grupo citado, 6.57 (6.91) en el segundo grupo citado, y 10.58 (5.36) en el tercer grupo citado.

Datos comparativos

Para comparar los datos, se han realizado análisis post hoc identificando los subconjuntos homogéneos de medias que no se diferencian entre sí. En la Tabla 10 se puede observar como los grupos se comportan de manera similar al compararlos entre ellos, ninguno muestra resultados significativos.

VARIABLE	GRUPOS	COMPARACIÓN	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95%	VALOR p (Tukey)
Puntuación RESVECH 2.0	Control sin Ag	Control con Ag	4.01	(-2.34 a 10.37)	0.28
		Intervención	2.69	(-2.88 a 8.26)	0.48
	Control con Ag	Intervención	-1.32	(-6.61 a 3.97)	0.81

Tabla 10. Comparación entre grupos para la variable puntuación en la escala RESVECH 2.0

Datos supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que no hay diferencias significativas en el tiempo para conseguir mejorar la puntuación en la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de la herida (Figura 40).

Se observa como el grupo control sin Ag tiene una evolución ligeramente más favorable en el tiempo, mientras que los grupos intervención y control con Ag se comportan de manera similar (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 1.362; gl:2; p:0.506).

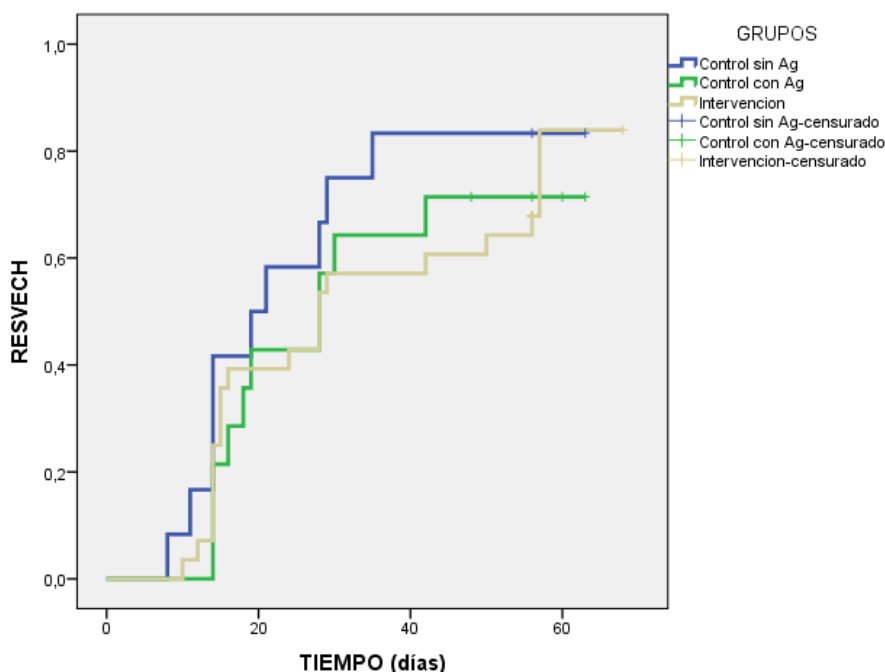


Figura 40. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del área de la herida: 3 grupos

4.1.2. Reducción del área de la herida

Para esta variable, los datos observados no se ajustan a una distribución normal, por tanto, se han utilizado test no paramétricos.

Datos descriptivos

La media en la variación de la reducción del área de la herida y su correspondiente DE fue: 4.72 (11.65) en el grupo intervención, 5.58 (9.23) en el grupo control con Ag, y 7.46 (9.39) en el grupo control sin Ag (Figura 41). Los resultados no son significativos, el valor de p en el test de Kruskal-Wallis es de 0.529.

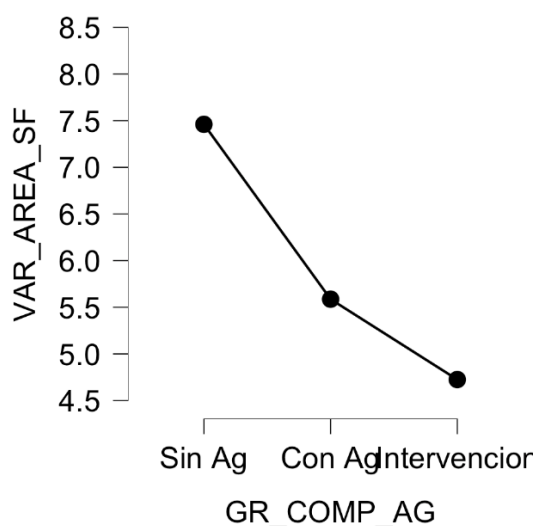


Figura 41. Media en la variación de reducción del área de la herida: 3 grupos

Datos comparativos

Para comparar los datos, se han realizado análisis post hoc identificando los subconjuntos homogéneos de medias que no se diferencian entre sí. Para esta variable, se ha realizado la prueba de Mann-Whitney comparando las medias muestrales. En la Tabla 11 se puede observar como los grupos se comportan de manera similar.

VARIABLE	GRUPOS	COMPARACIÓN	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95%	VALOR p (Tukey)
Reducción área de la herida	Control sin Ag	Control con Ag	1.874	(-8.20 a 11.95)	0.895
		Intervención	2.736	(-6.10 a 11.57)	0.737
	Control con Ag	Intervención	0.861	(-7.52 a 9.24)	0.967

Tabla 11. Comparación entre grupos para la variable reducción del área de la herida

Datos análisis supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que hay diferencias significativas en el tiempo para conseguir la reducción del 50% del área de la herida. Se observa como el grupo control sin Ag tiene una evolución más favorable en el tiempo, mientras que los grupos intervención y control con Ag se comportan de manera similar (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 7.025; gl:2; p:0.03).

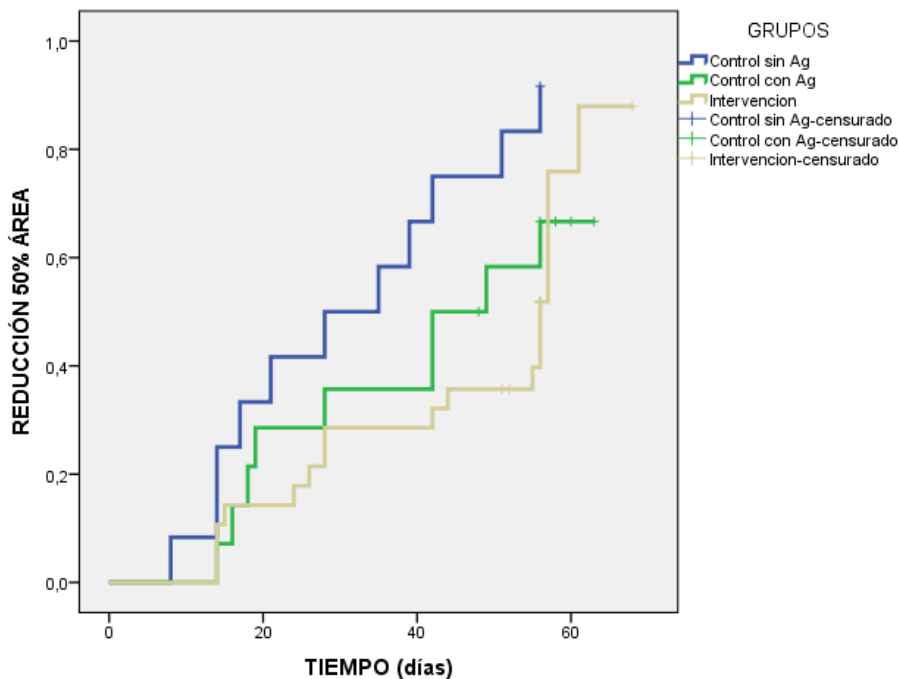


Figura 42. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del área de la herida: 3 grupos

4.1.3. Cicatrización completa de la herida

Datos descriptivos. Comparación entre grupos

En referencia al cierre total de las heridas (cicatrización completa), a las 8 semanas considerando los 3 grupos, estaban completamente cicatrizadas: 12/28 heridas en el grupo intervención (42.85%), 7/12 heridas (58.33%) en el grupo control sin Ag y 5/14 heridas (35.71%) en el grupo control con Ag.

Para esta variable, entre el grupo intervención y el grupo control con Ag el RR fue de 0,73 (IC del 95%: 0,39 a 1,40) y RAR=-15,5% (-48,9% a 17,9%); mientras que entre el grupo intervención y el grupo control sin Ag, el RR fue de 1,20 (IC del 95%: 0,53 a 2,73) y RAR=7,1% (-23,9 a 38,2%).

Datos análisis supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que no hay diferencias significativas en el tiempo para alcanzar el número de heridas completamente cicatrizadas (Figura 43). Se observa como el grupo control sin Ag tiene una evolución más favorable en el tiempo, mientras que los grupos intervención y control con Ag se comportan de manera similar (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 2.498; gl:2; p:0.287).

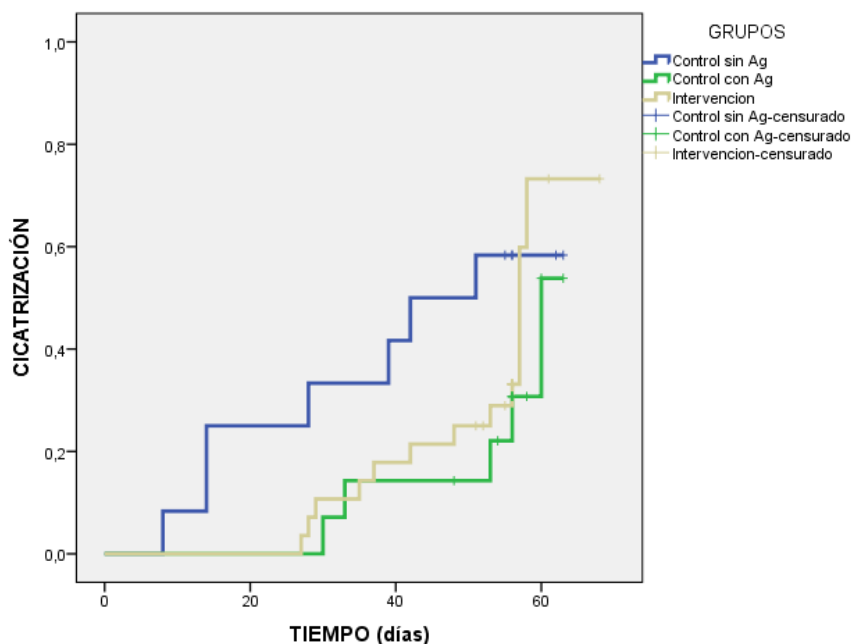


Figura 43. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Cicatrización completa de la herida: 3 grupos

4.1.4. Aumento del tejido de granulación en la herida

Datos descriptivos

La media en la variación del tejido de granulación y su correspondiente DE fue: 32.4% (37.51) en el grupo intervención, 23.49% (41.36) en el grupo control con Ag, y 45.87% (39.74) en el grupo control sin Ag.

Datos comparativos

Al igual que para las variables anteriores, se han realizado comparaciones post hoc. En la Tabla 12 se puede observar como los grupos se comportan de manera similar.

VARIABLE	GRUPOS	COMPARACIÓN	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95%	Valor p (Tukey)
Aumento del tejido de granulación	Control sin Ag	Control con Ag	22.38	(-14.66 a 59.43)	0.319
		Intervención	13.47	(-19.01 a 45.97)	0.579
	Control con Ag	Intervención	-8.90	(-39.73 a 21.91)	0.766

Tabla 12. Comparación entre grupos para la variable aumento del tejido de granulación

Datos análisis supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que no hay diferencias significativas en el tiempo para conseguir el

aumento del 50% en el tejido de granulación (Figura 44). Se observa como el grupo control sin Ag tiene una evolución más favorable en el tiempo, mientras que los grupos intervención y control con Ag se comportan de manera similar (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 11.06; gl:2; p:0.004).

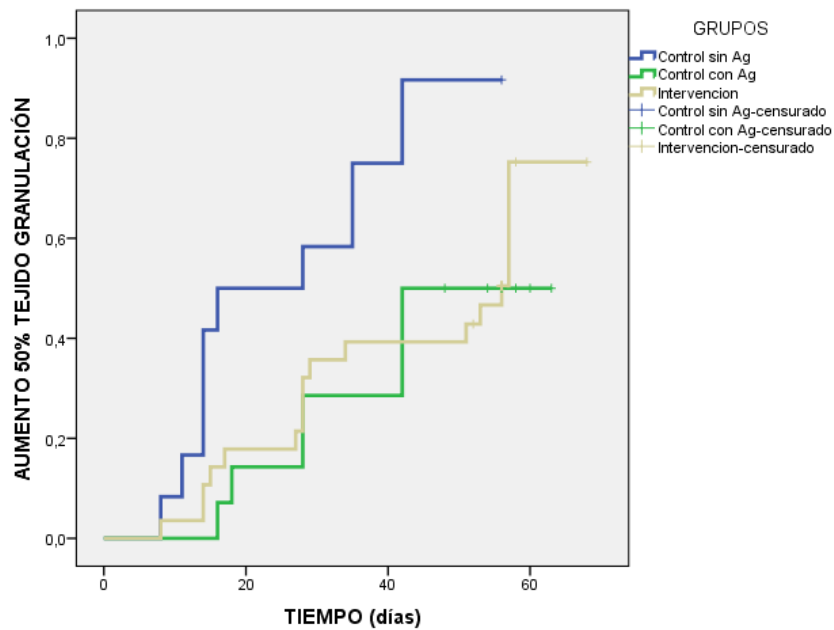


Figura 44. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Aumento tejido granulación: 3 grupos

4.1.5. Reducción del tejido desvitalizado en la herida

Datos descriptivos

La media en la variación del tejido desvitalizado y la DE fue: -32.32% (37.60) en el grupo intervención, -19.43% (42.67) en el grupo control con Ag, y -46.53% (38.32) en el grupo control sin Ag (Figura 45).

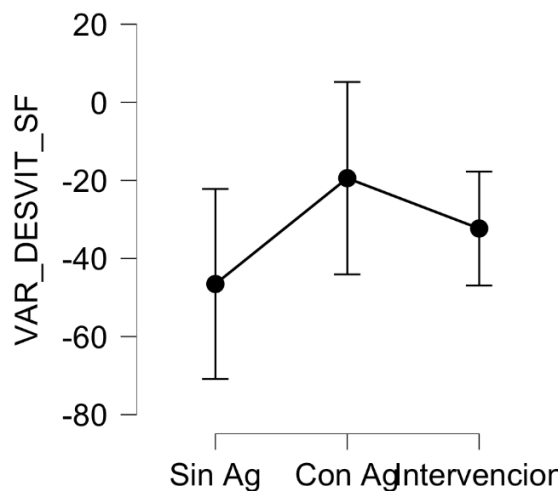


Figura 45. Media en la variación de reducción del tejido desvitalizado: 3 grupos

Datos comparativos

Al igual que para las variables anteriores, se han realizado comparaciones post hoc. En la Tabla 13 se puede observar como los grupos se comportan de manera similar, no habiendo diferencias significativas entre ellas.

VARIABLE	GRUPOS	COMPARACIÓN	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95%	Valor p (Tukey)
Reducción Tejido Desvitalizado	Control sin Ag	Control con Ag	-27.10	(-64.24 a 10.03)	0.193
		Intervención	-14.21	(-46.78 a 18.36)	0.547
	Control con Ag	Intervención	12.89	(-18.01 a 43.79)	0.576

Tabla 13. Comparación entre grupos para la variable reducción del tejido desvitalizado

Datos análisis supervivencia

Los datos del análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier muestran que hay diferencias significativas en el tiempo para la reducción del 50% del tejido de granulación de la herida (Figura 46).

Se observa como el grupo control sin Ag tiene una evolución más favorable en el tiempo, mientras que los grupos intervención y control con Ag se comportan de manera similar (prueba de rangos logarítmicos Mantel-Cox: 11.24; gl:2; p:0.004).

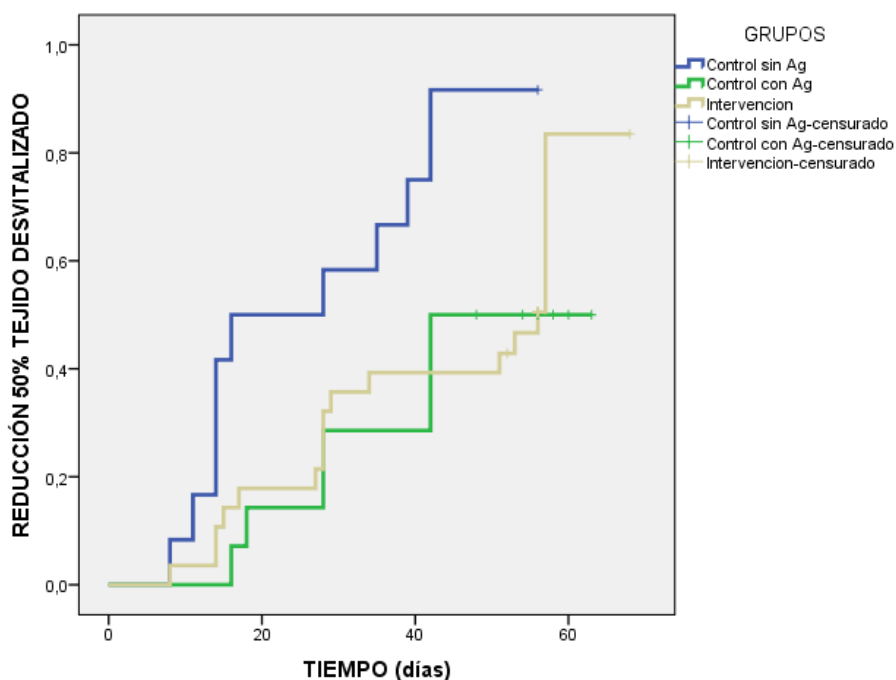


Figura 46. Análisis supervivencia Kaplan-Meier. Reducción del tejido desvitalizado: 3 grupos

4.2. Análisis de sensibilidad

Además, se realizaron análisis de sensibilidad por intención de tratar (ITT) y por protocolo para ver si existían diferencias excluyendo los datos extremos. Para ello, se eliminaron los valores atípicos de las heridas mayores de 41,7 cm² (>percentil 95) que concretamente fueron 3, y los valores atípicos de las lesiones menores de 1 cm², que fueron 6 heridas. Tras el análisis, los resultados no encontraron significación estadística en ninguna de las variables del estudio.

4.3. Análisis de subgrupos según la etiología

A continuación, se presentan los datos relativos al análisis por subgrupos según la etiología: úlceras venosas, heridas traumáticas y lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia. Como se puede observar en la tabla 2 estas etiologías son las predominantes respecto al total reclutado.

ETIOLOGÍA: VENOSA

En el análisis del subgrupo heridas de etiología venosa se observa una mejoría significativa en la variación a las 8 semanas en cada una de las variables de resultado (Figuras 47-50), pero el IC 95% del tamaño de efecto fue muy amplio (Tabla 14). Por tanto, no se observan diferencias estadísticamente significativas en este análisis.

ETIOLOGÍA: VENOSA				
VARIABLE	GRUPO INTERVENCIÓN (N=8)	GRUPO CONTROL (N=5)	VALOR p (t Student)	TAMAÑO DE EFECTO (d Cohen) (IC 95%)
	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)		
Puntuación RESVECH 2.0	10.85(7.97)	13.2 (2.77)	0.548	-0.32 (-1.44 a 0.80)
Reducción área de la herida	2.82 (6.76)	4.98 (4.02)	0.535	-0.33 (-1.45 a 0.79)
Aumento Tejido Granulación	25.16 (33.74)	50.39 (32.09)	0.209	-0.70 (-1.84 a 0.46)
Reducción tejido desvitalizado	-25.10 (34.38)	-49.40 (31.42)	0.966	0.67 (-0.48 a 1.81)

Tabla 14. Análisis de variables heridas venosas

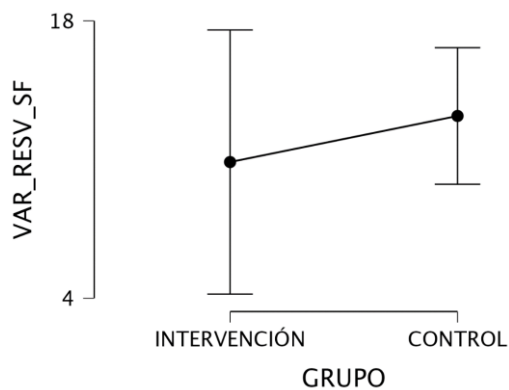


Figura 47. Variación en la reducción de la puntuación RESVECH 2.0 en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas

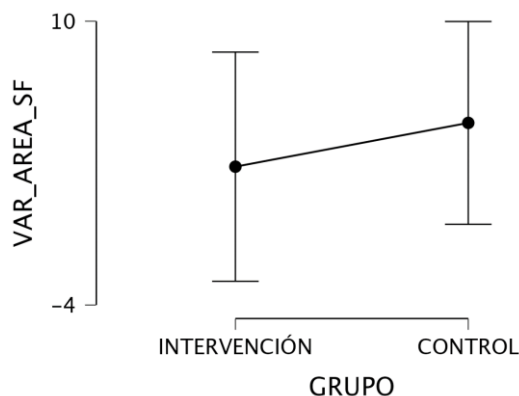


Figura 48. Variación en el área de la herida en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas

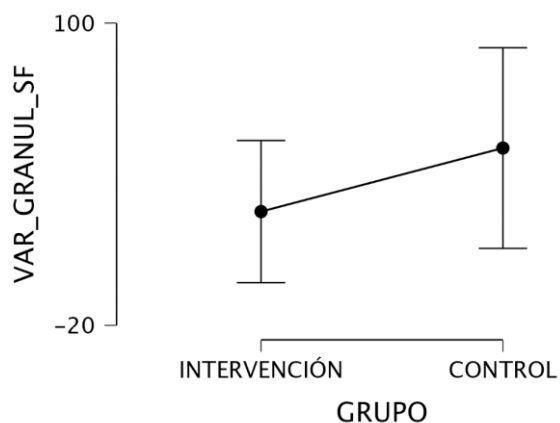


Figura 49. Variación en el tejido de granulación en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas

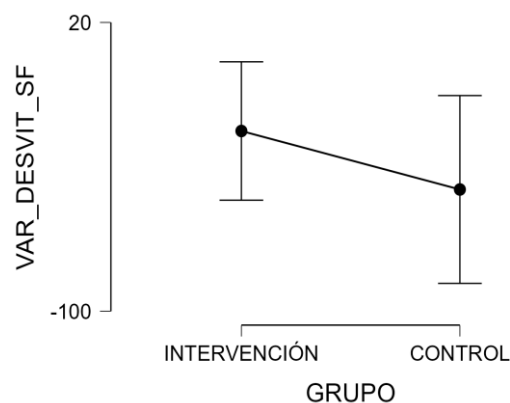


Figura 50. Variación en el tejido desvitalizado en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas venosas

ETIOLOGÍA: TRAUMÁTICA

En el análisis del subgrupo heridas de etiología traumática se observa una mejoría significativa en la variación a las 8 semanas en cada una de las variables de resultado (Figuras 51-54), pero el IC 95% del tamaño de efecto fue muy amplio (Tabla 15). No se observan diferencias estadísticamente significativas en este análisis.

ETIOLOGÍA: TRAUMÁTICA				
VARIABLE	GRUPO INTERVENCIÓN (N=7)	GRUPO CONTROL (N=9)	VALOR p (t Student)	TAMAÑO DE EFECTO (d Cohen) (IC 95%)
	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)		
Puntuación RESVECH 2.0	8.85 (6.76)	11.77 (4.86)	0.331	-0.47 (-1.47 a 0.53)
Reducción área de la herida	15.01 (16.42)	9.52 (10.35)	0.427	0.39 (-0.61 a 1.38)
Aumento Tejido Granulación	46.53 (44.59)	55.10 (42.36)	0.701	-0.18 (-1.17 a 0.80)
Reducción tejido desvitalizado	-45.72 (45.80)	-55.50 (40.41)	0.920	0.21 (-0.77 a 1.20)

Tabla 15. Análisis de variables heridas traumáticas

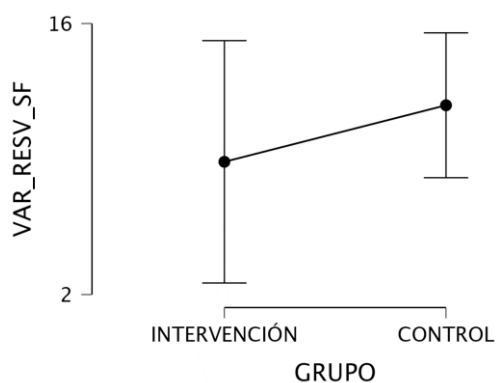


Figura 51. Variación en la reducción de la puntuación RESVECH 2.0 en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas traumáticas

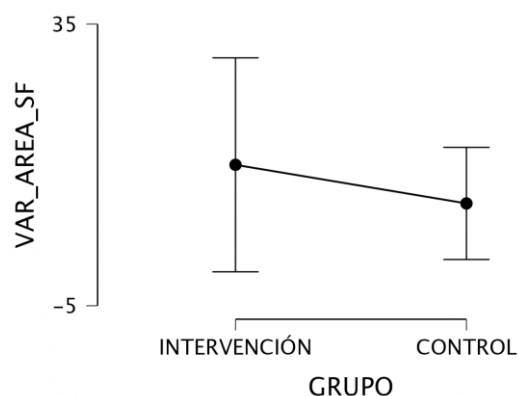


Figura 52. Variación en el área de la herida en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas traumáticas

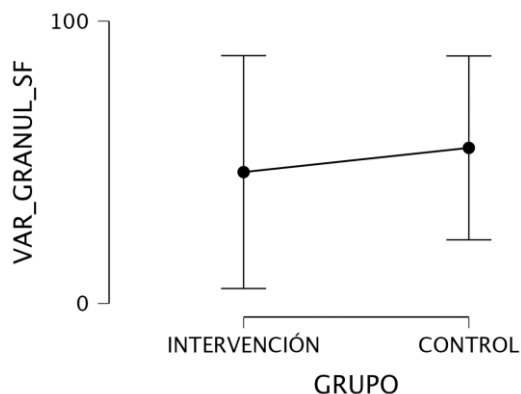


Figura 53. Variación en el tejido de granulación en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas traumáticas

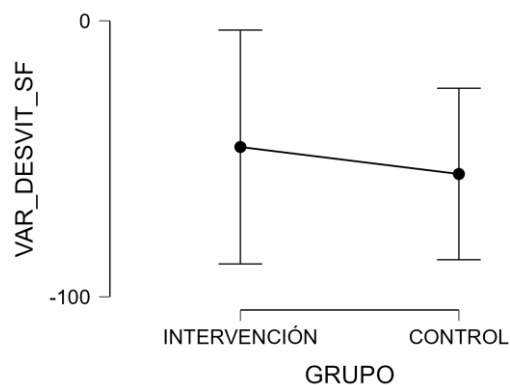


Figura 54. Variación en el tejido desvitalizado en ambos grupos. Análisis por etiología: heridas traumáticas

ETIOLOGÍA: LESIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA DEPENDENCIA (LCRD)

En el análisis del subgrupo heridas de etiología traumática se observa una mejoría significativa en la variación a las 8 semanas en cada una de las variables de resultado. Concretamente, en la variable reducción del área de la herida, destaca la diferencia de variación entre ambos grupos (Figuras 55-58), pero para todas las variables, el IC 95% del tamaño de efecto fue muy amplio (Tabla 16). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en este análisis por etiología.

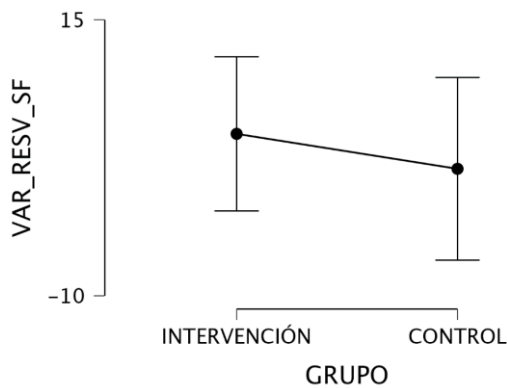


Figura 55. Variación en la reducción de la puntuación RESVECH 2.0 en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD

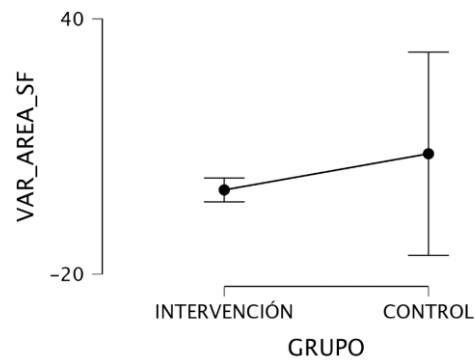


Figura 56. Variación en el área de la herida en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD

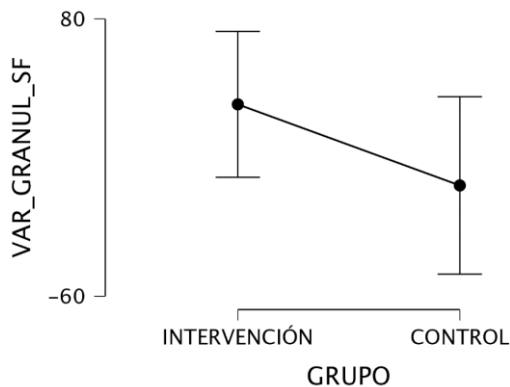


Figura 57. Variación en el tejido de granulación en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD

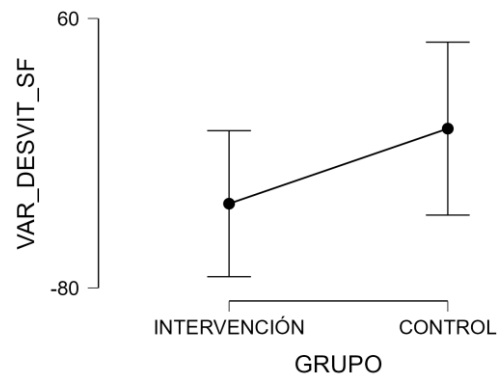


Figura 58. Variación en el tejido de devitalizado en ambos grupos. Análisis por etiología: LCRD

ETIOLOGÍA: LESIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA DEPENDENCIA				
VARIABLE	GRUPO INTERVENCIÓN (N=6)	GRUPO CONTROL (N=4)	VALOR p (t Student)	TAMAÑO DE EFECTO (d Cohen) (IC 95%)
	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)	VARIACIÓN 8 SEMANAS Media (DE)		
Puntuación RESVECH 2.0	4.66 (6.65)	1.5 (5.19)	0.448	0.46 (-0.83 a 1.73)
Reducción área de la herida	-0.21 (2.66)	8.28 (15)	0.20	-0.81 (-2.11 a 0.53)
Aumento Tejido Granulación	36.85 (35.06)	-4.06 (28.12)	0.088	1.13 (-0.27 a 2.48)
Reducción Tejido Desvitalizado	-36.18 (36.12)	2.79 (28.22)	0.718	-1.05 (-2.38 a 0.33)

Tabla 16. Análisis de variables lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia

Bibliografía

1. Kundin J. A new way to size up a wound. *Am J Nurs.* 1989;89(2):206–7.
2. Universal Desktop Ruler (Digitalizador universal en pantalla) [Internet]. Acceso 3 febrero 2022. Disponible en: <https://avpsoft.com/es/products/udruler/>
3. HELCOS. Sistema Integrado para el manejo de las heridas. 2017. Acceso 3 febrero 2022. Disponible en: <https://helcos.net>
4. Verdú Soriano J, López Casanova P, Rodríguez Palma M, García Fernández FP, Pancorbo Hidalgo PL, Soldevilla Ágredda JJ. HELCOS. Sistema integrado para el manejo de heridas. *Rev ROL Enferm.* 2018;41(11–12):778–83.
5. Restrepo-Medrano JC, Verdú Soriano J. Development of a wound healing index for chronic wounds. *EWMA J.* 2012;12(2):39–46.

DISCUSIÓN



CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta tesis doctoral fue comparar el efecto del apósito antioxidante con cúrcuma y N-acetilcisteína (Reoxcare®) sobre la cicatrización de heridas crónicas respecto al uso del tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo en pacientes con heridas crónicas de difícil cicatrización. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con dos grupos paralelos: grupo intervención con un apósito antioxidante y grupo control mediante la práctica clínica habitual con apósitos de cura en ambiente húmedo.

En este capítulo se desarrolla una discusión integrada de los resultados obtenidos, presentando también las limitaciones y los puntos fuertes del estudio, así como las futuras líneas de trabajo.

Evaluación general del estudio

Este estudio piloto ha sido el primer ensayo clínico aleatorio de un apósito antioxidante para la cicatrización de heridas crónicas de difícil cicatrización.

En referencia al reclutamiento de pacientes, se han cumplido con los objetivos inicialmente estimados para el tamaño muestral necesario (n=54). La asignación a los grupos, intervención y control, se ha realizado de manera aleatoria garantizando el equilibrio en ambos grupos, 28 pacientes en el grupo intervención y 26 en el grupo control.

En el protocolo publicado¹ se describió que los pacientes se irían reclutando de forma equitativa entre los centros participantes, pero tal y como se describe en el apartado de características de la muestra en el Capítulo 5 de Resultados, se observa que esto no ha podido ser así, el 22,23% de la muestra se reclutó en Almería, el 53,7% en Málaga y el 24,07% en Jaén.

Ha sido complicado mantener esa distribución equitativa por la influencia de varios factores. Entre ellos que, el número de enfermeras de Práctica Avanzada en los equipos de los centros era desigual (tres en Málaga, una en Almería y dos en Jaén), y la carga horaria que dedicaban a la consulta de Heridas era diferente en cada centro, de forma que, en el centro de Málaga, al contar con un equipo más numeroso han podido reclutar un número mayor de pacientes.

Evaluación del apósito antioxidante. Datos descriptivos

En general, los resultados descriptivos detallados en el capítulo previo, han mostrado que el apósito antioxidante es efectivo en la cicatrización de las heridas, tanto en cicatrización completa como en las diferentes variables de resultados analizadas.

La puntuación en la escala RESVECH 2.0 para la monitorización de la herida, el área de la misma y el tejido desvitalizado presente se redujeron en las heridas, al igual que aumentó el tejido de granulación y el número de heridas completamente cicatrizadas, en ambos grupos desde el inicio hasta las 8 semanas o última valoración realizada. Todas las variables mostraron significación estadística, destacando un efecto fuerte para la puntuación en la escala RESVECH 2.0 y un efecto moderado para la reducción del área.

Estos datos reflejan una evolución favorable hacia la cicatrización en las heridas tratadas, mostrando que tanto el tratamiento con el apósito antioxidante como el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo se solapan en cuanto a los rangos de efectividad. Por tanto, los resultados obtenidos en esta muestra limitada de pacientes no permiten establecer diferencias entre los dos grupos de estudio.

Evaluación del apósito antioxidante. Datos comparativos

Como se describe en el capítulo de resultados, en la muestra estudiada al realizar los análisis comparativos, no se han encontrado diferencias significativas para cada una de las variables principales de estudio entre los dos grupos de tratamiento: intervención con apósito antioxidante y control con apósitos de cura en ambiente húmedo según la práctica habitual. Además, estos datos han sido reforzados mediante análisis de supervivencia, donde se refleja que el tiempo que transcurre en el período de seguimiento establecido (tiempo de supervivencia) para cada una de las variables tampoco muestra significación estadística.

En el análisis comparativo con los tres grupos de tratamiento (apósito antioxidante, apósito de cura en ambiente húmedo sin Ag y con Ag), se describen resultados similares en todas las variables. Mientras que, en el análisis de supervivencia para las variables reducción del área de la herida, aumento

del tejido de granulación y reducción del tejido desvitalizado si se muestran resultados estadísticamente significativos. Estos datos benefician al grupo control sin Ag respecto al grupo intervención y grupo control con Ag, indicando una evolución más favorable del primero, mientras que el segundo y tercero se comportan de manera similar.

Esta evolución similar de las heridas tratadas con el apósito antioxidante y las tratadas con Ag en el grupo control (debido a sospecha clínica de alta carga bacteriana o infección) podría indicar una cierta capacidad de control de la carga bacteriana del producto antioxidante, aunque esta hipótesis precisaría ser valorada en posteriores estudios.

Aquí hay que destacar que el diseño del estudio tiene una potencia para detectar una diferencia de 20 días en el tiempo para reducir en un 50% el área de la herida, por tanto, es posible que, para detectar diferencias menores en ese período de tiempo, se precisen estudios con un tamaño de muestra mayor.

Además, es importante mencionar que las heridas de mayor superficie ($>41,7$ cm²) y peores características clínicas pertenecían al grupo intervención; por ello se han hecho análisis de sensibilidad para detectar la posible existencia de diferencias, excluyendo los datos extremos (tanto las heridas $>41,7$ cm² como las <1 cm²). Los resultados de este análisis específico no muestran diferencias significativas entre los grupos, si bien, la exclusión de estos datos extremos, disminuye aún más la "n" del ensayo.

Por tanto, los datos globales comparativos de significación estadística no documentan una superioridad ni una inferioridad significativa.

Comparación con otros estudios

Esta investigación es interesante y destaca porque a día de hoy no existen estudios similares en humanos que comparen este producto antioxidante con otros productos², por tanto, es el primer estudio comparativo. Los resultados encontrados sólo pueden contrastarse con dos estudios observacionales publicados previamente con este producto antioxidante.

Uno de ellos, es un estudio desarrollado por Castro et al en 2017³. Se trata de una serie de casos, multicéntrica, con 31 pacientes con heridas agudas y crónicas de difícil cicatrización con un período de seguimiento similar al nuestro,

8 semanas. Este describe que sólo el 51,6% de los pacientes completaron el tratamiento con el apósito antioxidante en el período establecido, pero por razones no relacionadas directamente con el tratamiento utilizado en el manejo local de la herida.

Al finalizar el estudio³, nueve heridas (29%) se curaron completamente, de las cuales, siete (77,8%) eran agudas y dos (22,2%) crónicas. Las heridas restantes (22) mostraron una mejora significativa ($p \leq 0.001$) tras el tratamiento con el apósito antioxidante. En nuestro estudio, doce heridas (42,85%) del grupo de intervención cicatrizaron a las 8 semanas en comparación con doce (46,15%) del grupo control.

En ambos estudios, la monitorización de la herida se ha realizado con la escala RESVECH 2.0, quedando recogida como variable la puntuación en la misma. En el estudio de Castro et al³, la puntuación disminuyó una media de 10,16 puntos durante el periodo de 8 semanas, mientras que, en nuestro ensayo clínico, la media de cambio en el grupo de intervención fue de 7,89 puntos y de 8,24 puntos en el grupo de control.

El otro estudio observacional mencionado anteriormente fue desarrollado por Jiménez-García et al⁴. en 2021, en este se incluyeron 31 pacientes con heridas crónicas complejas de diferentes etiologías durante un período de seguimiento superior, 12 semanas. En los resultados se describe que la evolución de la cicatrización de la herida, evaluada mediante RESVECH 2.0, se redujo en un 37,28%, 58,52% y 67,8% a las 4, 8 y 12 semanas, respectivamente, desde el inicio del tratamiento con el apósito antioxidante. Asimismo, el porcentaje de cicatrización de la herida aumentó significativamente con el tiempo y fue del 40%, 63% y 71% a las 4, 8 y 12 semanas, respectivamente. Durante el tiempo de seguimiento de 12 semanas, 16/31 heridas se curaron totalmente (50%).

De esta manera, se puede decir que los resultados clínicos del estudio desarrollado y presentado en esta tesis doctoral corroboran los hallazgos de los estudios previos. Además, en estas dos series de casos, se observó que el apósito funcionaba eliminando el biofilm y previniendo la formación de nuevo. Tal como se ha descrito anteriormente en nuestra investigación, en el grupo control, en los casos que desarrollaron posible carga bacteriana, se permitió el uso de tratamiento antibacteriano (grupo control con Ag). En el grupo de intervención,

si existió una carga bacteriana elevada, el apósito antioxidante incidió en su reducción ya que ningún caso de este grupo tuvo que salir del estudio por este motivo.

En referencia a este aspecto, destacar que inicialmente, en el protocolo del estudio se contempló la posibilidad de medir la carga bacteriana mediante un dispositivo de fluorescencia que permitía detectar la presencia de bacterias y localizarlas durante la evaluación de la herida. Debido a la falta de recursos, esto no se pudo llevar a cabo.

Por lo tanto, se necesitarían más estudios para comprobar si este producto realmente reduce la carga microbiana y el biofilm por sí mismo. Esto se podría relacionar con la acción sinérgica de los componentes del apósito antioxidante que han descrito que reducen la carga microbiana y contribuyen a la eliminación del biofilm.

Asimismo, de manera reciente se han publicado los resultados de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, sobre una muestra de 200 pacientes, para demostrar el efecto acelerador en la cicatrización de heridas de un nuevo producto con un extracto de hoja de olivo en un hidrogel que tiene propiedades antioxidantes, comparándolo con un hidrogel amorfo ampliamente utilizado. Los resultados mostraron que el producto antioxidante de extracto de hoja de olivo aceleraba significativamente la cicatrización de las heridas, independientemente de la etiología de la úlcera (lesión por presión, úlcera venosa o pie diabético) y del pronóstico, duplicando la reducción media del área de la herida en comparación con un hidrogel amorfo de referencia (79,4% frente a 39,7%; diferencia: -39,7%, IC del 95%: -71,1 a -21,3%; $p < 0,001$)⁵.

Así pues, como queda descrito en el artículo de revisión sobre los compuestos con capacidad antioxidante en la cicatrización de las heridas², la mayoría de la evidencia científica actual sobre estos compuestos antioxidantes proviene principalmente de investigación in vitro y de modelos animales, por lo que es necesario el desarrollo de estudios clínicos en humanos para comprobar la eficacia y seguridad de estos compuestos, y posteriormente, realizar su estudio comparativo con otros productos.

Puntos fuertes del estudio

Este estudio piloto destaca por la aleatorización, procedimiento mediante el cual los pacientes han sido distribuidos al azar en los dos grupos de tratamiento. Una vez que el paciente aceptaba participar y cumplía los criterios establecidos, la enfermera abría un sobre opaco, cerrado y secuenciado numéricamente que contenía la asignación al grupo de tratamiento.

Es destacable que no hubo incidencia de eventos adversos a lo largo del estudio. Además, las pérdidas de seguimiento (5) se justificaron con los criterios de retirada establecidos: un paciente falleció y en cuatro casos empeoró la herida teniendo que salir los pacientes del estudio.

Limitaciones del estudio

Este estudio también está sujeto a limitaciones, que conviene tener en cuenta para la interpretación y generalización de los resultados.

A pesar de ser un estudio multicéntrico, la principal limitación se relaciona con un tamaño muestral pequeño (54 pacientes). Esto como ya se ha citado previamente se podría relacionar con la potencia estadística del diseño del estudio (20 días para reducir el 50% del área de la herida). Por ello, es posible que, para encontrar diferencias estadísticamente significativas, sean necesarios estudios con un tamaño de muestra superior.

Otra limitación se relaciona con el período de seguimiento, 8 semanas. Por un lado, este tiempo podría haber sido insuficiente para observar diferencias entre ambos grupos, aunque, por otro lado, este tiempo podría haber sido extenso para garantizar el correcto seguimiento de los pacientes durante los dos meses.

Continuando con el reclutamiento, destacar como posible limitación la desigual proporción en la etiología de las heridas. Teniendo en cuenta la distribución en ambos grupos, las heridas venosas (24%), las traumáticas (30%) y las lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia (19%) fueron las más frecuentes. Asimismo, esta distribución también es desigual si consideramos de manera individual la asignación etiológica en cada grupo de tratamiento (Tabla 2 del capítulo 5). Este es un factor que no se podía controlar ya que cuándo una herida cumplía los criterios establecidos para formar parte del estudio,

independientemente de si la etiología a reclutar era mayoritaria o minoritaria respecto al total ya reclutado, se incluía en el estudio.

Otra limitación a considerar es que se ha permitido el uso de apósitos con Ag en el grupo control al observar criterios clínicos de infección por parte de los profesionales durante el período de seguimiento. Esto ha podido influir en los resultados debido a la actividad antibacteriana de los apósitos, así como en su comparación de la efectividad con el apósito antioxidante.

Este estudio tiene como finalidad las heridas crónicas de difícil cicatrización, y una de las limitaciones se podría relacionar con la ausencia de un registro de cronicidad de las mismas. Las enfermeras mediante datos subjetivos y datos objetivos registrados en la historia clínica conocían la cronicidad, pero en los datos recogidos en el cuaderno de recogida del estudio en la valoración basal no se contempló este apartado. A posteriori, se ha observado que, haber incluido información relativa a cronicidad, aportaría datos relevantes para la interpretación de los resultados.

Igualmente, en este apartado, se merece una especial mención la crisis sanitaria provocada por la COVID-19 que retrasó el período de reclutamiento de pacientes, teniendo que ampliar el período inicialmente establecido. Desde marzo a junio de 2020 no se pudo incluir ningún paciente en el estudio, y fue a partir del mes de julio cuándo se fue recuperando la “normalidad”.

Discusión general

Es esencial recalcar que, aunque los resultados de este estudio no mostraron significación estadística, si son clínicamente significativos. A pesar de las limitaciones encontradas, este estudio piloto ha demostrado que el apósito antioxidante es adecuado para las heridas crónicas mostrando una tendencia favorable hacia la cicatrización.

El efecto del apósito antioxidante en las heridas crónicas de difícil cicatrización es seguro y eficaz en la cicatrización, y su uso es de fácil aplicación por parte de los profesionales sanitarios, pero el efecto comparado con el uso de apósitos de cura en ambiente húmedo, según el diseño del presente estudio, no es concluyente.

La tendencia favorable hacia la cicatrización que ha sido observada se debería de consolidar con la realización de un ensayo clínico con un tamaño de muestra mayor, la inclusión de medidas de estratificación para conseguir un mejor balance de las heridas incluidas en cada grupo y una selección del tipo de heridas, de forma que se puedan confirmar los hallazgos encontrados y llenar las lagunas existentes en este ámbito de estudio.

Por tanto, los resultados encontrados en este estudio no confirman nuestra hipótesis de investigación, pero si aportan nueva evidencia científica sobre una nueva alternativa avanzada para el manejo de este tipo de heridas.

Futuras líneas de trabajo

En las próximas investigaciones para continuar con esta línea de trabajo se debería considerar:

Realizar estudios multicéntricos, con un tamaño de muestra mayor y con etiología diferencial, es decir, establecer criterios de inclusión centrándose únicamente en una etiología. Así se podría observar el comportamiento etiológico diferencial.

Medir la carga bacteriana de las heridas. Ya se ha comentado que inicialmente se contempló realizar esta medición mediante un dispositivo de fluorescencia, pero debido a la falta de recursos no se pudo llevar a cabo.

Tener este dato podría aportarnos información específica, permitiendo detectar en tiempo real la carga bacteriana de las heridas y realizar la medición digital de las mismas, y no solo basarnos en los signos y síntomas clínicos de infección. Esto aportaría sería de gran ayuda en la toma de decisiones clínicas.

Paralelamente a la línea de trabajo anterior, iría la medición del nivel de dolor, factor común en los pacientes que presentan heridas crónicas. El aumento del mismo se relaciona con el estado de la herida y los procedimientos de manejo local.

Inicialmente se contempló la medición del nivel de dolor en el protocolo, pero no se ha llevado a cabo de manera específica. Si sería interesante en futuras investigaciones realizar la medición del nivel de dolor de manera más exhaustiva. En este estudio piloto se ha observado como el tratamiento con el

apósito antioxidante se asociaba a una disminución del mismo conforme la herida avanzada progresaba en las diferentes fases del proceso de cicatrización.

Bibliografía

1. Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 21. 2020; 505.
2. Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. *J Clin Med*. 2021;10(16):3558.
3. Castro B, Bastida FD, Segovia T, López Casanova P, Soldevilla JJ, Verdú-Soriano J. The use of an antioxidant dressing on hard to heal wounds: a multicentre, prospective case series. *J Wound Care*. 2017;26(12):742–75.
4. Jiménez-García JF, Manrique GA, Anguita LP, Torra-Bou JE, Tripiana IV, et al. An antioxidant approach directed to non-healing wounds activation - A case report study. *Clin Case Rep Rev*. 2021; 7: 1–6.
5. Verdú-Soriano J, de Cristino-Espinar M, Luna-Morales S, Dios-Guerra C, Caballero-Villarraso J, Moreno-Moreno P, Casado-Díaz A, Berenguer-Pérez M, Guler-Caamaño I, Laosa-Zafra O, Rodríguez-Mañas L, Lázaro-Martínez JL. Superiority of a Novel Multifunctional Amorphous Hydrogel Containing Olea europaea Leaf Extract (EHO-85) for the Treatment of Skin Ulcers: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. *J Clin Med*. 2022 Feb 25;11(5):1260.

CONCLUSIONES



CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

En este capítulo final se establecen las conclusiones obtenidas respecto a la hipótesis de partida y los objetivos planteados en el desarrollo de esta investigación.

- Este estudio piloto ha sido el primer ensayo clínico en comparar el efecto del apósito antioxidante sobre la cicatrización de heridas crónicas respecto al uso del tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo en pacientes con heridas crónicas de difícil cicatrización. Hasta ahora solo se conocían datos observacionales de series de casos.
- Los resultados descriptivos para cada una de las variables tanto en el grupo intervención como en el grupo control presentan una evolución favorable hacia la cicatrización, mostrando que tanto el tratamiento con el apósito antioxidante como el tratamiento habitual de cura en ambiente húmedo son eficaces para el manejo local de la herida.
- Los resultados comparativos entre los dos grupos: intervención y control no muestran diferencias significativas en ninguna de las variables principales del estudio.
- Los resultados comparativos entre los tres grupos conforme al diseño del estudio: intervención, control con apósitos de Ag y control con apósitos sin Ag muestran resultados similares a la comparación entre dos grupos, pero si se encuentra significación estadística en el análisis de supervivencia para las variables reducción del área de la herida, aumento del tejido de granulación y reducción del tejido desvitalizado, indicando una evolución favorable del primer grupo, mientras que el segundo y tercero se comportan de manera similar.
- En general, los datos globales del estudio no documentan una superioridad ni inferioridad significativa.
- Entre los puntos fuertes del estudio destaca: su aleatorización, la no incidencia de eventos adversos y las escasas pérdidas de seguimiento.
- Entre las limitaciones encontramos: el tamaño muestral pequeño, un período de seguimiento extenso (8 semanas), la desigual proporción de etiología y severidad de las heridas en ambos grupos y la ausencia de un registro de cronicidad de las heridas.

- A pesar de que los resultados no mostraron significación estadística, estos sí son clínicamente significativos para su aplicación en la práctica clínica ya que el apósito antioxidante tiene una evidente tendencia favorable hacia la cicatrización de las heridas crónicas.
- Estos resultados no confirman la hipótesis de estudio, pero sí aportan evidencia científica sobre una nueva alternativa avanzada para el manejo de las heridas crónicas.
- El apósito antioxidante con cúrcuma y N-acetilcisteína evaluado ha mostrado un efecto importante en promover la cicatrización, entre el grupo de pacientes en el que se empleó esta intervención.
- Este estudio servirá de base para próximas investigaciones donde se debería tener en cuenta: realizar estudios multicéntricos con un tamaño de muestra mayor y con una única etiología; medir la carga bacteriana de las heridas y el nivel del dolor.

ANEXOS



ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO COMPARACIÓN	Ag SI	Ag NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VALORACIÓN BASAL

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 18 años. - Pacientes con úlceras de extremidad inferior de etiología venosa, isquémica, traumática o diabética. - Pacientes con heridas quirúrgicas por dehiscencia cicatrizando por segunda intención. - Heridas con un área entre 1 y 250 cm². - Úlceras por presión, úlceras multicausales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria sistémica o enfermedad oncológica. - Heridas con signos clínicos de infección (puntuación + escala RESVECH 2.0 en las variables: 6.3 edema en perilesión, 6.6 exudado purulento y 6.10 olor). - Situación terminal (expectativa de vida < 6 meses). - Úlceras de otras etiologías: tumorales, infecciosas. - Heridas en tratamiento con terapia presión negativa. - Embarazo. - Historial de sensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes del apósito de estudio.

A. DATOS DEL PACIENTE

Fecha de inclusión en el estudio: ____ / ____ / 20____

Edad: _____ años Sexo: Masculino Femenino

Nivel de estudios:

- Sin estudios
- Estudios Primarios Incompletos
- Estudios Primarios Completos
- Estudios Secundarios
- Estudios Universitarios

Nivel de autonomía para las actividades de la vida diaria, Cuestionario Barthel

(Ver Manuel del Investigador):

- Dependencia total: 0-20 puntos
- Dependencia severa: 21-60 puntos
- Dependencia moderada: 61-90 puntos
- Dependencia escasa: 91-99 puntos
- Independencia: 100 puntos

Peso: _____ kg Talla: _____ cm IMC= _____

Hábito tabáquico (¿Fuma actualmente?): SI NO

Enfermedades concomitantes recogidas en historia clínica:

	SI	NO
Enfermedades de la piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades endocrinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del sistema cardiocirculatorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del sistema respiratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del sistema digestivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del aparato músculo-esquelético y tejido conectivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del sistema genito-urinario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades de la sangre y del sistema inmunológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desórdenes mentales y del comportamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del SNC y de los órganos sensoriales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades de los sentidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

Nº PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

Neoplasias

Otras enfermedades:

Diagnóstico clínico principal: _____

Prescripción actual de fármacos que afectan la cicatrización:

	SI	NO
Corticoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibióticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antineoplásicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiinflamatorios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inmunosupresores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estado nutricional mediante "Malnutrition Universal Screening Tool" (MUST)

Paso 1. Puntuación del IMC:

IMC	Puntos	
>20	0	<input type="checkbox"/>
18.5-20	1	<input type="checkbox"/>
<18.5	2	<input type="checkbox"/>

Paso 2. Puntuación de la pérdida de peso:

Pérdida peso involuntaria en los últimos 3-6 meses	Puntos	
<5%	0	<input type="checkbox"/>
5-10%	1	<input type="checkbox"/>
>10%	2	<input type="checkbox"/>

Paso 3. Puntuación del efecto de las enfermedades agudas:

Efecto de las enfermedades agudas	Puntos
Si se objetiva o se prevé una ausencia de ingesta alimentaria >5 días o con estrés metabólico	2

Paso 4. Sumar las puntuaciones para valorar el riesgo de malnutrición:

Riesgo	Puntos
BAJO	0
INTERMEDIO	1
ALTO	2 o >

Paso 5. Directrices de tratamiento:

Riesgo	Directriz
BAJO	Asistencia clínica habitual
INTERMEDIO	Observación
ALTO	Tratamiento

Nivel de dolor (en la herida). Escala Visual Analógica (EVA)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor leve			Dolor moderado				Dolor severo			

Tratamiento con terapia compresiva, si procede: SI NO

Exploración funcional hemodinámica: Doppler arterial (si procede)

Interpretación	Valor ITB	Extremidad Derecha	Extremidad Izquierda
Calcificación arterial	>1.3		
Normal	0.9-1.3		
Asintomáticos	0.9-0.7		
Claudicación intermitente	0.7-0.5		
Isquemia crítica	<0.5		

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

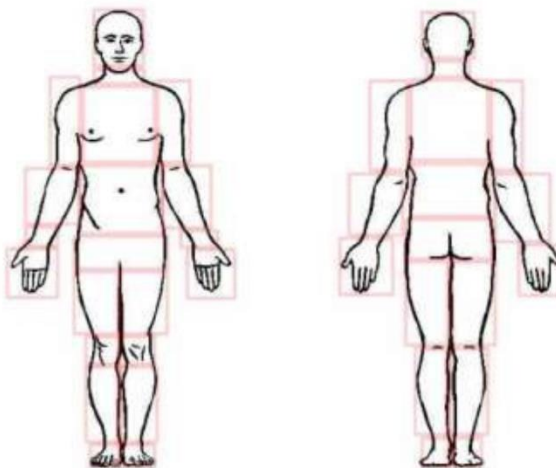
Manejo local de la herida. Apósitos utilizados PREVIAMENTE:

	SI	NO
Apósitos alginato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos carbón activo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos espuma poliuretano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos películas poliuretano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos hidrocoloides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos hidrofibra de hidrocoloide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos hidrogel y salinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos impregnados (tules grasos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos silicona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos propiedades antibacterianas-antimicrobianas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apósitos bioactivos (inhibidor de metaloproteasas, colágeno...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Número de herida/s: _____

(Ver Manual del Investigador)

Localización anatómica de la/s lesión/es:



*Herida seleccionada (indique localización): _____

B. VARIABLES DE LA HERIDA

Etiología:	
<i>Miembro inferior</i>	
- Venosa	<input type="checkbox"/>
- Isquémica	<input type="checkbox"/>
- Diabética	<input type="checkbox"/>
- Traumática	<input type="checkbox"/>
<i>Heridas quirúrgicas 2º intención</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Lesiones relacionadas con la dependencia (Úlcera por presión)</i>	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

EVALUACIÓN BASAL (1) Fecha: _____ / _____ / 20_____

Escala RESVECH 2.0 de monitorización de la cicatrización de heridas crónicas
(Ver definiciones operacionales de las variables e instrucciones de uso en Manual del Investigador)

Medición actual: Largo (cm): _____ Ancho (cm): _____

Dimensiones RESVESCH

Dimensiones de la lesión (superficie)	
0. Superficie = 0 cm ²	<input type="checkbox"/>
1. Superficie < 4 cm ²	<input type="checkbox"/>
2. Superficie = 4 < 16 cm ²	<input type="checkbox"/>
3. Superficie = 16 - < 36 cm ²	<input type="checkbox"/>
4. Superficie = 36 - < 64 cm ²	<input type="checkbox"/>
5. Superficie = 64 - < 100 cm ²	<input type="checkbox"/>
6. Superficie ≥ 100 cm ²	<input type="checkbox"/>

Bordes	
0. No distinguibles	<input type="checkbox"/>
1. Difusos	<input type="checkbox"/>
2. Delimitados	<input type="checkbox"/>
3. Dañados	<input type="checkbox"/>
4. Engrosados (envejecidos o evertidos)	<input type="checkbox"/>

Infección/Inflamación (signos biofilm)	SI	NO
6.1 Dolor que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Eritema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Edema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Aumento de la temperatura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Exudado que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6. Exudado purulento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Tejido friable o que sangra con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8 Herida estancada, que no progresa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9 Tejido compatible con biofilm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.10 Olor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.11 Hipergranulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.12 Aumento del tamaño de la herida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.13 Lesiones satélite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.14 Palidez del tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Profundidad/ Tejidos afectados	
0. Piel intacta cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Afectación de la dermis-epidermis	<input type="checkbox"/>
2. Afectación del tejido subcutáneo	<input type="checkbox"/>
3. Afectación del músculo	<input type="checkbox"/>
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos	<input type="checkbox"/>

Tipo de tejido en el lecho de la herida	
0. Cerrada/cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Tejido epitelial	<input type="checkbox"/>
2. Tejido de granulación	<input type="checkbox"/>
3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho	<input type="checkbox"/>
4. Necrótico (presencia escara negra o húmeda)	<input type="checkbox"/>

Exudado	
3. Seco	<input type="checkbox"/>
0. Húmedo o cicatrizado	<input type="checkbox"/>
1. Mojado	<input type="checkbox"/>
2. Saturado	<input type="checkbox"/>
3. Con fuga de exudado	<input type="checkbox"/>

Otras dimensiones

Piel perilesional			
Integra	<input type="checkbox"/>	Vesículas	<input type="checkbox"/>
Macerada	<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>
Eritema	<input type="checkbox"/>	Prurito	<input type="checkbox"/>
Excoriación	<input type="checkbox"/>	Dermatitis	<input type="checkbox"/>
Descamación	<input type="checkbox"/>	Celulitis	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO	N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

Existencia de tunelizaciones, excavaciones y trayectos fistulosos: SI NO

¿Se ha realizado fotografía de la herida?

(Ver recomendaciones para una buena captura en Manual del investigador) SI NO

Si ha seleccionado NO, indique el MOTIVO: _____

Manejo local de la herida previsto:

Desbridamiento cortante: SI NO

Grupo de comparación. Práctica clínica habitual	
Tipo de apósito primario usado:	
Espuma o foam	<input type="checkbox"/>
Hidrocoloide	<input type="checkbox"/>
Alginato	<input type="checkbox"/>
Hidrofibra hidrocoloide	<input type="checkbox"/>
Otro apósito (indicar)	_____
Tipo de apósito primario con plata usado:	
Espuma con plata	<input type="checkbox"/>
Hidrocoloide con plata	<input type="checkbox"/>
Alginato con plata	<input type="checkbox"/>
Hidrofibra hidrocoloide con plata	<input type="checkbox"/>
Otro apósito con plata (indicar)	_____

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO	Nº PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

VALORACIÓN SEMANA 2

Fecha VALORACIÓN: ___ / ___ / 20___

Escala RESVECH 2.0 de monitorización de la cicatrización de heridas crónicas.

Dimensiones de la lesión (superficie)	
0. Superficie = 0 cm ²	<input type="checkbox"/>
1. Superficie < 4 cm ²	<input type="checkbox"/>
2. Superficie = 4 < 16 cm ²	<input type="checkbox"/>
3. Superficie = 16 - < 36 cm ²	<input type="checkbox"/>
4. Superficie = 36 - < 64 cm ²	<input type="checkbox"/>
5. Superficie = 64 - < 100 cm ²	<input type="checkbox"/>
6. Superficie ≥ 100 cm ²	<input type="checkbox"/>

Bordes	
0. No distinguibles	<input type="checkbox"/>
1. Difusos	<input type="checkbox"/>
2. Delimitados	<input type="checkbox"/>
3. Dañados	<input type="checkbox"/>
4. Engrosados (envejecidos o evertidos)	<input type="checkbox"/>

Infección/Inflamación (signos biofilm)	SI	NO
6.1 Dolor que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Eritema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Edema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Aumento de la temperatura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Exudado que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6. Exudado purulento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Tejido friable o que sangra con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8 Herida estancada, que no progresa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9 Tejido compatible con biofilm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.10 Olor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.11 Hipergranulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.12 Aumento del tamaño de la herida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.13 Lesiones satélite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.14 Palidez del tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Profundidad/ Tejidos afectados	
0. Piel intacta cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Afectación de la dermis-epidermis	<input type="checkbox"/>
2. Afectación del tejido subcutáneo	<input type="checkbox"/>
3. Afectación del músculo	<input type="checkbox"/>
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos	<input type="checkbox"/>

Tipo de tejido en el lecho de la herida	
0. Cerrada/cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Tejido epitelial	<input type="checkbox"/>
2. Tejido de granulación	<input type="checkbox"/>
3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho	<input type="checkbox"/>
4. Necrótico (presencia escara negra o húmeda)	<input type="checkbox"/>

Exudado	
3. Seco	<input type="checkbox"/>
0. Húmedo o cicatrizado	<input type="checkbox"/>
1. Mojado	<input type="checkbox"/>
2. Saturado	<input type="checkbox"/>
3. Con fuga de exudado	<input type="checkbox"/>

Otras dimensiones

Piel perilesional			
Integra	<input type="checkbox"/>	Vesículas	<input type="checkbox"/>
Macerada	<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>
Eritema	<input type="checkbox"/>	Prurito	<input type="checkbox"/>
Excoriación	<input type="checkbox"/>	Dermatitis	<input type="checkbox"/>
Descamación	<input type="checkbox"/>	Celulitis	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

Existencia de tunelizaciones, excavaciones y trayectos fistulosos: SI NO

¿Se ha realizado fotografía de la herida?

(Ver recomendaciones para una buena captura en Manual del investigador). SI NO

Si ha seleccionado NO, indique el MOTIVO: _____

Nivel de dolor (en la herida). Escala Visual Analógica (EVA)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor leve			Dolor moderado				Dolor severo			

Manejo local de la herida realizado en las semanas anteriores:

Desbridamiento cortante: SI NO Número de desbridamiento/s realizado/s: _____

Grupo de comparación. Práctica clínica habitual

Tipo de apósito primario usado:

Espuma o foam Hidrocoloide Alginato Hidrofibra hidrocoloide

Otro apósito (indicar) _____

Tipo de apósito primario con plata usado:

Espuma con plata Hidrocoloide con plata Alginato con plata Hidrofibra hidrocoloide con plata

Otro apósito con plata (indicar) _____

Frecuencia de cambio de apósito: Cada _____ días

Desviaciones del protocolo (indicar):

_____Salida del paciente: SI NO

Fecha: ___ / ___ / 20___

Criterios de retirada (indicar):

Empeoramiento de la herida según juicio clínico del profesional (aparición signos clínicos de infección u otros) Aparición de alergias o hipersensibilidad al apósito Fallecimiento Ingreso hospitalario que interrumpa o dificulte la continuidad de cuidados en la Consulta de Enfermería Traslado a otro Distrito Sanitario donde no pueda haber continuidad asistencial con el apósito activo Petición personal del paciente a no querer continuar Otro/s motivo/s: _____

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO	Nº PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

VALORACIÓN SEMANA 4

Fecha VALORACIÓN: ___ / ___ / 20___

Escala RESVECH 2.0 de monitorización de la cicatrización de heridas crónicas.

Dimensiones de la lesión (superficie)	
0. Superficie = 0 cm ²	<input type="checkbox"/>
1. Superficie < 4 cm ²	<input type="checkbox"/>
2. Superficie = 4 < 16 cm ²	<input type="checkbox"/>
3. Superficie = 16 - < 36 cm ²	<input type="checkbox"/>
4. Superficie = 36 - < 64 cm ²	<input type="checkbox"/>
5. Superficie = 64 - < 100 cm ²	<input type="checkbox"/>
6. Superficie ≥ 100 cm ²	<input type="checkbox"/>

Bordes	
0. No distinguibles	<input type="checkbox"/>
1. Difusos	<input type="checkbox"/>
2. Delimitados	<input type="checkbox"/>
3. Dañados	<input type="checkbox"/>
4. Engrosados (envejecidos o evertidos)	<input type="checkbox"/>

Infección/Inflamación (signos biofilm)	SI	NO
6.1 Dolor que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Eritema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Edema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Aumento de la temperatura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Exudado que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6. Exudado purulento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Tejido friable o que sangra con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8 Herida estancada, que no progresa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9 Tejido compatible con biofilm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.10 Olor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.11 Hipergranulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.12 Aumento del tamaño de la herida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.13 Lesiones satélite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.14 Palidez del tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Profundidad/ Tejidos afectados	
0. Piel intacta cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Afectación de la dermis-epidermis	<input type="checkbox"/>
2. Afectación del tejido subcutáneo	<input type="checkbox"/>
3. Afectación del músculo	<input type="checkbox"/>
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos	<input type="checkbox"/>

Tipo de tejido en el lecho de la herida	
0. Cerrada/cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Tejido epitelial	<input type="checkbox"/>
2. Tejido de granulación	<input type="checkbox"/>
3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho	<input type="checkbox"/>
4. Necrótico (presencia escara negra o húmeda)	<input type="checkbox"/>

Exudado	
3. Seco	<input type="checkbox"/>
0. Húmedo o cicatrizado	<input type="checkbox"/>
1. Mojado	<input type="checkbox"/>
2. Saturado	<input type="checkbox"/>
3. Con fuga de exudado	<input type="checkbox"/>

Otras dimensiones

Piel perilesional			
Integra	<input type="checkbox"/>	Vesículas	<input type="checkbox"/>
Macerada	<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>
Eritema	<input type="checkbox"/>	Prurito	<input type="checkbox"/>
Excoriación	<input type="checkbox"/>	Dermatitis	<input type="checkbox"/>
Descamación	<input type="checkbox"/>	Celulitis	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

Existencia de tunelizaciones, excavaciones y trayectos fistulosos: SI NO

¿Se ha realizado fotografía de la herida?

(Ver recomendaciones para una buena captura en Manual del investigador). SI NO

Si ha seleccionado NO, indique el MOTIVO: _____

Nivel de dolor (en la herida). Escala Visual Analógica (EVA)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor leve				Dolor moderado				Dolor severo		

Manejo local de la herida realizado en las semanas anteriores:

Desbridamiento cortante: SI NO Número de desbridamiento/s realizado/s: _____

Grupo de comparación. Práctica clínica habitual

Tipo de apósito primario usado:

Espuma o foam Hidrocoloide Alginato Hidrofibra hidrocoloide

Otro apósito (indicar) _____

Tipo de apósito primario con plata usado:

Espuma con plata Hidrocoloide con plata Alginato con plata Hidrofibra hidrocoloide con plata

Otro apósito con plata (indicar) _____

Frecuencia de cambio de apósito: Cada _____ días

Desviaciones del protocolo (indicar):

Salida del paciente: SI NO

Fecha: ___ / ___ / 20___

Criterios de retirada (indicar):

Empeoramiento de la herida según juicio clínico del profesional (aparición signos clínicos de infección u otros)	<input type="checkbox"/>
Aparición de alergias o hipersensibilidad al apósito	<input type="checkbox"/>
Fallecimiento	<input type="checkbox"/>
Ingreso hospitalario que interrumpa o dificulte la continuidad de cuidados en la Consulta de Enfermería	<input type="checkbox"/>
Traslado a otro Distrito Sanitario donde no pueda haber continuidad asistencial con el apósito activo	<input type="checkbox"/>
Petición personal del paciente a no querer continuar	<input type="checkbox"/>
Otro/s motivo/s: _____	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

Nº PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

VALORACIÓN SEMANA 6

Fecha VALORACIÓN: ___ / ___ / 20___

Escala RESVECH 2.0 de monitorización de la cicatrización de heridas crónicas.

Dimensiones de la lesión (superficie)	
0. Superficie = 0 cm ²	<input type="checkbox"/>
1. Superficie < 4 cm ²	<input type="checkbox"/>
2. Superficie = 4 < 16 cm ²	<input type="checkbox"/>
3. Superficie = 16 - < 36 cm ²	<input type="checkbox"/>
4. Superficie = 36 - < 64 cm ²	<input type="checkbox"/>
5. Superficie = 64 - < 100 cm ²	<input type="checkbox"/>
6. Superficie ≥ 100 cm ²	<input type="checkbox"/>

Bordes	
0. No distinguibles	<input type="checkbox"/>
1. Difusos	<input type="checkbox"/>
2. Delimitados	<input type="checkbox"/>
3. Dañados	<input type="checkbox"/>
4. Engrosados (envejecidos o evertidos)	<input type="checkbox"/>

Infección/Inflamación (signos biofilm)	SI	NO
6.1 Dolor que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Eritema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Edema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Aumento de la temperatura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Exudado que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6. Exudado purulento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Tejido friable o que sangra con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8 Herida estancada, que no progresa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9 Tejido compatible con biofilm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.10 Olor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.11 Hipergranulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.12 Aumento del tamaño de la herida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.13 Lesiones satélite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.14 Palidez del tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otras dimensiones

Piel perilesional			
Integra	<input type="checkbox"/>	Vesículas	<input type="checkbox"/>
Macerada	<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>
Eritema	<input type="checkbox"/>	Prurito	<input type="checkbox"/>
Excoriación	<input type="checkbox"/>	Dermatitis	<input type="checkbox"/>
Descamación	<input type="checkbox"/>	Celulitis	<input type="checkbox"/>

Profundidad/ Tejidos afectados	
0. Piel intacta cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Afectación de la dermis-epidermis	<input type="checkbox"/>
2. Afectación del tejido subcutáneo	<input type="checkbox"/>
3. Afectación del músculo	<input type="checkbox"/>
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos	<input type="checkbox"/>

Tipo de tejido en el lecho de la herida	
0. Cerrada/cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Tejido epitelial	<input type="checkbox"/>
2. Tejido de granulación	<input type="checkbox"/>
3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho	<input type="checkbox"/>
4. Necrótico (presencia escara negra o húmeda)	<input type="checkbox"/>

Exudado	
3. Seco	<input type="checkbox"/>
0. Húmedo o cicatrizado	<input type="checkbox"/>
1. Mojado	<input type="checkbox"/>
2. Saturado	<input type="checkbox"/>
3. Con fuga de exudado	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO	N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

Existencia de tunelizaciones, excavaciones y trayectos fistulosos: SI NO

¿Se ha realizado fotografía de la herida?

(Ver recomendaciones para una buena captura en Manual del investigador). SI NO

Si ha seleccionado NO, indique el MOTIVO: _____

Nivel de dolor (en la herida). Escala Visual Analógica (EVA)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor leve			Dolor moderado				Dolor severo			

Manejo local de la herida realizado en las semanas anteriores:

Desbridamiento cortante: SI NO Número de desbridamiento/s realizado/s: _____

Grupo de comparación. Práctica clínica habitual

Tipo de apósito primario usado:

Espuma o foam

Hidrocoloide

Alginato

Hidrofibra hidrocoloide

Otro apósito (indicar) _____

Tipo de apósito primario con plata usado:

Espuma con plata

Hidrocoloide con plata

Alginato con plata

Hidrofibra hidrocoloide con plata

Otro apósito con plata (indicar) _____

Frecuencia de cambio de apósito: Cada _____ días

Desviaciones del protocolo (indicar):

Salida del paciente: SI NO

Fecha: ___ / ___ / 20___

Criterios de retirada (indicar):

Empeoramiento de la herida según juicio clínico del profesional (aparición signos clínicos de infección u otros)	<input type="checkbox"/>
Aparición de alergias o hipersensibilidad al apósito	<input type="checkbox"/>
Fallecimiento	<input type="checkbox"/>
Ingreso hospitalario que interrumpa o dificulte la continuidad de cuidados en la Consulta de Enfermería	<input type="checkbox"/>
Traslado a otro Distrito Sanitario donde no pueda haber continuidad asistencial con el apósito activo	<input type="checkbox"/>
Petición personal del paciente a no querer continuar	<input type="checkbox"/>
Otro/s motivo/s: _____	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

VALORACIÓN SEMANA 8 o VALORACIÓN CICATRIZACIÓN COMPLETA

Fecha VALORACIÓN: ___ / ___ / 20___

Escala RESVECH 2.0 de monitorización de la cicatrización de heridas crónicas.

Dimensiones de la lesión (superficie)	
0. Superficie = 0 cm ²	<input type="checkbox"/>
1. Superficie < 4 cm ²	<input type="checkbox"/>
2. Superficie = 4 < 16 cm ²	<input type="checkbox"/>
3. Superficie = 16 - < 36 cm ²	<input type="checkbox"/>
4. Superficie = 36 - < 64 cm ²	<input type="checkbox"/>
5. Superficie = 64 - < 100 cm ²	<input type="checkbox"/>
6. Superficie ≥ 100 cm ²	<input type="checkbox"/>

Bordes	
0. No distinguibles	<input type="checkbox"/>
1. Difusos	<input type="checkbox"/>
2. Delimitados	<input type="checkbox"/>
3. Dañados	<input type="checkbox"/>
4. Engrosados (envejecidos o evertidos)	<input type="checkbox"/>

Infección/Inflamación (signos biofilm)	SI	NO
6.1 Dolor que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Eritema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Edema en la perilesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Aumento de la temperatura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Exudado que va en aumento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6. Exudado purulento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Tejido friable o que sangra con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8 Herida estancada, que no progresa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9 Tejido compatible con biofilm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.10 Olor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.11 Hipergranulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.12 Aumento del tamaño de la herida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.13 Lesiones satélite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.14 Palidez del tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Profundidad/ Tejidos afectados	
0. Piel intacta cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Afectación de la dermis-epidermis	<input type="checkbox"/>
2. Afectación del tejido subcutáneo	<input type="checkbox"/>
3. Afectación del músculo	<input type="checkbox"/>
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos	<input type="checkbox"/>

Tipo de tejido en el lecho de la herida	
0. Cerrada/cicatrizada	<input type="checkbox"/>
1. Tejido epitelial	<input type="checkbox"/>
2. Tejido de granulación	<input type="checkbox"/>
3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho	<input type="checkbox"/>
4. Necrótico (presencia escara negra o húmeda)	<input type="checkbox"/>

Exudado	
3. Seco	<input type="checkbox"/>
0. Húmedo o cicatrizado	<input type="checkbox"/>
1. Mojado	<input type="checkbox"/>
2. Saturado	<input type="checkbox"/>
3. Con fuga de exudado	<input type="checkbox"/>

Otras dimensiones

Piel perilesional			
Integra	<input type="checkbox"/>	Vesículas	<input type="checkbox"/>
Macerada	<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>
Eritema	<input type="checkbox"/>	Prurito	<input type="checkbox"/>
Excoriación	<input type="checkbox"/>	Dermatitis	<input type="checkbox"/>
Descamación	<input type="checkbox"/>	Celulitis	<input type="checkbox"/>

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CODIGO CENTRO

N° PACIENTE

Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)

Existencia de tunelizaciones, excavaciones y trayectos fistulosos: SI NO

¿Se ha realizado fotografía de la herida?

(Ver recomendaciones para una buena captura en Manual del investigador). SI NO

Si ha seleccionado NO, indique el MOTIVO: _____

Nivel de dolor (en la herida). Escala Visual Analógica (EVA)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor leve				Dolor moderado				Dolor severo		

Manejo local de la herida realizado en las semanas anteriores:

Desbridamiento cortante: SI NO Número de desbridamiento/s realizado/s: _____

Grupo de comparación. Práctica clínica habitual

Tipo de apósito primario usado:

Espuma o foam Hidrocoloide Alginato Hidrofibra hidrocoloide

Otro apósito (indicar) _____

Tipo de apósito primario con plata usado:

Espuma con plata Hidrocoloide con plata Alginato con plata Hidrofibra hidrocoloide con plata

Otro apósito con plata (indicar) _____

Frecuencia de cambio de apósito: Cada _____ días

Desviaciones del protocolo (indicar):

Salida del paciente: SI NO

Fecha: ___ / ___ / 20___

Criterios de retirada (indicar):

Empeoramiento de la herida según juicio clínico del profesional (aparición signos clínicos de infección u otros)	<input type="checkbox"/>
Aparición de alergias o hipersensibilidad al apósito	<input type="checkbox"/>
Fallecimiento	<input type="checkbox"/>
Ingreso hospitalario que interrumpa o dificulte la continuidad de cuidados en la Consulta de Enfermería	<input type="checkbox"/>
Traslado a otro Distrito Sanitario donde no pueda haber continuidad asistencial con el apósito activo	<input type="checkbox"/>
Petición personal del paciente a no querer continuar	<input type="checkbox"/>
Otro/s motivo/s: _____	<input type="checkbox"/>

ANEXO 2.**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO****HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

TÍTULO DEL ESTUDIO: “*Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)*”

INFORMACIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un proyecto de investigación en el que se le invita a participar. Se realiza en colaboración entre la Universidad de Jaén y varios Centros de Salud de Andalucía. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si quiere o no participar en este proyecto. Para ello, lea esta hoja informativa con atención ya que es importante que conozca qué va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios y riesgos. Nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

¿POR QUÉ SE REALIZA EL ESTUDIO?

Las *heridas de cicatrización retrasada, crónicas o de difícil cicatrización* son aquellas que no cicatrizan en el tiempo esperado, tienen una larga duración y una elevada incidencia de complicaciones representando un problema severo para los individuos, la sociedad y el Sistema de Salud. En este tipo de heridas, el proceso de cicatrización se encuentra parcial o totalmente alterado ya que no sigue ordenadamente el proceso molecular y celular de una reparación tisular normal.

En los últimos años, se han desarrollado apósitos antioxidantes de última generación que promueven un ambiente favorable e incorporan sustancias que activan el proceso de cicatrización, como es el caso de Reoxcare. Este apósito ya está autorizado en España para su uso en el tratamiento de heridas y se está usando en muchos centros. Este apósito representa una nueva alternativa avanzada para el manejo de las heridas crónicas de difícil cicatrización aportando nueva evidencia científica, así como una alternativa efectiva para el tratamiento de las heridas crónicas.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO?

El objetivo general del proyecto es comparar el efecto del apósito activo antioxidante respecto al uso de los apósitos de cura en ambiente húmedo, sobre la cicatrización de heridas crónicas o úlceras de diversos tipos.

¿CÓMO SE VA A REALIZAR?

Si usted acepta participar, el profesional de enfermería que le atienda valorará su herida o úlcera y su estado de salud. El tipo de producto para tratar su herida se decidirá al azar, abriendo un sobre cerrado (ni usted ni el investigador deciden directamente cual de ambos productos se usa en el tratamiento de su herida. La asignación al azar es aceptable porque ambos tratamientos son igualmente recomendables). El profesional de enfermería que le atienda aplicará el tratamiento con el producto asignado, siguiendo las recomendaciones de

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Así pues, el acceso a su información personal, incluyendo las fotografías que se obtengan, quedará restringido a los investigadores del estudio/colaboradores o al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los resultados de la investigación, incluyendo las fotografías, podrán ser publicadas en revistas científicas, siempre que sea imposible identificar al paciente.

¿EXISTE COMPENSACIÓN ECONÓMICA?

Su participación en el estudio no implica ningún tipo de compensación económica. El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todos los datos para evitar la realización de nuevos análisis.

Además, debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no se está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

De tal forma, al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

¿CON QUIÉN PUEDO CONTACTAR EN CASO DE DUDA?

En caso de duda o necesitar ponerse en contacto con D/D^a (*Nombre del investigador clínico en cada uno de los Centros de salud participantes*), investigador/a en su centro de salud.

Le agradecemos sinceramente su colaboración, que servirá para que podamos aportar nueva evidencia científica en el manejo de las heridas crónicas de difícil cicatrización, prestando una mejor atención a nuestros pacientes

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Copia investigador/a

CODIGO CENTRO N° PACIENTE

TÍTULO: "Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)"

Yo, _____
(NOMBRE y APELLIDOS PACIENTE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL)

He sido informado sobre el citado proyecto, he podido hacer preguntas sobre el mismo y se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio; por eso, juzgo que he recibido suficiente información para poder colaborar en la investigación.

He hablado con _____
(NOMBRE DEL INVESTIGADOR/A)

Comprendo que mi participación en el proyecto es voluntaria, que toda la información concerniente a mi persona se tratará en la más **estricta confidencialidad** y que puedo retirar mis datos del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en la calidad de mi asistencia sanitaria

Presto libremente mi conformidad en la participación, así como la toma de fotografías

Firma del Participante/
Tutor o Representante
Legal

Fecha

Día	Mes	Año

Firma del Investigador/a

Fecha

Día	Mes	Año

Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el paciente y otra el investigador

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Copia paciente

CODIGO CENTRO N° PACIENTE

TÍTULO: "Evaluación de la eficacia de un apósito antioxidante en la cicatrización de heridas crónicas (REOX)"

Yo, _____
(NOMBRE y APELLIDOS PACIENTE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL)

He sido informado sobre el citado proyecto, he podido hacer preguntas sobre el mismo y se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio; por eso, juzgo que he recibido suficiente información para poder colaborar en la investigación.

He hablado con _____
(NOMBRE DEL INVESTIGADOR/A)

Comprendo que mi participación en el proyecto es voluntaria, que toda la información concerniente a mi persona se tratará en la más **estricta confidencialidad** y que puedo retirar mis datos del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en la calidad de mi asistencia sanitaria

Presto libremente mi conformidad en la participación, así como la toma de fotografías

Firma del Participante/
Tutor o Representante
Legal

Fecha

Día	Mes	Año	

Firma del Investigador/a

Fecha

Día	Mes	Año	

Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el paciente y otra el investigador

ANEXO 3. MANUAL DEL INVESTIGADOR

MANUAL DEL INVESTIGADOR

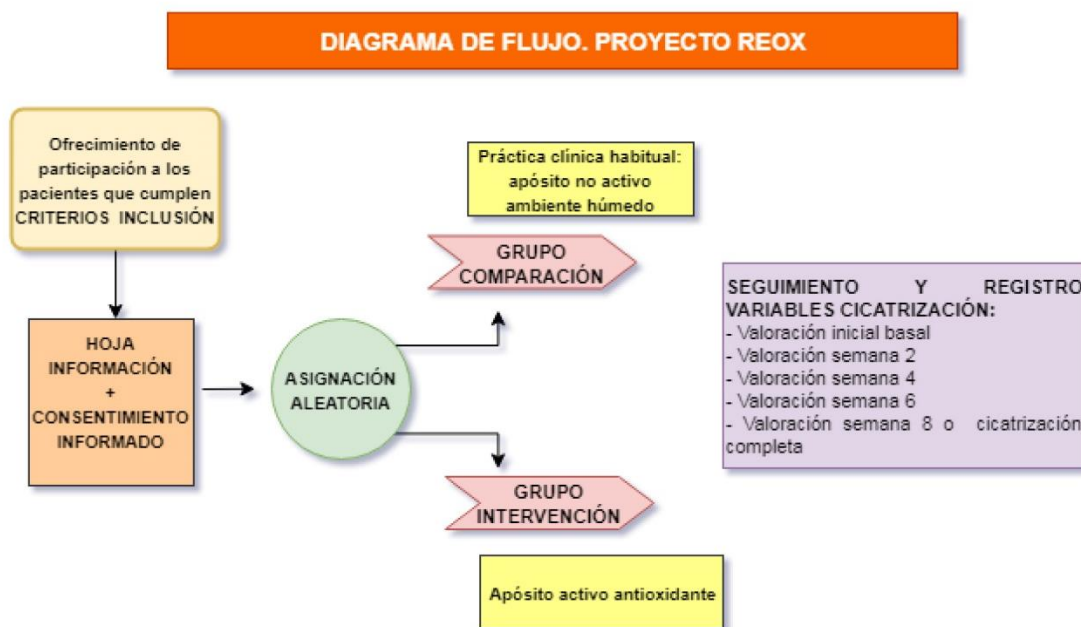
**Evaluación de la eficacia
de un apósito antioxidante
en la cicatrización de
heridas crónicas (REOX)**



1.- LOGÍSTICA DEL PROYECTO

En esta sección del manual del investigador quedan recogidas las explicaciones sobre el procedimiento de reclutamiento, el procedimiento de obtención de datos y seguimiento de los pacientes, así como una descripción detallada de la intervención.

1.1.- Descripción general resumida del procedimiento de reclutamiento



Cuando un paciente acude a la consulta de enfermería y cumple con los **CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN ESTABLECIDOS**, el investigador le **ofrecerá participar** en el estudio clínico en el que se pretende comparar el efecto del apósito antioxidante (producto activo) respecto al uso de apósitos no activos de cura en ambiente húmedo (práctica clínica habitual) en pacientes con heridas crónicas de difícil cicatrización.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con úlceras de extremidad inferior de etiología venosa, isquémica, traumática o diabética.
- Pacientes con heridas quirúrgicas por dehiscencia cicatrizando por segunda intención.
- Heridas con un área entre 1 y 250 cm².
- Úlceras por presión, úlceras multicausales.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad inflamatoria sistémica o enfermedad oncológica.
- Heridas con signos clínicos de infección (puntuación positiva en la escala RESVECH 2.0 en las variables: 6.3 edema en perilesión, 6.6 exudado purulento y 6.10 olor).
- Situación terminal (expectativa de vida menor a 6 meses).
- Úlceras de otras etiologías: tumorales, infecciosas.
- Heridas en tratamiento con terapia por presión negativa.
- Embarazo.
- Historial de sensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes del apósito de estudio.

De esta forma, si el paciente acepta participar y cumple con los criterios descritos previamente, el investigador le informará sobre el proyecto detalladamente y le hará entrega de la **HOJA DE INFORMACIÓN** del paciente y del **CONSENTIMIENTO INFORMADO**. Es importante, la firma de dos copias, una será para el paciente y la otra para el investigador que se encargará de su custodia. Además, el investigador deberá recalcar que para ayudar en el seguimiento del estudio se requiere obtener **fotografías** de las lesiones, al inicio y lo largo de la evolución. Este también será el encargado de resolver cualquier duda o aclaración que pueda surgir.

Para la **ALEATORIZACIÓN**, se entregará a todos los investigadores sobres identificados con un código de estudio. Una vez que el paciente haya firmado el consentimiento informado, se le asignará un sobre y se abrirá en presencia del mismo. Si una vez que el paciente conoce su grupo de aleatorización, este rechaza su participación, deberá quedar reflejado.

De esta forma, se comenzará con la cura y seguimiento de la herida hasta la semana 8 o cicatrización completa de la herida, si ocurre antes.

Además, se considerarán **CRITERIOS DE RETIRADA** del estudio:

- ✓ Empeoramiento de la herida según juicio clínico del profesional (aparición de signos clínicos de infección u otros).
- ✓ Aparición de alergias o hipersensibilidad al apósito.
- ✓ Fallecimiento.
- ✓ Ingreso hospitalario que interrumpa o dificulte la continuidad de cuidados en la Consulta de Enfermería.
- ✓ Traslado a otro distrito sanitario donde no pueda haber continuidad asistencial con el apósito activo.

En caso de retirada del estudio, el investigador debería anotar la fecha de retirada del estudio y la fecha de última cura.

CONTROL Y REGISTRO DE PACIENTES

Para llevar un control y registro adecuado tanto por parte de los investigadores en los centros de salud como en la universidad de Jaén, se habilitará un documento Excel compartido en Drive. En este habrá que rellenar una serie de datos básicos que no permitan identificar a los pacientes, pero sí llevar un control. Una vez comience el reclutamiento de los mismos, desde la Universidad de Jaén se dará acceso al mismo.

Ejemplo:

	A	B	C	D	E	F	G
1	Código Centro	Nº Paciente	Fecha inclusión	Edad	Sexo	Fecha Retirada	Motivo
2	JAÉN: J3	P1					
3		P2					
4		P3					
5		P4					
6		P5					

1.2.- Descripción del procedimiento de obtención de datos

Tras el reclutamiento de los pacientes, se recogerá la información necesaria (tanto directamente de la valoración al paciente como de la historia clínica) a través del **CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)**. Este se identificará con un código alfanumérico de asignación en el estudio cumpliendo con los criterios de confidencialidad exigidos.

Se realizará una **VALORACIÓN BASAL INICIAL** completa tras su inclusión. Posteriormente, se realizarán valoraciones en la **SEMANA 2**, **SEMANA 4**, **SEMANA 6** y **SEMANA 8** registrando las variables de cicatrización y de la herida.

VARIABLES A RECOGER EN CADA VALORACIÓN

Variables	Basal	S2	S4	S6	S8
Fecha inclusión	X				
Edad	X				
Sexo	X				
Nivel estudios	X				
Nivel autonomía (Cuestionario Barthel)	X				
Peso, talla, IMC	X				
Hábito tabáquico	X				
Enfermedades concomitantes	X				
Diagnóstico clínico principal	X				
Fármacos que afectan a la cicatrización	X				
Estado nutricional (Instrumento MUST)	X				
Nivel dolor (EVA)	X	X	X	X	X
Exploración Doppler (si procede)	X				
Tratamiento terapia compresiva (si procede)	X				
Manejo local de la herida previo	X				
Número de herida/s	X				
Localización anatómica herida/s	X				
Etiología de la herida	X				
Fecha de valoración		X	X	X	X
Frecuencia de cambio de apósito		X	X	X	X
Escala RESVECH 2.0. Monitorización heridas	X	X	X	X	X
Otras dimensiones: piel perilesional	X	X	X	X	X
Tunelizaciones, excavaciones y trayectos fistulosos	X	X	X	X	X
Fotografía clínica de herida	X	X	X	X	X
HELICOS	X	X	X	X	X
Moleculight®	X	X	X	X	X
Manejo local herida previsto	X				
Manejo local herida semanas anteriores		X	X	X	X
Desviaciones del protocolo		X	X	X	X
Salida del paciente		X	X	X	X

* Si el paciente presenta más de una herida, será necesario especificar el número de heridas y la localización anatómica de las mismas, pero **SOLO SERÁ INCLUIDA UNA HERIDA (LESIÓN ÍNDICE)** en el estudio para el abordaje y manejo, según criterio clínico del profesional.

LOGÍSTICA CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Desde la Universidad de Jaén, se procederá al envío en formato papel de los cuadernos de recogida de datos a cada uno de los centros participantes. Estos serán cumplimentados por los

investigadores siguiendo las instrucciones descritas en este documento. Así pues, estos cuadernos serán custodiados durante el período de seguimiento del paciente.

Una vez que un paciente haya terminado este período, los CRD serán enviados a la investigadora principal para su análisis.

IDENTIFICACIÓN DE CENTROS Y PACIENTES

Tanto a los pacientes como a los centros se le asignará un código alfanumérico para su identificación, quedará de la siguiente manera:

Código centros	Código pacientes
Almería: A1	Paciente 1 (P1)
Málaga: M2	Paciente 2 (P2)
Jaén: J3	Paciente 3 (P3)
	Paciente 4 (P4)

INSTRUCCIONES PARA OBTENCIÓN DE FOTOGRAFÍA CLÍNICA

La fotografía clínica nos ayuda en el diagnóstico, registro y evolución de las heridas. Se requiere la autorización previa de los pacientes. Para ello, se facilitará a los investigadores la cámara fotográfica Sony DSC-W810.

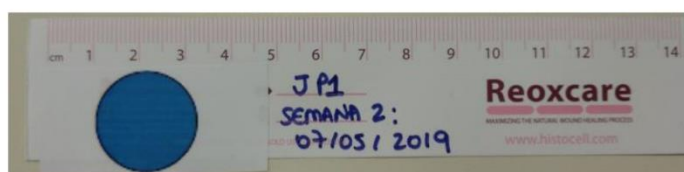
Es importante, **realizar la fotografía tras la retirada del apósito y el lavado con agua o suero fisiológico (según protocolo del centro) pero antes de desbridar.**

Hay que seguir una serie de **recomendaciones** para realizar una buena fotografía en heridas y su posterior procesado:

- Centrarse en la herida, hacer un buen encuadre y enfoque.
- La distancia de la herida deber ser unos 30 cm y en perpendicular.
- Iluminación adecuada.
- Evitar el zoom digital.
- No retratar en movimiento.
- El fondo debe ser blanco o gris neutro. Es importante no incluir piezas de elementos cercanos (baldosas, sillas, camillas...).
- Colocar una **regla milimetrada con su correspondiente círculo*** junto a la herida. En la regla debe aparecer la **fecha y el código de identificación del paciente** (no poner iniciales del nombre del paciente).

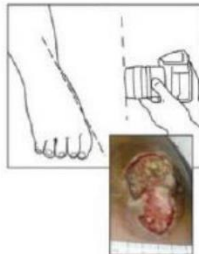
Ejemplo: Suponiendo que se trata del paciente 1 del centro de Jaén, la valoración corresponde a la semana 2, realizada el 07/05/2019, en la regla debería aparecer:

JP1. SEMANA 2: 07/05/2019



*Las reglas milimetradas y los círculos (diámetro 23,25 mm=moneda 1€) se entregarán con el material del proyecto. Como se puede observar en la imagen, **SIEMPRE** deberá ir colocado el círculo junto a la regla ya que este será el diámetro de referencia que tomará posteriormente el software HELCOS para el análisis de la herida.

TECNICA INADECUADA



TÉCNICA ADECUADA



Logística envío de fotografía:

El investigador realizará la fotografía siguiendo las recomendaciones, seguidamente compartirá esta/s fotografía/s a la investigadora principal utilizando la carpeta **PACIENTES** alojada en **DRIVE** para su posterior procesado y análisis utilizando la herramienta “*HELCO.S. Sistema integrado de manejo de heridas*”.

Para ello, cada paciente tiene asignado una *carpeta* que corresponde con el código alfanumérico asignado en el momento del reclutamiento (JP1, MP2, AP3...). Para la identificación de las fotos se utilizará el siguiente formato: fecha foto + código paciente.

Ejemplo: *01032020_MP1*, es decir, foto tomada el 01 marzo 2020 del paciente número 1 en el centro de Málaga.

1.3.- Descripción detallada de la intervención:

GRUPO INTERVENCIÓN. APÓSITO ACTIVO ANTIOXIDANTE

- Limpieza y desbridamiento según práctica clínica habitual basada en las mejores recomendaciones de guías de práctica clínica:
 - Limpieza del lecho de la herida con suero fisiológico (según protocolo del centro). Retirada de tejidos desvitalizados y/o desbridamiento cortante, según juicio del profesional y protocolo del centro.
 - **Solo desbridamiento cortante** (tijeras, bisturí, cureta o pinzas), no otro tipo de desbridamiento (enzimáticos, autolítico, etc).
- Tratamiento con apósito antioxidante, se cubrirá con apósito secundario si es necesario. El apósito se mantendrá el tiempo indicado en las instrucciones del fabricante, salvo criterio del profesional clínico en cada caso concreto.

Instrucciones de aplicación del apósito Reoxcare

Tiene 2 componentes:

- Matriz liofilizada 100% vegetal con gran capacidad de absorción.
- Solución de hidratación con propiedades antioxidantes a base de acetilcisteína y cúrcuma.



Pasos para su aplicación:

- 1- Abrir el envase del apósito (matriz liofilizada). Recortar el apósito al tamaño de la lesión, si es necesario para que quede dentro del lecho de la herida.
- 2- Abrir el vial de la solución hidratante y verter todo su contenido sobre la matriz. Puede hacerse instilando la solución mediante jeringa y aguja. Necesita 1 – 2 minutos para absorber toda la solución.
- 3- Manipular de forma aséptica. Al colocar el apósito sobre la herida evitar que sobresalga por los bordes para evitar maceración.
- 4- Colocar un apósito secundario sobre la herida.

GRUPO DE COMPARACIÓN. PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: APÓSITO NO ACTIVO AMBIENTE HÚMEDO.

- Limpieza y desbridamiento según práctica clínica habitual basada en las mejores recomendaciones de guías de práctica clínica:
 - Limpieza del lecho de la herida con suero fisiológico (según protocolo del centro). Retirada de tejidos desvitalizados y/o desbridamiento cortante, según juicio del profesional y protocolo del centro.
 - **Solo desbridamiento cortante** (tijeras, bisturí, cureta o pinzas), no otro tipo de desbridamiento (enzimáticos, autolítico, etc).
- Tratamiento según práctica clínica habitual basada en recomendaciones de las guías de práctica clínica:
 - Apósito para mantener ambiente húmedo y rellenado de cavidad con producto de práctica habitual (espuma de poliuretano, alginato o hidrofibra con o sin plata según juicio clínico del profesional y disponibilidad del centro); se cubrirá con apósito secundario. El apósito se adaptará a las dimensiones del lecho de la herida. El apósito se mantendrá el tiempo indicado en las instrucciones del fabricante, valorando la saturación de exudado según criterio clínico del profesional.

EXPLICACIÓN DE CUESTIONARIOS, ESCALAS Y VARIABLES

En esta sección del manual queda reflejada la explicación detallada de los cuestionarios estandarizados que forman parte del estudio.

AUTONOMÍA PARA LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA –BARTHEL

COMER

10	Independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etc por sí solo. Come en un tiempo razonable, la comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
5	Necesita ayuda	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc pero es capaz de comer solo.
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona.

LAVARSE-BAÑARSE-

5	Independiente	Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja a todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda o supervisión.

VESTIRSE

10	Independiente	Capaz de ponerse y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos que precisa (por ejemplo, braguero, corsé, etc) sin ayuda.
5	Necesita ayuda	Pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
0	Dependiente	No puede vestirse solo.

ARREGLARSE

5	Independiente	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes. Los complementos necesarios para ello pueden ser provistos por otra persona.
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIÓN

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo.
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios.
0	Incontinente	Incluye administración de enemas o supositorios por otro.

MICCIÓN- Valorar la semana previa-

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia (seco día y noche). Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo.
5	Accidente ocasional	Un episodio diario como máximo de incontinencia o necesita ayuda para enemas o supositorios.
0	Incontinente	Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse.

USAR EL RETRETE

10	Independiente	Entra y sale solo. Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda (puede utilizar barreras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar.
5	Necesita ayuda	Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el retrete.
0	Dependiente	Incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

TRASLADARSE SILLÓN/CAMA

15	Independiente	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza el apoyapiés, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir/entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado

DEAMBULAR

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisión. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc...) excepto andador. Si utiliza prótesis, es capaz de ponérsela y quitársela solo.
10	Necesita ayuda	Supervisión o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador).
5	Independiente en silla de ruedas	En 50 metros. Debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblar esquinas solo.
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro.

SUBIR ESCALERAS

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precisa para andar (bastón, muletas, etc.) y el pasamanos.
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal.
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor).

RESULTADOS. Puntuación Total:

0-20: dependencia total

21-60: dependencia severa

61-90: dependencia moderada

91-99: dependencia escasa

100: independencia

ESCALA RESVECH 2.0 DE MONITORIZACIÓN DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CRÓNICAS

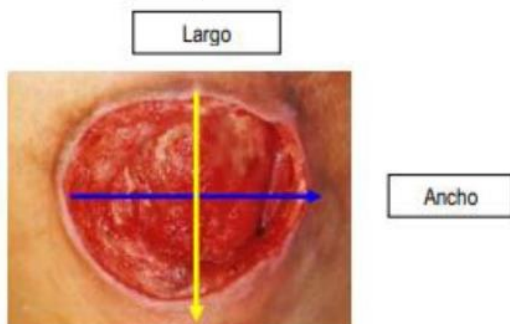
Anexo I. Definiciones operacionales de las variables e instrucciones de uso.

A continuación, se explican de manera sistemática y clara los ítems de los que se compone la escala y la manera correcta de contestarlos de acuerdo a la lesión que presente el paciente.

1. DIMENSIONES DE LA ÚLCERA. Se debe realizar la medición en términos de largo x ancho, de manera que:

- *Largo*: medir en sentido cefalo-caudal (de cabeza a pies).
- *Ancho*: medir de forma perpendicular a la medida del largo.

Ambas medidas van en cms. Posteriormente se multiplican ambas medidas para obtener el resultado de la superficie en cm^2 .



0. *Superficie* = 0 cm^2 (lesión cicatrizada)

1. *Superficie* < 4 cm^2 (lesión menor de 4 cm^2)

2. *Superficie* = 4 - < 16 cm^2 (lesión mayor o igual de 4 cm^2 y menor de 16 cm^2)

3. *Superficie* = 16 - < 36 cm^2 (lesión mayor o igual de 16 cm^2 y menor de 36 cm^2)

4. *Superficie* = 36 - < 64 cm^2 (lesión mayor o igual de 36 cm^2 y menor de 64 cm^2)

5. *Superficie* = 64 - < 100 cm^2 (lesión mayor o igual de 64 cm^2 y menor de 100 cm^2)

6. *Superficie* \geq 100 cm^2 (lesión mayor o igual de 100 cm^2)

2. PROFUNDIDAD/ TEJIDOS AFECTADOS

Marque la puntuación que corresponda a la mayor afectación de la herida según las definiciones que se encuentran en la escala.

0. *Piel intacta cicatrizada.*

1. *Afectación de la dermis-epidermis.*

2. *Afectación del tejido subcutáneo* (tejido adiposo sin llegar a la fascia del músculo).

3. *Afectación del músculo.*

4. *Afectación de hueso y/o tejidos anexos* (tendones, ligamentos, cápsula articular o escara negra que no permite ver los tejidos debajo de ella).

3. BORDES

Se entiende por borde la zona de tejido que limita el lecho de la herida. Marque la opción que mejor defina los bordes de la herida:

0. *No distinguibles*: no se observan bordes, puede ser la situación de una herida que cicatriza.

1. *Difusos*: resulta difícil diferenciarlos.

2. *Delimitados*: bordes claramente visibles que se distinguen del lecho, no engrosados.

3. *Dañados*: bordes delimitados, no engrosados, y que pueden presentar maceración, lesiones etc.

4. *Engrosados (envejecidos o evertidos)*: bordes delimitados pero engrosados o vueltos hacia el lecho, es decir, hacia dentro.

4. TIPO DE TEJIDO EN EL LECHO DE LA HERIDA

Se refiere al tipo de tejido presente en el lecho de la herida en el momento de evaluarla. Indique la presencia del peor tejido que se pueda observar en el lecho (así una herida que presente tejido de granulación y esfacelos, puntuará 3):

0. *Cerrada/cicatrizada*: la lesión está completamente cubierta con epitelio (nueva piel).

1. *Tejido epitelial*: en úlceras o heridas superficiales, nuevo tejido o piel brillante que crece desde los bordes o en islas desde la superficie de la úlcera/herida.

2. *Tejido de granulación*: tejido rosa o de apariencia brillante, húmedo y granular.

3. *Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho*: se refiere al tejido desvitalizado, que se adhiere firmemente al lecho de la herida o sus bordes.

4. *Necrótico (presencia de escara negra o húmeda)*: presencia en la herida de una escara negra o costra negra seca en cualquier cantidad.

5. EXUDADO

Se valora en el momento del cambio de apósito. Marque la puntuación que acompaña a la definición y que se ajusta a la valoración:

3. *Seco*: el lecho de la herida está seco; no hay humedad visible y el apósito primario no está manchado; el apósito puede estar adherido a la herida.

0. *Húmedo o cicatrizado*: hay pequeñas cantidades de líquido visibles cuando se retira el apósito; el apósito primario puede estar ligeramente manchado; la frecuencia de cambio del apósito resulta adecuada para el tipo de apósito.

1. *Mojado*: hay pequeñas cantidades de líquido visibles cuando se retira el apósito; el apósito primario se encuentra muy manchado, pero no hay paso de exudado; la frecuencia de cambio del apósito resulta adecuada para el tipo de apósito.

2. *Saturado*: el apósito primario se encuentra mojado y hay traspaso de exudado; se requiere una frecuencia de cambio del apósito mayor de la habitual para este tipo de apósito; la piel perilesional puede encontrarse macerada.

3. *Con fuga de exudado*: los apósitos se encuentran saturados y hay fugas de exudado de los apósitos primario y secundario hacia las ropas o más allá; se requiere una frecuencia de cambio del apósito mucho mayor de la habitual para este tipo de apósito.

6. INFECCIÓN/INFLAMACIÓN (SIGNOS BIOFILM)

Adjudique un punto a cada una de las características presentes en la lesión y súmelas para conocer la puntuación de este ítem.

6.1 *Dolor que va en aumento.*

6.2 *Eritema en la perilesión.*

6.3 *Edema en la perilesión.*

6.4 *Aumento de la temperatura.*

6.5 *Exudado que va en aumento.*

6.6 *Exudado purulento.*

6.7 *Tejido friable o que sangra con facilidad.*

6.8 *Herida estancada, que no progresa.*

6.9 *Tejido compatible con biofilm.*

6.10 *Olor.*

6.11 *Hipergranulación.*

6.12 *Aumento del tamaño de la herida.*

6.13 *Lesiones satélite.*

6.14 *Palidez del tejido.*

