

Revisión

Formulaciones para la cicatrización de heridas, presente y futuro

Formulations for wound healing: present and future

Laseca-Arranz A, Sánchez-Dengra B, Bermejo-Sanz M, González-Álvarez I*, González-Álvarez M

Departamento de Ingeniería: Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández, España

*Correspondencia: isabel.gonzalez@umh.es

Recibido: 05.07.21; aceptado: 12.07.21

Resumen: Las heridas son una alteración de la integridad de la piel a nivel estructural, morfológico y anatómico que se produce como consecuencia de un traumatismo, una intervención quirúrgica u otras razones y que, dependiendo de su envergadura, pueden presentar distintos grados de gravedad. El proceso de cicatrización consta de tres fases claramente diferenciadas: la fase inflamatoria, la proliferativa y la fase de remodelación que tienen como finalidad arrastrar patógenos y tejido dañado y regenerar el tejido para ir reduciendo la herida progresivamente. En la última fase, la de remodelación, se genera una costra debido el proceso de producción de colágeno es mayor que el proceso de degradación del mismo; el final del proceso de formación de la costra viene marcado por la acción de las metaloproteinasas de la matriz, las colagenasas, cuya función es degradar el colágeno. El proceso de cicatrización puede verse dificultado por diferentes factores como la desecación de la herida, la contaminación bacteriana, la aparición de necrosis, presión, trauma o edema u otros factores lo cual tiene como consecuencia la aparición de procesos de cicatrización no satisfactorios que dan lugar a cicatrices contracturas/normotróficas, atróficas, hipertólicas o queloides. Para favorecer y facilitar el proceso de cicatrización se utilizan diversos grupos de principios activos como agentes antibióticos, reepitelizantes, etc. Sin embargo la forma farmacéutica tiene una gran relevancia para optimizar el proceso de cicatrización y reducir los signos visibles tras la conclusión del proceso. Los apósitos deben reunir una serie de requisitos como esterilidad, biocompatibilidad con la piel, deben ser capaces absorber el exceso de exudado y toxinas para evitar la maceración y contaminación, deben mantener un grado óptimo de humedad entre la herida y el apósito, deben proteger la herida de la contaminación bacteriana, prevenir el exceso de calor, tener una adecuada permeabilidad a los gases y se debe poder aplicar y retirar sin causar daños en la herida ni dolor. Recientemente se han prestado gran atención a los apósitos inteligentes aplicando tecnología sofisticada para optimizar el proceso de cicatrización al máximo.

Abstract: Wounds are defined as physical alterations in the structural, morphological and anatomical integrity of the skin tissue, which can be due to a trauma or a specific medical or physiological condition that can have different degrees of severity. In the wound healing process, three phases are distinguished: inflammatory, proliferative and remodeling, which aim to drag out pathogens and damaged tissue and regenerate the tissue to progressively reduce the wound. Finally, in the remodeling phase, the formation of a crust occurs because the synthesis of collagen exceeds its degradation; matrix metalloproteinases, such as collagenases, degrade collagen and mark the end of scab formation. Wound healing can be hampered by various factors such as desiccation, infection or abnormal bacterial pre-

sence, maceration, necrosis, pressure, trauma and edema resulting in unsatisfactory healing processes resulting in contractures/normotrophic, atrophic or hypertrophic scars or keloids. To promote and facilitate the healing process, various groups of active principles are used such as antibiotic agents or re-epithelializing agents. However, the pharmaceutical formulation has great relevance to optimize the healing process and reduce the visible signs after its end. Dressings must have a number of requirements such as sterility, biocompatibility with skin, must be able to absorb the excess of exudate and toxins to prevent maceration and contamination, must maintain an optimal degree of humidity between the wound and the dressing, must protect the wound from bacteria or excess heat, have adequate gas permeability and the application and removal must be performed without causing damage to the wound or pain. Recently, a lot of attention has been paid to smart dressings applying sophisticated technology to optimize the healing process to the maximum..

Palabras clave: Cicatrización de heridas; Regeneración tisular; Piel; Dermofarmacia. **Keywords:** Wound healing; Tissue regeneration; Skin; Dermopharmaceutical.

1. Introducción

La cicatrización es el proceso fisiológico que tiene lugar para resolver la pérdida de continuidad de la piel producida por una herida. En este complejo proceso están implicados varios tipos celulares que actúan de forma secuencial y superpuesta atraídos por citoquinas y se ve condicionado por factores generales como la circulación sanguínea, la nutrición o las patologías previas, así como por factores locales como la contaminación de la zona afectada, la temperatura o la deshidratación.

1.1. Fases de la cicatrización

El proceso se puede dividir en tres etapas: inflamación, proliferación y maduración, tal y como muestra la figura 1, cada una de ellas caracterizada por un tipo celular predominante y lleva unas citoquinas asociadas.

a) Inflamación

La creación de todo tipo de herida origina en primer lugar vasoconstricción de los vasos para detener el sangrado, proceso de hemostasia. El contenido celular liberado fruto del daño es detectado por las células de Langerhans de la piel, que activan la respuesta inmune atrayendo a monocitos, neutrófilos y eosinófilos a través de sustancias quimioattractivas.

Paralelamente se produce la agregación plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación cuyo fin es generar un trombo de fibrina, que se une a la pared de los vasos formando una malla entrecruzada que impide la salida de sangre y actúa de matriz provisional para la migración posterior de los fibroblastos. El factor de Willebrand liberado por las células endoteliales es el responsable de la unión entre las plaquetas y el colágeno endoteliales [1].



Figura 1. Esquema de las fases del proceso de cicatrización de heridas.

A continuación, comienza la inflamación en sí, con vasodilatación y aumento de la permeabilidad para favorecer la llegada de fibroblastos y células inmunitarias. Las primeras células que llegan al lugar de la lesión son los neutrófilos, en las primeras 24 horas, también son los más abundantes, estos destruyen el tejido dañado a través de las enzimas elastasas y colagenasas y fagocitan las bacterias si las hubiera [1-3]. Aproximadamente a los tres días llegan los macrófagos, que pasan a ser las células principales del proceso. Su función es desbridar la herida y segregar las citoquinas necesarias para la cicatrización, estimulando a los fibroblastos y células epidérmicas, entre ellas el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de transformación alfa y beta (TGF- α y TGF- β), la interleucina 1 (IL-1) y el factor de crecimiento insulínico (IGF). Adicionalmente estas sustancias son quimiotácticas y angiogénicas [2, 4].

b) Proliferación

El PDGF y las citoquinas segregadas por los macrófagos estimulan la migración de fibroblastos al lugar de la lesión para formar la matriz extracelular y epitelizar la herida desde los bordes. Estas células son necesarias para sintetizar el colágeno y la sustancia fundamental, compuesta por ácido hialurónico y proteoglicanos [1, 3]. Los fibroblastos cuentan con receptores de fibronectina que les permiten migrar por el coágulo e ir generando el tejido de granulación, compuesto por fibras de colágeno tipo I, II, III y la sustancia fundamental, simultáneamente el coágulo está siendo reabsorbido por los macrófagos. El tejido de granulación debe su nombre al aspecto que presenta, es rojizo por la vascularización y de aspecto granular. Los propios fibroblastos siguen estimulando la angiogénesis para asegurar la llegada de oxígeno y nutrientes, lo que les permitirá seguir sintetizando colágeno [4, 5].

El TGF- β , da lugar a una matriz secundaria más estable, los fibroblastos sufren un cambio estructural y reducen la síntesis de ácido hialurónico, aumentando la de colágeno tipo I, III, V, elastina y preteoglicanos. Algunos

fibroblastos se transforman en miofibroblastos, y adquieren la capacidad de contraer la herida en torno a 0,6 mm al día [1, 5].

El siguiente paso es la formación de nueva epidermis. El factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento queratocítico (KGF) liberados por las células epiteliales del borde de la herida promueven la proliferación de queratinocitos desde los bordes hacia el centro. Los queratinocitos migran por el tejido de granulación maduro, camino facilitado gracias a que los macrófagos van degradando la fibrina. En este momento el aspecto de la herida cambia, los bordes adquieren una coloración rosada y la herida se queda al mismo nivel que el resto de la piel [1, 4].

c) Maduración

Esta última fase es la más larga, pudiendo prolongarse hasta los dos años [1, 6]. Alrededor de la tercera semana se produce una reorganización de las fibras de colágeno, los capilares creados en la angiogénesis se necrosan y son reabsorbidos por los macrófagos, sustituyéndose por más colágeno. Las metaloproteinasas, especialmente la colagenasa tipo I, destruyen el colágeno desnaturalizado, tipo III, y los proteoglicanos. Este proceso se acompaña de un cambio de aspecto en el tejido cicatricial, disminuye su grosor y adquiere progresivamente una apariencia homogénea con la piel sana circundante, está poco vascularizado, e inicialmente es lampiño y sin glándulas sebáceas ni sudoríparas. Sin embargo, un defecto a tener en cuenta es que nunca se recupera por completo la resistencia contráctil de la zona reparada, que aproximadamente alcanza un 80 % de la resistencia inicial a los seis meses [1, 4, 5].

1.2. Defectos en la cicatrización

El complejo proceso de cicatrización se ve influenciado tanto por factores locales, como la colonización bacteriana, la hipoxia por aporte deficiente de sangre o la ubicación de la lesión en la que la tensión de la zona dificulta la reparación; como por factores sistémicos como

la edad, las comorbilidades, especialmente diabetes, enfermedades cardiovasculares o estados de inmunodepresión, la malnutrición, el tabaquismo o medicamentos como los corticosteroides, que afectan negativamente al proceso. Entre las complicaciones más habituales que retrasan el proceso, están las infecciones bacterianas, en las que la diabetes, la obesidad, la inmunodepresión y las alteraciones circulatorias juegan un papel predisponente y hacen que esté justificado el uso de antibioterapia tanto por vía tópica como sistémica [1, 7, 8].

Por otro lado, se dan cicatrices defectuosas o viciosas y patológicas. Las primeras hacen referencia a anomalías anatómicas que resultan en un acabado poco estético, son de carácter estable, no inflamatorio, y pueden ser debidas al empleo de una técnica inadecuada, como una sutura imperfecta o a una mala evolución de la herida por traumatismos o infección [9].

Las cicatrices patológicas que conducen a un crecimiento anormal por exceso se clasifican en hipertróficas y queloides, ambas son tumores fibrosos benignos en los que hay un exceso de proteínas de matriz extracelular, fundamentalmente colágeno y fibrosis, pero presentan diferencias estructurales y moleculares [7, 10]. Las cicatrices hipertróficas son eritematosas, pruriginosas, y con relieve pero no se extienden más allá de la superficie de la herida inicial. Son más frecuentes en zonas sometidas a estiramientos, crecen con rapidez durante 3-6 meses y con el tiempo, alrededor de 2 años, tienden a aplanarse. Los queloides se induran y crecen sobrepasando los límites de la herida. Pueden aparecer años después del trauma con un crecimiento más lento pero duradero, no se aplanan e incluso reaparecen a pesar de su exéresis. pueden aparecer en áreas no traccionadas y son más frecuentes en las razas africana y asiática [7, 10, 11]. Los fibroblastos en ambos casos están sobreactivados y esto hace que las proteínas de la matriz extracelular, fibronectina, colágeno y ácido hialurónico estén aumentadas, siendo la cantidad de colágeno 7 y 20 veces mayor en cicatrices hipertróficas y queloides respecto a la piel sana. La relación entre el colágeno tipo I y III también se encuentra alterada, especialmente en los queloides con una relación 17:1 cuando lo normal sería de 5:1. Respecto a la actividad enzimática

también difieren, en los queloides la actividad colagenasa es mucho menor, por los elevados niveles de los inhibidores de su actividad como la α -2 macroglobulina y la α -1 antitripsina [7, 10, 12]. Estructuralmente la disposición de las fibras es distinta, situándose en paralelo a la superficie epitelial en las hipertróficas y en forma de haces gruesos conectados al azar y dispuestos aleatoriamente en los queloides. Por otra parte, el principal causante de la fibrosis es la respuesta anómala al TGF- β 1 que se da en la cicatrices hipertróficas y un mecanismo de apoptosis dañado en los queloides [10, 12]. Los tratamientos de primera línea de estas anomalías son los corticoides intralesionales y las láminas de silicona por ser los menos agresivos [7].

Cuando la cicatrización es anormal pero por defecto el resultado es una cicatriz atrófica, en la que la síntesis de colágeno ha sido incompleta o bien un exceso de actividad enzimática ha degradado el colágeno y la grasa subcutánea y el resultado se manifiesta como una cicatriz deprimida, hundida respecto a la piel sana circundante. Son frecuentes tras el acné u otros procesos inflamatorios e infecciosos como la viruela, y en caso de requerir tratamiento los más extendidos son el láser y el relleno con ácido hialurónico [13].

1.3. Objetivo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre los principales tratamientos y formulaciones disponibles para favorecer el proceso de cicatrización y evitar los defectos mencionados previamente.

2. Material y métodos

La siguiente revisión se ha desarrollado empleando las bases de datos Medline, Web of Science y Google Scholar y las siguientes palabras clave: "Cicatrización de heridas", "Regeneración tisular", "Piel", "Sistemas de Liberación de Medicamentos" y "Tecnología Farmacéutica", entre otras. Además, se han consultado los productos disponibles en España para la cicatrización en el catálogo del Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y, de la información recuperada, a continuación, se incluye aquella considerada de mayor relevancia y actualidad.

3. Resultados y discusión

3.1. Formulaciones tópicas disponibles para la cicatrización de heridas

La causa y el tipo de herida es determinante a la hora de decidir el tratamiento más adecuado, ya que no tarda lo mismo ni requiere los mismos cuidados una úlcera por presión, una diabética, una quemadura, una intervención quirúrgica o un rasguño, pero sí hay una serie de principios activos que son de uso común en el tratamiento de estas lesiones. Los medicamentos de uso tópico y productos sanitarios empleados contienen antisépticos, antibióticos, desbridantes, y emolientes solos o en combinación en su composición.

La elección del tipo de cura no está exenta de polémicas, a día de hoy sigue habiendo discrepancias y la elección del procedimiento depende en gran medida de la experiencia del profesional sanitario. Sin embargo, hace años se procedía a la cura tradicional o en ambiente seco, en la que se limpiaba y secaba la herida con gasas estériles (apósitos pasivos) y se aplicaban antisépticos y antimicrobianos realizando curas a diario, lo cual retrasaba la cicatrización ya que disminuía la temperatura y la humedad del lecho de la lesión, y exponía a la herida a la contaminación exterior [8]. Este procedimiento quedó descartado y actualmente se tiende a la cura en ambiente húmedo, mediante apósitos activos de frecuencia de cambio variable según el tipo de lesión. La evidencia actual avala este tipo de cura ya que evita la desecación, la oclusión previene la infección y acelera el desbridamiento, se estimula la granulación y aumenta el confort del paciente, ya que las condiciones fisiológicas de la herida son semejantes a las de la epidermis inferior, por lo que todo esto promueve la cicatrización [8, 14].

Entre la gama de productos usados para la cura en ambiente húmedo se encuentran los hidrocoloides, espumas de poliuretano, alginatos, e hidrogeles impregnados con distintos principios activos, entre ellos antisépticos, antibióticos, desbridantes, y emolientes solos o en combinación en su composición. Estos apósitos deben ser biocompatibles, semipermeables al agua y al oxígeno para promover la renovación tisular e hipoalergénicos para no provocar una respuesta inmune que retrase la curación [15].

A modo de resumen, el primer paso y más importante siempre es la limpieza de la herida, con solución salina al 0,9 %, isotónica y con el mismo pH que el plasma [15], con presión suficiente como para arrastrar partículas, restos de curas previas y tejido necrótico, y, a continuación, secar cuidadosamente por presión. En este momento, con la herida abierta, están contraindicados los antisépticos povidona, clorhexidina o peróxido de hidrógeno por ser citotóxicos y perjudicar al crecimiento de las células sanas, retrasando la cicatrización. Tampoco se debe usar ningún producto que tiña la superficie, tipo violeta de genciana ya que enmascararía el aspecto de la lesión [8, 15].

A continuación se procede al desbridamiento, que consiste en retirar el tejido necrótico o desvitalizado compuesto por células muertas, gérmenes, detritus o esfacelos, que suponen una barrera mecánica en la resolución de la herida [15]. En función de la gravedad, el aspecto de la lesión y los condicionantes particulares del paciente, el desbridamiento puede ser quirúrgico, enzimático, autolítico, osmótico o mecánico [15–17].

- Desbridamiento quirúrgico: es el método más rápido y selectivo para eliminar el tejido desvitalizado. Se realiza con bisturí por profesionales con experiencia debido al riesgo de hemorragia, infección bacteriana, daño a estructuras colindantes y dolor ocasionado. Está especialmente indicado ante signos de infección, zonas de necrosis extensas, escaras gruesas adherentes y úlceras profundas; requiere terapia analgésica y está contraindicado en pacientes anticoagulados, úlceras tumorales e inmunodeprimidos [15–17].
- Desbridamiento enzimático: Implica la ruptura de cadenas proteicas, degradando el colágeno desnaturalizado y la elastina por la acción de enzimas desbridantes exógenas de acción local, como colagenasa, tripsina y fibrinolisisina, su acción está condicionada por el pH y pueden resultar desactivadas por la acción de otros agentes medicamentosos empleados en las curas [15–17].
- Desbridamiento autolítico: Es el mecanismo más fisiológico que existe ya que potencia las capacidades naturales del organismo para

deshacerse de los tejidos que dificultan la reparación con la mera aplicación de apósitos de hidrogel o hidrocoloides oclusivos que mantienen la hidratación, promueven la fibrinólisis y la acción de enzimas endógenas sobre el tejido necrótico, aunque el proceso es más lento que otros métodos y menos eficaz en caso de necrosis extensas [15].

- Desbridamiento osmótico: Se basa en el intercambio selectivo de fluidos de densidades diferentes aplicando soluciones hiperosmolares hidrófilas que absorben el exudado [15, 16].
- Desbridamiento mecánico: Es un proceso no selectivo y con frecuencia doloroso, que elimina el tejido necrótico por hidroterapia, con agua irrigada a presión, o mediante el proceso húmedo-seco que consiste en aplicar una gasa humedecida (en solución salina al 0,9 %) sobre la herida dejándola secar para después retirarla y eliminar el tejido que ha quedado adherido [15–17].

Un aspecto muy relevante para decidir el tipo de apósito a emplear es la presencia de exudado. En caso de heridas exudativas se debe optar por apósitos absorbentes capaces de absorber los fluidos generados para evitar la maceración, el mal olor y la infección. Entre los existentes en el mercado están los hidrocoloides, cuyo componente principal es la carboximetilcelulosa sódica que al absorber el exudado forma un gel idóneo para mantener las condiciones de cura húmeda en caso de baja cantidad de exudado y ausencia de infección. En exudados de mayor volumen se aplican apósitos de espumas de poliuretano (foams, apósitos hidroactivos, o hidrocapilares), que mantienen la humedad, pero tampoco son adecuados en caso de infección. Por último, los de mayor absorción son los alginatos, compuestos por sales de calcio y sodio, también poseen acción hemostática

y su característica diferencial respecto a los anteriores es que pueden emplearse en úlceras infectadas [16]. En cambio, si no hay exudado, el apósito óptimo es aquel que hidrata la zona. En este caso se emplean hidrogeles, que son redes tridimensionales de polímeros hidrófilos que absorben y retienen gran cantidad de agua en su interior. Los polímeros empleados se clasifican según su origen en naturales o sintéticos y en función de su carga en catiónicos, aniónicos o no iónicos [18].

3.2. Principios activos empleados en la cura de heridas

Entre los compuestos utilizados en el manejo de heridas está la alantoína, que desde hace más de 60 años se usa para prevenir, tratar y reducir cicatrices [19, 20]. Es una urea hidantoína de bajo peso molecular (158,12 g/mol), con una solubilidad de 5,26 mg/ml, presente en múltiples cosméticos por sus propiedades hidratantes, queratolíticas y antiirritantes [21, 22]. Su papel curativo en la cicatrización se debe a su capacidad para favorecer la eliminación del tejido necrótico, estimular la mitosis celular y la epitelización. Hace unos años, el ensayo *in vivo* de Araújo et al. [20] mostró que la mera hidratación con una emulsión O/A ya mejoraba el proceso, pero el mecanismo de alantoína era la modulación de la de la inflamación y la estimulación de fibroblastos, y aunque no se observase mayor contracción de la herida, se sintetizaba antes el colágeno consiguiendo mayor organización del tejido neoformado. Las formulaciones comerciales contienen entre un 2 y un 5 % de alantoína, en forma de pomadas, cremas, hidrogeles o parches de distinta composición y combinada con otros agentes hidratantes, antiinflamatorios o antibióticos [19–21]. Entre las formulaciones más utilizadas en España están Antigrietum®, Polaracrem® y Urgo Cicatrices®, cuya concentración y posología se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Concentración de alantoína de las formulaciones comercializadas.

Marca comercial	C (mg/g)	Posología
Antigrietum®	20	Cada 12 horas
Polaracrem®	5	Cada 6-12 horas
Urgo Cicatrices®	No disponible	Cada 12-24 horas

Ante la presencia de signos de infección local como son la presencia de edema, bordes eritematosos, aumento de la temperatura, inflamación, dolor, o mal olor así como para prevenir su aparición en heridas con riesgo de infección se recurre a la terapia antibiótica. Las bacterias que con mayor frecuencia causan infección son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, aunque no se suele realizar estudio microbiológico y el tratamiento es empírico [23]. Cuando la causa de la pérdida de continuidad de la piel es una quemadura, los microorganismos responsables de la infección suelen ser *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La vía de administración es preferentemente tópica con mupirocina, ácido fusídico o bacitracina entre otros, reservando la antibioterapia sistémica para los casos más graves, ya que con la administración local se consiguen altas concentraciones de fármaco en el sitio concreto de infección evitando la aparición de resistencias que conlleva la pauta sistémica, además son de fácil aplicación, su absorción es escasa y suelen ser bien tolerados salvo casos de irritación local o alergias [23, 24].

Otra familia de antibióticos tópicos son los aminoglucósidos, como neomicina y gentamicina. La neomicina se obtiene del cultivo de *Streptomyces fradiae*, es bactericida, se une irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica, aunque también puede inhibir la ADN polimerasa bacteriana. Su amplio espectro de acción le hace útil contra bacterias aerobias Gram positivas, especialmente estafilococos, Gram negativos y *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, es inactiva frente a anaerobias, poco eficaz contra estreptococos y *P. aeruginosa* es resistente a su acción. Para mejorar su acción frente a Gram positivos se suele combinar con bacitracina, y con polimixina B para Gram negativos. Se formula como neomicina sulfato, que no se absorbe a través de la piel intacta pero lo hace rápidamente cuando esta se encuentra lesionada [24, 25]. Se indica en infecciones superficiales de heridas menores y postquirúrgicas, como adyuvante en quemaduras y en dermatosis crónicas. Un inconveniente común de los aminoglucósidos es su potencial oto y nefrotóxico, aunque es poco probable, con la aplicación local podría darse el caso si se aplicase de forma continua y sobre zonas muy extensas, lo que sí es más frecuente

es que produzca dermatitis por contacto, con una prevalencia que oscila del 1-6 %, e incluso mayor en caso de piel ulcerada [24, 26]. No se formula en monoterapia, si no que se combina con otros antibióticos o corticosteroides tópicos para reducir la inflamación y calmar el dolor que puede darse en el proceso de reparación epitelial. Las presentaciones comercializadas en España son en forma de pomada o crema, en concentraciones de 3,5 a 7,2 mg/g, algunas de ellas son Menaderm Neomicina[®], Antihemorroidal Cinfa[®], Rinobanedif[®], Tisuderma Irujol Neo[®] (con clostripeptidasa), Positon[®], Abicrem[®], Aldoderma[®], Blastostimulina[®], Dermo hubber[®], Midacina[®], Synalar[®] y Pomada antibiótica Liade[®] (triple antibiótico) [27].

En cuanto al uso de antiinflamatorios en la cicatrización, se tiende a incluir corticosteroides en las formulaciones tópicas, reservando la administración sistémica de AINES y corticosteroides en casos de dolor moderado o grave. Tradicionalmente la aplicación tópica de antiinflamatorios emplea AINES para el alivio del dolor y la inflamación asociado a alteraciones musculoesqueléticas, reservando los corticoides tópicos a casos de dermatosis con hiperproliferación y eccemas, cuya potencia antiinflamatoria se basa en su capacidad de producir vasoconstricción cutánea [28, 29]. Es por ello que las formulaciones disponibles para alteraciones de la piel, combinan corticoides y no AINES con antibióticos; sin embargo, los corticoides tópicos tienen efectos adversos como el adelgazamiento de la epidermis, la inhibición de los melanocitos, la atrofia dérmica al actuar sobre los fibroblastos con producción de estrías, la fragilidad cutánea que se manifiesta con hematomas producidos con microtraumatismos y el retraso en la cicatrización de heridas. Además, en ocasiones se produce un uso abusivo, y el hecho de que la piel esté lesionada hace que según la zona en la que se aplique su absorción sea mayor, por ello y para reservar su uso en aquellos procesos en los que sean verdaderamente necesarios, la sustitución de los mismos por AINES puede resultar beneficiosa.

Formulaciones previas a base de espumas de poliuretano con liberación sostenida de ibuprofeno, fueron testadas en heridas crónicas que cursan con dolor persistente, mostrando un efecto local favorable en el lecho de la herida,

que mostraba alta concentración de fármaco en el exudado con niveles sistémicos indetectables. Este efecto local se consiguió con dosis más bajas a las utilizadas por vía oral, 50 mg por apósito de 10x10 cm. Otra cosa a tener en cuenta es que pacientes con deterioro vascular, como los pacientes diabéticos que adolecen de úlceras cutáneas, pueden tener un efecto menor del antiinflamatorio y/o analgésico oral debido a su mala perfusión, para ellos sería especialmente adecuado el empleo de formulaciones locales [30].

Por otra parte, destaca un compuesto cuyas utilidades han sido explotadas más recientemente, el factor de crecimiento epidérmico o EGF por sus siglas en inglés. El EGF es un polipéptido de 53 aminoácidos que cuenta con 6 residuos de cisteína con los que forma 3 puentes disulfuro, esenciales para su afinidad por el receptor. De manera fisiológica se encuentra en plaquetas, macrófagos y fluidos como orina, saliva, leche o plasma. Inicialmente fue purificado de las glándulas submandibulares de roedores y mamíferos y se le atribuyeron propiedades de mantenimiento de la mucosa gastroesofágica [31, 32]. Su unión al receptor transmembrana, REGF, es saturable y tiene actividad cinasa de tirosina; sin embargo, en un ambiente de inflamación continua como el de las heridas crónicas se regula a la baja. Actúa a nivel molecular aumentando la síntesis de ácido hialurónico, fibronectina, RNA y DNA, estimula la proliferación y migración de queratinocitos, induciendo al mismo tiempo la acción de fosfatasa duales específicas que reducen su propia señal; actúa como citoprotector estimulando la diferenciación celular y la regeneración de nervios periféricos y sobre los fibroblastos en los que promueve su multiplicación aumentando la síntesis de colágeno tipo I y la fuerza tensil [31, 33]. Se emplea en formulaciones tópicas al 0,01 % p/p solo o en combinación con otros principios activos como la sulfadiazina argéntica (Herbemin®), el ácido hialurónico o el colágeno y no solo en el proceso de cicatrización y úlceras cutáneas, también en úlceras mucosas, en cicatrices queloides, quemaduras, dermatitis y alopecias inducidas por quimioterapia, y a nivel cosmético muestra efectos antimelanogénicos y anti-aging [31–33].

3.3. Formulaciones novedosas para la cicatrización de heridas

Además de todos los tratamientos disponibles mencionados en los apartados anteriores, la cicatrización de heridas es un ámbito ampliamente investigado por el gran coste económico y social que se deriva de la atención de pacientes con heridas crónicas que no cicatrizan [34]. Entre las formulaciones novedosas más estudiadas se encuentran los nanosistemas de liberación de fármacos, ya que permiten una liberación controlada de las moléculas activas, así como su protección de la degradación [35]. Algunos ejemplos de estas formulaciones novedosas son los siguientes:

- **Liposomas:** son vesículas bicapa de naturaleza anfipática constituidas por fosfolípidos especialmente adecuadas para albergar moléculas hidrófilas en su interior, y capaces de transportar fármacos hidrófobos en la bicapa. Esta estructura protege al fármaco de la degradación y permite la cobertura de la herida mientras crea un ambiente húmedo favorecer de la cicatrización. Las innovaciones en este ámbito conducen a la aparición de liposomas deformables (transfersomas), que incorporan un activador de borde, como el colato de sodio o el Tween 80, lo que les confiere mayor flexibilidad y la capacidad de atravesar el estrato córneo [35]. A modo de ejemplo, se pueden citar los liposomas deformables preparados en 2017 por Kianvash y colaboradores cargados de curcumina y administrados una vez al día durante 18 días, mostraron: acortar el proceso de inflamación, prevenir la infección, promover la fibrosis, la angiogénesis, la reepitelización y la contracción de la herida [36].
- **Nanopartículas poliméricas:** estos sistemas coloidales elaborados a partir de polímeros protegen al fármaco de las proteasas presentes en el lecho de la herida y permiten su liberación controlada, disminuyendo la frecuencia de aplicación. Como polímero estrella destaca el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) seguido de alginato, gelatina o quitosán. Numerosas publicaciones muestran las propiedades de estos sistemas cuando se cargan con fármacos antimicrobianos y factores de crecimiento, así como su influencia en la regulación de

la inflamación, la neovascularización y la organización de la zona reepitelizada [35].

- Nanopartículas inorgánicas: son aquellas cuya matriz está constituida por compuestos inorgánicos, como las nanopartículas metálicas, de carbono y de cerámica. Entre las más estudiadas destacan las nanopartículas de plata y las de peróxido de zinc, que reúnen propiedades antimicrobianas y promotoras de la cicatrización [35]. Un estudio llevado a cabo en conejos a los que se les provocó una herida por quemadura infectada con *P. aeruginosa* (PA6) y *A. niger* (AN4) mostró que las nanopartículas de peróxido de zinc aumentaban la velocidad de cicatrización en comparación con los animales control y con aquellos tratados con sulfadiazina argéntica [37].
- Nanopartículas lipídicas: incluyen nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y vehículos lipídicos nanoestructurados (NLC), surgen con el objetivo de superar a los liposomas, se elaboran habitualmente a partir de lípidos fisiológicos y no se emplean solventes orgánicos en su preparación. La diferencia entre los dos tipos de nanopartículas lipídicas está en su estructura, las SLN son redes cristalinas sin imperfecciones, constituidas a partir de lípidos sólidos a temperatura ambiente y con pequeños huecos sobre los que se carga el fármaco, mientras que los NLC presentan una estructura imperfecta que les permite aumentar el grado de carga y están constituidos por una mezcla de lípidos sólidos y líquidos, lo que mejora su solubilidad respecto a los sólidos [35, 38]. Un estudio del año 2014 en el que se empleaban ambas nanopartículas lipídicas (SLN y NLC) cargadas con factor de crecimiento epidérmico (EGF) demostró que, tras ser administradas dos veces a la semana, eran capaces de mejorar el cierre de la herida y su reepitelización [39].
- Estructuras nanofibrosas: están constituidas a partir de cadenas de poliméricas continuas naturales y artificiales que forman láminas para poder emplearse en ingeniería de tejidos. Entre sus características está su similitud con la matriz extracelular y su capacidad para aumentar la interacción célula-fármaco. Se elaboran habitualmente por la técnica del

electrohilado obteniéndose nanofibras con una relación área/volumen elevada que permite aumentar la transferencia de los fármacos que portan [35, 40]. En algunas ocasiones, estas estructuras nanofibrosas se emplean para encapsular otras nanoestructuras como hicieron en 2016 Zhang y colaboradores que introdujeron nanopartículas magnéticas de Fe^3O_4 en una red tridimensional de policaprolactona-polietilenglicol-policaprolactona, que resultó no ser citotóxica y aumentar la adhesión celular in vitro [39].

- Nanohidrogeles: son redes poliméricas tridimensionales y porosas con propiedades idóneas favorecedoras de la cicatrización debido a su capacidad de absorción de fluidos acuosos, que permite mantener las condiciones de cura húmeda, evitar la deshidratación, permitir la oxigenación y proporcionar confort al paciente gracias a tener una textura suave. Estas propiedades hacen que sean considerados como una formulación ideal en el tratamiento de heridas [35]. Nanohidrogeles de quitosán con aloe vera en una proporción 1:3 demostraron aumentar el grado de cicatrización en ratas a los 3 y 7 días tras provocar la herida. Además, estos fueron capaces de regular la presencia de macrófagos en la misma [41].

Por otro lado, los progresos en el campo de la impresión 3D, han permitido un gran avance en la bioimpresión para la regeneración tisular, la cual sería especialmente interesante en el tratamiento de heridas profundas para evitar la aparición de cicatrices. No obstante, se necesita un mayor estudio antes de que esta técnica pueda considerarse clínicamente relevante, ya que, además, de las propias células epiteliales en una piel funcional sería necesario incluir vasos sanguíneos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas [42].

Los parches con micro o nanoagujas también suponen una terapia innovadora para la cicatrización de heridas, que, siendo mínimamente invasivos y dolorosos, son capaces de liberar su contenido directamente bajo las capas más superficiales de la epidermis [34, 43]. Por citar un ejemplo, Chi y colaboradores, publicaron en 2020 una investigación en la que empleaban un parche de quitosán con

microagujas que resultó ser eficaz para prevenir la infección bacteriana y para promover la cicatrización mediante la liberación controlada del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [44].

Finalmente, varios investigadores han tratado de desarrollar dispositivos inteligentes capaces de monitorizar la evolución del proceso de cicatrización a partir de datos como el pH de la herida, su temperatura o la presencia de glucosa [34]. En 2018, Mostafalu y colaboradores publicaron el desarrollo de un nuevo apósito inteligente para el tratamiento de heridas crónicas. Este dispositivo estaba constituido por un hidrogel cargado con micropartículas sensibles a la temperatura, un pequeño calentador y sensores de pH y temperatura, todo ello conectado a un pequeño módulo electrónico capaz de comunicarse por bluetooth con un dispositivo móvil, de forma que, el personal sanitario, sería capaz de saber cuál es el estado de la herida y controlar la temperatura del calentador para provocar una mayor o una menor liberación de fármaco según interese [45].

4. Conclusiones

De la siguiente revisión puede concluirse que son muchas las formulaciones disponibles o en desarrollo para el tratamiento de heridas, las cuales van mucho más allá de la tradicional cura en ambiente seco. Además, puede apreciarse que el estudio de nuevos dispositivos inteligentes y de liberación controlada hace que la obtención del apósito “ideal” se encuentre cada vez más cerca. Aunque, se debe seguir trabajando en esta línea para lograr dispositivos seguros, eficaces y aprobados por las agencias reguladoras.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto: “Modelos in vitro de evaluación biofarmacéutica” [SAF2016-78756 (AEI/FEDER, EU)] de la Agencia Estatal Investigación y la Unión Europea a través de FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional). Bárbara Sánchez-Dengra recibió una beca del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España [FPU17/00530].

Contribuciones de los autores

Todos los autores han contribuido a la redacción de este manuscrito.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Lucha-Fernández V, Muñoz-Mañez V, Fornes-Pujalte B, Garcia-Garcerá M. La cicatrización de las heridas. *Enferm Dermatol.* 2008;2:8–15.
2. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019;99:665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>.
3. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:3861–85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
4. Ozgok MK, Regan JP. Wound Healing. *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing; 2021.
5. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surg (United Kingdom).* 2017;35:473–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>.
6. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules.* 2018;23. <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>.
7. Herranz P. Pautas de cicatrización de heridas. *Cicatrices, guía valoración y Trat.*, 2012, p. 3–34.
8. Comisión de curas, cuidados de enfermería. *Manual de protocolos y procedimientos en el cuidado de las heridas.* 2a edición. Madrid: Hospital universitario de Móstoles; 2017.
9. Chaput B, Courtade-Saïdi M, de Bonnezeze G, Eburdery H, Crouzet C, Chavoïn JP, et al. Anomalías de la cicatrización. *EMC - Cirugía Plástica Reparadora y Estética.* 2012;20:1–13. [https://doi.org/10.1016/S1634-2143\(12\)62746-0](https://doi.org/10.1016/S1634-2143(12)62746-0).

10. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*. 2019;8:787. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1>.
11. Son D, Harijan A. Overview of surgical scar prevention and management. *J Korean Med Sci*. 2014;29:751–7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.751>.
12. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*. 2019;8:607. <https://doi.org/10.3390/cells8060607>.
13. Artzi O, Cohen S, Koren A, Niv R, Friedman O. Dual-plane hyaluronic acid treatment for atrophic acne scars. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:69–74. <https://doi.org/10.1111/jocd.12991>.
14. Reyes-Rocha BL, Álvarez-Aguirre A, Arciniega-Vega KF, Barajas-Pozos A. Cost-effective therapy in wet environment versus traditional therapy: the case of a patient with lower limb ulcer. *Gerokomos*. 2016;27(2):85–8.
15. Colenci R, Abbade LPF. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *An Bras Dermatol*. 2018;93:859–70. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187812>.
16. Servicio Madrileño de Salud. Recomendaciones para el tratamiento local de úlceras cutáneas crónicas de la comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.; 2010.
17. Rojas-Álvarez A, Rufián-Martínez B, Rubio-Gómez M. Tipos de desbridamiento de heridas. *Técnica enfermera. PortalesMedicosCom*. 2018;13:203.
18. Martínez-Martínez M. Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos [Tesis Doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2017.
19. Prager W, Gauglitz GG. Effectiveness and Safety of an Overnight Patch Containing Allium cepa Extract and Allantoin for Post-Dermatologic Surgery Scars. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42:1144–50. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1172-4>.
20. Araújo LU, Grabe-Guimarães A, Mosqueira VCF, Carneiro CM, Silva-Barcellos NM. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta Cir Bras*. 2010;25:460–6. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502010000500014>.
21. Forero-Doria O, Polo E, Marican A, Guzmán L, Venegas B, Vijayakumar S, et al. Supramolecular hydrogels based on cellulose for sustained release of therapeutic substances with antimicrobial and wound healing properties. *Carbohydr Polym*. 2020;242:116383. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116383>.
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
23. García-Arenzana JM. Manejo de las infecciones cutáneas bacterianas en el ámbito ambulatorio. *Farmakoter Inf Inf Farmacoter*. 2018;26:57–64.
24. Martínez-Chamorro M. Antibioterapia tópica en pediatría. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. 2019:1–25.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Irujol Neo pomada 2015. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51376/51376_ft.pdf.
26. Roé E, Dalmau J, García X, Corella F, Puig L. Antibioterapia. *Farm Prof*. 2006;20:51–5.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de información de medicamentos. Madrid. 2021. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
28. Benedí J, Romero C. Terapia antiinflamatoria tópica. *Farm Prof*. 2006;20:58–63.
29. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability*. 2019;28:218–22. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.002>.
30. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Why combine a foam dressing with

- ibuprofen for wound pain and moist wound healing? *Int Wound J.* 2007;4:1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00310.x>.
31. Esquirol-Caussa J, Herrero-Vila E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Med Clin (Barc).* 2015;145:305–12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.012>.
 32. Esquirol-Caussa J, Herrero-Vila E. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y geles de silicona en el abordaje de heridas, quemaduras y cicatrices: revisión de la literatura. *Cir Plást Iberolatinoam.* 2017;43:387–94. <https://doi.org/10.4321/S0376-78922017000500009>.
 33. Gama-Méndez AM, Gómez-Villa R, Contreras-Ruiz J. Epidermal growth factor: Uses in clinical dermatology. *Dermat Cosmet Méd Quir.* 2014;12:128–32.
 34. Farahani M, Shafiee A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Adv Healthc Mater.* 2021:2100477. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100477>.
 35. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2019;17:82. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0514-y>.
 36. Kianvash N, Bahador A, Pourhajbagher M, Ghafari H, Nikoui V, Rezayat S, et al. Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7:654–63. <https://doi.org/10.1007/S13346-017-0405-4>.
 37. Ali SS, Morsy R, El-Zawawy NA, Fareed MF, Bedaiwy MY. Synthesized zinc peroxide nanoparticles (ZnO₂-NPs): a novel antimicrobial, anti-elastase, anti-keratinase, and anti-inflammatory approach toward polymicrobial burn wounds. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:6059. <https://doi.org/10.2147/IJN.S141201>.
 38. Lamas-Pillo A. Desarrollo de sistemas micro y nano particulares de liberación sostenida para administración parenteral [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2016.
 39. Gainza G, Pastor M, Aguirre JJ, Villullas S, Pedraz JL, Hernandez RM, et al. A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. *J Control Release.* 2014;185:51–61. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2014.04.032>.
 40. Mofazzal-Jahromi MA, Sahand-Zangabad P, Moosavi-Basri SM, Sahandi-Zangabad K, Ghamarypour A, Aref AR, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:33–64. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.08.001>.
 41. Ashouri F, Beyranvand F, Boroujeni NB, Tavafi M, Sheikhan A, Varzi AM, et al. Macrophage polarization in wound healing: role of aloe vera/chitosan nanohydrogel. *Drug Deliv Transl Res.* 2019;9(6):1027–42. doi: 10.1007/s13346-019-00643-0.
 42. Van Kogelenberg S, Yue Z, Dinoro JN, Baker CS, Wallace GG. Three-Dimensional Printing and Cell Therapy for Wound Repair. *Adv Wound Care.* 2018;7:145–55. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0752>.
 43. Barnum L, Samandari M, Schmidt TA, Tamayol A. Microneedle arrays for the treatment of chronic wounds. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020;17:1767–80. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1819787>.
 44. Chi J, Zhang X, Chen C, Shao C, Zhao Y, Wang Y. Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing. *Bioact Mater.* 2020;5:253–9. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.004>.
 45. Mostafalu P, Tamayol A, Rahimi R, Ochoa M, Khalilpour A, Kiaee G, et al. Smart Bandage for Monitoring and Treatment of Chronic Wounds. *Small.* 2018;14:1703509. <https://doi.org/10.1002/smll.201703509>.

Este trabajo debe ser citado como:

Laseca-Arranz A, Sánchez-Dengra B, Bermejo-Sanz M, González-Álvarez I, González-Álvarez M. Formulaciones para la cicatrización de heridas, presente y futuro. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(1):1-12.