



UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA



Lliçó inaugural

2022-2023

La cicatrització de ferides: un procés extraordinari

Dra. Marta Otero Viñas

Professora de la Facultat de Ciències, Tecnologia i Enginyeries,
i coordinadora del grup de recerca en Reparació i Regeneració Tissular

Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya

Lliçó inaugural, curs 2022-2023

La cicatrització de ferides: un procés extraordinari

Dra. Marta Otero Viñas

Les ferides cutànies són la temàtica d'aquesta lliçó que inaugura oficialment el curs acadèmic 2022-2023 a la Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC). Aquest tema s'alineja amb la inauguració del Paranimf de la Universitat, antiga església de l'Hospital de la Santa Creu de Vic, centre assistencial amb una forta vocació per a la cura i, també, nucli original de la recerca en curació de ferides a Osona, on es creà, el 2008, una unitat multidisciplinària d'atenció a les ferides, avui convertida en una unitat clínica de ferides d'àmbit territorial.

És, doncs, per a mi un honor pronunciar enguany aquesta lliçó inaugural, en què exposaré els progressos científics i tecnològics que han permès millorar l'atenció a les ferides cutànies cròniques i contribuir a millorar la qualitat de vida dels qui les pateixen. Faré una explicació de l'impacte social actual de les ferides cròniques, seguida d'una revisió històrica dels avenços en aquest àmbit i d'una exposició de l'evolució de les diferents teràpies avançades que s'han desenvolupat al llarg de les darreres dècades. Tot plegat, ho presentaré des d'una mirada com la meua, d'una llicenciada en Ciències Químiques i en Bioquímica, doctora en Bioquímica i Biologia Molecular, que des de fa anys col·labora estretament amb un equip de professionals assistencials. I finalment, il·lustraré alguns reptes de futur en els quals he anat treballant per promoure l'avenç del coneixement científic en la cicatrizació de les ferides, des que vaig iniciar-m'hi dirigint la tesi doctoral de la infermera Marta Ferrer, a l'Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic; seguint amb les contribucions que vaig fer durant l'estada al grup de recerca del professor Vincent Falanga, al Departament de Dermatologia de la Boston University, amb qui continuo col·laborant, i més recentment des de la coordinació del grup de recerca en Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab). Aquest és un grup de recerca interdisciplinari i interinstitucional, en què participen professionals de diverses entitats que conformen el mapa federatiu de la Universitat (Fundació Universitària Balmes, Fundació Universitària del Bages, Fundació d'Estudis Superiors

en Ciències de la Salut i Fundació Elisava, Escola Universitària) i els centres assistencials (Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic, Hospital Universitari de Vic, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa i Fundació Althaia, Xarxa Universitària Assistencial de Manresa), tots ells ara membres de l'ecosistema del nou Institut de Recerca i Innovació en Ciències de la Vida i la Salut de la Catalunya Central (Iris-CC).

Impacte social de les ferides cutànies cròniques

Es calcula que un 1-2% de la població dels països desenvolupats patirà una ferida cutània crònica al llarg de la seva vida, fet que suposa un rellevant problema de salut mundial.¹⁻⁴ Recentment, el nombre de persones amb ferides cròniques ha crescut sistemàticament. Les causes de l'augment d'aquest tipus de ferides són l'envelliment poblacional i l'augment de comorbiditats (altres malalties que tenen els pacients a part de les ferides, com ara la diabetis, l'obesitat i les malalties cardiovasculars)¹. Les xifres de prevalença i incidència d'úlceres es tripliquen en la població de més de 75 anys, i la presència d'úlceres per pressió s'ha associat a un augment de 2-4 vegades el risc de mort en persones grans. Tenint en compte que es preveu que la població de gent gran, de 85 anys o més, es duplicarà els pròxims 20 anys, cal esperar que la incidència de ferides cròniques es converteixi en un desafiament considerable per a la prestació de serveis de salut.⁵ També cal destacar que la seva incidència i prevalença pot variar segons la ubicació geogràfica dels pacients i les seves possibilitats d'accedir a serveis especialitzats, fet que té un impacte social rellevant en la població en funció del lloc de residència.^{6,7}

La irrupció d'estratègies terapèutiques més avançades s'estima que globalment ha contribuït a augmentar el percentatge de curació de les ferides cròniques fins a un 50-60%⁸. Queda, doncs, un 40% sense curació i això comporta un problema social creixent, amb un impacte rellevant en l'ús de recursos sanitaris (2-3% dels pressupostos de salut als països desenvolupats).^{1,9,10} Aquests elevats costos deriven de l'hospitalització dels pacients a causa de complicacions a les ferides, del retard en les altes hospitalàries, de les proves i tractaments per complicacions, del temps de dedicació del personal d'infermeria i dels materials per a la realització de les cures.¹ A més del cost econòmic en salut, les ferides cròniques també s'associen a altres càrregues socials resultat de la pèrdua de mobilitat, com la disminució de la capacitat funcional,

l'aïllament social, la mala qualitat de vida i la pèrdua de l'activitat professional.¹¹⁻¹³ Així doncs, les ferides cròniques suposen un important problema per als pacients, el seu entorn sociofamiliar, els professionals sanitaris i els sistemes de salut. El principal repte actual en l'atenció a les ferides cròniques és incrementar-ne la taxa de curació i reduir el temps de curació, cercant teràpies personalitzades i establint indicadors predictius de resultat que permetin uns millors índexs de cost-efectivitat.

Una revisió històrica de l'atenció a les ferides

En certa manera, la història de la curació de les ferides és la història de la civilització humana, ja que com digué l'antropòloga Margaret Mead “el primer signe de civilització és un fèmur fracturat i curat”, és a dir, la cura (la reparació d'un teixit) fruit de la intervenció humana.^{14,15} De fet, alguns dels conceptes bàsics dels principis de la cicatrització de les ferides van ser publicats ja entorn del 2100 aC en una taula d'argila sumèria. En ella es descriuen aspectes que sorprenentment encara són vigents, els “tres gests curatius”: rentar la ferida (amb cervesa i aigua calenta), fer emplastres (mescles de plantes, herbes, argiles, unguents i olis) i embenar la ferida.¹⁶ Des d'aleshores, els principis i les pràctiques de curació de les ferides s'han transmès de generació en generació, tot i que els avenços tecnològics més importants s'han fet en els darrers 100 anys. Tot i això, és essencial conèixer els aspectes històrics (d'èxits i fracassos) per continuar millorant el desenvolupament de teràpies efectives.

La cultura egípcia va fer aportacions importants a la curació de les ferides, com descriuen alguns papirs del 1400 aC, segurament degudes al seu interès en l'art d'embalsamar els cossos morts i de prevenir-ne la descomposició. Els egipcis foren, molt probablement, els primers a emprar embenats adhesius i van fer avenços rellevants en el control de la infecció mitjançant l'ús de greixos animals que conferien una barrera als bacteris, l'ús de pintura verda que contenia coure (tòxic per als bacteris) i la introducció de la mel com a agent antibacterià. De fet, la mel ha estat utilitzada durant milers d'anys en la curació de les ferides i actualment encara forma part d'alguns apòsits (nom actual del que antigament s'anomenaven emplastres) avançats.^{16,17}

La cultura grega (400 aC) va destacar la importància de la neteja i el drenatge quirúrgic de les ferides. Ells recomanaven rentar la ferida amb aigua neta (bullida), vinagre (àcid acètic), vi (elevat contingut d'alcohol amb acció

bactericida) i combinacions de sals de plom i coure, entre d'altres. Els grecs van ser els primers a diferenciar entre ferides fresques o agudes, respecte a ferides no curatives o cròniques. De fet, un dels fragments del *Corpus hippocraticum* (tractats mèdics hipocràtics, Hipòcrates 460-377 aC) sobre la cicatrització de ferides diu: “Per a una úlcera obstinada, vi dolç i molta paciència hauria de ser suficient”.¹⁶⁻¹⁸

La cultura romana va descriure per primera vegada els “quatre signes cardinals d’inflamació” —*rubor, tumor, calor et dolor*— (envermelliment, inflor, calor i dolor)¹⁶ i va introduir la rellevància del control de l’hemorràgia. Galen (200-130 aC) va detallar protocols per evitar les morts per hemorràgia mitjançant l’aplicació de pressió directa sobre la ferida i Cornelius Celsus (25 aC - 50 dC) va descriure la pràctica de l’hemostàsia com l’entendem encara actualment, com el procés que realitza l’organisme per aturar l’hemorràgia sanguínia frenant la sortida de la sang dels vasos sanguinis.¹⁷ També a la Bíblia s’esmenta la cura de les ferides: “Va anar a ell i li va embenar les ferides, abocant-li oli i vi” (Lluc, 10:34). L’oli, que ja descriu la taula sumèria, s’emprava per proporcionar certa protecció contra les infeccions bacterianes (els bacteris hi creixen malament) i per impedir que l’embenat s’enganxés a la ferida, actuant així d’agent no adherent.¹⁶

Durant l’edat mitjana a l’Europa occidental cristiana no hi ha descrits avenços rellevants en el tractament de les ferides, ans al contrari, s’instaurà una pràctica habitual de permetre que les ferides “es podriessin una mica” i descrigueren la presència de *laudable pus* (pus lloable). Sostenien aquesta teoria errònia basant-se en el fet que la presència de pus era l’esforç del cos per incrementar el treball per curar una ferida.¹⁹

Per desgràcia, però, les guerres van reactivar la millora del tractament de les ferides. El 1557, Ambroise Paré observà beneficis de la teràpia larval en el tractament de ferides dels soldats, i més tard, Dominique Jean Larrey (1766-1842), cirurgià de l’exèrcit de Napoleó, en descrigué la seva utilitat per eliminar teixit necròtic i promoure la curació de les ferides. I durant la Primera Guerra Mundial, el Dr. William S. Baer, en un estudi científic, demostrà que la teràpia larval afavoreix la presència de teixit de granulació.¹⁷ Durant aquest període, Dominique Jean Larrey també va justificar la importància de realitzar una amputació precoç per evitar complicacions en situacions de gangrena i permetre així crear una ferida curable. La introducció de l’amputació va ser viable molt probablement amb el desenvolupament de la tècnica de torniquet que Jean Louis Petit (1674–1750) desenvolupà per comprimir els vasos sanguinis de les

extremitats i poder controlar l'hemorràgia d'una artèria femoral.²⁰ Durant la Guerra de Crimea (1853-1856) les infermeres Florence Nightingale i Mary Seacole van tenir un paper destacat en introduir pràctiques orientades a la millora de l'atenció dels pacients i el seu entorn, que van contribuir a incrementar els resultats de curació. Entre aquestes pràctiques es destaquen: airejar, netejar les sales d'hospitalització i canviar els llençols, així com netejar i garantir una alimentació sana dels pacients o donar-los tranquil·litat durant l'hospitalització.^{21,22} Aquestes pràctiques, juntament amb les tasques de recopilació de dades estadístiques i observacions, que va portar a terme especialment Nightingale, van ajudar a avançar en el coneixement i el tractament de les cures i van ser un punt cabdal per implicar la infermeria en la cura de ferides. Més tard, a la dècada de 1880, els llibres de text sobre cura de ferides destaquen la importància de la neteja de la pell i l'eliminació de matèries estranyes, i comença a recomanar-se una neteja mecànica extensiva de les ferides, que Carl Reyher (1846-1890), cirurgià militar rus, introduí sota el nom de *débridement* (desbridament).²⁰ Aquesta tècnica, la modernitzà el cirurgià Antoine Depage (1862-1925) durant la Primera Guerra Mundial, en què ressaltà la importància no només d'eliminar cossos estranys de la ferida, sinó també d'eliminar el teixit contaminat i masegat (teixit necròtic),¹⁷ i actualment encara s'utilitza.²³ També a finals del 1800 es "redescobriren" (els romans, grecs i egipcis ja empraven metalls per tractar ferides) les propietats antibacterianes de la plata, encara usada avui en dia en alguns apòsits. La introducció dels antibiòtics i la incorporació de pràctiques quirúrgiques estèrils (ús de material estèril) durant el s. XIX va suposar un dels principals avenços per controlar les infeccions i va permetre disminuir la mortalitat per complicacions de les ferides, que fins aleshores era entorn del 75%.¹⁶

Al llarg del s. XX es van introduir nombrosos canvis en la manera de tractar les ferides. A la dècada dels seixanta, George Winter, Cameron Hinman i Howard Maibach van evidenciar que l'ús d'una tècnica de curació en ambient humit presentava una major eficàcia.^{24,25} Aquest descobriment va portar a centrar-se en la creació i el manteniment d'un entorn humit de cicatrització de ferides mitjançant l'ús d'apòsits especialitzats, fet que va portar que a principis-mitjans del s. XX se'n desenvolupessin gran varietat, entre els quals també apòsits amb certa capacitat d'absorció d'exsudats (líquid inflamatori alliberat per la ferida) i amb reduïda adherència a la superfície de la ferida. Però és a finals del s. XX quan es pot considerar l'arribada de les teràpies modernes per al tractament de les ferides. El desenvolupament d'aquestes teràpies va ser

possible pels coneixements sobre la fisiologia del procés de curació de les ferides obtinguts durant aquesta època i que inclogueren: un millor coneixement del paper de les diferents cèl·lules implicades en el procés de cicatrització (plaquetes, macròfags, fibroblasts, cèl·lules endotelials, queratinòcits), la rellevància dels factors de creixement i altres molècules mediadores del procés, així com un millor coneixement de com tractar la zona de la ferida (anomenada *llit de la ferida*).²⁶⁻²⁸ Tot plegat, ha permès que actualment hi hagi una gran varietat de productes per al tractament de les ferides, que inclouen des d'apòsits moderns que contenen materials altament absorbents (alginats, escuma, carboximetilcel·lulosa), apòsits oclusius i apòsits semioclusius, apòsits avançats a base de mel i altres productes, productes netejadors eficients, així com teràpies més avançades amb pressió negativa, oxigenoteràpia hiperbàrica o, més recentment, tractaments biològics avançats (factores de creixement i cèl·lules mare) i altres tècniques de bioenginyeria tissular.^{29,30} Avenços que en les darreres dècades han canviat molt significativament la manera de tractar les ferides cròniques avui en dia.

Així mateix, es destaca que la història del tractament de les ferides és també la de l'evolució, el desenvolupament i l'especialització de diferents perfils professionals interessats en la curació de ferides, inicialment amb els remeiers o sanadors de cultures antigues, embalsamadors, personal mèdic i d'infermeria, biòlegs, bioquímics i, més recentment, enginyers i físics. A les darreres dècades, però, s'ha fet ben palesa la necessitat de treballar en equips multidisciplinaris per fer front als reptes complexos que suposa la curació de determinades ferides cròniques. En aquest sentit, la creació de les unitats especialitzades en ferides i la col·laboració d'aquestes amb professionals de ciències bàsiques han permès fer millores molt rellevants en els resultats de curació.³¹ Una evidència de la seva funcionalitat és el fet que actualment hi ha censades 42 unitats de ferides en l'àmbit de l'Estat espanyol i es considera que als Estats Units d'Amèrica hi ha entorn de 1.000 centres de cicatrització de ferides, i que la cicatrització de ferides s'ha convertit en una especialitat.^{16,32}

El procés de curació de ferides i quan parlem de 'ferides cròniques'

La pell és l'òrgan més gran, recobreix el cos humà i s'estructura en tres capes: l'epidermis (la més superficial), la dermis (sota l'epidermis) i la hipodermis (o teixit adipós subcutani, la més profunda). La pell és un dels pocs òrgans del

cos humà que té capacitat de reparar-se i regenerar-se (recuperar la seva funcionalitat) per si mateix després d'haver patit una lesió. Aquesta característica és el que permet que la pell pugui desenvolupar la seva principal funció: actuar com a barrera protectora enfront de lesions externes causades per factors mecànics, infeccions, radiació solar o temperatures extremes.³³

Entenem per *ferida cutània* qualsevol alteració de la capa epidèrmica de la pell, que pot ser causada per canvis fisiopatològics subjacents (malalties del pacient mateix) o per factors externs. La cicatrització de les ferides és un procés complex i dinàmic que comença just en el moment en què el teixit es lesiona i que implica la reconstitució de les diverses capes de la pell. El procés de cicatrització es desenvolupa a través de diferents etapes, que es desenvolupen seqüencialment i que se superposen entre elles: l'hemostàsia, la inflamació, la proliferació i la remodelació.³⁴

El procés de cicatrització s'inicia amb l'hemostàsia, que té lloc quan hi ha el vessament de sang posterior a la lesió. En aquest moment les plaquetes del torrent sanguini s'activen en entrar en contacte amb el col·lagen i altres components del teixit lesionat. Aquest procés d'activació plaquetari provoca que alliberin factors de coagulació, factors de creixement i citocines que produeixen la formació del coàgul (aturada de hemorràgia) i que s'activi el sistema immunitari. S'inicia així la fase inflamatòria del procés.³⁴

Durant fase inflamatòria, els factors de creixement i altres agents mediadors que alliberen les plaquetes atreuen les cèl·lules del sistema immunitari (neutròfils i monòcits, aquests últims posteriorment es diferencien a macròfags) cap al llit de la ferida, on es responsabilitzen de prevenir-ne la infecció a través de la seva capacitat d'eliminar agents patògens. Paral·lelament, aquestes cèl·lules del sistema immunitari alliberen citocines i altres agents quimioattractors, que permeten reclutar fibroblasts, cèl·lules endotelials i queratinòcits cap a la zona de la ferida. La fase inflamatòria és una de les etapes més importants de la cicatrització de les ferides i el seu correcte desenvolupament i aturada és crític perquè s'activin adequadament les altres fases del procés de curació.³⁴

Seguidament s'inicia l'etapa de proliferació (també anomenada de generació de nou teixit), que s'estructura en diverses subfases, que es produeixen simultàniament: fibroplàsia, síntesi de proteïnes de la matriu extracel·lular (MEC), angiogènesi, contracció i reepitelització.^{29,35,36} La fibroplàsia, formació del teixit de granulació per acumulació de fibroblasts, es produeix per la proliferació (divisió cel·lular) i migració (capacitat de desplaçar-se) dels fibroblasts

que ocupen tot el llit de la ferida. Els fibroblasts actius sintetitzen la MEC, principalment col·lagen, que es disposa a la ferida donant consistència al teixit de nova formació, així com actuant d'elements estructurals on se sustenten els vasos sanguinis de nova formació (angiogènesi), que es formen per la proliferació i diferenciació (transformació en un altre tipus cel·lular més especialitzat) de les cèl·lules endotelials. El teixit de granulació format durant aquesta fase proporciona volum a la ferida i els fibroblasts que el conformen pateixen un procés de diferenciació cap a miofibroblasts en interactuar amb la MEC. Els miofibroblasts són un fenotip cel·lular que es caracteritza per tenir una elevada capacitat contràctil, fet que afavoreix la contracció de la ferida i en facilita el tancament. L'ocupació del llit de ferida pel teixit de granulació configura un primer estadi de maduresa de la dermis i promou la proliferació, migració i diferenciació de les cèl·lules epitelials que conformen la pell (els queratinòcits), que recobreixen la dermis en un procés anomenat reepitelització.^{26,34}

L'última etapa del procés de cicatrització, la remodelació, comença 2-3 setmanes després de produir-se la lesió i pot durar un any o més. En aquesta etapa s'aturen els processos que s'havien activat en produir-se la lesió i la zona prèviament lesionada experimenta alteracions constants fins a la completa recuperació de la funcionalitat de la pell. En aquest moment, la majoria de les cèl·lules endotelials, macròfags i miofibroblasts pateixen un procés anomenat apoptosi (mort cel·lular programada), que deriva en una dràstica reducció del contingut cel·lular, de manera que la pell quedarà composta principalment de col·lagen i altres proteïnes de la MEC. A més a més, durant 6-12 mesos, la MEC experimenta un actiu procés de remodelació, que comporta el recanvi del col·lagen tipus III per col·lagen tipus I. Aquest procés és portat a terme per l'acció de les metal·loproteases, que són unes proteïnes que secreten els fibroblasts, els macròfags i les cèl·lules endotelials, i que promou l'enfortiment i l'increment de l'elasticitat del teixit reparat, el que acabarà configurant el gruix de la cicatriu madura i permetrà la recuperació de les propietats de la pell. A més a més, en aquesta fase final els queratinòcits maduren i permeten, així, la recuperació de la funció de barrera de l'epidermis.^{27,35}

Determinades condicions patològiques, però, poden alterar aquest procés eficient i ordenat de cicatrització de les ferides cutànies. Aquestes condicions poden portar a un alentiment del procés de cicatrització, que pot perllongar-se durant llargs períodes de temps (des de setmanes fins a mesos o anys) o fins i tot pot arribar a fracassar des de l'inici, en funció de la persistència dels agents causals. En aquest sentit, ens referim amb el terme de *ferides cutànies*

cròniques a aquelles lesions de la pell que es caracteritzen per la seva incapacitat de curar-se seguint un procés de cicatrització ordenat o per no fer-ho en un període de temps previst per garantir la integritat anatòmica i funcional de la zona de la ferida; és a dir, són lesions amb escassa o nul·la tendència a la cicatrització.¹ El motiu pel qual les ferides es cronifiquen inclou factors locals de la ferida (infecció, inflamació persistent, presència de teixit necròtic) i altres condicionants clínics o socials del pacient (envelliment, fragilitat, hipoperfusió, presència de malalties vasculars, diabetis, obesitat, mala nutrició, pressió excessiva, immunosupressió, cremades severes o malignitat). Normalment, els pacients amb ferides que no cicatritzen tenen diversos d'aquests factors i comorbiditats al mateix temps, fet que dificulta l'èxit dels enfocaments terapèutics únics.^{4,37,38}

Diagnòstic i tractament de les ferides cròniques

Les ferides cròniques són heterogènies tant pel que fa a la seva etiologia (causa subjacent) i patogènesi (origen i desenvolupament), al tractament adequat o a la seva prevenció. Així doncs, independentment del tipus de ferida, l'element essencial de tota cura és realitzar una correcta avaluació clínica, que en permeti un bon diagnòstic, i establir una estratègia terapèutica específica i adequada en cada cas. Les ferides cròniques més comunes són les úlceres arterials, venoses, diabètiques i per pressió, tot i que no és menyspreable la presència de ferides atípiques, que malgrat ser menys freqüents, poden presentar també dificultats de curació. Els tractaments per a les ferides cròniques poden classificar-se entre modalitats estàndards de tractament i maneig o els anomenats tractaments avançats.^{4,29}

Dins la categoria de tractaments estàndards, s'inclouen els següents:

- Tècniques de desbridament (per retirar el teixit necròtic i els agents patògens): enzimàtic, quirúrgic, hidrocirurgia, autolític, osmòtic i larval.²³
- Preparació del llit de la ferida.³⁹
- Superfícies especials per reduir la pressió en una zona de la pell.⁴⁰
- Control de la infecció mitjançant l'ús d'antisèptics (plata, iode retardat o preparats amb mel) i/o antibiòtics (tòpics o sistèmics).⁴¹
- Apòsits segons les necessitats de la ferida: apòsits d'hidrocol·loides, espumes i gels, entre d'altres.⁴²

- Compresió local mitjançant benes autoadherents o compresió pneumàtica (amb bomba).⁴³
- Intervenció de cirurgia vascular emprant stents, bypassos, cirurgia venosa o empelts.⁴⁴
- Tractaments sistèmics per a ferides atípiques, esteroides o altres immunomoduladors.⁴⁵

En la categoria de tractaments avançats, s'inclouen les teràpies personalitzades o aquelles estratègies terapèutiques que requereixen l'aplicació de més d'un tractament. En aquest grup de teràpies s'inclouen:

- Substituts de pell, entre els quals: pell creada amb tècniques de bioenginyeria, teixit placentari, construccions de pell artificial amb cèl·lules o amb biomaterials inerts.^{46,47}
- Factors de creixement, com els factors de creixement derivats de plaquetes (PDGF).⁴⁸
- Cèl·lules mare multipotents, procedents de moll d'os o de teixit adipós.⁴⁹
- Altres agents biològics, com el plasma ric en plaquetes.⁵⁰
- Oxigenoteràpia hiperbàrica.⁵¹

Perspectives de futur en l'atenció a les ferides cròniques

Malgrat les expectatives prometedores de les diverses teràpies biològiques, entre les quals les teràpies amb cèl·lules (teràpies cel·lulars), els estudis publicats mostren que tenen una eficàcia moderada en la curació de ferides cròniques, especialment en el cas de ferides de pacients amb diabetis o algunes ferides relacionades amb l'edat. Una de les principals limitacions d'aquestes teràpies és el fet que molts dels assajos clínics que n'estudien l'efecte exclouen els pacients amb múltiples comorbiditats (amb altres malalties, a més de les ferides) o els pacients d'edat avançada, per homogeneïtzar la població de l'estudi. Això, en molts casos, limita la seva aplicació en els col·lectius de pacients que més ho necessiten i alhora les allunya de l'objectiu de ser emprades com a verdaderes teràpies personalitzades. D'altra banda, l'accés i la disponibilitat de les teràpies biològiques i, especialment, les teràpies cel·lulars suposen un repte addicional per la necessitat de disposar d'equips multidisciplinaris capacitats per preparar-les i aplicar-les.

Afortunadament, cada vegada són més les unitats clíniques de ferides que disposen d'equips multidisciplinaris amb personal assistencial i de recerca que facilita l'accés dels pacients a aquestes teràpies biològiques. Aquesta és la fortalesa del grup de recerca en Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab) i del grup amb què he col·laborat a Boston, des d'on he participat en la realització dels dos projectes de recerca amb teràpies biològiques que comento a continuació.

Un primer projecte és un assaig clínic realitzat a la Boston University per un equip multidisciplinari format per diferents professionals: un hematòleg, un dermatòleg, una infermera, una biòloga, una bioquímica i una tècnica d'assajos clínics. En aquest assaig clínic aleatoritzat, controlat i doble cec, vam estudiar l'efectivitat d'una teràpia amb cèl·lules mare mesenquimàtiques (MSC) en pacients que tenien úlceres venoses que no responien a tractaments estàndards ni avançats (substituts de pell, entre d'altres). Un grup de pacients va ser tractat amb MSC (incloses en una solució de fibrina) i dos grups de pacients es van emprar com a controls i van ser tractats amb solució salina o amb fibrina. Tots els tractaments es van aplicar localment en forma d'esprai sobre el llit de les ferides. Les MSC utilitzades en el tractament procedien del mateix pacient (teràpia autòloga), a qui se li feia una extracció de moll os, d'on s'obtenien les cèl·lules que es cultivaven *in vitro* al laboratori fins a aconseguir el nombre de cèl·lules necessari (1 milió de cèl·lules/cm² de superfície del llit de la ferida) en cada cas. Els resultats d'aquest estudi van demostrar que el tractament amb MSC accelera la taxa de cicatrització (tancament de la ferida en cm/setmana) aproximadament deu vegades en comparació amb els dos grups control i no vam observar esdeveniments adversos greus (efectes secundaris). Amb aquest estudi vam aportar evidència sobre l'efectivitat de la teràpia amb MSC per al tractament d'una tipologia de ferides venoses rares que són insensibles a altres tractaments.⁴⁹

El segon projecte és un estudi amb una teràpia biològica que lidero des del TR2Lab i que portem a terme amb els professionals de la Unitat Clínica de Ferides de l'Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic. En aquest estudi observacional prospectiu, estem analitzant l'efectivitat d'una teràpia autòloga amb plasma ric en plaquetes (PRP) que obtenim de la sang dels pacients amb ferides cròniques. Per estudiar l'efectivitat d'aquesta teràpia, portem a terme un seguiment rigorós de l'evolució de les ferides i realitzem una recollida de dades sociodemogràfiques (edat i sexe) i clíniques dels pacients, amb l'objectiu de poder identificar variables (factors) que puguin influir en l'èxit de la terà-

pia per tal de personalitzar els tractaments. Els resultats preliminars d'aquest estudi posen de manifest que els pacients que curen les seves ferides tenen un índex de fragilitat més baix i que l'àrea inicial de la ferida condiciona el temps de curació. D'altra banda, l'anàlisi dels resultats de les proves bioquímiques dels pacients, a través d'una eina estadística que s'anomena anàlisi de components principals (PCA, eina que permet descriure i visualitzar una informació que està formada per més d'una variable), seguida d'una anàlisi clúster (eina que permet trobar correlacions entre individus que formen part d'un mateix grup), ha permès classificar els pacients en tres clústers (tres grups de pacients segons la semblança dels resultats de sis dades bioquímiques dels pacients) i posteriorment identificar la probabilitat de curació de les ferides amb aquesta teràpia per a cada clúster i respecte als altres. D'aquesta manera, hem observat que el grup de pacients que destaquen per tenir uns nivells elevats d'eritrocits, hemoglobina, hematòcrit, albúmina, plaquetes i leucòcits presenten un millor pronòstic de curació, seguits d'un segon grup de pacients, que destaquen per tenir uns nivells més elevats de leucòcits i plaquetes, i un tercer grup, amb nivells baixos de totes les analítiques, amb una probabilitat de curació més baixa. Tots aquests resultats són molt esperançadors pel que fa a poder identificar els perfils de pacients que podrien beneficiar-se més d'aquesta teràpia. Tot i això, aquests resultats són encara preliminars.⁵²

Així doncs, els pròxims anys les innovacions científiques i tecnològiques en l'àmbit de les teràpies cel·lulars i de la bioenginyeria tissular que s'estan portant a terme hauran de permetre identificar teràpies més dirigides a les característiques de cada pacient, amb l'objectiu d'apropar-nos a una medicina més personalitzada.

Per acabar voldria dirigir les darreres paraules d'aquesta lliçó inaugural als companys de la comunitat universitària. En aquesta lliçó he intentat evidenciar la importància del treball en equip per afrontar reptes més grans. Espero que, tal com diu el proverbi de Burkina Faso (Àfrica), "si vols anar de pressa ves sol, si vols arribar lluny ves acompanyat",⁵³ estudiants, sapigueu aprofitar aquest curs per millorar les competències de treball en equip, i tant de bo companys del personal docent i investigador (PDI) i del personal d'administració i serveis (PAS), sapiguem treballar col·laborativament per impulsar els diferents projectes de la nostra universitat.

Moltes gràcies i molt bon curs.

Agraïments

Vull agrair als membres dels grups de recerca en Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab) i en Data Analysis and Modeling (DAM) els suggeriments i les reflexions compartides, així com el seu suport per tirar endavant els projectes que he presentat avui.

Bibliografia

1. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt T, Gottrup F, Gurtner G, Longaker M. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy: Perspective article. *Wound Repair and Regeneration*. 2009; 17(6): 763-771. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
2. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021; 10(5): 281-292. doi: 10.1089/wound.2021.0026
3. 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
4. Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Kapp S, Granick M, Harding K. Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8(1): 50. doi: 10.1038/s41572-022-00377-3
5. Kingston A, Robinson L, Booth H, et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: Estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing*. 2018; 47(3): 374-380. doi: 10.1093/ageing/afx201
6. Margolis DJ, Hoffstad O, Nafash J, Leonard C, Freeman C, Hennessy S, Wiebe D. Location, location, location: Geographic clustering of lower-extremity amputation among medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(11): 2363-2367. doi: 10.2337/dc11-0807
7. Margolis DJ, Jeffcoate W. Epidemiology of foot ulceration and amputation: Can global variation be explained? *Medical Clinics of North America*. 2013; 97(5): 791-805. doi: 10.1016/j.mcna.2013.03.008
8. Ennis WJ, Sui A, Bartholomew A. Stem Cells and Healing: Impact on Inflammation. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2(7): 369-378. doi: 10.1089/wound.2013.0449

9. 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.
10. Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou JE, Posnett J, Verdú Soriano J, San Miguel L, Mayan Santos JM. Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España. *Gerokomos*. 2007; 18(4): 201-210.
11. González-Consuegra RV, Verdú J. Quality of life related with chronic wounds. *Gerokomos*. 2010; 21(3): 131-139.
12. Olsson MJ, 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 and Regeneration*. 2019; 27: 114-125. doi: 10.1002/wrr.12683
13. Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5. doi: 10.1186/1477-7525-5-44
14. Papi M, Fiscarelli E. The Fascinating History of Wound Healing Through Fine Arts. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. Published online 2022. doi: 10.1177/15347346221102642
15. Prieto Ortiz RG. Más allá de las pandemias. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2020; 35(2): 141-142. doi: 10.30944/20117582.606
16. Shah JB. The history of wound care. *Journal of the American College of Certified Wound Specialists*. 2011; 3(3): 65-66. doi: 10.1016/j.jcws.2012.04.002
17. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. A brief history of wound care. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117(7 SUPPL.). doi: 10.1097/01.prs.0000225429.76355.dd
18. Majno G. *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*. Cambridge: Harvard University Press; 1975.
19. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surgical Clinics of North America*. 2003; 83(3): 483-507. doi: 10.1016/S0039-6109(02)00200-1
20. Helling TS, McNabney WK. The Role of Amputation in the Management of Battlefield Casualties: A History of Two Millennia. *The Journal of Trauma*. 2000; 49: 930-939.
21. Mary Seacole (1805-1881): La enfermera que nadie recuerda. Published 2019. <https://mujeresconciencia.com/2019/05/23/mary-seacole-1805-1881-la-enfermera-que-nadie-recuerda/>
22. Hegge M. Nightingale's Environmental Theory. *Nurs Sci Q*. 2013; 26(3): 211-219. doi: 10.1177/0894318413489255
23. Ferrer-Sola M, Sureda-Vidal H, Altimiras-Roset J, Fontserè-Candell E, Gonzalez-Martinez V, Espauella-Panicot J, Falanga V, Otero-Viñas M. Hydrosurgery as a safe and

- efficient debridement method in a clinical wound unit. *J Wound Care*. 2017;Oct 2; 26(10): 593-599. doi: 10.12968/jowc.2017.26.10.593
24. Winter G. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*. 1963; 200: 378-379. doi: 10.1038/200378a0
 25. Hinman C, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*. 1963; 200: 377-378. doi: 10.1038/200377a0
 26. Hunt TK. The Physiology of Wound Healing. *Ann Emerg Med*. 1988; 17(12): 1265-1273. doi: 10.1016/S0196-0644(88)80351-2
 27. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 2019; 99: 665-706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017.-Wound
 28. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair and Regeneration*. 2016; 24(2): 215-222. doi: 10.1111/wrr.12398
 29. Otero-Viñas M, Falanga V. Mesenchymal Stem Cells in Chronic Wounds: The Spectrum from Basic to Advanced Therapy. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016; 5(4): 149-163. doi: 10.1089/wound.2015.0627
 30. Weng T, Zhang W, Xia Y, Wu P, Yang M, Jin R, Xia S, Wang J, You C, Han C, Wang X. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *J Tissue Eng*. 2021; 12. doi: 10.1177/20417314211028574
 31. Ferrer Solà M, Clapera Cros J, Sureda Vidal H, Fontserè Candell E, Espauella Ferrer M, González Martínez V, Espauella Panicot J, Otero Viñas M. The wound care in a wound clinical interdisciplinary unit allows increasing the annual rate of healed wounds. *Int J Integr Care*. 2016; 16(6): 261. doi: 10.5334/ijic.2809
 32. Gonzalez de la Torre H, Verdu Soriano J, Garcia Fernandez F, Soldevilla Agreda J. First Census of units of chronic wounds in Spain. *Gerokomos*. 2017; 28(3): 142-150.
 33. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011; 19(2): 229-234. doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003
 34. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008; 453(7193): 314-321. doi: 10.1038/nature07039
 35. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;Sep 2; 341(10): 738-746.
 36. Levinson H. A Paradigm of Fibroblast Activation and Dermal Wound Contraction to Guide the Development of Therapies for Chronic Wounds and Pathologic Scars. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2(4): 149-159. doi: 10.1089/wound.2012.0389
 37. Singer AJ. Healing Mechanisms in Cutaneous Wounds: Tipping the Balance. *Tissue Eng Part B Rev*. Published online March 11, 2022. doi: 10.1089/ten.teb.2021.0114

38. Espauella-Ferrer M, Espauella-Panicot J, Noell-Boix R, Casals-Zorita M, Ferrer-Sola M, Puigoriol-Juventeny E, Cullerell-Dalmau M, Otero-Viñas M. Assessment of frailty in elderly patients attending a multidisciplinary wound care centre: a cohort study. *BMC Geriatr.* 2021; 21(1). doi: 10.1186/s12877-021-02676-y
39. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J.* 2016; 13: 8-14. doi: 10.1111/iwj.12662
40. Ferrer Solà M, Espauella Panicot J, Altimires Roset J, Ylla-Català Borè E, Moreno Susi M. Prevención de las úlceras de talón en un hospital de media estancia. Estudio comparativo de vendaje clásico almohadillado respecto a las taloneras hidrocelulares de poliuretano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013; 48(1): 3-8. doi: 10.1016/j.regg.2012.04.008
41. Kaiser P, Wächter J, Windbergs M. Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems. *Drug Deliv Transl Res.* 2021; 11(4): 1545-1567. doi: 10.1007/s13346-021-00932-7
42. Rani Raju N, Silina E, Stupin V, Manturova N, Chidambaram SB, Achar RR. Multifunctional and Smart Wound Dressings—A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine. *Pharmaceutics.* 2022;14(8): 1574. doi: 10.3390/pharmaceutics14081574
43. Coelho Rezende G, O'Flynn B, O'Mahony C. Smart Compression Therapy Devices for Treatment of Venous Leg Ulcers: A Review. *Adv Healthc Mater.* Published online September 1, 2022. doi: 10.1002/adhm.202200710
44. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Makar RR, Smout JD, Torella F. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 2017(4). doi: 10.1002/14651858.CD002000.pub3
45. Carson P, Hong CJ, Otero-Vinas M, Arsenault EF, Falanga V. Liver enzymes and lipid levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulcers treated with a prototypic anabolic steroid (stanozolol): A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2015; 14(1): 11-18. doi: 10.1177/1534734614562276
46. Gordon AJ, Alfonso AR, Nicholson J, Chiu ES. Evidence for Healing Diabetic Foot Ulcers With Biologic Skin Substitutes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Plast Surg.* 2019; 83(4S Suppl 1): S31-S44. doi: 10.1097/SAP.0000000000002096
47. Mirhaj M, Labbaf S, Tavakoli M, Seifalian AM. Emerging treatment strategies in wound care. *Int Wound J.* Published online 2022. doi: 10.1111/iwj.13786
48. Wong A, Ong B, Lee AMA, Selvarajan S, Lakshminarasappa S, Tay S. Topical Biological Agents as Adjuncts to Improve Wound Healing in Chronic Diabetic Wounds: A Systematic Review of Clinical Evidence and Future Directions. *Cureus.* 2022;14(7): e27180. doi: 10.7759/cureus.27180

49. Falanga V, Grada A, Otero-Vinas M, Lin X, Yufit T, Fiore D, Carson P. Autologous Cultured Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Fibrin Spray to Treat Venous Ulcers: A Pilot Controlled Double-Blinded Randomized Study. *Surg Technol Int*. 2022; May 19;40:47-54.
50. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito J, Bolívar I, Rodríguez L, García J, Zaror C. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 2016(5). doi: 10.1002/14651858.CD006899.pub3
51. Dauwe PB, Pulikkottil BJ, Lavery L, Stuzin JM, Rohrich RJ. Does hyperbaric oxygen therapy work in facilitating acute wound healing: A systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 133(2). doi: 10.1097/01.prs.0000436849.79161.a4
52. Salgado-Pacheco V, Oller-Piqué R, Casals-Zorita M, Masó-Albareda C, Ferrer-Solà M, Puigoriol-Juventeny E, Otero-Viñas M. Estudi pilot d'una cohort de pacients amb ferides complexes tractats amb teràpia amb plasma ric en plaquetes autòleg. *Llibre d'actes VI Jornada d'atenció a les ferides Tractaments avançats per a ferides complexes Vic: Servei de Publicacions de la Universitat de Vic – Universitat Central*. Published online 2022: 14-15.
53. Andrew Whitby. Who first said: if you want to go fast, go alone; if you want to go far, go together? <https://andrewwhitby.com/2020/12/25/if-you-want-to-go-fast/#fnref:otto>.



UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL
DE CATALUNYA

UVic

Carrer de la Sagrada Família, 7
08500 Vic, Barcelona
Tel. 93 886 12 22
universitatdevic@uvic.cat

www.uvic.cat

UManresa

Avinguda Universitària, 4-6
08242 Manresa, Barcelona
Tel. 93 877 41 79
umanresa@umanresa.cat

www.umanresa.cat

Facultat de Medicina

Carretera de Roda, 70
08500 Vic, Barcelona
Tel. 93 881 55 37
umedicina@uvic-ucc.cat

www.umedicina.cat

Elisava

La Rambla, 30-32
08002 Barcelona
Tel. 93 317 47 15
elisava@elisava.net

www.elisava.net