

Introducción

La actividad elevada de las proteasas (EPA, por sus siglas en inglés) puede alterar el proceso de cicatrización de heridas. En este artículo de la serie Made Easy se describen los tipos de heridas que pueden presentar EPA y cómo identificar las heridas con EPA. Asimismo, se comentan los métodos que pueden emplearse para reducir la actividad de las proteasas hasta un nivel que permita el progreso de la cicatrización.

Autores: Dissemond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. Los datos completos de los autores pueden encontrarse en la página 6.

¿Qué son las proteasas?

Las proteasas son un grupo de enzimas que actúan sobre las proteínas. Suelen dividir una proteína en dos o más partes y, al hacerlo, cambian su estructura. En el caso de algunas proteínas esto supone una pérdida de su función, mientras que en otras puede suponer la activación de una molécula que interactúa con otras moléculas (por ejemplo, con otra enzima o con un receptor). Las proteasas pueden contar con un sustrato específico, es decir, pueden actuar solo sobre una proteína específica, o pueden estar en condiciones de actuar sobre una serie de proteínas.

Ciertas proteasas desempeñan funciones importantes en la cicatrización de heridas. Sin embargo, en concentraciones elevadas, algunas conllevan el retraso del proceso de cicatrización. Los principales grupos de proteasas que participan en la cicatrización de heridas son las metaloproteasas de la matriz y las serina proteasas.

Metaloproteasas de la matriz

Todas las metaloproteasas de la matriz (MMP, por sus siglas en inglés) contienen un átomo de zinc (de ahí el prefijo «metalo»). Estas rompen preferentemente las proteínas que cuentan con matriz extracelular (MEC) y conjuntamente pueden actuar sobre todos los componentes de la MEC (por ejemplo, los colágenos, la elastina y las glucoproteínas). Hasta la fecha se han identificado veintitrés MMP humanas y, de ellas, la MMP-1, la MMP-2, la MMP-8 y la MMP-9 son objeto de la investigación relacionada con las heridas.¹

Serina proteasas

Son numerosas las serina proteasas que participan en la cicatrización de heridas, con el predominio de la elastasa de neutrófilos humana (HNE, por sus siglas en inglés).² Esta enzima puede actuar sobre una amplia gama de proteínas en la MEC y también sobre los mediadores inflamatorios.³

¿Qué función desempeñan las proteasas en la cicatrización de heridas?

Las proteasas desempeñan una serie de funciones en las fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación de la cicatrización normal de heridas. En general, en la cicatrización normal de heridas las proteasas destruyen la MEC dañada y el material extraño, ayudando

a la formación del nuevo tejido y a un cierre adecuado de la herida. Sin embargo, generalmente se acepta que, en exceso, las proteasas pueden tener un efecto nocivo en la cicatrización de heridas.

¿Qué factores afectan a la actividad de las proteasas?

La producción y la regulación de las proteasas son complejas. Las MMP son producidas por las células de los tejidos que participan en la cicatrización (por ejemplo, los neutrófilos, los fibroblastos, las células endoteliales y las células epiteliales). Asimismo, son producidas por las células inmunitarias como parte del proceso inflamatorio o en respuesta a la infección. Como su nombre sugiere, la HNE es producida por los neutrófilos.

Cuando se producen por primera vez, las MMP suelen estar inactivas (pro-MMP). Posteriormente son activadas por otras proteasas y por serina proteasas como la HNE.

Los inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMP, por sus siglas en inglés), que son producidos por diversas células de los tejidos, inhiben la activación de las pro-MMP y también la actividad de las MMP activadas. El principal inhibidor de la HNE es el inhibidor de la proteinasa α -1 (también conocida como antitripsina α -1), que es secretada por los macrófagos y los hepatocitos.⁴

La presencia de bacterias en las heridas puede aumentar la actividad de las proteasas. Las bacterias inducen una respuesta inflamatoria que estimula la producción de proteasas. Asimismo, las bacterias pueden producir proteasas.⁵

¿Cómo pueden en ocasiones las proteasas causar problemas con la cicatrización de heridas?

Las proteasas son esenciales para lograr una cicatrización normal. Sin embargo, generalmente se acepta que su actividad, incluida la de las MMP y la HNE, es elevada en heridas cuya cicatrización no progresa.⁶⁻¹¹

En la cicatrización normal de heridas, un aumento inicial rápido de la actividad de las proteasas empieza a reducirse en torno al quinto día. En las heridas que no cicatrizan, la actividad de las proteasas alcanza concentraciones más elevadas y permanece durante más tiempo.¹²

La actividad elevada de las proteasas puede suponer una destrucción no deseada de proteínas fundamentales para la cicatrización, así como de factores de crecimiento, receptores y la MEC recién formada. Esto puede alterar el equilibrio entre el depósito y la destrucción de la MEC.⁵

Los efectos nocivos de las proteasas pueden además estimular la respuesta inflamatoria y liberar especies reactivas de oxígeno perjudiciales. La consecuente actividad excesiva de las proteasas provoca que la herida entre en un círculo vicioso (círculo de Cullen) que, en último término, retrasa la cicatrización (figura 1, véase la página 2). El elevado grado de contaminación microbiana de la herida puede aumentar el círculo mediante la producción de proteasas exógenas bacterianas que estimulen aún más la respuesta inflamatoria.

¿Qué tipo de heridas se ven afectadas por una elevada actividad de las proteasas?

Los estudios han detectado altos niveles de actividad de las proteasas en heridas crónicas de etiología muy diferente (por ejemplo, en úlceras venosas en las piernas, úlceras del pie diabético, úlceras por presión y heridas por traumatismos).^{11,13-15} Esto sugiere que la actividad elevada de las proteasas está relacionada con un problema del propio proceso de cicatrización, más que con la etiología de la herida.

¿Cuándo se consideran demasiado elevadas?

Para que los médicos puedan tratar eficazmente las concentraciones elevadas de proteasas, deben saber en qué nivel es probable que la actividad de las proteasas empiece a resultar nociva y deben poder identificar fácilmente las heridas afectadas.

Un estudio reciente ha analizado la correlación entre la actividad de la HNE y las MMP y las velocidades de cicatrización en una serie de heridas crónicas.¹⁶ La probabilidad de que cicatricen se determinó midiendo los cambios en la zona de la herida entre dos y cuatro semanas. Se consideró indicativa de cicatrización una reducción del 50% o más en el caso de las úlceras de pie diabético o del 30% o más en el caso de las úlceras venosas en las piernas o úlceras por presión.

El estudio determinó que una herida tenía una probabilidad del 90% de ser clasificada estancada cuando la actividad de la HNE era ≥ 25 mU/110 μ l y/o la actividad total de las MMP era ≥ 48 U/110 μ l.¹⁶ Por consiguiente, se ha determinado que la actividad de las proteasas con estas concentraciones o superiores indica una actividad elevada de las proteasas (EPA) y una probabilidad del 90% de que una herida no cicatrice.

¿Cuántas heridas están afectadas por la EPA?

Estudios multicéntricos en los Estados Unidos han establecido que la prevalencia de la EPA era del 25-28% de las heridas que no cicatrizan.^{15,16} Las heridas incluidas en esos estudios fueron clasificadas como no cicatrizantes con arreglo a criterios claros relacionados con los cambios en la zona de la herida entre dos y cuatro semanas. Cuando se incluyeron las heridas que sí cicatrizan en el análisis del primer estudio, la prevalencia de la EPA fue del 22%.

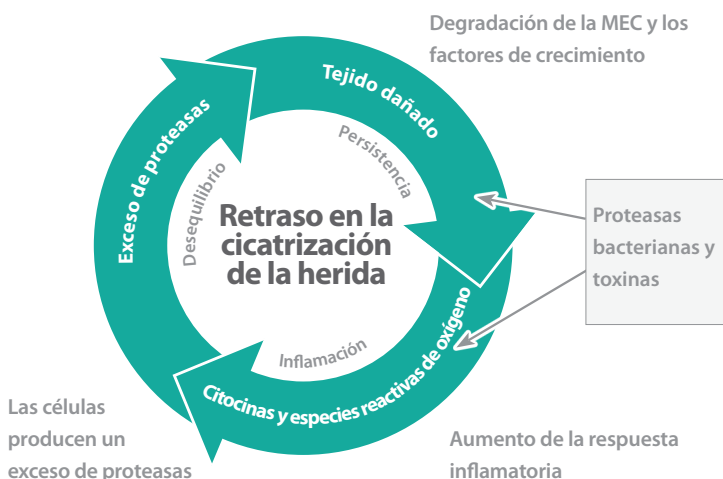
Además, heridas de cualquier duración pueden presentar EPA y esta puede estar presente en todos los tipos habituales de heridas crónicas, es decir, úlceras venosas venosa en las piernas, úlceras de pie diabético, úlceras por presión y heridas traumáticas.¹⁵

¿Qué podría afectar a la prevalencia de la EPA?

La prevalencia de cualquier afección está sujeta a variación entre los estudios a consecuencia de diversos factores, por ejemplo, las diferencias en la población estudiada, los criterios de inclusión y los métodos de medición utilizados. Por tanto, la prevalencia de la EPA medida en diferentes centros sanitarios puede verse afectada por una serie de variables, entre otros:

- si se incluyen las heridas que sí cicatrizan;
- si los criterios para determinar la no cicatrización se han aplicado de forma coherente;
- el régimen de tratamiento utilizado antes de las pruebas (por ejemplo, si se han utilizado apósitos moduladores de las proteasas);
- si se han realizado correctamente la recogida de muestras y los procedimientos analíticos.

Figura 1 Círculo de Cullen: el círculo vicioso del retraso en la cicatrización de heridas¹⁷



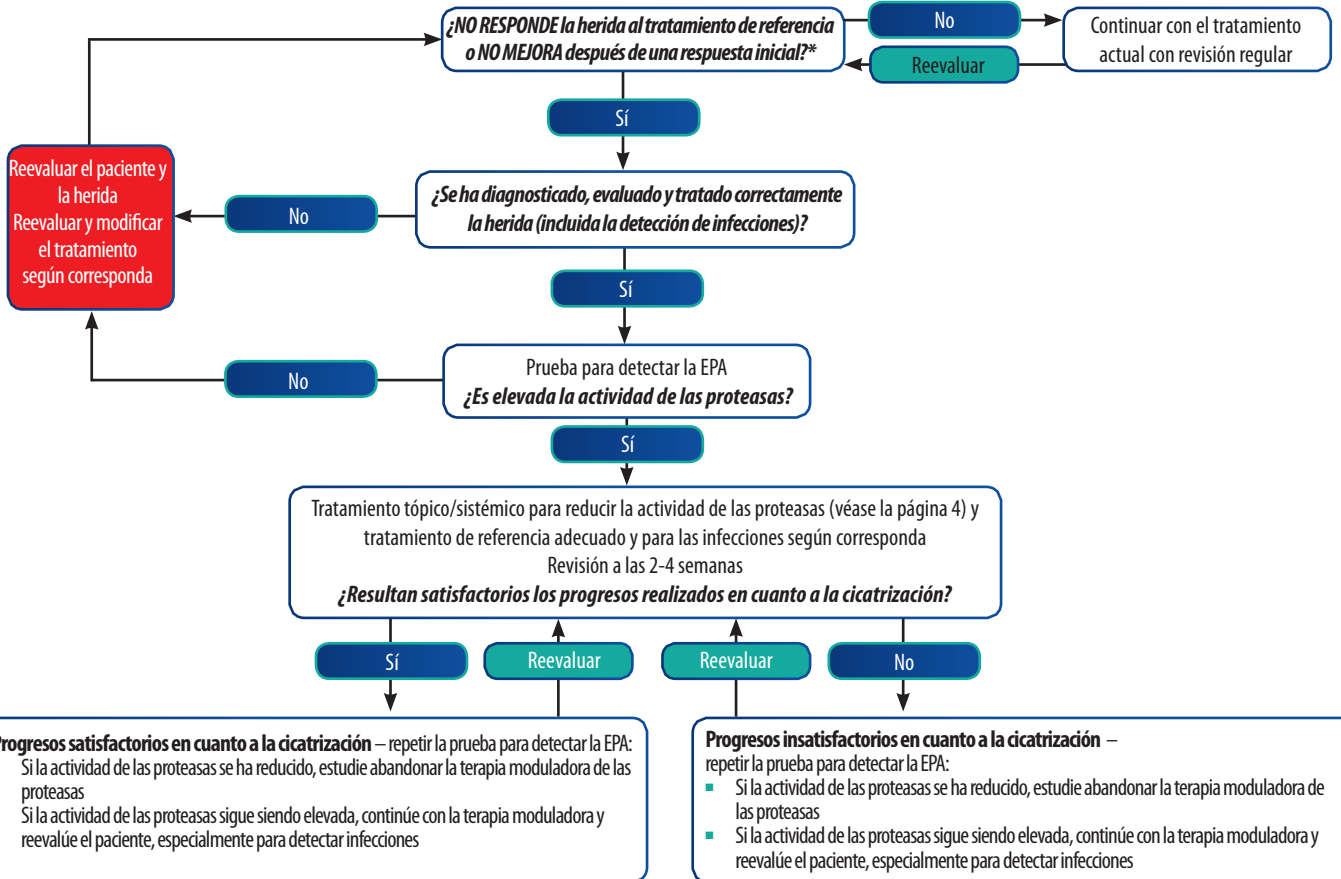
Las pruebas para detectar la EPA

No todas las heridas con una cicatrización retardada presentan EPA. Por consiguiente, los médicos deben poder identificar qué heridas tienen EPA para utilizar las estrategias moduladoras de las proteasas de manera eficaz. Sin embargo, no existen indicios visuales específicos de la EPA y los médicos no pueden determinarla basándose únicamente en una exploración visual.^{18,19}

La disponibilidad de una prueba de diagnóstico que el personal sanitario pueda utilizar para detectar de forma fiable la EPA y para indicar el tratamiento adecuado tiene el potencial de tener un impacto considerable en los resultados clínicos y económicos.²⁰⁻²²

Hasta hace poco, la medición de la actividad de las proteasas ha sido un procedimiento analítico que se ha utilizado con fines de investigación. Sin embargo, ahora disponemos de un análisis de diagnóstico inmediato fácil de usar para la EPA —WOUNDCKEPTM Protease Status (Woundchek Laboratories, previously Systagenix)— que es de uso clínico.

Figura 2 Vía para determinar el uso de una prueba para detectar la EPA (adaptado a partir de¹²)



*El estado de la cicatrización debe identificarse mediante una evaluación temprana y completa que incluya la detección y la corrección de la causa de la herida. Es más probable que aparezcan problemas con la cicatrización en pacientes con insuficiencias o que presentan enfermedades concomitantes como la diabetes o una neoplasia maligna.

Cómo utilizar WOUNDCEK™ Protease Status

WOUNDCEK™ Protease Status es un análisis de diagnóstico inmediato que utiliza el fluido de las heridas crónicas obtenido mediante una torunda. La prueba dura unos 15 minutos.

Protocolo de recogida de muestras (The Serena Technique©)

- Antes de usar la torunda, limpie la herida con solución salina estéril para eliminar las partículas sueltas, los restos de agentes terapéuticos (por ejemplo, limpiadores enzimáticos, geles, apósitos, etc.) y el tejido necrosado. No realice un desbridamiento profundo de la herida antes de recoger las muestras.
- Asegúrese de haber logrado una hemostasia completa antes de obtener la muestra.
- Aplique más solución salina en la zona de la herida en la que va a recoger la muestra, de forma que la zona esté visiblemente húmeda. Debe evitar mojar en exceso la herida con solución salina. Evite que se acumule la solución salina. No debe utilizar soluciones distintas de

la salina puesto que pueden alterar los resultados del análisis.

- Evite las zonas que contengan sangre, material necrosado, escaras gruesas o tejido fibrinoso.
- Coloque el extremo de la torunda contra la base de la herida y gírela suavemente hacia adelante y hacia atrás varias veces mientras mantiene la presión. Siga girando el extremo de la torunda hasta que esté totalmente cubierta y marcada (marrón/amarillo) por el fluido de la herida.

¿Cuándo debemos realizar el análisis de la EPA?

Un consenso internacional ha recomendado que el análisis para detectar la EPA en heridas con cicatrización retardada se utilice en el contexto de una reevaluación continuada y de una optimización de la atención sanitaria con arreglo a los protocolos locales para el tratamiento de heridas (figura 2).¹²

¿Cómo sabemos cuándo una herida no responde o no mejora?

Los estudios han indicado que se puede determinar la capacidad para cicatrizar (es decir, si una herida responde al tratamiento o no mejora)

mediante la reducción de la zona de la herida en un plazo de entre dos y cuatro semanas.

En el caso de las úlceras venosas en las piernas y de las úlceras por presión, se ha establecido que una reducción de la zona del 20-40 % en un plazo de entre dos y cuatro semanas es indicativa de cicatrización.²³⁻²⁶

En el caso de las úlceras de pie diabético, una reducción de la zona de la herida \geq 50 % en la cuarta semana es indicativa de cicatrización.²⁷⁻³⁰

¿Cuánto debemos esperar para realizar el análisis de la EPA?

Podemos detectar indicios de que no hay respuesta al tratamiento en un plazo de entre dos y cuatro semanas, en función de la etiología de la herida. Por tanto, el análisis de la EPA puede resultar útil entre dos y cuatro semanas después del tratamiento de referencia, como parte del proceso de reevaluación de la herida, del paciente y del tratamiento.

En la actualidad no sabemos cuánto puede tardar en presentarse la EPA desde que se produce la herida y, por consiguiente, cuándo es el momento oportuno para realizar el análisis para detectarla. Sin embargo, un estudio de la prevalencia de la EPA concluyó que heridas de cualquier duración pueden tener EPA.¹⁵

Una vez determinado que una herida presenta EPA, se puede aplicar una estrategia adecuada para reducir la actividad de las proteasas. La estrategia deberá tomar en consideración el medio hospitalario y las necesidades del paciente y de la herida, por ejemplo, si es necesario también un tratamiento para la infección (figura 2, véase la página 3).

¿Qué se puede hacer para tratar la EPA?

El reconocimiento de la EPA en una herida con cicatrización retardada ayudará al personal sanitario a identificar qué tratamientos son adecuados. El tratamiento para reducir la actividad elevada de las proteasas deberá aplicarse en el contexto de una evaluación completa y de un protocolo local adecuado de tratamiento de las heridas.¹²

El tratamiento de la causa subyacente de la herida y de cualquier factor o enfermedad concomitante que pueda estar contribuyendo a la perdurabilidad de la herida, junto con la optimización del lecho de la herida y el paciente, debe reforzar el tratamiento para reducir la actividad de las proteasas.

Entre los enfoques para reducir dicha actividad se encuentran:

- **la reducción de la producción de proteasas** mediante la disminución de la inflamación cuando corresponda, por ejemplo:
 - eliminar tejido necrosado de la herida (desbridado),
 - reducir el grado de contaminación microbiana de la herida (por ejemplo, apósitos antimicrobianos),
 - disminuir la respuesta inmunitaria (por ejemplo, doxiciclina³¹ oral/tópica o esteroides);
- **la eliminación de las proteasas del lecho de la herida**, por ejemplo, mediante la limpieza, los apósitos absorbentes y la terapia de presión negativa para heridas (NPWT, por sus siglas en inglés);³²
- **la reducción de la actividad de las proteasas**, por ejemplo, apósitos de colágeno/celulosa oxidada regenerada (ORC, por sus siglas en inglés) (las evidencias se comentarán más adelante).

Apósitos moduladores de las proteasas

Hay muchos apósitos que se comercializan como moduladores de la actividad de las proteasas. Algunos reducen su actividad absorbiendo el exudado de la herida y eliminando así las proteasas y/o mediadores inflamatorios del lecho de la herida; otros también actúan directamente fijándose a las proteasas o desactivándolas.¹⁹

Existen diversos niveles de evidencias clínicas en el caso de los apósitos moduladores de las proteasas. La acción de algunos apósitos está respaldada solo por estudios in vitro, mientras que otros apósitos cuentan con una amplia variedad de evidencias, incluidos los resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.^{33,34}

A la hora de elegir qué apósito utilizar para modular la actividad de las proteasas, el personal sanitario debe escoger una fórmula o una combinación de apósitos primarios y secundarios que también respondan a las demás necesidades de la herida y del paciente. Por ejemplo: ¿es necesario que el apósito se pueda utilizar con compresión?, ¿también debe ofrecer actividad antimicrobiana porque la herida está infectada?, ¿tiene el paciente una piel frágil que obliga a utilizar un apósito con una fijación adhesiva baja? o ¿cuenta el apósito con la absorbencia adecuada para el nivel de exudado producida?

Un consenso internacional ha recomendado que los apósitos moduladores de las proteasas se utilicen durante periodos cortos de dos a cuatro semanas, seguidos de una reevaluación completa.¹²

Apósitos de colágeno/ORC

Se ha demostrado que los apósitos que contienen colágeno/ORC reducen la actividad de las MMP y de las serina proteasas, así como de las citocinas inflamatorias, en una serie de heridas crónicas.^{2,34-37}

Un estudio in vitro sobre el efecto de una serie de apósitos en la actividad de las MMP y las elastasas en el fluido de las heridas crónicas obtenido de heridas con EPA determinó que los apósitos de colágeno/ORC y de colágeno/ORC/plata ofrecieron un rendimiento mucho mejor que los apósitos que contienen solo colágeno o factor nano-oligosacárido (NOSF, por sus siglas en inglés).³⁸

Un análisis retrospectivo reciente de las úlceras venosas en las piernas tratadas con un apósito de colágeno/ORC (con o sin plata) determinó que las heridas que tenían EPA al inicio del tratamiento presentaban una tasa de respuesta un 22 % más elevada a las cuatro semanas (el 77 % de las heridas con EPA respondieron frente al 63 % de todas las heridas del estudio).³⁹ Esto sugiere que se pueden mejorar las tasas de respuesta a los apósitos de colágeno/ORC dirigiendo el tratamiento a las heridas que se ha comprobado que tienen EPA. El caso clínico (véase la página 5) es un ejemplo del uso de un tratamiento selectivo de la EPA con un apósito de colágeno/ORC en un paciente con una úlcera venosa en una pierna.

Repetición de las pruebas para detectar la EPA

Un consenso internacional ha sugerido que la repetición de las pruebas para detectar la EPA debería producirse entre dos y cuatro semanas después de la detección inicial de la EPA (figura 2, véase la página 3). Si la EPA sigue presente, entonces habrá que reevaluar la herida, el paciente y el tratamiento, prestando especial atención a si hay infección. Si la EPA ha desaparecido y el proceso de cicatrización es satisfactorio, no está todavía claro en qué momento se puede pensar en abandonar el tratamiento modulador de las proteasas. Si ya no hay EPA pero la herida sigue sin cicatrizar, habrá que realizar una revisión completa.

¿Qué sabemos acerca de la EPA y el grado de contaminación microbiana?

Aunque la contaminación microbiana de la herida puede aumentar la actividad de las proteasas, el diagnóstico de la infección de la herida se realiza clínicamente y la detección de la EPA (es decir, la actividad inflamatoria de las proteasas humanas) no puede servir como confirmación de un mayor grado de contaminación microbiana o de infección en la herida.

Es necesario realizar nuevas investigaciones para aclarar el impacto de una mayor actividad de las proteasas a consecuencia de un mayor grado de contaminación microbiana, y si es factible y relevante

distinguir esta actividad de la EPA provocada por una cicatrización retardada de las heridas.

¿Qué beneficios aportan realizar las pruebas de la EPA y aplicar un tratamiento selectivo?

Las heridas con una cicatrización retardada resultan muy costosas para los sistemas sanitarios y los pacientes. Parece lógico que una prueba para la EPA, que pueda dirigir al personal sanitario hacia un tratamiento modulador de las proteasas adecuado, aportaría beneficios económicos y sociales y una mejor utilización de los recursos sanitarios a través de:

- **menos cambios de apósitos;**
- **menos horas del personal de enfermería y menos visitas clínicas;**
- **evitar intervenciones innecesarias;**
- **evitar pruebas diagnósticas más invasivas y caras (por ejemplo, biopsias de la herida);**
- **la identificación más temprana y la prevención de complicaciones;**
- **una duración más corta del tratamiento en su conjunto;**
- **una mejor calidad de vida;**
- **una reincorporación más temprana al trabajo.**¹²

Un modelo económico basado en el sistema sanitario británico, en el que no se hizo la prueba para detectar la EPA en 100 heridas crónicas, ha calculado que al no diagnosticar la EPA se habrían malgastado unas 126 000 libras esterlinas.⁴⁰

El futuro de las pruebas para detectar la EPA

Puesto que la investigación continúa, la función de una prueba para detectar la EPA en la práctica clínica evolucionará. Entre las áreas concretas en las que puede avanzar la investigación se encuentran:

- **por qué y en qué punto de la progresión de la cicatrización se puede desequilibrar la actividad de las proteasas;**
- **si existen diferencias en el perfil de las proteasas de las heridas de diferentes etiologías y en las diversas fases de la cicatrización de heridas;**
- **la relación entre la EPA y el grado de contaminación bacteriana de las heridas;**
- **el impacto en la cicatrización y en los resultados económicos de las pruebas para detectar la EPA y para tratar las proteasas;**
- **la relación entre la duración de una herida y la EPA en los distintos tipos de heridas;**
- **si las pruebas para detectar la EPA pueden desempeñar una función en las heridas agudas;**
- **cómo afectan factores de los pacientes como la edad o las enfermedades concomitantes a la actividad de las proteasas;**
- **por qué algunas heridas tienen EPA durante la cicatrización y qué supone esto para el tratamiento;**
- **cuáles son los tratamientos más eficaces para la EPA.**

Con el apoyo de una beca formativa de Systagenix. Las opiniones reflejadas en este artículo de la serie Made Easy no necesariamente reflejan las de Systagenix.

CASO CLÍNICO: ÚLCERA VENOSA EN UNA PIERNA CON EPA QUE NO CICATRIZA

Antecedentes

Varóm F, de 69 años, presentó una úlcera venosa que no cicatrizaba en el maléolo interno izquierdo; esa úlcera no había respondido al tratamiento con terapia de compresión ni con diversos apósitos. No existían indicios de infección de la herida. Una prueba WOUNDCHek™ Protease Status estableció que había una actividad elevada de las proteasas (EPA).

Tratamiento

La herida fue tratada con un apósito de colágeno/ORC modulador de las proteasas (PROMOGRAN®) y un vendaje compresivo de varias capas.

Resultado

Tras dos semanas de tratamiento, el estado del lecho de la herida había mejorado y se había reducido su tamaño. Se retiró el apósito modulador de las proteasas y la herida estaba totalmente curada seis semanas después del inicio del tratamiento.

Agradecimientos: Dra. Caroline Dowsett (Newham, Londres)



Fig. 1: Úlcera venosa en una pierna al inicio



Fig. 2: Úlcera venosa en una pierna tras dos semanas de tratamiento con un apósito modulador de las proteasas

Referencias bibliográficas

1. Moali C, Hulmes DJS. Extracellular and cell surface proteases in wound healing: new players are still emerging. *Eur J Dermatol* 2009; 19(6): 552–64.
2. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of PROMOGRAN®, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 16–25.
3. Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 896–904.
4. Rai RR, Phadke MS. Plasma antiprotease status in different respiratory disorders. *Internet J Pulmon Med* 2007; 7(1): DOI: 10.5580/1d0 Available from <http://tinyurl.com/9wwgeh3>
5. 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.
6. Rao CN, Ladin DA, Liu YY, et al. Alpha 1–antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Invest Dermatol* 1995; 105(4): 572–78.
7. Yager DR, Zhang LY, Liang HX. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743–48.
8. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase–9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase–1 in wound fluids. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26–37.
9. Piriñá E, Korpi JT, Korkiamäki T, et al. Collagenase–2 (MMP–8) and matrilysin–2 (MMP–26) expression in human wounds of different etiologies. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 47–57.
10. Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase–9 (MMP–9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951–61.
11. Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase–9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117–19.
12. International consensus. The role of proteases in wound diagnostics. An expert working group review. London: *Wounds International*, 2011.
13. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S, et al. Analysis of acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Rep Reg* 1999; 7: 442–52.
14. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642–48.
15. Serena T, Harding K, Queen D, et al. *Preliminary results: testing for elevated protease activity in clinical practice*. Poster presented at: Wounds UK, Harrogate, 2012.
16. Serena T, Cullen B, Bayliff S, et al. *Protease activity levels associated with healing status of chronic wounds*. Poster presented at: SAWC, Baltimore, 2012.
17. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. *MMPs Made Easy*. *Wounds International* 2009; 1(1): Available from <http://www.woundsinternational.com>
18. Snyder RJ, Cullen B, Nisbet LT. An audit to assess the perspectives of US wound care specialists regarding the importance of proteases in wound healing and wound assessment. *Int Wound J* 2012 Jul 29. doi: 10.1111/j.1742–481X.2012.01040.x. [Epub ahead of print]
19. Young T. Using a protease test to inform wound care treatments decisions. *Wounds UK* 2012; 8(4): 74–80.
20. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document*. London: MEP Ltd, 2008.
21. Snyder RJ, Driver V, Fife CE, et al. Using a diagnostic tool to identify elevated protease activity levels in chronic and stalled wounds: a consensus panel discussion. *Ostomy Wound Manage* 2011; 57(12): 36–46.
22. Strohal R, Dissemond J, Hastermann K, et al. The role of a point-of-care protease test in wound diagnostics. *Wound Management* 2012; 6(Suppl): 1–12.
23. Arnold T, Stanley JC, Fellowes EP, et al. Prospective, multicenter study of managing lower extremity venous ulcers. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 355–62.
24. Tallman P, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. *Arch Dermatol* 1997; 133(10): 1231–34.
25. Günes UY. A prospective study evaluating the pressure ulcer scale for healing (PUSH tool) to assess stage II, stage III and stage IV pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(5): 48–52.
26. Gelfand JM, Holstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1420–25.
27. Sheehan P, Jones P, Caselli D, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1879–82.
28. Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1696–700.
29. Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing – analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009; 33(2): 49–53.
30. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(3): 44–50.
31. Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs* 2010; 11(4): 336–44.
32. Kirby M. Negative pressure wound therapy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007; 7: 230–34.
33. Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, et al. [Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]. *Cir Esp* 2007; 82(1): 27–31.
34. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, et al. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Repair Regen* 2013; 21(2): 216–25.
35. Smeets R, Ulrich D, Unglaub F, et al. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008; 5(2): 195–203.
36. Cullen B, Kemp L, Essler L, et al. Rebalancing wound biochemistry improves healing: a clinical study examining effect of PROMOGRAN®. *Wound Repair Regen* 2004; 12(2): A4.
37. Cullen B, Ivins N. PROMOGRAN® & PROMOGRAN Prisma® Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3): Available from <http://www.woundsinternational.com>
38. Cullen B, Gibson M, Bartle C, et al. An *in vitro* model to evaluate the ability of collagen/ORC dressings to rebalance the non-healing wound environment. Poster presented at: SAWC, Baltimore 2012.
39. Cullen B, Gibson M, Nesbit L. Targeted use of protease modulating dressings improves clinical outcomes. Presented at Wounds UK, Harrogate 2011.
40. Dowsett C. The role of wound diagnostics in treating chronic wounds predictably and cost-effectively. In: *Evidence-based wound management in primary care*. Surrey: Global Business Media 2013:10–11. Available at: www.primarycarereports.co.uk

Datos de los autores

Dissemond J¹, Dowsett C², Schultz G³, Serena T⁴.

1. Médico especialista en Dermatología y Venerología, Department of Dermatology, University Hospital of Essen (Alemania)
2. Enfermera especialista en viabilidad de tejidos, Community Health Newham Directorate, East London NHS Foundation Trust/Tissue Viability Service, East Ham Care Centre (Londres, Reino Unido)
3. Profesor, Institute for Wound Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida, Gainesville (Florida, EE.UU.)
4. Director médico, Pennsylvania North Centers for Advanced Wound Care (Pennsylvania, EE.UU.)

Resumen

Las heridas con actividad elevada de las proteasas (EPA), y por tanto con riesgo de cicatrización retardada, ya se pueden identificar sin demora usando la prueba de diagnóstico inmediato WOUNDCHek™ Protease Status. Las heridas en las que se detecta EPA pueden recibir un tratamiento selectivo para modular la actividad de las proteasas con la expectativa de mejorar tanto los resultados clínicos como los económicos.

Cómo citar esta publicación

Dissemond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. EPA Made Easy. *Wounds International* 2013; 4(1): Disponible en: <http://www.woundsinternational.com> © Wounds International 2013