

Comportamiento de las úlceras cutáneas crónicas entre los años 2010-2012 en Pereira, Colombia

Darío Patiño Gutiérrez;

Docente del Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.
Correo electrónico: daripag@desinfeccionatodaprueba.com

Lina María Manzano Ramírez; Manuel Andrés Martínez Muñoz;

Estudiantes de Medicina, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

José William Martínez;

Docente Titular, Departamento de Medicina Comunitaria, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

Leidy Carolina Gómez; Deisy López Moscoso; María Clemencia Ayala.

Estudiantes de Medicina, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

Resumen

Introducción: La evolución de las úlceras crónicas no ha sido estudiada en Colombia, la identificación de ese comportamiento permitiría orientar procesos diagnósticos y terapéuticos que redunden en acciones más benéficas para los pacientes que consultan por este tipo de problemas. Se identificó la evolución de las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con úlceras cutáneas que fueron atendidos en diferentes IPS. **Materiales y métodos:** Las características de las úlceras se evaluaron según el test RESVESH. Los pacientes se monitorearon en el tiempo hasta que la úlcera cerró o se terminó el estudio. El equipo de investigación analizó la información clínica; y las fotografías del paciente fueron evaluadas independientemente por 2 evaluadores; si se presentaba discordancias, una tercera persona o médico tratante la evaluaba. **Resultados:** Se evaluaron 39 pacientes, principalmente mujeres, cuyo tiempo en años de las úlceras sumaba 283, los días de seguimiento sumaron 1087. **Discusión:** Se encontró relación significativa entre actividad de bordes, el exudado y la presencia de dolor con la respuesta clínica. El uso de un apósito de poliamida con silicona, así como de maltodextrina se relacionaron cada uno con una mejor respuesta clínica de los pacientes.

Palabras clave: cicatrización de heridas; innovaciones tecnológicas; úlceras crónicas; úlcera varicosa; úlcera venosa; dermatología.

Patterns of cutaneous chronic ulcers between 2010-2012 in Pereira, Colombia

Abstract

Introduction: The evolution of the chronic ulcers haven't been studied in Colombia, the identification of the behavior will allow guiding therapeutic and diagnostic processes that benefit these patients and the medical service itself. The clinical and epidemiological characteristics of patients with chronic ulcers were identified from patients of different IPS.

Materials and methods: The ulcers characteristic where evaluated with the RESVESH test. Patients where monitored until the ulcer closed or the study finish. The research team analyzed the clinical information and the photos of the patients were evaluated independently from 2 distinct evaluators, if discrepancies were present, a third person or treating medic evaluated. **Results:** 39 patients were evaluated, mainly women, whose time in years of ulcers totaled 283, and the ensuing days totaled 1087. **Discussion:** significant

Recibido : 01-07-2012.

Aceptado : 01-08-2012.

relationship between activation of borders, exudates and the presence of pain with clinical response. The use of Poliamida Siliconada and maltodextrin were related with better clinical outcome in the evaluated patients.

Keywords: *wound repair; varicose ulcers; venous ulcers; leg ulcer; technological development; dermatology.*

Introducción

Las úlceras cutáneas crónicas representan una interrupción en la continuidad de la piel, que trastornan la estructura anatómica y la función normal.

Las heridas agudas no complicadas suelen resolverse mediante una serie ordenada de procesos bioquímicos, que aunque secuenciales exhiben cierta superposición, y de esta manera suelen conducir al restablecimiento de la integridad anatómica y funcional. Esta secuencia se ha dividido, por conveniencia en 3 fases: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación (1-6).

En las heridas crónicas estos procesos se hallan alterados (7,8), bien sea por exceso de inflamación no controlada, por infección o por ambas (9).

Las causas de estas alteraciones involucran diversos aspectos esenciales dentro de la dinámica de reposición del tejido deficitario, como son los factores de crecimiento, exceso de citoquinas, proteasas, senescencia celular y otros aspectos intracelulares y extracelulares que cumplen roles importantes en las diferentes etapas de reparación (7,10,11). Los problemas metabólicos, como la diabetes mellitus, cursan con disfunción inmune que atentan contra una adecuada respuesta inflamatoria (12-27).

A medida que las úlceras se cronifican, se torna progresivamente más desequilibrada la relación entre moléculas inflamatorias y antiinflamatorias, con predominio de las primeras, lo cual socava la actividad mitótica de las células encargadas de restituir la piel. Muchas de las heridas crónicas muestran altos niveles de metaloproteinasas de la matriz extracelular o MMP (endoproteasas de Zinc) originadas directamente por las células involucradas o formadas por microorganismos infectantes. El exceso de inhibición de las MMP también es un factor adverso, puesto los queratinocitos aportan un conjunto de MMP esenciales para que los bordes avancen (9,12,13,28). Los TIMP (inhibidores tisulares de metaloproteinasas) también son esenciales para controlar la acción de las MMP, y su concentración suele ser baja en casos de úlceras crónicas (28).

En muchas úlceras crónicas la respuesta inflamatoria está alterada, por ejemplo, estos fluidos son ricos en citoquinas pro inflamatorias, tienen menor actividad de factores de crecimiento (EGF, KGF, PDGF y IGF), menor motilidad de queratinocitos, mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS), y contaminación microbiana (13). Estos escenarios terminan por causar senescencia de los

fibroblastos cuando han agotado sus 50 ciclos de replicación (14,15).

Otros determinantes que impiden el cierre de las heridas son: la hipoxia y colonizaciones bacterianas (10,16,17).

Entre las úlceras cutáneas se incluyen las úlceras: venosas, arteriales, por presión y por pie diabético; que afectan a millones de estadounidenses, con un alto costo en el sistema de salud. Las úlceras venosas afectan aproximadamente 3 millones de personas; las úlceras por presión afectan 1,3 a 3 millones de personas. Se estima que alrededor del 12% de los pacientes con diabetes sufren úlceras, en los que se invierten millones de dólares en tratamiento. La prevalencia de las úlceras tiende a ser más frecuente a mayor edad, por lo que se espera un creciente número de casos con el aumento en el promedio de vida (7,18,19).

Poco más del 2% de los hombres y 4% de las mujeres con Insuficiencia Crónica Venosa (ICV) desarrollarán ulceraciones. En pacientes mayores de 65 años en el Reino Unido, la incidencia de estas fue entre 1,1 y 1,2 a 100 años persona, con una prevalencia del 1,7 (20). La mayoría de los pacientes con úlceras venosas las tuvieron por más de 5 años y se estima que la recurrencia es de 72% (18,20). Se ha estimado que las úlceras venosas causan una pérdida de aproximadamente 2 millones de días laborales y los costos del tratamiento cercanos a US\$3 billones por año en los Estados Unidos de América (21,22).

En cuanto a las úlceras por presión, otro ejemplo de úlcera crónica de alta prevalencia, la sufren entre el 8 y el 12% de los pacientes inmobilizados o encamados durante largo tiempo, con escasa o nula movilidad, en su mayoría ancianos, siendo la sacra la región más frecuentemente afectada. (23).

Para la búsqueda de los datos concernientes a la investigación, consultadas las bases de datos latinoamericanas como Redalyc (<http://www.redalyc.org/>) y SciELO (<http://www.scielo.org/>), no se encontraron datos de prevalencia, incidencia y frecuencia en Colombia. En el eje cafetero además no existen publicaciones en revistas indizadas en dichas bases de datos en el área de dermatología.

Materiales y métodos

Definición del tipo de estudio

Estudio descriptivo que evaluó las características clínicas y epidemiológicas de las úlceras. Los pacientes consultaron entre los años 2011-2012.

Los registros de los pacientes aparecían en fotografías que mostraban las características clínicas de los pacientes y aquellos que tenían monitoreo del estado de las úlceras en el tiempo y aparecían con registros fotográficos, conformaron una cohorte donde se evaluó la exposición al diagnóstico y al tratamiento. El tiempo se definió como los días transcurridos entre la primera y última fotografía

de control. El desenlace se evaluó categorizando la mejoría clínica de los pacientes en función del tiempo.

Población

Pacientes atendidos en una IPS de atención domiciliaria privada en el municipio de Pereira, la Empresa Social del Estado Salud Pereira, los hospitales San Vicente de Paúl de Santa Rosa de Cabal y Mistrató, un centro de bienestar para ancianos de Pereira y una IPS privada de tercer nivel, que es la única con información clínica y fotográfica que desarrolla seguimiento de los pacientes.

Técnica de selección de las unidades muestrales

Las fotos se ordenaron en el tiempo y se clasificaron las personas de acuerdo a un identificador del paciente. Con esta información se generó una base de datos en Excel. Los datos de la primera consulta constituyeron el estudio descriptivo. Los pacientes con seguimiento en el tiempo entraron a la cohorte.

Criterios de inclusión

Conformaron la cohorte aquellos pacientes con seguimiento escrito de la úlcera y con mínimo dos registros fotográficos en el tiempo y que evidenciaron cambios clínicos. No hubo criterios de exclusión

Técnica de recolección de información

Para capacitar a los investigadores se diseñó y ejecutó un seminario con un médico internista con experiencia de 8 años en el manejo de úlceras. Este seminario tuvo como objeto el desarrollo de habilidades en la clasificación de úlceras, reconocimientos de signos y síntomas de las mismas y la evolución de esos signos en el tiempo hasta la cicatrización.

Procesamiento de la información

Con las variables definidas se realizó una base de datos en Excel® 2007. Los investigadores evaluaron su consistencia con las fotografías recolectadas para identificar posibles errores de interpretación y de digitación, estas inconsistencias se discutieron en grupo y se corrigieron de acuerdo a los datos establecidos en las fotografías. Con la depuración de la base de datos se tomó una copia para realizar con el programa Stat transfer un archivo en SPSS versión 17.0°.

Esta investigación cuenta con el aval bioético de la Universidad Tecnológica de Pereira, del asilo de ancianos y los pacientes que ingresaron dieron su consentimiento informado.

Resultados

En el análisis descriptivo se reportó que se evaluaron 39 pacientes 5 de ellos de sexo masculino, el tiempo en años de las úlceras de estos pacientes sumaron 283 años.

El 50% de los pacientes tenían edades comprendidas entre 56 y 70 años. Las úlceras tenían entre 1 y 24 centímetros cuadrados de área.

El 74,4% (29) de los pacientes tenían una úlcera de etiología venosa, seguido de un 12,8% (5) cuya etiología fue mixta (arterial y venosa), aunque solo reportaron dolor el 46,2% de los pacientes para el 56,6% de estos, el dolor era intenso y superaba el nivel 6, según la escala visual análoga y 2 pacientes reportaron un nivel de dolor de 8 y otros 2 pacientes manifestaron que el dolor como el máximo nivel de dolor de su vida calificándolo con valor de 10.

El cuadro 1 muestra que el 66,7% de los pacientes tienen úlceras muy profundas, con bordes no activos y no favorables para una adecuada respuesta clínica.

Cuadro 1. Características clínicas de pacientes con úlceras crónicas (n= 39).

Características clínicas	N	%	
Profundidad de la lesión	1. Afectación de la epidermis y dermis	13	33,3
	2. Afectación del tejido subcutáneo (tejido adiposo sin llegar a fascia o músculo)	12	30,8
	3. Afectación del músculo	8	20,5
	4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos (tendones, ligamentos, cápsula articular o escaras negra que no permite ver tejidos debajo de ella)	6	15,4
Bordes de la lesión	0. No distinguibles (no hay bordes de herida)	1	2,6
	1. Difusos	13	33,3
	2. Delimitados	12	30,8
	3. Dañados	5	12,8
	4. Engrosados (“envejecidos o evertidos”)	8	20,5
Maceración de la piel perilesional	20	51,3	
Tunelizaciones	1. Tejido epitelial	2	5,1
	2. Tejido de granulación	14	35,9
	3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho	17	43,6
	4. Necrótico (escara negra seca o húmeda)	6	15,4
Exudado	0. Húmedo	15	38,4
	1. Mojado	3	7,7
	2. Seco	12	30,8
	3. Con fuga de exudado	9	23,1

La maceración del tejido perilesional es una evidencia de exceso de humedad que debe ser controlada por ser uno de los aspectos que afectan el cierre final de la úlcera.

Una sola IPS realiza el seguimiento de los pacientes, monitorea el desarrollo clínico de la úlcera y los signos y síntomas de las úlceras. Esa IPS tiene en ese contexto 10 pacientes, se logró digitar la información de 7 úlceras que aportaron 1087 días de seguimiento. Estas úlceras fueron monitoreadas con la escala RESVECH publicada como válida para el monitoreo de las mismas en España.

La replicabilidad del test se evaluó a través del Alfa de Cronbach, y fue de 0,14, por lo que los autores decidieron generar una escala nueva y validarla, quedando integrada por las siguientes características: exudado excesivo, bordes inactivos y dolor, con un Alfa de Cronbach de 62,4%, permitiendo una mejor replicabilidad comparada con los datos que arrojó el RESVECH.

Se realizó entonces una evaluación de criterio del nuevo test tomando como prueba de oro la mejoría clínica de la úlcera en relación al tiempo.

El modelo permite establecer el riesgo que tiene un paciente de mejoría clínica según la probabilidad asociada de Poisson, donde:

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3)}}$$

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,262 + (2,158 * Exudado) + (2,05 * Bordesdifusos) + (2,06 * Dolor)}}$$

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(1,951)}}$$

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + 0,14} = 0,09$$

Esto mostró que un paciente con úlcera crónica de bordes no activos, con presencia de dolor y exudado excesivo tiene una probabilidad del 9% para una mejoría clínica. Si el profesional tratante cambia ese panorama logrando reactivar los bordes, controlar el exudado y aliviar el dolor (directa o indirectamente), el paciente tendrá una probabilidad de 0,98 de mejoría clínica de su úlcera.

Estas variables tienen importancia dado que el dolor expresa alguna anomalía en el proceso de cicatrización como la presencia de inflamación, con y sin infección, maceración misma del tejido perilesional. El dolor, considerado como el quinto signo vital, debe ser identificado y monitoreado en las úlceras. El mismo interfiere en el cierre de las úlceras y heridas debido a una disminución directa del flujo sanguíneo. El exudado importa ya que entorpece la actividad de los factores de crecimiento, retardando el cierre. La epitelización ocurre desde los bordes principalmente, y es dependiente de una matriz extracelular que permite su migración, por lo que es una resultante de las anteriores condiciones. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Modelo de regresión logística para la evaluación del nuevo teste úlceras.

Variable	β	EE	Wald	gl	p	OR	IC90%
Exudado	2,158	0,649	11,059	1	0,001	8,65	2,98 25,17
Bordes difusos	2,055	0,615	11,149	1	0,001	7,81	2,83 21,48
Dolor	2,06	0,837	5,836	1	0,016	7,85	1,93 31,9
Constante	-2,262	0,738	9,408	1	0,002	0,104	

β =beta; EE=error estándar; gl=grados de libertad; OR=odds ratio; IC90%=intervalo de confianza del 90%.

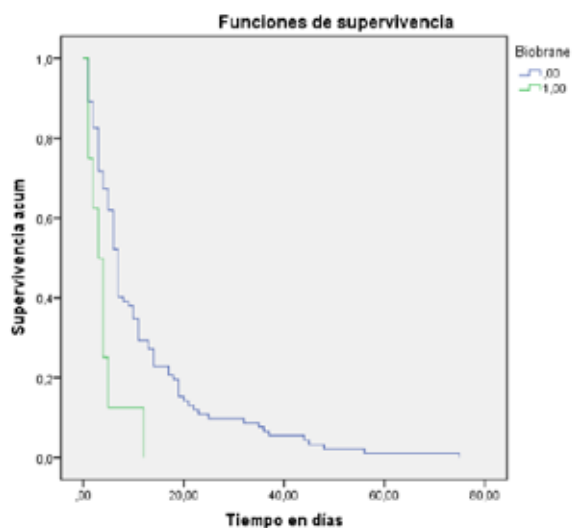
En la Figura 1 se observa un ejemplo de la mejoría clínica de una úlcera.

Figura 1. Evolución de una úlcera crónica desde la primer consulta en diciembre 10 de 2011 hasta Mayo 2 de 2012. A) Úlcera venosa estadio 4 que consulta después de recibir “terapia herbal tópica” (partículas oscuras incorporadas en el lecho), Exudado húmedo, Bordes inactivos, muy dolorosa (Diciembre 10 de 2011). B) Enero 30/12 después de 3 autolisis, exudado húmedo, que se controla con maltodextrina, los bordes en su mayoría activos, pero algo engrosados, de un color rosa, con algo de maceración en la parte inferior. Sin dolor. C) Exudado controlado, bordes que han progresan mucho, véase los bordes como difícilmente se distinguen del lecho en algunos lugares y se observa algo de queratina disyunta color amarillo. La úlcera continua sin dolor.



Para evaluar la efectividad terapéutica se realizó un Kaplan Meier que estableció el riesgo de mejoría clínica en función del tiempo (Figura 2). El apósito de poliamida siliconada, en 3 días tiene el 50% de riesgo de mejoría clínica, mientras que los que no lo reciben tiene este riesgo a los 7 días de exposición terapéutica.

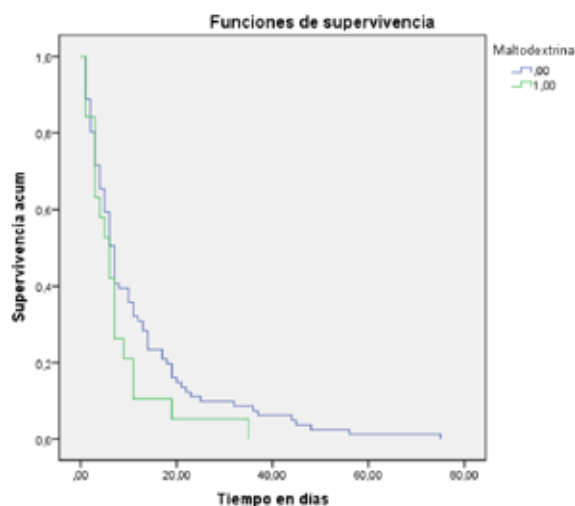
Figura 2. Efecto de la Poliamida siliconada en la mejoría clínica.



Log Rank Test=7,666; p=0,006.

La maltodextrina a pesar de que tiene una curva de sobrevivida diferente a los que no la reciben, el valor de p es alto, posiblemente por la baja frecuencia de úlceras en el estudio, evidenciando nuevamente que quienes no la reciben tienen una más rápida mejoría clínica (Figura 3).

Figura 3. Efecto de la maltodextrina en la mejoría clínica.



Log Rank test=2,1; p=0,147.

La maltodextrina ajustada por la Poliamida siliconada se encuentra asociada a la mejoría clínica de los pacientes. La mayor fuerza de asociación la tiene la Poliamida siliconada hacia la mejoría clínica en los pacientes con úlcera (Cuadro 3).

Cuadro 3. Análisis multivariado para el ajuste de confusores a través de la regresión de Cox.

Pruebas ómnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	c ²	gl	p	c ²	gl	p	c ²	gl	p
730,028	9,5	2	0,009	7,588	2	0,023	7,588	2	0,023
Variables en la ecuación									
	β	ET	Wald	gl	p	Exp(β)			
Mepitel*	1,056	0,386	7,478	1	0,006	2,875			
Maltodextrina	0,438	0,263	2,771	1	0,096	1,549			

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir. gl=grados de libertad.

Discusión

La evaluación realizada por medio de test RESVESH dio un Alfa de Cronbach muy bajo, incluso desde su publicación tenía un Alfa de Cronbach bajo. A pesar de que el test no fuera lo suficientemente sensible para la captura de algunas variables (cambios en características de tejido de granulación por ejemplo) que para los investigadores fue la mejor opción para realizar el estudio y su seguimiento.

Con base a las variables evaluadas se realizó un test más sencillo y con una replicabilidad de un 62%, de fácil manejo y con pocas variables que pudiera ser fácil de implementar. Lo anterior resulta de gran importancia si se toma en cuenta que las personas que manejan las úlceras en la ciudad, en general no poseen un entrenamiento adecuado en el manejo de las úlceras (proceso normal de cierre, fisiopatología, etc); además muchas veces no tienen un instrumento que les permita evaluarlas. Por ello resulta útil la implementación del test ya que no solo ayuda al seguimiento de las úlceras, sino que hace énfasis en los factores de mayor relevancia que son: dolor, exudado, bordes inactivos.

La revisión de literatura no muestra evidencias sobre la contribución de la maltodextrina o el Poliamida Siliconada en el cierre de las heridas crónicas, por lo que se considera un aporte importante para la literatura este hallazgo, ya que solo la terapia compresiva está demostrada que ayuda al cierre de las heridas (24,25).

El Poliamida Siliconada ayuda a la epitelización de las heridas, además actúa como un sustituto para la piel. En esta serie clínica contribuyó al cierre de heridas de tamaño reducido sin signos de infección y con bordes activos. Los pacientes que usaron Poliamida Siliconada tuvieron una mejoría clínica significativa comparados con los que no la usaron, de igual forma el uso de la maltodextrina fue significativa para la mejoría clínica.

La maltodextrina es un absorbente de baja capacidad que ayuda a controlar el balance de humedad en heridas exudativas.

Los pacientes de este estudio fueron escogidos a conveniencia por lo que hay un sesgo de selección. Algunas asociaciones no se presentan porque el número de sujetos fue bajo aunque proporcionaron un alto tiempo de seguimiento.

Algunos estudios ignoran las características clínicas de las úlceras (26) y no evalúan las condiciones de la ulcera llevándolos a importantes sesgos de información, ya que no controlan por ejemplo el estado de infección, la presencia de biofilms, características del lecho de la ulcera, estado de los bordes. En el tratamiento de las úlceras existen muchos desenlaces a evaluar (incluyendo activación y progresión de los bordes, que ocurre tardíamente) y no solamente el cierre definitivo que es lo ideal. Mientras no se tengan en cuenta estas características en conjunto no llevaremos el lecho de la ulcera a una preparación real para permitir los pasos finales conducentes a su cierre.

Futuros estudios deberían estar orientados a identificar mejor las características reales de estas lesiones, para orientar mejor las acciones hacia un lecho verdaderamente preparado para una progresión hacia un cierre definitivo, mediante acciones precisas y objetivas, con mejores resultados e inversión más sensata de los recursos destinados a tal fin.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no se presentaron conflictos de intereses con este artículo.

Agradecimientos

A Sorferina Ayala en la ESE Salud Pereira, IPS SEISA, Centro de Bienestar del anciano, San José por su colaboración con nuestro trabajo.

Referencias

1. Weinstein DA, Kirsner RS. Refractory ulcers: The role of tumor necrosis factor- α . *J Am Acad Dermatol* 2010;63(1):146-154.
2. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341(10):738-746.
3. Strodtbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn Infant Nurs Rev* 2001;1(1):43-52.
4. Schreml S, Szeimies R-M, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):866-881.
5. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008;453(7193):314-321.
6. Sonnemann KJ, Bement WM. Wound Repair: Toward Understanding and Integration of Single-Cell and Multicellular Wound Responses. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011;27:237-263.
7. Ouahes N, Phillips TJ. Leg ulcers. *Curr Probl Dermatol* 1995;7(4):114-142.
8. Liu YC, Margolis DJ, Isseroff RR. Does inflammation have a role in the pathogenesis of venous ulcers? A critical review of the evidence. *J Invest Dermatol* 2011;131(4):818-827.
9. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Madsen KG, Phipps R, Krogh K, Højby N, Givskov M. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 2008;16(1):2-10.
10. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):39S-47S.
11. O'Neill ID. Efficacy of tumour necrosis factor- α antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(2):231-235.
12. Raffetto JD, Marston WA. Venous ulcer: what is new? *Plast Reconstr Surg* 2011;127 Suppl 1:279S-288S.
13. Telgenhoff D, Shroot B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing. *Cell Death Differ* 2005;12(7):695-698.
14. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998;28(5):876-883.
15. Wall IB, Moseley R, Baird DM, Kipling D, Giles P, Laffafian I, Price PE, Thomas DW, Stephens P. Fibroblast dysfunction is a key factor in the non-healing of chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2008;128(10):2526-2540.
16. Na S. Wound Infection: Diagnosis and Management. In: Bryan RA, DP N, eds. *Acute and chronic wounds current management concepts*: Elsevier, Londres; 2007.
17. Landis SJ. Chronic Wound Infection and Antimicrobial Use. *Adv Skin Wound Care* 2008;21(11):531-540.
18. Crane JS, Cheshire NJW. Chronic ulceration of the leg. *Surgery* 2008; 26(1):13-16.
19. Raffetto JD. The definition of the venous ulcer. *J Vasc Surg* 2010;52(5 Suppl):46S-49S.
20. Reichenberg J, Davis M. Venous Ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24(4):216-226.
21. Gillespie DL; Writing Group III of the Pacific Vascular Symposium 6, Kistner B, Glass C, Bailey B, Chopra A, Ennis B, Marston B, Masuda E, Moneta G, Nelzen O, Raffetto J, Raju S, Vedantham S, Wright D, Falanga V. Venous ulcer diagnosis, treatment, and prevention of recurrences. *J Vasc Surg* 2010;52(5 Suppl):8S-14S.
22. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355(5):488-498.
23. Soldevilla JJ, Torra JE, Rueda J, Martínez F, Verdú J, Mayán JM, López P. Segundo Estudio Nacional de Prevalencia de úlceras por Presión en España, 2005: epidemiología y variables definitorias de las lesiones y pacientes. *Gerokomos* 2006; 17(3):154-172.
24. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13(5):500-508.
25. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000265.
26. Gohel MS, Taylor M, Earnshaw JJ, Heather BP, Poskitt KR, Whyman MR. Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers--an analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(1):74-7.
27. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, Bhasker V, Gordillo GM, Sen CK, Roy S. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One* 2010;5(3):e9539.
28. 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):125-136.