

# Examen de la asociación entre inmunosupresores y curación de heridas: una revisión narrativa

### RESUMEN

**Objetivo** Revisar cómo afectan las diferentes clases de inmunosupresores a la curación de heridas.

**Fuentes de datos** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Google Scholar y la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Calgary.

**Selección de estudios** Los investigadores examinaron inicialmente los títulos de los artículos utilizando palabras clave como "medicación inmunosupresora", "curación de heridas" e "inmunosupresión". Si el título y/o el resumen contenían estas palabras clave y abordaban la curación de heridas relacionada con la medicación inmunosupresora y se habían publicado después del 2000, se incluyeron en la revisión. Cuando no se disponía de datos en humanos para un inmunosupresor (clase), se incluyeron estudios en animales.

**Extracción de datos** Los 61 artículos incluidos se sometieron a revisión y resumen del texto completo.

**Síntesis de datos** Todos los estudios incluidos se resumieron de forma descriptiva, incluyendo el mecanismo de acción inmunosupresor, los sujetos de estudio y las pruebas de los efectos sobre la curación de heridas.

**Conclusiones** Los corticosteroides y los inhibidores del blanco farmacodinámico de la rapamicina son los que demuestran de forma más sistemática efectos perjudiciales sobre la cicatrización de heridas. Para otras clases de inmunosupresores, la evidencia es limitada y se han descrito efectos variables sobre la curación de heridas. Se necesitan estudios más amplios y de mayor calidad para comprender mejor los efectos de los inmunosupresores, incluidos aquellos con nuevos mecanismos de acción, a fin de identificar aquellos con mayor impacto en la curación de heridas.

**Palabras clave** Inhibidores de la calcineurina, glucocorticoides, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, inhibidores de mTOR, cicatrización de heridas

**Como referencia** Appoo A, Christensen BL, Somayaji R. Examining the association of immunosuppressants and wound healing: a narrative review. *WCET® Journal* 2024;44(3):12-19.

**DOI** <https://doi.org/10.33235/wcet.44.3.12-19>

### INTRODUCCIÓN

Los inmunosupresores son medicamentos con diversas indicaciones, como los trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos y las enfermedades autoinmunes. Funcionan suprimiendo la actividad de diversos componentes del sistema inmunitario adaptativo, disminuyendo así la cascada de respuesta inflamatoria al tejido normal del huésped o modulando la respuesta natural de rechazo a los materiales trasplantados.<sup>1</sup> Las

principales clases de inmunosupresores son los corticosteroides/ glucocorticoides,<sup>2,3</sup> los inhibidores de la calcineurina (CNIs),<sup>2,4,5</sup> los inhibidores del blanco farmacodinámico de la rapamicina (mTOR),<sup>2,4</sup> los anticuerpos monoclonales (mAbs),<sup>2,4</sup> los anticuerpos policlonales (pAbs),<sup>2,4</sup> y los agentes antiproliferativos.<sup>2</sup> A efectos de esta revisión, las heridas se definen como una abertura en la piel como consecuencia de una intervención quirúrgica, un traumatismo o una enfermedad susceptible de infección.

El sistema inmunitario desempeña un papel importante en la prevención de infecciones, pero también en el proceso de curación de las heridas, ya que los efectos inflamatorios conducen a la proliferación celular y a la secreción de importantes componentes intra y extracelulares.<sup>6</sup> Con los inmunosupresores, el sistema inmunitario se modula, lo que puede afectar al tiempo de curación de una herida y a la susceptibilidad a la infección.<sup>7</sup> Con un número creciente de pacientes que reciben medicación inmunosupresora, en particular pacientes posquirúrgicos trasplantados, el efecto de los inmunosupresores sobre la curación de heridas es una cuestión importante que debe tenerse en cuenta. El objetivo de este artículo de revisión es proporcionar a los médicos un conocimiento de cómo afectan las distintas clases de inmunosupresores a la curación de heridas.

#### Aria Appoo

Estudiante de Medicina, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

#### Brandon L Christensen\*

MD

Médico Residente, División de Enfermedades Infecciosas  
Universidad de Calgary, Alberta, Canadá

#### Ranjani Somayaji

BScPT MD MPH

Profesor Asistente, Departamentos de Medicina, Microbiología  
Inmunología y Enfermedades Infecciosas y Ciencias de la Salud  
Comunitaria

\*Autor correspondiente

## MÉTODOS

Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica utilizando los nombres genéricos de varios inmunosupresores comunes (glucocorticoides/corticosteroides, Inhibidores mTOR, metotrexato, mAbs, pAbs, CNIs, micofenolato, azatioprina), así como los términos "curación de heridas" e "inmunosupresión". La base de datos primaria buscada fue PubMed, complementada por Google Scholar y la base de datos de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Calgary. Cuando sea posible, la búsqueda se formateará de la siguiente manera: "nombre inmunosupresor" [Términos MeSH] Y "cicatrización de heridas [Términos MeSH]". Si el nombre del inmunosupresor no estaba disponible como término MeSH, se buscó el término sin aplicar ninguna restricción. La búsqueda se limitó a artículos en inglés publicados entre 2000 y 2021.

Los investigadores examinaron los títulos y resúmenes de los artículos para determinar su pertinencia. Los artículos se consideraron relevantes si comparaban diversos inmunosupresores, discutían sus efectos sobre la curación de heridas y medían la curación de heridas o informaban de efectos deletéreos sobre las heridas. Si los términos de búsqueda no identificaban ningún estudio con participantes humanos, los autores incluyeron entonces estudios que utilizaban animales para evaluar los efectos inmunosupresores de una determinada clase de fármacos sobre la curación de heridas. Cuando no se dispuso de datos a partir del 2000, se realizó una búsqueda histórica de los medicamentos inmunosupresores pertinentes.

Todos los estudios incluidos se resumieron de forma descriptiva, incluyendo el mecanismo de acción inmunosupresor, los participantes/sujetos de estudio y las pruebas de los efectos sobre la curación de heridas.

## Resultados

Los autores examinaron 200 títulos de artículos y resúmenes, y de éstos, 61 artículos se incluyeron en la revisión. En la Tabla 1 se destacan los resultados de estudios clínicos y con animales seleccionados. Las indicaciones específicas de los distintos inmunosupresores, incluidos sus posibles efectos sobre las heridas, se describen en la Tabla 2.

### Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina se utilizan como inmunosupresores en diversas enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos, afecciones dermatológicas y heridas crónicas.<sup>32</sup> Existen tres tipos principales de CNIs: ciclosporina (sistémico), tacrolimus (sistémico y tópico) y pimecrolimus (tópico).<sup>33</sup> Los CNIs actúan uniéndose a una parte de la molécula de calcineurina que se encuentra en las células humanas, deteniendo así la liberación de determinadas citoquinas responsables de la activación de las células T.<sup>32</sup> Por lo tanto, los CNIs desactivan una de las principales ramas de la respuesta inmunitaria adaptativa del organismo.

**Sistémico** Faltan estudios centrados directamente en los efectos de los CNIs sobre la curación de heridas en humanos; sin embargo, se han realizado muchos estudios de ciencia básica en animales. En dos de estos estudios con ratas se comparó el efecto de diversas dosis de tacrolimus sistémico frente a un control, comprobando la resistencia a la rotura de las heridas creadas mediante cirugía.<sup>7,34</sup> Willems et al<sup>7</sup> concluyeron que el tacrolimus no afecta a la

curación de heridas, mientras que Schäffer et al<sup>34</sup> concluyeron que el tacrolimus es perjudicial para la curación de las heridas. En un caso clínico en el que se utilizó tacrolimus sistémico como tratamiento de las úlceras en una persona con liquen plano y pioderma gangrenoso, Miller<sup>35</sup> demostró el éxito del tratamiento con esta terapia.

Ningún estudio reciente en humanos ha investigado el efecto de la ciclosporina en la curación de heridas, y dos estudios realizados con modelos de ratas arrojaron resultados contradictorios. Estos estudios con ratas se centraron en los efectos de la ciclosporina sobre diferentes marcadores del organismo que significan una curación eficaz de heridas.<sup>36,37</sup> Nemlander et al<sup>36</sup> compararon la ciclosporina con la metilprednisona y descubrieron que la ciclosporina A no tenía ningún efecto supresor sobre diversos marcadores inflamatorios y bioquímicos en comparación con el tratamiento con glucocorticoides. Por el contrario, Petri et al<sup>37</sup> observaron que la ciclosporina A tenía un efecto negativo sobre otros marcadores de los fibroblastos de granulación, en particular la activina A entre el procolágeno 1, la integrina 1, la interleucina 6, el factor de crecimiento transformante 1 y el factor de crecimiento de los queratinocitos. En otro estudio con animales, Goldberg et al<sup>38</sup> asignaron perros a uno de tres grupos -sin inmunosupresión, metilprednisona más azatioprina o ciclosporina A- tras un trasplante de pulmón. Descubrieron que la ciclosporina A no tenía un efecto significativo sobre la curación de heridas quirúrgica medida por la resistencia a la rotura en comparación con la inmunosupresión con glucocorticoides y azatioprina. En general, la bibliografía sobre los CNIs sistémicos y la curación de heridas es limitada, con una heterogeneidad de comparadores y resultados dispares sobre la curación de heridas.

**Tópico** Los CNIs tópicos (tacrolimus y pimecrolimus) a menudo se usan para afecciones dermatológicas como dermatitis atópica o pioderma gangrenoso.<sup>20,39,40</sup> Algunos estudios de casos han demostrado que el tacrolimus es eficaz para curar úlceras complejas de las piernas en el contexto de la insuficiencia venosa o la necrobiosis lipóidica, cuando las estrategias de tratamiento habituales han sido ineficaces.<sup>41,42</sup> Además, un estudio realizado en ratas con lesiones cutáneas agudas demostró que las heridas tratadas con tacrolimus tópico cicatrizaban igual de rápido que el control (vaselina).<sup>43</sup>

### Anticuerpos monoclonales

Existe una gran variedad de terapias mAb con indicaciones en trasplantes y trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide y la psoriasis.<sup>21</sup> En general, los mAbs actúan uniéndose a diferentes receptores y antígenos para inhibir el efecto de las citocinas y otras vías de señalización que activan el sistema inmunitario.<sup>21</sup> En un pequeño estudio prospectivo de cohortes entre pacientes con artritis reumatoide sometidos a cirugía ortopédica, Bibbo y Goldberg<sup>44</sup> observaron que no había mayor riesgo de infecciones de herida quirúrgica ni de complicaciones de la curación en los pacientes que recibían infliximab frente al tratamiento convencional. Además, Streit et al<sup>45</sup> informaron de un caso en el que el infliximab tópico fue útil para curar úlceras de pierna resistentes al tratamiento estándar, lo que sugiere que la inhibición del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  es útil para la curación de heridas. Del mismo modo, se informó de un caso en el que se trató el pioderma gangrenoso con infliximab, lo que produjo una mejoría de la úlcera.<sup>46</sup> La inhibición del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  se asoció además con la curación de heridas en úlceras venosas de la pierna mediante el uso sistémico de adalimumab.<sup>47</sup>

Tabla 1. Estudios que comparan los efectos de distintos inmunosupresores en las heridas

Autor/año	Comparación de medicamentos	Finalidad del medicamento	Medidas de resultado	CONCLUSIÓN
Ormerod et al, 2015 <sup>8</sup>	1) Ciclosporina 4-400 mg/kg/día 2) Prednisolona 0.75 -75 mg/kg/día	Tratar el pioderma gangrenoso	Velocidad de cicatrización (cm <sup>2</sup> /día)	No hay diferencias apreciables entre los fármacos
Dean et al, 2004 <sup>9</sup>	1) Tacrolimus sistémico 3 mg dos veces al día 2) Sirolimus 10 mg diarios x 2 días y luego 5 mg diarios	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Dehiscencia, acumulación de líquido, infección superficial o profunda, o celulitis	Las complicaciones de la herida fueron mayores con sirolimus que con tacrolimus
Ueno et al, 2017 <sup>10</sup>	1) Everolimus para mantener una concentración en sangre total de 4-8 ng/ml y globulina antitumoral dosis única de 3 mg/kg 2) Everolimus para mantener una concentración en sangre total de 4-8 ng/ml y Basiliximab 2 dosis de 20 mg los días 0, 4 3) Micofenolato sódico 1,440 mg al día y basiliximab 2 dosis de 20 mg los días 0, 4	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Efectos adversos en la curación de heridas (por ejemplo, dehiscencia, infección en la curación, hernia, acumulación de líquido, etc.)	La incidencia de acontecimientos adversos en la curación de heridas fue menor en micofenolato sódico y basiliximab y mayor en everolimus y basiliximab
Patel et al, 2011 <sup>11</sup>	1) Basiliximab, 2 dosis de 20 mg 2) Globulina antitumoral (3-5 mg/kg)	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Infecciones de heridas	La incidencia de infecciones de herida fue aproximadamente igual entre los dos grupos
Larson et al, 2006 <sup>12</sup>	1) Tacrolimus sistémico 3 mg dos veces al día y luego niveles valle objetivo 2) Sirolimus 10 mg diarios x 2 días y luego 5 mg diarios	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Complicaciones en la curación de heridas	Tasa de complicaciones de la herida significativamente mayor en sirolimus
Valente et al, 2003 <sup>13</sup>	1) MMF 1,000 mg cada 12 h 2) Sirolimus 15 mg postoperatorio, luego 5 mg/d con un objetivo de 10-20 ng/mL	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Complicaciones en la curación de heridas	La incidencia de complicaciones de la herida fue mucho mayor en sirolimus (43.2%) frente a MMF (2.4%)
Flechner et al, 2003 <sup>14</sup>	1) Sirolimus 15 mg de carga seguido por 5 mg/día, MMF 1000 mg/día, Prednisona (dosis variadas) 2) Ciclosporina A 6-8 mg/kg/día, MMF 1,000 mg/día, Prednisona (dosis variadas)	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Se consideró que una herida había cicatrizado si la zona quirúrgica primaria estaba intacta sin supuración tras la retirada de todas las suturas o grapas	Las diferencias en la curación de heridas no fueron estadísticamente significativas
Citterio et al, 2020 <sup>15</sup>	1) Dosis de everolimus para alcanzar una concentración valle de 3-8 ng/mL y reducir la exposición a CNI 2) MPA 1440 mg/d y exposición estándar a CNI	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Efectos adversos: Efectos adversos: acumulación de líquido, complicaciones de la herida o dolor de la herida	La incidencia de acontecimientos adversos en la curación de heridas fue relativamente similar en ambos grupos
Kuppahally et al, 2006 <sup>16</sup>	1) MMF 500-1,000 mg/día 2) Sirolimus 1-3 mg/día para alcanzar un valor valle de 5-10 ng/mL	Inmunosupresores tras un trasplante de corazón	Complicaciones en la curación de heridas posquirúrgica o acumulación de líquido	La incidencia de complicaciones posquirúrgicas y de la herida quirúrgica profunda fue mucho mayor en sirolimus que en MMF

Abreviaturas: CNI, inhibidor de la calcineurina; MMF, micofenolato mofetilo; MPA, ácido micofenólico.

Tabla 2. Visión general de las indicaciones y los efectos sobre las heridas de diversos inmunosupresores

Clase de fármaco	Medicamento	Indicaciones	Efecto sobre las heridas
Corticosteroides <sup>a</sup>	Múltiples incluyendo hidrocortisona y prednisona	Múltiples usos, incluidos los trasplantes, las enfermedades endocrinas y las enfermedades autoinmunes <sup>17</sup>	Es perjudicial para la curación de heridas
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina	Trasplante de riñón <sup>18</sup> Enfermedades autoinmunes <sup>18</sup>	Desconocido; diferentes estudios demuestran resultados variados
	Tacrolimus sistémico	Trasplante de corazón, riñón, hígado; <sup>19</sup> enfermedades autoinmunes; <sup>19</sup> enfermedades dermatológicas; <sup>19</sup> enfermedad inflamatoria intestinal <sup>19</sup>	Desconocido; diferentes estudios demuestran resultados variados
	Tacrolimus tópico	Dermatitis atópica; <sup>20</sup> enfermedades oculares <sup>19</sup>	Pruebas de baja calidad demuestran que el tacrolimus tópico es posiblemente beneficioso para la curación de heridas
	Pimecrolimus	Dermatitis atópica <sup>20</sup>	No se han encontrado pruebas
Inhibidores mTOR	Sirolimus <sup>21</sup>	Trasplante de corazón <sup>22</sup> y riñón <sup>23</sup>	Es perjudicial para la curación de heridas
	Everolimus <sup>21</sup>	Trasplante de riñón, corazón e hígado <sup>24</sup> Tratamiento del cáncer <sup>25</sup>	Es perjudicial para la curación de heridas
Anticuerpos monoclonales	Muromonab-CD3 <sup>21</sup>	Trasplante de hígado, corazón y riñón <sup>26</sup>	No se han encontrado pruebas
	Daclizumab (Zenapax) <sup>21</sup>	Trasplante de hígado, corazón, riñón y pulmón <sup>6</sup> ; esclerosis múltiple <sup>26</sup>	No se han encontrado pruebas
	Basiliximab (Simulect) <sup>21</sup>	Trasplante de hígado, corazón, riñón y pulmón; <sup>6</sup> enfermedades autoinmunes <sup>26</sup>	No se han encontrado pruebas
	Infliximab (Remicade) <sup>21</sup>	Enfermedad inflamatoria intestinal <sup>27</sup>	Desconocido, diferentes estudios demuestran resultados variados
	Adalimumab (Humira) <sup>21</sup>	Enfermedades autoinmunes como artritis, enfermedad de Crohn, psoriasis <sup>28</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
Anticuerpos policlonales	Globulina antitimocítica <sup>21</sup>	Trasplante de riñón <sup>21</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
	Rho (D) Inmunoglobulina <sup>21</sup>	Enfermedad Rh <sup>21</sup>	No se han encontrado pruebas
Agentes antiproliferativos	MMF <sup>2</sup>	Trasplantes de corazón, riñón y pulmón <sup>3,29</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
	MPS <sup>2</sup>	Trasplantes de riñón <sup>29</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
	Azatioprina <sup>2</sup>	Trasplante de riñón; <sup>21</sup> enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple; <sup>21,30</sup> afecciones cutáneas <sup>31</sup>	No se han encontrado pruebas

Abreviaturas: MMF, micofenolato mofetilo; MPS, micofenolato sódico; mTOR, diana mecánica de la rapamicina.

<sup>a</sup> Para los corticosteroides, los resultados de la búsqueda incluyeron artículos de 1980 a 2021

Sin embargo, un estudio en el que se utilizó infliximab en heridas abdominales de ratas descubrió que la resistencia a la tracción era significativamente inferior en las heridas de las ratas a las que se había administrado infliximab frente a las de control.<sup>48</sup> En general, la bibliografía es limitada, pero sugiere que los resultados clínicos pueden ser favorables en términos de curación de heridas.

### Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos policlonales son muy similares a los mAbs en cuanto a su función, con un mecanismo de acción ligeramente distinto.<sup>49,50</sup> A diferencia de los mAbs, un grupo de pAbs se crea a partir de muchas líneas diferentes de células B y, dentro del grupo, diferentes pAbs se unen a diferentes epítopos de un antígeno. Por el contrario, los mAbs proceden de una única línea de linfocitos B y sólo pueden unirse a un antígeno.<sup>49,50</sup>

Existen dos pAbs principales: la globulina antitimocítica (también conocida como globulina antitimocítica humana) y la inmunoglobulina rho (ρ).<sup>21</sup> La globulina antitimocítica se utiliza con mayor frecuencia como inmunosupresor tras el trasplante de riñón y actúa uniéndose a diversos linfocitos y reduciendo el número de células T en el organismo.<sup>21</sup> La inmunoglobulina Rho se utiliza en embarazos en los que el progenitor gestacional es Rh- y el feto es Rh+ para detener la formación de anticuerpos anti-Rh+ en la madre.<sup>21</sup>

Se han encontrado pocos estudios que analicen los efectos de los pAbs en la curación de heridas. Dos estudios esbozaron los efectos de la globulina antitimocítica y el basiliximab. Ueno et al<sup>10</sup> investigaron el uso de estos fármacos combinados con everolimus en pacientes con trasplante renal. Informaron de tasas más elevadas de efectos adversos en la curación de heridas

con basiliximab.<sup>10</sup> Patel et al<sup>11</sup> demostraron que la incidencia de infecciones de herida era igual en los pacientes que recibían basiliximab que en los que recibían globulina antitimocítica tras un trasplante renal. Los glóbulos blancos desempeñan un papel clave en la curación de heridas al segregar las citoquinas necesarias y prevenir la infección<sup>51</sup>; por tanto, es razonable plantear la hipótesis de que la globulina antitimocítica afectaría a la curación de heridas porque reduce el número de glóbulos blancos y sus mecanismos reguladores.

### Inhibidores mTOR

Los inhibidores de la diana mecánica de la rapamicina interactúan con proteínas en vías de señalización complejas para impedir que las células pasen a la fase S del ciclo celular y, por tanto, suprimir la proliferación.<sup>3,21</sup> Aunque mTOR se dirige predominantemente a las células T, también puede afectar a las células B.<sup>3</sup> Curiosamente, mTOR puede aumentar la producción de ciertas citocinas inflamatorias, como la interleucina 6, y disminuir la producción de interleucina 10, una citocina antiinflamatoria.<sup>3</sup> Existen dos inhibidores principales de mTOR: sirolimus y everolimus.<sup>3,21</sup> En general, los Inhibidores mTOR tienen diversas aplicaciones, como la terapia del cáncer y después de los trasplantes.<sup>3,21</sup> El everolimus inhibe la proliferación de fibroblastos en modelos in vitro,<sup>52</sup> lo que sugiere que podría tener consecuencias negativas para la curación de heridas, ya que los fibroblastos son esenciales para la creación de una matriz extracelular y el andamiaje de otras células.<sup>53</sup> En un estudio en el que se compararon el sirolimus y el tacrolimus sistémico, el sirolimus presentó una tasa de complicaciones de la herida del 47%, mientras que la tasa con tacrolimus fue sólo del 8%.<sup>9</sup> Esto concuerda con otro estudio de Larson et al<sup>12</sup> en el que se demostró una mayor frecuencia de complicaciones de la herida con sirolimus en comparación con tacrolimus. Dichos autores descubrieron que los pacientes con obesidad que recibían sirolimus presentaban tasas muy elevadas de complicaciones de la herida; en consecuencia, los autores excluyeron del estudio a todos los pacientes con obesidad.<sup>12</sup> En consonancia con hallazgos anteriores, un estudio realizado en ratas demostró que el aumento de las dosis de sirolimus disminuía la resistencia a la rotura.<sup>54</sup> Los autores plantearon la hipótesis de que este efecto podría estar causado por unos niveles más bajos de factor de crecimiento endotelial vascular y óxido nítrico en ratas que recibían dosis más altas de sirolimus.<sup>54</sup> En un artículo de revisión, Nashan y Citterio<sup>55</sup> concluyeron que los Inhibidores mTOR son perjudiciales para la curación de heridas en dosis altas, pero parecen tener un efecto neutro en dosis bajas. Dadas las preocupaciones iniciales sobre los Inhibidores mTOR y la curación de heridas, los regímenes que utilizan estos agentes inmunosupresores han evolucionado con dosis más bajas de los Inhibidores mTOR y terapia combinada. En el amplio ensayo controlado aleatorio TRANSFORM (Mejora de la eficacia y los Resultados de seguridad del trasplante renal con un régimen basado en everolimus), Citterio et al<sup>15</sup> compararon everolimus más dosis reducida de CNI con ácido micofenólico más dosis estándar de CNI (tratamiento estándar) en pacientes con trasplante renal. Descubrieron que los acontecimientos adversos relacionados con las heridas no diferían entre los grupos (20.6% frente a 17.3%; cociente de riesgos, 1.19; 95% CI, 0.99 a 1.43).<sup>15</sup> Una limitación de este estudio fue la estrecha vigilancia de las concentraciones de everolimus y las dificultades para alcanzar las concentraciones plasmáticas objetivo C<sub>0</sub> entre 3 y 8 ng/mL.<sup>15</sup> En general, la bibliografía actual sugiere que los Inhibidores mTOR tienen un efecto perjudicial sobre la curación de heridas, especialmente a dosis más altas, y que la mejora de los regímenes de dosificación puede disminuir o mitigar este riesgo.

### Agentes antiproliferativos

Existen tres agentes antiproliferativos utilizados regularmente: el micofenolato mofetilo (MMF), el micofenolato sódico (MPS) y la azatioprina.<sup>2,29</sup> Tanto el MMF como el MPS son inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa. Tienen un efecto similar al de los Inhibidores mTOR en cuanto a su mecanismo de inmunosupresión. En el organismo, el MMF y el MPS se convierten en ácido micofenólico, que bloquea una parte de una vía crucial para la síntesis del DNA, con el fin de disminuir la proliferación de linfocitos T y células B.<sup>2,5,29</sup> El MMF se utiliza por su efecto inmunosupresor en los trasplantes de corazón, riñón y pulmón.<sup>3,29</sup> El MPS se utiliza en los trasplantes de riñón.<sup>29</sup> La azatioprina se utiliza como fármaco inmunosupresor en los trasplantes de riñón y las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple.<sup>21,30</sup> La azatioprina reacciona con el glutatión en el organismo y se convierte en 6-mercaptopurina. A continuación, se generan metabolitos adicionales que, en última instancia, bloquean la síntesis de purinas y la estimulación de las células T.<sup>3,21</sup>

En un estudio en el que se compararon dos dosis diferentes de MMF en receptores de trasplante de riñón, Flechner et al<sup>56</sup> no hallaron diferencias significativas en la incidencia de heridas que requirieron intervención quirúrgica, al igual que para las heridas tratadas con cuidados locales. Al analizar los títulos de los artículos para la presente revisión, los autores no encontraron ningún estudio relativo al efecto único de la azatioprina sobre la curación de heridas externas en humanos. Sin embargo, Ginestal et al<sup>57</sup> compararon los efectos de la azatioprina frente al placebo en un estudio con ratas. Cuando se comparó la azatioprina con un placebo en un estudio con ratas, las heridas de las ratas que tomaban azatioprina tardaron más en cicatrizar que las que tomaban el placebo, lo que sugiere que la azatioprina puede tener efectos perjudiciales sobre la curación de heridas, pero no está claro hasta qué punto afectaría a los seres humanos.<sup>57</sup>

### Antimetabolito

El metotrexato es un agente inmunosupresor antagonista del folato de uso común, con indicaciones en muchos trastornos reumatológicos. También tiene actividad antineoplásica en dosis más elevadas. Tras su absorción, entra en la célula y se convierte en poliglutamatos de metotrexato, donde compite por la dihidrofolato reductasa, impidiendo así la transformación del ácido fólico para su uso en la construcción de ácidos nucleicos.<sup>6</sup> Al igual que otros agentes descritos, existen estudios experimentales en animales con estudios in vitro que sugieren una alteración en la curación de heridas, pero estos efectos no se han confirmado en estudios clínicos, especialmente en heridas posquirúrgicas.<sup>6</sup> Por lo tanto, se recomienda continuar con este fármaco en el postoperatorio.

### Corticosteroides/Glucocorticoides

Los glucocorticoides impiden la formación de sustancias químicas inflamatorias como las citocinas, las moléculas de adhesión celular y los factores del complemento.<sup>3</sup> Al inhibir la formación de interleucina 2, los glucocorticoides también impiden la proliferación y activación de las células T.<sup>21</sup> También perjudican a los monocitos y las células B.<sup>3,21</sup> Los glucocorticoides fueron los primeros fármacos antirrechazo que se crearon, pero con el paso del tiempo se ha producido un movimiento para eliminarlos gradualmente debido a sus graves efectos secundarios.<sup>3,21</sup> Existe consenso en que los glucocorticoides son muy perjudiciales para

la curación de heridas, ya que interfieren en muchas fases clave de la curación de heridas, como la deposición y síntesis de colágeno, la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos, los factores de crecimiento y la fagocitosis, entre otras.<sup>2,3,58,59</sup>

### Consideraciones prácticas para los profesionales sanitarios

Las personas con sistemas inmunitarios comprometidos (debido a medicamentos, comorbilidades o edad extrema) requieren consideraciones adicionales para el tratamiento de heridas crónicas. Por lo que respecta específicamente a los medicamentos inmunosupresores, los profesionales sanitarios deben elaborar un historial minucioso no sólo de los medicamentos y la dosificación (incluidos los cambios de dosificación), sino también de las afecciones subyacentes que requieren estos medicamentos (por ejemplo, trastornos autoinmunitarios, trasplante de órganos). Dado que muchos medicamentos inmunosupresores pueden perjudicar la curación de las heridas, es fundamental que los profesionales sanitarios evalúen el potencial de curación desde el principio para establecer y gestionar las expectativas de los pacientes. La derivación precoz a especialistas médicos o quirúrgicos para ayudar con el cuidado de heridas y un enfoque basado en el equipo serán esenciales dada la mayor complejidad de estas personas. En algunos casos en los que las heridas no cicatrizan, puede ser necesario establecer objetivos alternativos para el cuidado de la herida (por ejemplo, mantenimiento o no cicatrizable) si no se pueden reducir las dosis de inmunosupresores (suponiendo que esté contribuyendo a una mala curación) y debe hacerse en consulta con sus profesionales de atención primaria o especializada. A medida que las personas y poblaciones con comorbilidades vivan más tiempo, el cuidado de personas con heridas crónicas bajo medicamentos inmunosupresores será cada vez más frecuente y debe ser reconocido precozmente por los clínicos encargados del cuidado de heridas.

## DISCUSION

Con los continuos avances de la medicina, ha aumentado la necesidad de inmunosupresión en el contexto de los trasplantes, las enfermedades autoinmunes y los tumores malignos. En nuestra revisión, destacamos la pobreza de estudios sólidos en este campo y resaltamos los efectos mixtos de diversas inmunosupresiones sobre la curación de heridas. Existen pruebas de alta calidad con respecto a los efectos nocivos del tratamiento con glucocorticoides, así como del tratamiento con mTOR, en particular sirolimus, sobre la curación de heridas. Cuatro estudios compararon sirolimus con MMF o tacrolimus sistémico, y los cuatro demostraron que sirolimus se asoció con una mayor incidencia de complicaciones de heridas.<sup>9,12,13,16</sup>

La bibliografía sobre agentes como los CNIs sistémicos es contradictoria, ya que algunos sugieren efectos adversos sobre las heridas y otros sugieren beneficios, por lo que es necesario realizar estudios adicionales centrados directamente en esta cuestión. Los CNIs tópicos más recientes han mostrado escasa repercusión en la curación retardada de las heridas y, en algunos casos, beneficios, pero se justifica una investigación adicional para su uso directo en heridas crónicas. Los estudios indican que los agentes antiproliferativos, los antimetabolitos y los mABs más recientes no afectan negativamente a la curación de las heridas. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales dada la escasez de pruebas sobre la curación de heridas en la terapia con mAB.

En general, nuestra revisión halló que las pruebas en esta área son anticuadas, con conclusiones variables en torno a los efectos del inmunosupresor sobre la curación de heridas. En particular, pocos estudios han incluido participantes humanos. En general, cuando se prescriben inmunosupresores tras un trasplante para prevenir el rechazo, los pacientes toman más de un fármaco para prevenirlo eficazmente. Por lo tanto, la realización de estudios en humanos que evalúen los efectos de fármacos individuales de forma aislada plantea dificultades.

Al no tratarse de una revisión sistemática, es posible que los autores no hayan identificado todos los artículos pertinentes. Sin embargo, como una forma de validación, los autores identificaron algunas revisiones clave antes de realizar la búsqueda bibliográfica y luego se aseguraron de que estos artículos aparecieran en la búsqueda como se esperaba. Además, dada la escasez de bibliografía en este ámbito, especialmente en lo que se refiere al cuidado de heridas, una revisión narrativa añade valor para educar y aumentar la concienciación cuando se trabaja con personas que toman estos medicamentos.

Con la creciente necesidad de inmunosupresión, es fundamental realizar más estudios en este campo. En futuras investigaciones se deberían estudiar nuevas clases de inmunosupresores en modelos animales para identificar posibles vías de retraso en la curación de heridas y posibles formas de mitigar dichos efectos. Además, se necesitan más estudios de alta calidad para evaluar tanto las inmunoterapias individuales como las combinadas, a fin de comprender mejor los riesgos y el modo en que los distintos inmunosupresores pueden influir en la curación de las heridas. Para explorar los inmunosupresores como tratamiento potencial de las heridas crónicas o complejas, es importante que los futuros estudios se realicen a mayor escala y controlen los factores clínicos de confusión, por ejemplo mediante ensayos controlados aleatorizados.

## CONCLUSIONES

En conclusión, los inmunosupresores varían de posiblemente beneficiosos a realmente nocivos en la curación de heridas. Aunque hay pocas pruebas concluyentes en este campo, merece la pena explorar los efectos de los inmunosupresores en la curación de heridas para adaptar mejor la inmunosupresión a los pacientes con riesgo de sufrir heridas crónicas que no cicatrizan o que las padecen. Algunos inmunosupresores pueden ofrecer ventajas en el tratamiento de heridas cuando las terapias convencionales han fracasado, lo que abre la posibilidad de una nueva opción terapéutica para las heridas.

## AGRADECIMIENTOS

Alberta Innovates High School Youth Research Summer (HYRS) Program, que proporcionó un estipendio educativo a la autora principal por su trabajo en este y otros proyectos.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Financiación

Los autores no han revelado ninguna relación financiera relacionada con este artículo.

## REFERENCIAS

1. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics* 2004;45(4):354-60.
2. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56(1):23-46.
3. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of immunosuppressive drugs. In: *Kidney Transplantation*. New York: Springer; 2014:127-42.
4. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive agents: effects on glucose and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(4):891-905.
5. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: a review. *J Pharm Biomed Anal* 2016;127:207-31.
6. Pountos I, Giannoudis P V. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(5):535-45.
7. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus does not affect early wound healing in a rodent model of bowel anastomoses and abdominal wall closure. *PLoS One* 2013;8(9):e76348.
8. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h2958.
9. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77(10):1555-61.
10. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, et al. Wound healing complications in kidney transplant recipients receiving everolimus. *Transplantation* 2017;101(4):844-50.
11. Patel S, Pankewycz O, Kohli R, et al. Obesity in renal transplantation: the role of induction therapy on long-term outcomes. *Transplant Proc* 2011;43(2):469-71.
12. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006;6(3):514-22.
13. Valente JF, Hricik D, Weigel K, et al. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1128-34.
14. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(12):1729-34.
15. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: insights from the 24 month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(10):1339-48.
16. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weishaar D, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(5Pt1):986-92.
17. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs* 2019;38(5):336-9.
18. Ponticelli C. Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051(1):551-8.
19. Akar Y, Yucel G, Durukan AH, Yucel I, Arici G. Systemic toxicity of tacrolimus given by various routes and the response to dose reduction. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33(1):53-9.
20. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2020;101(10):590-8.
21. Khan MM. *Immunopharmacology*. New York, NY: Springer US; 2008.
22. Kurian K, Addisu A. Sirolimus: a novel immunosuppressive drug in heart transplantation. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009;4(3):187-91.
23. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(3):S7-14.
24. Van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Rev* 2017;31(3):151-7.
25. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic drug monitoring of everolimus in oncology: evidences and perspectives. *Ther Drug Monit* 2019;41(5):568-74.
26. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. *LiverTox*. 2012. February 5, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>. Last accessed January 25, 2024.
27. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis* 2015;9(9):806-15.
28. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-79.
29. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(1):13-58.
30. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(4):CD003982.
31. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol* 2020;95(6):731-6.
32. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol* 2013;191(12):5785-91.
33. Safarani OA, Patel J. *Calcineurin Inhibitors*. StatPearls Publishing; 2021.
34. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. Tacrolimus impairs wound healing: a possible role of decreased nitric oxide synthesis. *Transplantation* 1998;65(6):813-8.
35. Miller S. The effect of tacrolimus on lower extremity ulcers: a case study and review of the literature. *Wound Manag Prev* 2008;54(4):36-42.
36. Nemlander A, Ahonen J, Wiktorowicz K, et al. Effect of cyclosporine on wound healing an analysis with viscous cellulose sponges. *Transplantation* 1983;36(1):1-5.
37. Petri J, Schurk S, Gebauer S, Haustein U. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *Eur J Dermatol* 1998;8(2):104-13.
38. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85(6):821-6.
39. Sussman G. The use of topical calcineurin inhibitors in chronic wound management. *Wound Pract Res* 2000;26(3):140-5.
40. Lyon C, Stapleton M, Smith A, Mendelsohn S, Beck M, Griffiths C. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat* 2001;12(1):13-7.
41. Ginocchio L, Draghi L, Darvishian F, Ross FL. Refractory ulcerated necrobiosis lipoidica: closure of a difficult wound with topical tacrolimus. *Adv Skin Wound Care* 2017;30(10):469-72.

42. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination therapy of doxycycline and topical tacrolimus for venous ulcers. *JAMA Dermatol* 2005;141(11):1476-7.
43. Namkoong S, Chung J, Yoo J, et al. Topical tacrolimus does not negatively impact acute skin wound healing. *Exp Dermatol* 2013;22(5):369-71.
44. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25(5):331-5.
45. Streit M, Belezny Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J* 2006;3(3):171-9.
46. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol* 2007;48(2):95-8.
47. Fox JD, Baquerizo-Nole KL, Keegan BR, et al. Adalimumab treatment leads to reduction of tissue tumor necrosis factor-alpha correlated with venous leg ulcer improvement: a pilot study. *Int Wound J* 2016;13(5):963-6.
48. De Lopes JV, Freitas LAM, Marques RD, Bocca AL, de Sousa JB, de Oliveira PG. Analysis of the tensile strength on the healing of the abdominal wall of rats treated with infliximab. *Acta Cir Bras* 2008;23(5):441-6.
49. Larrañaga MD, Lewis S, Richard J, Robert A, eds. Polyclonal antibodies. In: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 16th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2016.
50. Johnson M. Monoclonal antibodies. In: Longe JL, ed. *Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. 4th ed. Credo Reference; 2018.
51. Kordestani SS. Wound healing process. In: *Atlas of Wound Healing*. Abyaneh MS, Fayyazbakhsh F, eds. Elsevier; 2019:11-22.
52. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation* 2004;77(2):275-80.
53. Bainbridge, P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*, 2013;22(8):407-412.
54. Schäffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(3):207-303.
55. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation. *Transplantation* 2012;94(6):547-61.
56. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, et al. The effect of 2-gram versus 1-gram concentration controlled mycophenolate mofetil on renal transplant outcomes using sirolimus-based calcineurin inhibitor drug-free immunosuppression. *Transplantation* 2005;79(8):926-34.
57. Ginestal R, Pérez-Köhler B, Pérez-López P, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair Regen* 2019;27(1):59-68.
58. Wicke C. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000;135(11):1265-70.
59. Anstead G. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 1998;11(6):277-85.