# *Pinch grafting* en úlceras crónicas de miembro inferior: efecto analgésico y cicatrizante

**LEONI, HÉCTOR TITO[1]*; LOREFICE, CELESTE[2]; CARRO, GABRIELA VERÓNICA[3]; OLIVERO VILA, FRANCISCO[4]**

[1]Cirujano Plástico del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IReP), Jefe de Clínica de Heridas IReP, Buenos Aires, Argentina. ORCID 0009-0002-1296-0757

[2]Cirujano Plástico del IReP, Buenos Aires, Argentina. ORCID 0000-0003-0307-3646

[3]Magister en diabetes. Unidad de pie diabético, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Argentina. ORCID 0000-0003-3211-2069

[4]Jefe de Servicio de Cirugía Plástica IReP; Director de Carrera de Cirugía Plástica y Reparadora de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

***Autor para correspondencia:** hectorleoni2000@yahoo.com.ar

**Conflicto de intereses:** Ninguno de los autores presenta conflicto de interés

**Agradecimientos:** Gracias por su colaboración y aportes al estudio

- Romero Valverde, Lyanne (Cirujano Plástico en formación de la Universidad del Salvador)
- Jaroslavsky, María Jose (Anatomopatóloga en Laboratorio de Patología San Isidro, Buenos Aires, Argentina)

*Recibido: 12 de octubre de 2025 / Aceptado: 06 de junio de 2026*

**DOI: 10.48158/Heridasycicatizacion.septiembre2026.02**

## RESUMEN

**Introducción**. Las úlceras crónicas de los miembros inferiores constituyen un problema relevante de salud pública, asociado a dolor persistente, deterioro funcional y elevados costos sanitarios. El *pinch grafting* o injerto en sello es una técnica quirúrgica simple y de bajo costo que ha resurgido como alternativa eficaz en lesiones refractarias al tratamiento conservador, con potenciales efectos cicatrizantes y analgésicos.

**Objetivo**. Describir el porcentaje de cicatrización a 90 días y evaluar el efecto analgésico del *pinch grafting* en pacientes con úlceras crónicas de miembros inferiores refractarias al tratamiento conservador.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, que incluyó pacientes mayores de 16 años con úlceras crónicas de miembros inferiores de más de seis meses de evolución y dolor refractario (EVA >7), tratados con *pinch grafting* y seguidos durante 90 días. La intensidad del dolor se evaluó mediante la Escala Visual Analógica (EVA) al inicio y a los 7, 30 y 90 días post-procedimiento. La evolución del dolor se analizó mediante modelos de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE, *Generalized Estimating Equations*), ajustados por edad y con evaluación de modificación de efecto por sexo.

**Resultados**. Se incluyeron 35 pacientes, con una media de edad de 57,9 ± 13,5 años; el 74,3% (n=26) fueron mujeres. La mediana de superficie de la úlcera fue de 24 $cm^2$. En relación con la cicatrización, una proporción elevada (80%) de pacientes presentó cierre completo de la úlcera durante el seguimiento. El tratamiento con *pinch grafting* se asoció a una reducción significativa del dolor respecto del valor basal, con disminuciones promedio del puntaje EVA de 7,5 puntos a los 7 días, 7,5 puntos a los 30 días y 8,3 puntos a los 90 días ($p < 0,001$ en todos los períodos). La edad se asoció de manera independiente con mayores puntajes de dolor. El sexo actuó como modificador de efecto, observándose una mayor magnitud de reducción del dolor en mujeres. El procedimiento fue bien tolerado en todos los casos, sin complicaciones graves.

**Conclusiones.** El *pinch grafting* se asoció a una importante reducción del dolor y un elevado porcentaje de cicatrización en pacientes con úlceras crónicas de miembros inferiores, y el perfil de seguridad fue muy favorable. Estos hallazgos respaldan su utilización como una alternativa terapéutica eficaz, accesible y reproducible en el manejo de úlceras crónicas dolorosas.

**Palabras clave.** Injerto en Sello – Úlceras crónicas – Analgesia – Cicatrización.

Original

## INTRODUCCIÓN

La piel, el órgano de mayor extensión del cuerpo humano, no constituye únicamente una barrera física, sino que funciona como un complejo sistema biorregulador capaz de coordinar múltiples procesos destinados a mantener la alostasis y responder de manera dinámica a diversas agresiones externas e internas[1,2]. Cuando este equilibrio cutáneo se altera, pueden desencadenarse consecuencias de relevancia clínica, entre ellas la aparición de lesiones ulcerativas de distinta profundidad y complejidad, que pueden evolucionar hacia cuadros crónicos asociados a dolor persistente y deterioro funcional significativo[3].

Las úlceras crónicas se definen como lesiones de la piel y/o de los tejidos subyacentes que no progresan hacia la cicatrización dentro del tiempo esperado —habitualmente mayor a 4–6 semanas— a pesar de un tratamiento adecuado. Estas lesiones se caracterizan por un estado inflamatorio persistente, alteraciones en la perfusión tisular, infección local recurrente y un desequilibrio en los mecanismos fisiológicos de reparación tisular[4].

Las úlceras de miembros inferiores tienen un impacto sustancial sobre la calidad de vida de los pacientes, generando limitaciones en las actividades de la vida diaria y dolor crónico de intensidad variable, frecuentemente debilitante[3]. El dolor constituye un factor clínico relevante no solo por su contribución al sufrimiento del paciente y su entorno, sino también por su potencial influencia negativa sobre el proceso de cicatrización[5,6]. En conjunto, estas lesiones representan un problema significativo de salud pública, dada su elevada prevalencia y los elevados costos asociados a su manejo[3,5], lo que se traduce en una importante carga económica para los sistemas sanitarios y en un desafío terapéutico para los profesionales de la salud.

El abordaje terapéutico de las úlceras de miembros inferiores requiere una estrategia multifactorial que debe centrarse, en primer lugar, en la identificación y corrección del factor etiológico subyacente[5,6]. Una vez abordada la causa primaria, se dispone de múltiples alternativas terapéuticas locales destinadas a favorecer la cicatrización, entre ellas las curaciones avanzadas con agentes tópicos específicos para la fase inflamatoria (antimicrobianos, cicatrizantes, desbridantes, entre otros). Asimismo, en determinados contextos clínicos pueden indicarse terapias adyuvantes como la terapia de presión negativa, la oxigenoterapia hiperbárica, el uso de sustitutos cutáneos o la aplicación de plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento.

En el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores, cuando las terapias conservadoras resultan insuficientes o el cierre quirúrgico primario no es factible, las técnicas de injerto cutáneo adquieren un rol fundamental[7]. Tradicionalmente, el injerto cutáneo en malla ha sido ampliamente utilizado; sin embargo, esta técnica genera una extensa zona dadora cruenta, comparable en superficie a la lesión receptora. En pacientes con enfermedades crónicas, este procedimiento puede inducir fenómenos de patergia, con la consiguiente aparición de atrofia cutánea y amplias áreas cicatrizales de lenta recuperación, especialmente en individuos con enfermedades autoinmunes[8].

En este contexto, en el consultorio de heridas del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP) se propuso y protocolizó, hace más de una década, la utilización del injerto tipo *pinch grafting* o injerto en sello, con el objetivo de optimizar la recuperación de la zona dadora y favorecer una resolución más rápida del lecho receptor.

El *pinch grafting*, descrito originalmente por Reverdin en 1876 y posteriormente desarrollado por J. Davis, se presenta como una alternativa sencilla y eficaz para el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores[3,5-7]. Su simplicidad técnica, bajo costo y efectividad han llevado a que sea recomendado, en determinados escenarios clínicos, como una estrategia de injerto de primera línea. Además, su aplicabilidad en ámbitos ambulatorios y de atención primaria [7] resulta particularmente relevante para estandarizar el acceso a tratamientos efectivos, reducir la carga hospitalaria y minimizar tanto el sufrimiento del paciente como los costos asociados a cuidados prolongados.

El objetivo del presente estudio es describir el porcentaje de úlceras cicatrizadas a los 90 días posteriores al tratamiento con *pinch grafting*, así como evaluar su efecto sobre el dolor a los 7, 30 y 90 días en pacientes con úlceras de miembros inferiores refractarias al tratamiento conservador.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo en una cohorte de pacientes. Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, definido por una ventana temporal de un año. Se incluyeron pacientes que consultaron en el consultorio de heridas y dolor del IREP entre el 1 de abril de 2023 y el 31 de marzo de 2024. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 16 años con úlceras de miembros inferiores de más de seis meses de evolución (de origen venoso, arterial, mixto, vasculítico, diabético

y traumático) y dolor refractario (definido como una puntuación EVA mayor a 7), que fueron tratados con la técnica de *pinch grafting* y seguidos durante 90 días. Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores a 16 años, pacientes sin adherencia a tratamiento o dificultad de seguimiento.

La EVA es una escala utilizada para evaluar la intensidad del dolor, y consiste en una línea horizontal de 10 cm en el cual el extremo 0 representa ausencia de dolor y el 10 el peor dolor imaginable. La implementación de la misma fue realizada por el médico tratante al inicio de la consulta con el paciente en reposo. La EVA se realizó al ingreso del paciente, a los 7, a los 30, y a los 90 días luego del procedimiento.

La medida de la úlcera se tomó mediante regla milimetrada, y se calculó el tamaño total según la fórmula de área ($cm^2$) = altura (cm) x ancho (cm).

Se consideró que la úlcera se hallaba cicatrizada cuando se encontraba totalmente epitelizada.

**Reparos éticos**

Se realizó la revisión de las historias clínicas para evaluar la evolución de los pacientes y recabar datos de las mediciones de las heridas. Se observaron y tuvieron en cuenta como rectores la Declaración de Helsinki y sus modificaciones, la guía de Buenas Prácticas Clínicas, la resolución del Ministerio de Salud 1480/11, disposición de ANMAT 6677/10 y la ley de protección de datos personales n° 25326. Se dejó constancia que el investigador no tenía ningún tipo de conflicto de interés. La confidencialidad y la integridad de los datos se garantizaron mediante la codificación de la información por participante, la cual se halla en una base de datos segura de acceso restringido. Los resultados se presentaron de manera agregada, sin posibilidad de identificar a las personas. El protocolo de estudio se aprobó por el Comité de Ética del Instituto de Rehabilitación Psicofísica. Los pacientes firmaron consentimiento informado para la realización de la práctica.

**Procedimientos**

El injerto se realizó en área de quirófano, en forma ambulatoria.

**Obtención del Injerto (Sitio Donante)**

(Ilustración 1 y Fotografía 1) Se realiza infiltración con anestesia local en la cara anterior del muslo del paciente, en zona previamente identificada, homolateral a la lesión, en relación directa al área del defecto a cubrir. Los injertos se obtienen utilizando la técnica de *pinch grafting*, elevando un pliegue cónico de piel con pinza tipo Adson para incidir su base con un bisturí**.** Se obtuvieron injertos de 5-10 mm de diámetro, con una profundidad limitada a la dermis para evitar el tejido graso y favorecer la pronta reepitelización. Tras la obtención, se cubrió con apósito antiadherente y cura plana.

**Preparación y Colocación del Injerto (Sitio Receptor)**

El lecho de la úlcera se lava con solución fisiológica estéril y se realiza desbridamiento en caso de ser necesario, para asegurar la viabilidad del tejido de granulación. Los microinjertos se aplican cuidadosamente y de manera uniforme sobre el lecho de la herida, manteniendo una separación de unos pocos milímetros entre ellos. El área tratada se cubre con un apósito no adherente (como tul siliconado o vaselinado), para minimizar la adhesión y proteger los injertos, seguido de un vendaje moderadamente compresivo con vendas elásticas (40-60mmHg de compresión).

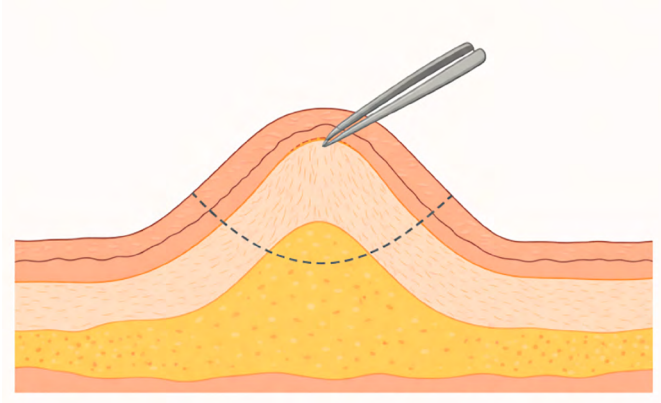


**Ilustración 1.** Dibujo de estructura de la piel en la toma de injerto *pinch graft* con aguja (Injerto dermo epidérmico). La línea puntada representa la línea de corte (ilustración creada por Lorefice, C.).

**Fotografía 1.** Toma de injerto *pinch graft* con pinza.

**Manejo Postoperatorio**

Se mantiene presión local e inmovilización durante los primeros 4-5 días. Se instruyó a los pacientes a mantener la extremidad elevada y a evitar la bipedestación prolongada para optimizar la cicatrización. La primera curación de la herida se realizó en el consultorio a los 5-7 días luego del procedimiento, y posteriormente se realizaron controles a los 30 y a los 90 días.

**Análisis estadístico**

Las características basales de la población se describieron mediante medias y desvíos estándar o medianas y rangos intercuartílicos según la distribución normal o no de las variables continuas, y mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. La evolución del puntaje de la EVA a lo largo del tiempo (basal, 7, 30 y 90 días) se analizó mediante métodos para datos longitudinales (modelo GEE), considerando la correlación intra-sujeto. Se evaluó la tendencia temporal del puntaje ajustado por edad. Se evaluó modificación de efecto según el sexo. Para el análisis estadístico se utilizó el software R versión 4.4.2.

## RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes que completaron el seguimiento semanal y la evaluación con el cuestionario de EVA a los 7, 30 y 90 días post-intervención. El 74,3% de los pacientes fue de sexo femenino (n=26), la etiología más frecuente de las úlceras fue la artritis reumatoidea. La media de edad fue 57,9 años (±13,5). La mediana de superficie de la úlcera fue de 24 $cm^2$ (13,5 - 42). (Figura 1).

Los resultados principales se detallan a continuación.

**1) Efecto analgésico**

La mediana del puntaje basal de EVA fue 9 (8-9,5).

El tratamiento con *pinch grafting* disminuyó en promedio el puntaje de dolor en 7,5 puntos a los 7 días, 7,6 a los 30 días y 8,3 a los 90 días con respecto al puntaje basal, ajustando por edad (ver tabla 1). En el modelo

| Predictor | Estimaciones (coeficientes) | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| Intercepto | 7.04 | 5.80-8.29 | <0.001 |
| 7 días (periodo 1) | - 7.53 | -8.12- -6.94 | <0.001 |
| 30 días (periodo 2) | - 7.56 | -8.35 - -6.77 | <0.001 |
| 90 días (periodo 3) | - 8.26 | -8.69 - -7.83 | <0.001 |
| Edad | 0.03 | 0.01-0.05 | 0.008 |

**Tabla 1.** Modelo de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) para el puntaje de EVA, ajustado por edad sy período de seguimiento.

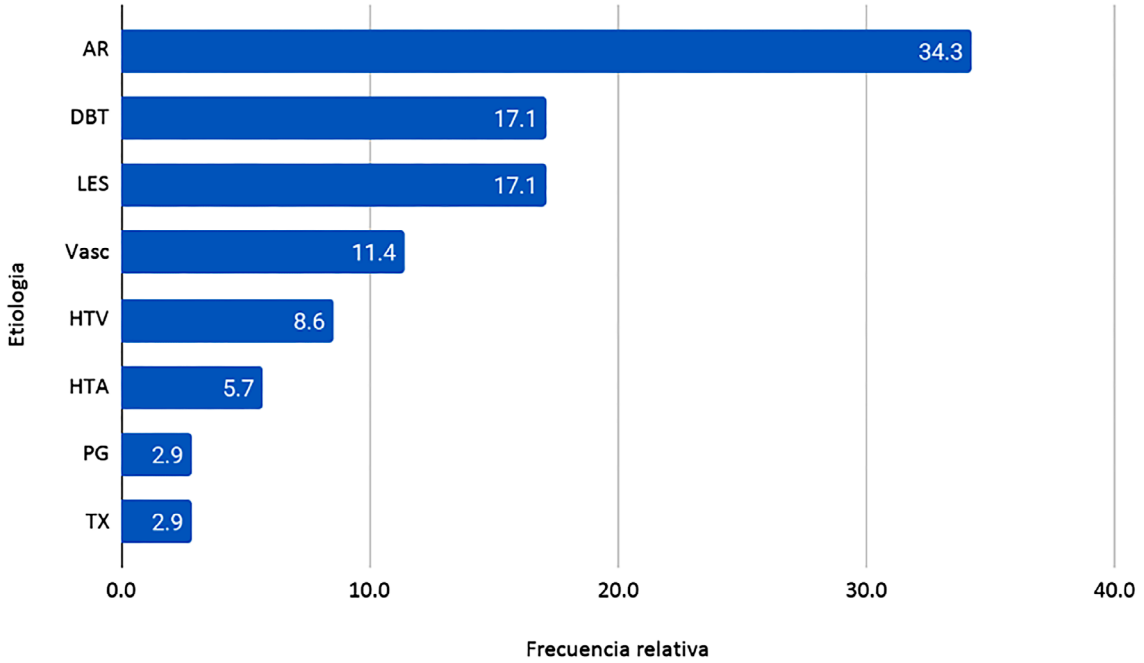



**Figura 1.** Gráfico de frecuencia relativa de las etiologías de las úlceras de miembros inferiores.
AR: Artritis reumatoidea. DBT: Diabetes. LES: Lupus eritematoso sistémico. VASC: Vasculitis. PG: Pioderma gangrenoso. HTA: Hipertensión arterial. HTV: Hipertensión Venosa. TX: traumática.

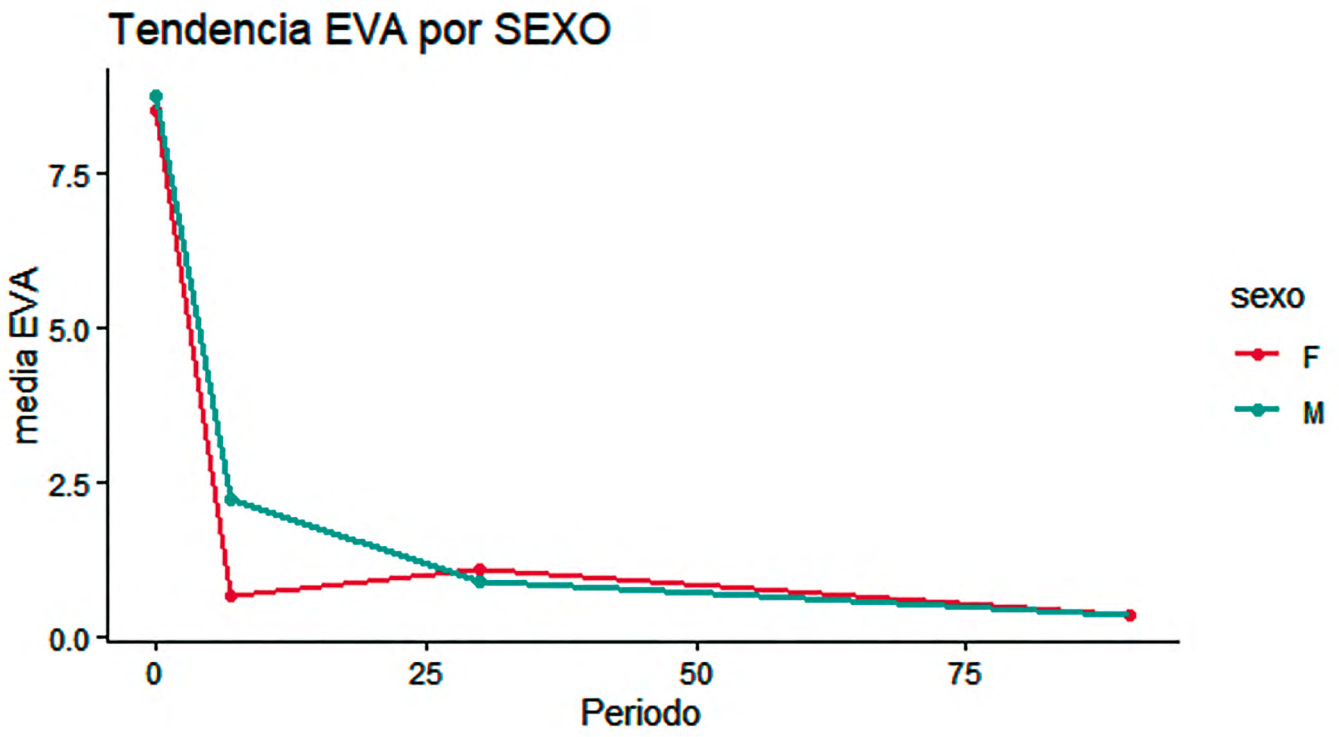



**Figura 2.** Evolución del puntaje medio de la Escala Visual Análoga (EVA) a lo largo del seguimiento, según sexo.

longitudinal, la edad se asoció de manera significativa con el puntaje de EVA. Por cada año adicional de edad, el puntaje de EVA aumentó en promedio 0,03 puntos (IC 95%: 0,01–0,05; p = 0,008), independientemente del período de seguimiento.

El sexo se comportó como modificador de efecto, es decir, la modificación del puntaje EVA difirió en forma significativa según el sexo (Figura 2). En el período basal, los hombres presentaron un puntaje de EVA 0,9 puntos menor que las mujeres, ajustado por edad. La puntuación de dolor disminuyó significativamente en ambos sexos a lo largo del seguimiento, pero la magnitud de la reducción fue menor en los hombres en comparación con las mujeres (β de interacción = 0,30; IC 95%: 0,14–0,45; p < 0,001), independientemente de la edad. En la tabla 2 y en la figura 2 se observan las estimaciones de los coeficientes agregando la modificación de efecto según el sexo.

Se evaluó la especificación de la media, la varianza, la correlación intra-cluster, las observaciones influyentes y la linealidad del modelo. El diagnóstico gráfico del modelo GEE, evaluado mediante residuos de Pearson versus valores ajustados, mostró una dispersión no homogénea, atribuible a la naturaleza discreta y acotada de la escala EVA utilizada como variable dependiente. No se observaron patrones sistemáticos que sugirieran una especificación inadecuada de la función de la media. Dado que la escala EVA es una variable discreta y limitada, los gráficos de residuos de Pearson mostraron agrupamientos y bandas características, especialmente en los extremos de la escala. Este comportamiento era esperado y no contradice los supuestos del enfoque GEE, el cual no requiere normalidad ni homocedasticidad de los residuos. No se identificaron patrones que sugirieran una mala especificación del modelo. Se puede evaluar el desarrollo completo del modelo en https://rpubs.com/gabivcarro/1389983

| Predictor | Estimaciones (coeficientes) | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| Intercepto | 6.83 | 5.49 - 8.17 | <0.001 |
| 7 días (periodo 1) | - 7.03 | -7.88 - -6.18 | <0.001 |
| 30 días (periodo 2) | - 6.96 | -7.89 - -6.03 | <0.001 |
| 90 días (periodo 3) | - 7.62 | -8.26 - -6.97 | <0.001 |
| Edad | 0.02 | 0 - 0.04 | 0.031 |
| SexoM | -0.90 | -1.45-0.35 | 0.001 |
| EVA: Sexo | 0.30 | 0.14-0.45 | <0.001 |

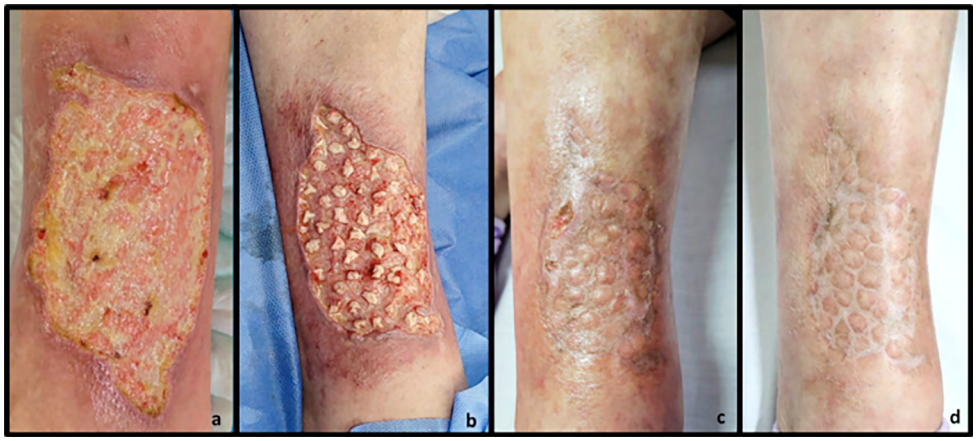
**Tabla 2.** Modelo de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) para el puntaje de EVA, ajustado por edad y período de seguimiento agregando interacción con el sexo.

**2) Cicatrización y Re-epitelización de las úlceras (Fotografia 2)**

El 80% de los pacientes tuvo una cicatrización total al finalizar los 90 días post procedimiento. En 4 pacientes se observó necrosis de injerto menor a 10% de la superficie total. En 2 de ellos, fue necesaria la reintervención luego de los 90 días, por falta de epitelización.

**Paciente 1**

**Paciente 2**




**Paciente 3**

**Fotografía 2.** Evolución de úlceras tratadas con *pinch grafting* en 3 pacientes.

a). preoperatorio
b). injertos colocados en lecho de úlcera
c). control a los 30 días
d). control a los 60 días

**3) Seguridad y Tolerancia**

El procedimiento fue bien tolerado por los pacientes, sin complicaciones graves reportadas. Se reportó prurito leve local en 5 de los pacientes (1,7%) que no requirió tratamiento médico.

## DISCUSIÓN

El *pinch grafting* ha experimentado un renovado interés en los últimos años, impulsado por su simplicidad técnica, perfil de seguridad favorable y capacidad para promover la restauración de la integridad tisular[9]. Si bien históricamente fue empleado como alternativa terapéutica en heridas crónicas refractarias a otros tratamientos, la evidencia reciente sugiere un rol creciente también en la recuperación posterior a procedimientos quirúrgicos, particularmente en lesiones de las extremidades inferiores. Una revisión sistemática publicada en 2024 confirmó su seguridad y eficacia en el tratamiento de heridas crónicas y destacó su expansión dentro del campo de la cirugía plástica, en un contexto de optimización de herramientas para la obtención de injertos y simplificación del procedimiento quirúrgico[9].

Desde el punto de vista clínico, uno de los hallazgos más relevantes asociados al uso del *pinch grafting* es su potencial efecto analgésico en pacientes con úlceras crónicas. Este efecto podría explicarse, en primera instancia, por la aceleración del proceso de cicatrización, dado que los injertos actúan como "semillas biológicas" que favorecen la reepitelización y la formación de tejido de granulación[10,11]. En este sentido, Ahnlide y colaboradores describieron una reducción significativa del área de la herida dentro del primer mes posterior a la aplicación de injertos en sello[5]. La disminución progresiva del tamaño de la lesión y el avance hacia el cierre cutáneo se asocian, de manera directa, con una reducción clínicamente significativa del dolor.

Adicionalmente, las úlceras crónicas se caracterizan por un estado inflamatorio disfuncional y persistente. Al inducir una cicatrización más eficiente, el *pinch grafting* contribuiría a interrumpir esta fase inflamatoria crónica disfuncional, reduciendo la liberación sostenida de mediadores proinflamatorios involucrados en la sensibilización nociceptiva periférica[5-7]. A esto se suma la cobertura progresiva de terminaciones nerviosas expuestas, lo que limita el contacto directo con sustancias inflamatorias y disminuye la activación nociceptiva local.

Desde una perspectiva fisiopatológica, el *pinch grafting* desencadena una respuesta inflamatoria aguda en forma regulada en el lecho receptor, que activa múltiples mecanismos de biorregulación del dolor. En este contexto, la infiltración aumentada de macrófagos y otros leucocitos, favorecida por la neo-angiogénesis y la vasodilatación inflamatoria, promueve la liberación de opioides endógenos desde vesículas citoplasmáticas. Estos opioides se unen a receptores específicos en las terminales nerviosas periféricas, generando hiperpolarización de la membrana neuronal y disminuyendo la transmisión nociceptiva hacia los centros superiores, lo que se traduce en un efecto analgésico local. Asimismo, se ha descrito una sobreexpresión de receptores opioides en estados inflamatorios, lo que potencia la acción de los opioides endógenos y refuerza este mecanismo analgésico[12].

En paralelo, la liberación de cannabinoides endógenos estimula los receptores CB2 (RCB2) presentes en mastocitos, cuya densidad se encuentra aumentada en el entorno inflamatorio. La activación de estos receptores inhibe la liberación de leucotrienos, contribuyendo tanto a la atenuación del proceso inflamatorio como a la reducción del dolor, mediante un efecto combinado antiinflamatorio y analgésico[13].

El proceso de biorregulación inducido por el *pinch grafting* involucra la interacción coordinada de al menos tres poblaciones celulares principales. En primer lugar, los queratinocitos aportados por el injerto —muchos de ellos con características de células madre epidérmicas— no solo participan activamente en la reepitelización, sino que actúan como biomoduladores funcionales[14-16]. Estos queratinocitos liberan endotelina-1B, estimulando la secreción de β-endorfinas, y poseen la capacidad de producir péptidos opioides endógenos, como encefalinas, en respuesta a mediadores inflamatorios[10,11]. La liberación de estos péptidos inhibe la sustancia P en las fibras nerviosas, proporcionando una analgesia local intrínseca. Este fenómeno refuerza el concepto de la piel como un órgano neuroendocrino capaz de modular activamente la percepción del dolor[14-16].

En segundo lugar, las células inmunes reclutadas —incluyendo macrófagos, mastocitos y linfocitos T— desempeñan un papel central tanto en la modulación de la respuesta inflamatoria como en la analgesia y la reparación tisular. Esta interacción celular favorece la transición desde una inflamación crónica persistente hacia una fase proliferativa y de remodelación más eficiente.

Finalmente, el injerto en sello transfiere pericitos con características de células madre mesenquimales, que actúan como sensores del microambiente tisular y secretan un amplio espectro de factores de creci-

miento y citocinas inmunomoduladoras, tales como TGF-β, HGF e IL-10[9-17]. Estas células reducen la inflamación crónica mediante el aumento de mediadores antiinflamatorios (IL-10, IL-4, TGF-β) y la disminución de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IFN-γ), además de promover la regeneración tisular, la síntesis de colágeno y elastina y el equilibrio oxidativo cutáneo[9-18].

El efecto analgésico observado con el *pinch grafting* parecería, por lo tanto, resultar de la sinergia de múltiples mecanismos (Tabla 3): la liberación local de opioides endógenos por queratinocitos, la resolución de la inflamación crónica mediada por células madre mesenquimales, la cobertura de terminaciones nerviosas expuestas y la aceleración del cierre de la herida. Estudios previos respaldan estos hallazgos, demostrando reducciones significativas en el puntaje de dolor medido por EVA y en el consumo de analgésicos en pacientes tratados con esta técnica[19,20]. Asimismo, en pacientes con úlceras de pierna asociadas a enfermedad de células falciformes, se describió una reducción temprana y significativa del dolor y del consumo de analgésicos a los 7 días, junto con una disminución del tamaño de la herida y del uso de opioides débiles a los 30 días[19]. Resultados concordantes se han reportado en úlceras dolorosas de pierna tratadas con injertos en sello, donde se evidenció una mejora sustancial del dolor basal y de los picos dolorosos, así como una reducción del uso de opioides mayores[20].

### Limitaciones

Entre las principales limitaciones de este estudio se encuentran la ausencia de grupo control, la falta de cegamiento y su carácter unicéntrico. La ausencia de un grupo control puede introducir sesgos propios de los diseños antes–después, como el efecto del paso del tiempo, el efecto del testeo o la influencia de intervenciones externas o co-intervenciones no evaluadas en este estudio. Asimismo, la falta de cegamiento podría favorecer la aparición de un efecto placebo. Por otra parte, el hecho de tratarse de un estudio unicéntrico puede limitar la generalización de los resultados. La prevalencia de pacientes de sexo femenino en nuestro estudio, aunque se puede atribuir a la prevalencia de enfermedades autoinmunes en este sexo, y por lo tanto mayores factores de riesgo para la cronicidad de las ulceras, no permite un grupo homogéneo. Otra limitación del estudio fue la ausencia de información sistemática sobre el tratamiento analgésico recibido por los pacientes y la imposibilidad de comparar su utilización entre los distintos grupos evaluados. Esta situación podría haber influido en los puntajes de dolor, particularmente si la indicación o intensidad del tratamiento analgésico difirió entre los participantes. Si bien el efecto analgésico del *pinch grafting* ha sido descrito previamente en la literatura[5-7], la falta de control de este potencial factor de confusión limita la interpretación de los cambios observados en el dolor y dificulta atribuirlos exclusivamente a la intervención estudiada.

## CONCLUSIÓN

En esta serie de pacientes el *pinch grafting* se asoció a una importante reducción del dolor en pacientes con úlceras crónicas de miembros inferiores y a un elevado porcentaje de cicatrización de las mismas a 90 días, con un perfil de seguridad favorable. Estos hallazgos respaldan su utilización como una alternativa terapéutica eficaz, accesible y reproducible en el manejo de úlceras crónicas dolorosas.

| **Mecanismos de Acción Biorreguladora y Analgésica** | |
|---|---|
| **Reducción del Dolor Mediada por Queratinocitos** | Un mecanismo clave reside en la capacidad intrínseca de la piel para producir sus propios analgésicos. Se ha demostrado que los queratinocitos sintetizan y secretan **péptidos opioides endógenos**, como las encefalinas, en respuesta a citocinas proinflamatorias en el ambiente de la herida. Al ser implantados, los queratinocitos del injerto contribuyen activamente a la **analgesia local**, ya que estos péptidos se unen a receptores en las fibras nerviosas periféricas e inhiben la liberación de neurotransmisores del dolor, como la Sustancia P. Este proceso potencia la capacidad innata de la piel para regular la sensación de dolor. |
| **Resolución de la Inflamación Crónica** | El ambiente de las úlceras crónicas se caracteriza por una **inflamación persistente y disfuncional** que sensibiliza los nociceptores y contribuye al dolor. El *pinch grafting*, al promover una cicatrización efectiva y restablecer la integridad del tejido, ayuda a sacar a la herida de este ciclo inflamatorio. La resolución de la inflamación reduce la liberación de mediadores proinflamatorios, disminuyendo la sensibilización nerviosa y, por ende, la percepción del dolor. |
| **Protección de Terminaciones Nerviosas** | Al cubrir la úlcera con tejido nuevo y sano, la técnica protege las terminaciones nerviosas que previamente estaban expuestas a irritantes y a un microambiente inflamatorio. Esta protección física reduce directamente la hipersensibilidad y la irritación que contribuyen de manera significativa al dolor persistente. |

**Tabla 3.** Descripción de los mecanismos biorreguladores y analgésicos del *pinch grafting*[10,14].

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Goldman AW, Burmeister Y, Cesnulevicius K, Herbert M, Kane M, Lescheid D, McCaffrey T, Schultz M, Seilheimer B, Smit A, St Laurent G 3rd, Berman B.** Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? Front Physiol. 2015;6:225. doi: 10.3389/fphys.2015.00225.
2. **Kotas ME, Medzhitov R.** Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. Cell. 2015;160(5):816-827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
3. **Millard LG, Roberts MM, Gatecliffe M.** Chronic leg ulcers treated by the pinch graft method. Br J Dermatol. 1977;97(3):289-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb15185.x.
4. **Bowers S, Franco E.** Chronic wounds: evaluation and management. Am Fam Physician. 2020;101(3):159-166.
5. **Ahnlide I, Bjellerup M.** Efficacy of pinch grafting in leg ulcers of different aetiologies. Acta Derm Venereol. 1997;77(2):144-5. doi: 10.2340/0001555577144145.
6. **Nordström A, Hansson C.** Punch-grafting to enhance healing and to reduce pain in complicated leg and foot ulcers. Acta Derm Venereol. 2008;88(4):389-91. doi: 10.2340/00015555-0443.
7. **Oien RF, Håkansson A, Hansen BU, Bjellerup M.** Pinch grafting of chronic leg ulcers in primary care: fourteen years' experience. Acta Derm Venereol. 2002;82(4):275-8. doi: 10.1080/000155502320323243.
8. **Coltro PS, Valler CS, Almeida PCC, Gomez DS, Ferreira MC.** The role of pathergy in pyoderma gangrenosum at skin grafts donor sites: case report. Rev Bras Cir Plást. 2006;21:231-235.
9. **Haddad R, Saldanha-Araujo F.** Mechanisms of T-cell immunosuppression by mesenchymal stromal cells: what do we know so far? Biomed Res Int. 2014;2014:216806. doi: 10.1155/2014/216806.
10. **Bigliardi PL, Neumann C, Teo YL, Pant A, Bigliardi-Qi M.** Activation of the δ-opioid receptor promotes cutaneous wound healing by affecting keratinocyte intercellular adhesion and migration. Br J Pharmacol. 2015;172(2):501-14. doi: 10.1111/bph.12687.
11. **Yang DJ, Moh SH, Choi YH, Kim KW.** β-Neoendorphin enhances wound healing by promoting cell migration in keratinocyte. Molecules. 2020;25(20):4640. doi: 10.3390/molecules25204640.
12. **Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A.** N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. Eur J Pharmacol. 1996;300(3):227-36. doi: 10.1016/0014-2999(96)00015-5.
13. **Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP Jr.** CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(8):3093-8. doi: 10.1073/pnas.0409888102.
14. **Piipponen M, Li D, Landén NX.** The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8790. doi: 10.3390/ijms21228790.
15. **Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K.** Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. Expert Rev Mol Med. 2003;5(8):1-22. doi: 10.1017/S1462399403005817.
16. **Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ.** Role of TGF-β in skin chronic wounds: A keratinocyte perspective. Cells. 2020;9(2):306. doi: 10.3390/cells9020306..
17. **Domínguez LM, Fiore EJ, Mazzolini GD.** Células madre/estromales mesenquimales: su potencial terapéutico en medicina. Medicina (B Aires). 2020;80(6):696-702.
18. **Uccelli A, Moretta L, Pistoia V.** Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008;8(9):726-36. doi: 10.1038/nri2395.
19. **Caboche-Salouhi P, Le Seac'h A, Lionnet F, Santin A, Mattioni S, Tamboura F, Steichen O, Barbaud A, Senet P.** "SCULP" study: The benefits of skin graft pellets on the pain of sickle cell leg ulcers (SCLU). J Med Vasc. 2023;48(3-4):100-104. doi: 10.1016/j.jdmv.2023.09.004.
20. **Fourgeaud C, Mouloise G, Michon-Pasturel U, Bonhomme S, Lazareth I, Meaume S, Priollet P.** Intérêt de la greffe cutanée en pastilles dans la prise en charge d'ulcères algiques [Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers]. J Mal Vasc. 2016;41(5):323-8. French. doi: 10.1016/j.jmv.2016.08.001.

Short report

# Pinch grafting en úlceras crónicas de miembro inferior: efecto analgésico y cicatrizante

**LEONI, HÉCTOR TITO[1]*; LOREFICE, CELESTE[2]; CARRO, GABRIELA VERÓNICA[3]; OLIVERO VILA, FRANCISCO[4]**

[1]Cirujano Plástico del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IReP), Jefe de Clínica de Heridas IReP, Buenos Aires, Argentina. ORCID 0009-0002-1296-0757

[2]Cirujano Plástico del IReP, Buenos Aires, Argentina. ORCID 0000-0003-0307-3646

[3]Magister en diabetes. Unidad de pie diabético, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Argentina. ORCID 0000-0003-3211-2069

[4]Jefe de Servicio de Cirugía Plástica IReP; Director de Carrera de Cirugía Plástica y Reparadora de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

***Author for correspondence:** hectorleoni2000@yahoo.com.ar

**Conflict of interest:** None

**Acknowledhements:** Thank you for your collaboration and contributions to the study

- Romero Valverde, Lyanne (Cirujano Plástico en formación de la Universidad del Salvador)
- Jaroslavsky, María Jose (Anatomopatóloga en Laboratorio de Patología San Isidro, Buenos Aires, Argentina)

*Received:* *October 12, 2025* / *Aceptado:* *June 06, 2026*

**DOI: 10.48158/Heridasycicatizacion.septiembre2026.02**

*Editor's note: this article was translated into English by artificial intelligence. The author reviewed and approved the translated version.*

## RESUMEN

**Introduction**. Chronic lower-limb ulcers constitute a significant public health problem associated with persistent pain, functional impairment, and high healthcare costs. Pinch grafting is a simple, low-cost surgical technique that has re-emerged as an effective alternative for lesions refractory to conservative treatment, offering potential healing and analgesic effects.

**Objective**. To describe the 90-day healing rate and evaluate the analgesic effect of pinch grafting in patients with chronic lower-limb ulcers refractory to conservative treatment.

**Material & methods**. A descriptive, retrospective study was conducted involving patients over 16 years of age with chronic lower-limb ulcers of more than six months' duration and refractory pain (VAS >7) who were treated with pinch grafting and followed up for 90 days. Pain intensity was assessed using the Visual Analog Scale (VAS) at baseline and at 7, 30, and 90 days post-procedure. The evolution of pain was analyzed using Generalized Estimating Equation (GEE) models, adjusted for age and with an assessment of effect modification by sex.

**Results**. Thirty-five patients were included, with a mean age of 57.9 ± 13.5 years; 74.3% (n=26) were women. The median ulcer surface area was 24 $cm^2$. Regarding healing, a high proportion (80%) of patients achieved complete ulcer closure during follow-up. Treatment with pinch grafting was associated with a significant reduction in pain compared to baseline, with mean decreases in the VAS score of 7.5 points at 7 days, 7.5 points at 30 days, and 8.3 points at 90 days ($p < 0.001$ at all time points). Age was independently associated with higher pain scores. Sex acted as an effect modifier, with a greater magnitude of pain reduction observed in women. The procedure was well tolerated in all cases, without serious complications.

**Conclusions**. Pinch grafting was associated with a significant reduction in pain and a high rate of healing in patients with chronic lower-limb ulcers, and the safety profile was very favorable. These findings support its use as an effective, accessible, and reproducible therapeutic alternative for the management of painful chronic ulcers.

**Keywords**. Pinch grafting – Chronic ulcers – Analgesia – Healing.

## INTRODUCTION

The skin, the largest organ of the human body, is not merely a physical barrier; rather, it functions as a complex bioregulatory system capable of coordinating multiple processes designed to maintain allostasis and respond dynamically to various external and internal insults[1,2]. When this cutaneous balance is disrupted, clinically significant consequences may ensue, including the development of ulcerative lesions of varying depth and complexity; these can progress to chronic conditions associated with persistent pain and significant functional impairment[3].

Chronic ulcers are defined as lesions of the skin and/or underlying tissues that do not progress toward healing within the expected timeframe—usually longer than 4–6 weeks—despite appropriate treatment. These lesions are characterized by a persistent inflammatory state, alterations in tissue perfusion, recurrent local infection, and an imbalance in the physiological mechanisms of tissue repair[4].

Lower-limb ulcers have a substantial impact on patients' quality of life, causing limitations in activities of daily living and chronic pain of varying intensity that is frequently debilitating [3]. Pain is a significant clinical factor, not only due to its contribution to the suffering of the patient and those around them, but also because of its potential negative influence on the healing process[5,6]. Collectively, these injuries represent a significant public health problem, given their high prevalence and the substantial costs associated with their management[3,5]; this translates into a major economic burden for healthcare systems and a therapeutic challenge for healthcare professionals.

The therapeutic management of lower-extremity ulcers requires a multifactorial strategy that must focus, first and foremost, on identifying and correcting the underlying etiological factor[5,6]. Once the primary cause has been addressed, multiple local therapeutic options are available to promote healing, including advanced wound care using topical agents specific to the inflammatory phase (such as antimicrobials, healing agents, and debriding agents). Additionally, in certain clinical contexts, adjunctive therapies may be indicated, such as negative-pressure therapy, hyperbaric oxygen therapy, the use of skin substitutes, or the application of platelet-rich plasma and growth factors.

In the treatment of lower-extremity ulcers, when conservative therapies prove insufficient or primary surgical closure is not feasible, skin grafting techniques play a fundamental role[7]. Mesh skin grafting has traditionally been widely used; however, this technique creates an extensive raw donor site, comparable in surface area to the recipient wound. In patients with chronic diseases, this procedure can induce pathergy, resulting in cutaneous atrophy and extensive areas of scarring that are slow to heal, particularly in individuals with autoimmune diseases[8].

In this context, the use of "punch grafting" (or stamp-type grafting) was proposed and standardized over a decade ago at the wound clinic of the Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), with the aim of optimizing donor site recovery and promoting faster healing of the recipient bed.

Pinch grafting, originally described by Reverdin in 1876 and subsequently developed by J. Davis, presents a simple and effective alternative for the treatment of lower-extremity ulcers[3,5-7]. Its technical simplicity, low cost, and effectiveness have led to it being recommended as a first-line grafting strategy in certain clinical scenarios. Furthermore, its applicability in outpatient and primary care settings[7] is particularly relevant for standardizing access to effective treatments, reducing the hospital burden, and minimizing both patient suffering and the costs associated with prolonged care.

The aim of this study is to describe the percentage of ulcers healed 90 days after treatment with pinch grafting, as well as to evaluate its effect on pain at 7, 30, and 90 days in patients with lower-limb ulcers refractory to conservative treatment.

## MATERIAL & METHODS

A retrospective descriptive study was conducted on a cohort of patients. A non-probability convenience sampling was used, defined by a one-year time window. Patients who visited the IREP wound and pain clinic between April 1, 2023, and March 31, 2024, were included. The inclusion criteria were: patients over 16 years of age with lower-limb ulcers of more than six months' duration (of venous, arterial, mixed, vasculitic, diabetic, and traumatic origin) and refractory pain (defined as a VAS score greater than 7), who were treated with the pinch grafting technique and followed up for 90 days. The exclusion criteria were: patients under 16 years of age, and patients with non-adherence to treatment or difficulty with follow-up.

The VAS is a scale used to assess pain intensity; it consists of a 10 cm horizontal line where the 0 end represents the absence of pain and the 10 represents the worst pain imaginable. It was implemented by the attending physician at the start of the visit, with the

Short report

patient at rest. VAS was performed at patient admission and at 7, 30, and 90 days after the procedure.

The ulcer was measured using a millimeter ruler, and the total size was calculated using the formula: area ($cm^2$) = height (cm) × width (cm).

The ulcer was considered healed when it was completely epithelialized.

**Ethical issues**

A review of medical records was conducted to evaluate patient progress and gather data from wound measurements. The Declaration of Helsinki and its amendments, the Good Clinical Practice guidelines, Ministry of Health Resolution 1480/11, ANMAT Provision 6677/10, and Personal Data Protection Law No. 25326 were observed and taken into account as guiding principles. It was placed on record that the researcher had no conflict of interest whatsoever. Data confidentiality and integrity were ensured by coding participant information, which is stored in a secure database with restricted access. The results were presented in an aggregated manner, without the possibility of identifying individuals. The study protocol was approved by the Ethics Committee of theInstituto de Rehabilitación Psicofísica. The patients signed informed consent for the procedure.

**Procedures**

The graft was performed in the operating room on an outpatient basis.

**Harvesting the Graft (Donor Site)**

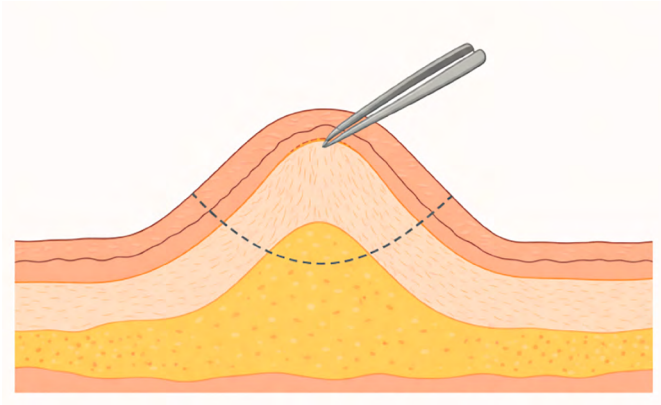
(Illustration 1 and Photograph 1) Local anesthetic infiltration is performed on the anterior aspect of the patient's thigh—in a previously identified zone on the same side as the injury—directly corresponding to the area of the defect to be covered. The grafts are obtained using the pinch grafting technique by elevating a conical fold of skin with Adson forceps and incising its base with a scalpel. Grafts measuring 5–10 mm in diameter were obtained, with a depth limited to the dermis to avoid fatty tissue and promote rapid re-epithelialization. After harvesting, the site was covered with a non-adherent dressing and a flat dressing.

**Preparation and Placement of the Graft (Recipient Site)**

The ulcer bed is cleansed with sterile saline solution, and debridement is performed if necessary to ensure the viability of the granulation tissue. The micrografts are carefully and evenly applied to the wound bed, maintaining a spacing of a few millimeters between them. The treated area is covered with a non-adherent dressing (such as silicone- or petrolatum-impregnated gauze) to minimize adherence and protect the grafts, followed by a moderately compressive bandage using elastic bandages (40–60 mmHg compression).

**Postoperative Management**

Local pressure and immobilization are maintained for the first 4–5 days. Patients were instructed to keep the limb elevated and avoid prolonged standing to optimize healing. The first wound dressing change was performed in the clinic 5–7 days after the procedure, and subsequent follow-up visits took place at 30 and 90 days.



**Ilustration 1.** Diagrama of skin structure during a needle-based pinch graft harvest (dermo-epidermal graft). The dotted line represents the incision line (illustration created by C. Lorefice).

**Photograph 1.** Handling a pinch graft with forceps.

### Statistical analysis

Baseline population characteristics were described using means and standard deviations or medians and interquartile ranges, depending on whether continuous variables followed a normal distribution, and using absolute and relative frequencies for categorical variables. The evolution of the VAS score over time (baseline, 7, 30, and 90 days) was analyzed using methods for longitudinal data (GEE model), accounting for within-subject correlation. The temporal trend of the age-adjusted score was evaluated. Effect modification by sex was assessed. R software version 4.4.2 was used for statistical analysis.

## RESULTS

Thirty-five patients were included who completed the weekly follow-up and the VAS questionnaire assessment at 7, 30, and 90 days post-intervention. 74.3% of the patients were female (n=26), and the most frequent etiology of the ulcers was rheumatoid arthritis. The mean age was 57.9 years (±13.5). The median ulcer surface area was 24 cm² (13.5–42). (Figure 1).

The main results are detailed below.

### 1) Analgesic effect

The median baseline VAS score was 9 (8–9.5).

Treatment with pinch grafting reduced the pain score by an average of 7.5 points at 7 days, 7.6 at 30 days, and 8.3 at 90 days relative to the baseline score, adjusted for age (see Table 1). In the longitudinal model, age was significantly associated with the VAS score. For each additional year of age, the VAS score increased by an average of 0.03 points (95% CI: 0.01–0.05; p = 0.008), regardless of the follow-up period.

Sex acted as an effect modifier; that is, the change in the VAS score differed significantly according to sex (Figure 2). At baseline, men had an age-adjusted VAS score 0.9 points lower than women. Pain scores decreased significantly in both sexes over the course of follow-up, but the magnitude of the reduction was smaller in men compared with women (interaction β = 0.30; 95% CI: 0.14–0.45; p < 0.001), regardless of age. Table 2 and Figure 2 show the coefficient estimates, incorporating effect modification by sex.

| Predictor | Estimations (coefficients) | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| Intercept | 7.04 | 5.80-8.29 | <0.001 |
| 7 days (period 1) | - 7.53 | -8.12- -6.94 | <0.001 |
| 30 days (period 2) | - 7.56 | -8.35 - -6.77 | <0.001 |
| 90 days (period 3) | - 8.26 | -8.69 - -7.83 | <0.001 |
| Age | 0.03 | 0.01-0.05 | 0.008 |

**Table 1.** Generalized estimating equation (GEE) model for the VAS score, adjusted for age and follow-up period.

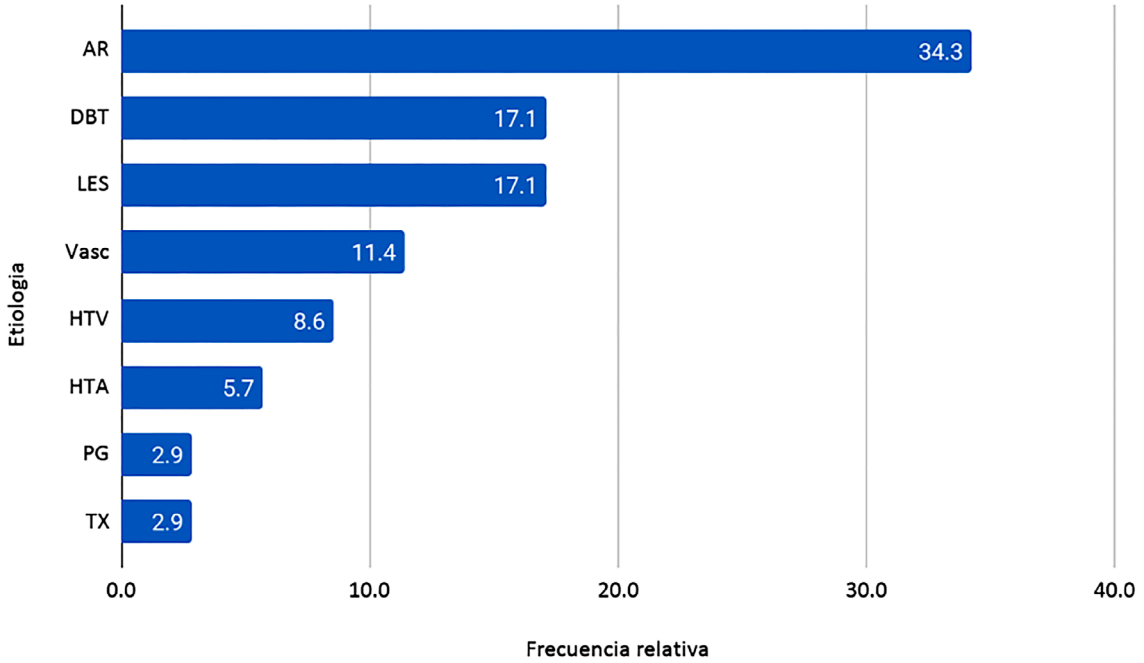



**Figure 1.** Relative frequency chart of the etiologies of lower-limb ulcers
AR: Rheumatoid arthritis. DBT: Diabetes. LES: Systemic lupus erythematosus. VASC: Vasculitis. PG: Pyoderma gangrenosum. HTA: Arterial hypertension. HTV: Venous Hypertension. TX: traumatic.

Short report

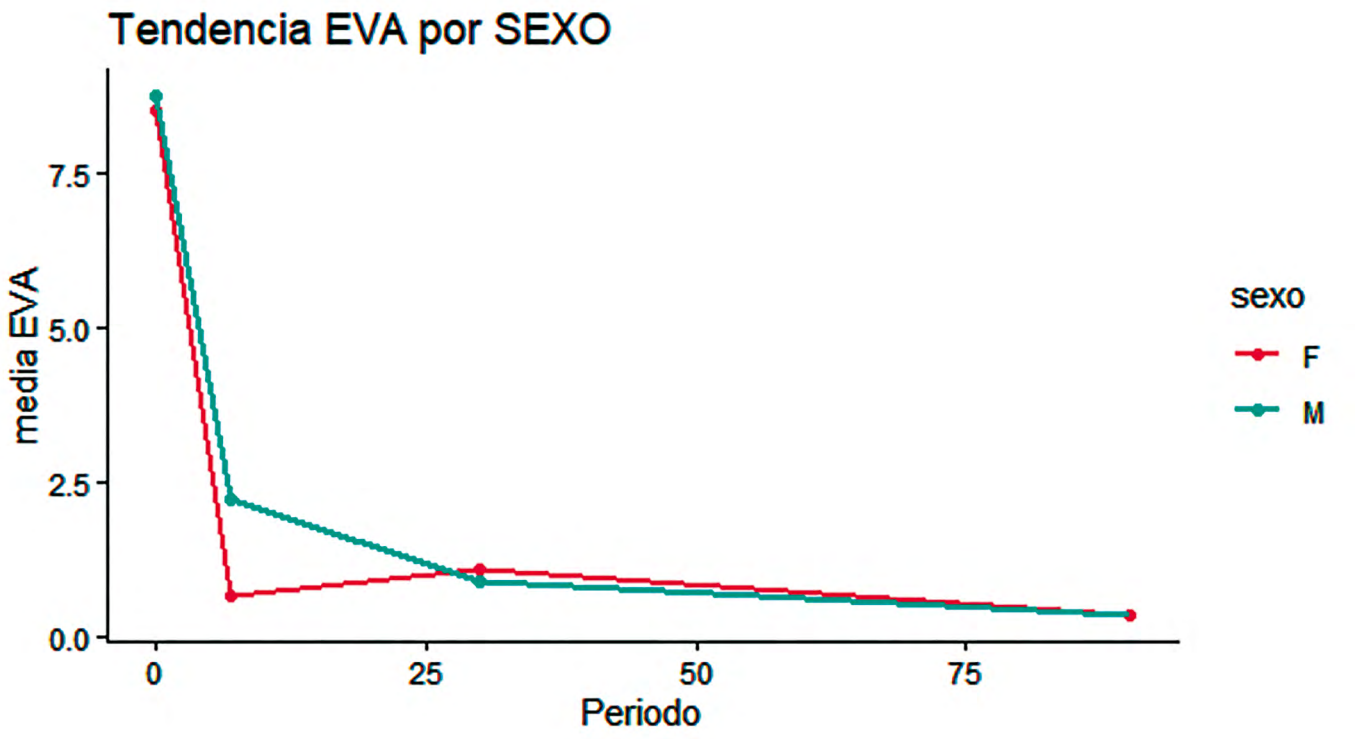



**Figure 2.** Evolution of the mean Visual Analog Scale (VAS) score during follow-up, by sex.

The specification of the mean, variance, intra-cluster correlation, influential observations, and model linearity was evaluated. The graphical diagnostic of the GEE model, evaluated using Pearson residuals versus fitted values, showed non-homogeneous dispersion, attributable to the discrete and bounded nature of the VAS scale used as the dependent variable. No systematic patterns suggesting an inadequate specification of the mean function were observed. Given that the VAS scale is a discrete and bounded variable, the Pearson residual plots showed characteristic clustering and banding, especially at the extremes of the scale. This behavior was expected and does not contradict the assumptions of the GEE approach, which does not require normality or homoscedasticity of the residuals. The complete model development can be evaluated in https://rpubs.com/gabivcarro/1389983

| Predictor | Estimacions (coefficients) | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| Intercept | 6.83 | 5.49 - 8.17 | <0.001 |
| 7 days (periodo 1) | - 7.03 | -7.88 - -6.18 | <0.001 |
| 30 days (periodo 2) | - 6.96 | -7.89 - -6.03 | <0.001 |
| 90 days (periodo 3) | - 7.62 | -8.26 - -6.97 | <0.001 |
| Age | 0.02 | 0 - 0.04 | 0.031 |
| SexF | -0.90 | -1.45-0.35 | 0.001 |
| VAS:Sex | 0.30 | 0.14-0.45 | <0.001 |

**Table 2.** Generalized Estimating Equation (GEE) model for the VAS score, adjusted for age and follow-up period, including an interaction with sex.

**2) Healing and re-epithelialization of ulcers (Photograph 2)**

80% of the patients achieved complete healing by the end of the 90 days following the procedure. In 4 patients, graft necrosis affecting less than 10% of the total surface area was observed. In 2 of these cases, reintervention was required after 90 days due to a lack of epithelialization.

**3) Safety and Tolerability**

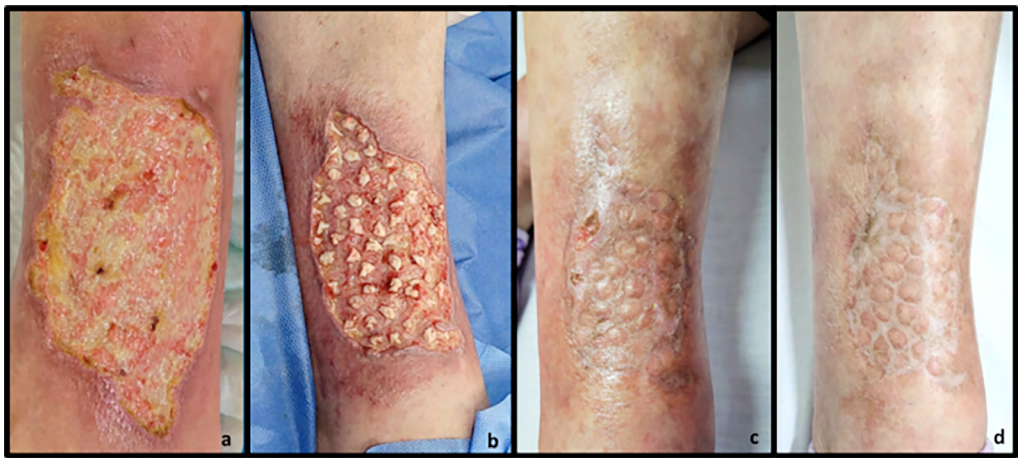
The procedure was well tolerated by the patients, with no serious complications reported. Mild local pruritus was reported in 5 patients (1.7%) and did not require medical treatment.

## DISCUSSION

Pinch grafting has seen renewed interest in recent years, driven by its technical simplicity, favorable safety

**Patient 1**

**Patient 2**




**Patient 3**

**Photograph 2.** Evolution of ulcers treated with pinch grafting in 3 patients.

a). preoperative
b). grafts placed on an ulcer bed
c). follow-up at 30 days
d). follow-up at 60 days

Short report

profile, and ability to promote the restoration of tissue integrity[9]. Although historically used as a therapeutic alternative for chronic wounds refractory to other treatments, recent evidence suggests an increasingly important role in post-surgical recovery as well, particularly for lower-extremity injuries. A systematic review published in 2024 confirmed its safety and efficacy in treating chronic wounds and highlighted its expansion within the field of plastic surgery, amidst efforts to optimize graft-harvesting tools and simplify the surgical procedure[9].

From a clinical perspective, one of the most significant findings associated with the use of pinch grafting is its potential analgesic effect in patients with chronic ulcers. This effect could be explained, in the first instance, by the acceleration of the healing process, given that the grafts act as "biological seeds" that promote re-epithelialization and the formation of granulation tissue[10,11]. In this regard, Ahnlide and colleagues described a significant reduction in wound area within the first month following the application of stamp grafts[5]. The progressive decrease in lesion size and the progression toward skin closure are directly associated with a clinically significant reduction in pain.

Additionally, chronic ulcers are characterized by a dysfunctional and persistent inflammatory state. By inducing more efficient healing, pinch grafting would help interrupt this dysfunctional chronic inflammatory phase, reducing the sustained release of pro-inflammatory mediators involved in peripheral nociceptive sensitization[5-7]. Added to this is the progressive coverage of exposed nerve endings, which limits direct contact with inflammatory substances and reduces local nociceptive activation.

From a pathophysiological perspective, pinch grafting triggers a regulated acute inflammatory response in the recipient bed, activating multiple pain bioregulation mechanisms. In this context, the increased infiltration of macrophages and other leukocytes—facilitated by neo-angiogenesis and inflammatory vasodilation—promotes the release of endogenous opioids from cytoplasmic vesicles. These opioids bind to specific receptors on peripheral nerve terminals, causing hyperpolarization of the neuronal membrane and reducing nociceptive transmission to higher centers, resulting in a local analgesic effect. Furthermore, overexpression of opioid receptors has been described in inflammatory states, which enhances the action of endogenous opioids and reinforces this analgesic mechanism[12].

Concurrently, the release of endogenous cannabinoids stimulates CB2 receptors (CB2Rs) present on mast cells, the density of which is increased in the inflammatory environment. Activation of these receptors inhibits the release of leukotrienes, contributing to both the attenuation of the inflammatory process and pain reduction through a combined anti-inflammatory and analgesic effect[13].

The bioregulation process induced by pinch grafting involves the coordinated interaction of at least three main cell populations. First, the keratinocytes provided by the graft—many of which possess characteristics of epidermal stem cells—not only actively participate in re-epithelialization but also act as functional biomodulators[14-16]. These keratinocytes release endothelin-1B, stimulating the secretion of β-endorphins, and possess the capacity to produce endogenous opioid peptides, such as enkephalins, in response to inflammatory mediators[10,11]. The release of these peptides inhibits substance P in nerve fibers, providing intrinsic local analgesia. This phenomenon reinforces the concept of the skin as a neuroendocrine organ capable of actively modulating pain perception[14-16].

Secondly, recruited immune cells—including macrophages, mast cells, and T lymphocytes—play a central role in modulating the inflammatory response, as well as in analgesia and tissue repair. This cellular interaction facilitates the transition from persistent chronic inflammation to a more efficient proliferative and remodeling phase.

Finally, the stamp graft transfers pericytes with mesenchymal stem cell characteristics, which act as sensors of the tissue microenvironment and secrete a broad spectrum of growth factors and immunomodulatory cytokines, such as TGF-β, HGF, and IL-10[9-17]. These cells reduce chronic inflammation by increasing anti-inflammatory mediators (IL-10, IL-4, TGF-β) and decreasing pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IFN-γ), in addition to promoting tissue regeneration, collagen and elastin synthesis, and cutaneous oxidative balance[9-18].

The analgesic effect observed with pinch grafting would therefore appear to result from the synergy of multiple mechanisms (Table 3): the local release of endogenous opioids by keratinocytes, the resolution of chronic inflammation mediated by mesenchymal stem cells, the coverage of exposed nerve endings, and the acceleration of wound closure. Previous studies support these findings, demonstrating significant reductions in pain scores measured by VAS and in analgesic consumption among patients treated with this technique[19,20]. Likewise, in patients with leg ulcers

| Bioregulatory and Analgesic Mechanisms of Action | |
|---|---|
| **Keratinocyte-Mediated Pain Reduction** | A key mechanism lies in the skin's intrinsic ability to produce its own painkillers. It has been demonstrated that keratinocytes synthesize and secrete **endogenous opioid peptides**, such as enkephalins, in response to proinflammatory cytokines in the wound environment. Upon implantation, the graft's keratinocytes actively contribute to **local analgesia**, as these peptides bind to receptors on peripheral nerve fibers and inhibit the release of pain-related neurotransmitters, such as Substance P. This process enhances the skin's innate ability to regulate the sensation of pain. |
| **Resolution of Chronic Inflammation** | The environment of chronic ulcers is characterized by **persistent and dysfunctional inflammation** that sensitizes nociceptors and contributes to pain. By promoting effective healing and restoring tissue integrity, pinch grafting helps break the wound's inflammatory cycle. The resolution of inflammation reduces the release of pro-inflammatory mediators, thereby decreasing nerve sensitization and, consequently, the perception of pain. |
| **Protection of Nerve Endings** | By covering the ulcer with new, healthy tissue, the technique protects nerve endings that were previously exposed to irritants and an inflammatory microenvironment. This physical protection directly reduces the hypersensitivity and irritation that contribute significantly to persistent pain. |

**Table 3.** . Description of the bioregulatory and analgesic mechanisms of pinch grafting [10,14].

associated with sickle cell disease, an early and significant reduction in pain and analgesic consumption was observed at 7 days, alongside a decrease in wound size and weak opioid use at 30 days[19]. Consistent results have been reported in painful leg ulcers treated with stamp grafts, showing substantial improvement in baseline pain and pain spikes, as well as a reduction in the use of strong opioids[20].

### Limitations

The main limitations of this study include the absence of a control group, the lack of blinding, and its single-center design. The absence of a control group can introduce biases inherent to before-and-after designs, such as the effect of the passage of time, the testing effect, or the influence of external interventions or co-interventions not evaluated in this study. Likewise, the lack of blinding could facilitate the occurrence of a placebo effect. On the other hand, the fact that it is a single-center study may limit the generalizability of the results. Although the predominance of female patients in our study can be attributed to the higher prevalence of autoimmune diseases in women—and consequently greater risk factors for ulcer chronicity—it prevents the formation of a homogeneous group. Another limitation of the study was the absence of systematic information regarding the analgesic treatment received by the patients and the inability to compare its use across the different groups evaluated. This situation could have influenced pain scores, particularly if the indication for or intensity of analgesic treatment differed among the participants. Although the analgesic effect of pinch grafting has been previously described in the literature [5-7], the failure to control for this potential confounding factor limits the interpretation of the observed changes in pain and makes it difficult to attribute them exclusively to the intervention under study.

## CONCLUSION

In this series of patients, pinch grafting was associated with a significant reduction in pain among patients with chronic lower-limb ulcers and a high rate of ulcer healing at 90 days, with a favorable safety profile. These findings support its use as an effective, accessible, and reproducible therapeutic alternative for the management of painful chronic ulcers.

Short report

## REFERENCES


1. **Goldman AW, Burmeister Y, Cesnulevicius K, Herbert M, Kane M, Lescheid D, McCaffrey T, Schultz M, Seilheimer B, Smit A, St Laurent G 3rd, Berman B.** Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? Front Physiol. 2015;6:225. doi: 10.3389/fphys.2015.00225.
2. **Kotas ME, Medzhitov R.** Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. Cell. 2015;160(5):816-827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
3. **Millard LG, Roberts MM, Gatecliffe M.** Chronic leg ulcers treated by the pinch graft method. Br J Dermatol. 1977;97(3):289-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb15185.x.
4. **Bowers S, Franco E.** Chronic wounds: evaluation and management. Am Fam Physician. 2020;101(3):159-166.
5. **Ahnlide I, Bjellerup M.** Efficacy of pinch grafting in leg ulcers of different aetiologies. Acta Derm Venereol. 1997;77(2):144-5. doi: 10.2340/0001555577144145.
6. **Nordström A, Hansson C.** Punch-grafting to enhance healing and to reduce pain in complicated leg and foot ulcers. Acta Derm Venereol. 2008;88(4):389-91. doi: 10.2340/00015555-0443.
7. **Oien RF, Håkansson A, Hansen BU, Bjellerup M.** Pinch grafting of chronic leg ulcers in primary care: fourteen years' experience. Acta Derm Venereol. 2002;82(4):275-8. doi: 10.1080/000155502320323243.
8. **Coltro PS, Valler CS, Almeida PCC, Gomez DS, Ferreira MC.** The role of pathergy in pyoderma gangrenosum at skin grafts donor sites: case report. Rev Bras Cir Plást. 2006;21:231-235.
9. **Haddad R, Saldanha-Araujo F.** Mechanisms of T-cell immunosuppression by mesenchymal stromal cells: what do we know so far? Biomed Res Int. 2014;2014:216806. doi: 10.1155/2014/216806.
10. **Bigliardi PL, Neumann C, Teo YL, Pant A, Bigliardi-Qi M.** Activation of the δ-opioid receptor promotes cutaneous wound healing by affecting keratinocyte intercellular adhesion and migration. Br J Pharmacol. 2015;172(2):501-14. doi: 10.1111/bph.12687.
11. **Yang DJ, Moh SH, Choi YH, Kim KW.** β-Neoendorphin enhances wound healing by promoting cell migration in keratinocyte. Molecules. 2020;25(20):4640. doi: 10.3390/molecules25204640.
12. **Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A.** N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. Eur J Pharmacol. 1996;300(3):227-36. doi: 10.1016/0014-2999(96)00015-5.
13. **Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP Jr.** CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(8):3093-8. doi: 10.1073/pnas.0409888102.
14. **Piipponen M, Li D, Landén NX.** The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8790. doi: 10.3390/ijms21228790.
15. **Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K.** Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. Expert Rev Mol Med. 2003;5(8):1-22. doi: 10.1017/S1462399403005817.
16. **Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ.** Role of TGF-β in skin chronic wounds: A keratinocyte perspective. Cells. 2020;9(2):306. doi: 10.3390/cells9020306..
17. **Domínguez LM, Fiore EJ, Mazzolini GD.** Células madre/estromales mesenquimales: su potencial terapéutico en medicina. Medicina (B Aires). 2020;80(6):696-702.
18. **Uccelli A, Moretta L, Pistoia V.** Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008;8(9):726-36. doi: 10.1038/nri2395.
19. **Caboche-Salouhi P, Le Seac'h A, Lionnet F, Santin A, Mattioni S, Tamboura F, Steichen O, Barbaud A, Senet P.** "SCULP" study: The benefits of skin graft pellets on the pain of sickle cell leg ulcers (SCLU). J Med Vasc. 2023;48(3-4):100-104. doi: 10.1016/j.jdmv.2023.09.004.
20. **Fourgeaud C, Mouloise G, Michon-Pasturel U, Bonhomme S, Lazareth I, Meaume S, Priollet P.** Intérêt de la greffe cutanée en pastilles dans la prise en charge d'ulcères algiques [Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers]. J Mal Vasc. 2016;41(5):323-8. French. doi: 10.1016/j.jmv.2016.08.001.