

RELATO OFICIAL 2008

ALTERACIONES EN LA CICATRIZACIÓN Y MANEJO DE LAS HERIDAS

*Prof. Dr. José Luis Ciucci**

COLABORADORES

Dr. Daniel Fernández

Dr. Santiago de Salas

Dr. Gonzalo Barrenechea

Dr. Juan P. Ares

Hospital Británico - Buenos Aires, Argentina

Dr. Miguel A. Amore

Hospital Militar Campo de Mayo - Buenos Aires, Argentina

LUGAR DE REALIZACIÓN

División de Flebología y Linfología

Hospital Militar Central - Buenos Aires, Argentina

* *Prof. Dr. José Luis Ciucci*: Brandsen 1470 C1287AAF – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Jefe del Departamento de Docencia e Investigación Hospital Militar Central
Prof. Adjunto Departamento de Anatomía Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires

ALTERACIONES EN LA CICATRIZACIÓN Y MANEJO DE LAS HERIDAS

HISTORIA

Los primeros registros que se tienen sobre la curación de heridas se remontan al antiguo Egipto en papiros escritos hacia 1900 a C. Ellos contienen detalladas técnicas de curación de las mismas como así también de los traumatismos. Se afirma que son transcripciones de las enseñanzas de Imothep que datan de 1000 años atrás; una de las cuales expresa: “que los bordes de las heridas sean exactamente aproximados y que el vendaje sea tal que los mantenga de ese modo”. El papiro de Ebers refiere el uso de un instrumento de metal que se colocaba incandescente para cohibir las hemorragias: “...cúralo con un cuchillo y luego quema con fuego para que no sangre demasiado”.

El tratamiento de las heridas en la antigua Grecia se infiere a través de la *Ilíada* de Homero, en el año 1000 a C. Allí se menciona a un cirujano que extraía flechas y lavaba las heridas con agua tibia. En esta obra existen registros de más de ciento cuarenta y siete heridas de guerra, las que son descriptas con gran precisión anatómica.

Hipócrates de Cos (470-377 a C.) afirmaba que las heridas debían mantenerse secas, ya que así cicatrizaban con mayor rapidez y desaconsejaba la aplicación de pomadas o ungüentos, ya que retrasaban la cicatrización. Si era necesario irrigarlas, lo hacía con agua pura o hervida o bien con agua de mar, basándose en que las heridas de los pescadores no solían supurar.

A Hipócrates le debemos la primera descripción de la curación primaria, secundaria, y de los signos de supuración.

Claudio Galeno, de Pérgamo (130-200 d C.), no solo creía que todas las heridas supuraban, sino que esto era imprescindible para la cicatrización. Cuando la herida no supuraba, aplicaba un ungüento para promoverlo, creando el término de “pus laudable”. Su idea consistía en que luego de que la herida supuraba, esta evolucionaba hacia la curación, pensamiento que se mantuvo hasta el siglo XVI.

Albucasis (936-1013), destacado cirujano árabe, lavaba las heridas con agua dulce y aceite de

rosas y empleaba sistemáticamente el cauterio para cohibir las hemorragias.

En el siglo XII en la escuela de Salerno, Italia, las heridas se curaban con albúmina de huevo mezclada con aceite de rosas y aguardiente. Siguiendo las enseñanzas de Galeno, sus sucesores consideraban a la supuración como una fase normal y necesaria de la cicatrización.

Este último concepto fue cuestionado por Teodorico Borgognoni (1205-1298), que muy adelantado a su época en la comprensión del proceso de cicatrización, afirmaba que ningún error puede ser más grande, refiriéndose al “pus laudable”, ya que prolonga la enfermedad y retarda la aglutinación y consolidación de la herida. Aconsejaba vendajes sencillos, empapados en vino.

Hacia el siglo XV, Guy de Chauliac, diferenciaba cinco escuelas, basándose en las distintas metodologías del tratamiento de las heridas:

- Se llamó escuela ortodoxa, a los que seguían a Galeno en la promoción de la supuración.
- Una segunda escuela, de Borgognoni, que pretendían la limpieza de las heridas y el cierre por primera intención.
- Una tercera, similar a la anterior, pero que aplicaba sustancias sobre la herida.
- Una cuarta formada por charlatanes y encantadores que utilizaban estos métodos para ayudar a cicatrizar las heridas.
- Y una quinta, llamada “de las mujeres y paisanos sencillos”, que dependían de la naturaleza o de Dios.

Ambrosio Paré (1510-1590), durante la guerra entre Francisco I y Carlos V, había agotado el aceite hirviendo que usaba para cauterizar, ante esta situación preparó una solución de yema de huevo, trementina y aceite de rosas, destinada a curar las heridas de fuego, utilizándola en contraposición al método habitual de cauterización. Al día siguiente, para su sorpresa, los hombres tratados con el método improvisado evolucionaron mucho mejor que los cauterizados con aceite.

John Hunter (1728-1793), Diferenció entre cicatrización primaria y secundaria y distinguía el

tejido de granulación del nuevo cutis o epitelización.

En 1829, Larrey describió que la presencia de larvas de mosca en las heridas necróticas aceleraba su curación. Este hecho le sirvió de base a Weil, que en la década del noventa utilizó curaciones con larvas esterilizadas de mosca, reportando excelente resultados. Desde las primeras descripciones sobre la curación de las heridas, hasta los escritos de Paré, solo se reafirman dogmas y las curaciones no variaron en gran medida en su forma ni en los materiales.

En el año 1962, Winter determinó que las heridas mantenidas en un ambiente húmedo curaban mejor que aquellas expuestas al aire. La humedad se mantiene ocluyendo y conservando los propios fluidos de la herida in situ, impidiendo la deshidratación y la desecación de la misma.

Aquí se produce la principal controversia en el ambiente médico: la opinión de que la curación oclusiva producirá una infección, debido a que esta no drenará.

A partir del año 2000 se evidencia una tendencia mundial hacia al conocimiento de las bases fisiopatológicas e inmunológicas involucradas en los eventos celulares y humorales de las heridas. Es aquí donde surge el concepto de **curación avanzada de heridas**.

ANATOMÍA DE LA CICATRIZACIÓN

El foco anatómico principal en el tratamiento de las heridas es la piel. Bajo la piel hay dos estructuras iguales de importantes, la fascia superficial (subcutánea) y la fascia profunda.

Aunque la piel y la fascia comprenden un sistema complejo de órganos y características anatómicas, lo más importante para el cierre de la herida es la disposición de capas.

Estas son la epidermis, dermis, fascia superficial y fascia profunda, cada una tiene su propio conjunto de características que son importantes para la cicatrización apropiada de la herida.

La epidermis es la capa más externa de la piel. Esta formada en su totalidad por células del epitelio escamoso y no contiene órganos, terminaciones nerviosas ni vasos. Su función principal es la protección frente a la entrada de bacterias, tóxicos químicos, así como frente a la salida inapropiada de agua y electrolitos.

La epidermis contiene cuatro capas microscópicas, de las cuales, dos son importantes para el

tratamiento de las heridas superficiales. El estrato germinativo o capa basal, es la capa progenitora de células nuevas. Esta produce células para la formación de una nueva epidermis durante la cicatrización. El estrato corneo es la capa queratinizada o dura derivada de las células basales en proceso de maduración y migración. Se trata de la capa visible más externa y es la que le da el aspecto estético definitivo.

La dermis esta inmediatamente por debajo de la epidermis, es mucho mas extensa y esta formada principalmente por tejido conjuntivo. El tipo celular principal en la dermis es el fibroblasto que elabora colágeno, componente estructural básico de la piel. Otras células presentes en la dermis son los macrófagos, mastocitos y linfocitos, elementos que junto con los fibroblastos están activos durante la cicatrización de las heridas. La dermis esta compuesta por dos capas, la dermis papilar y la dermis reticular, la primera con abundante vascularización, se entrelaza con la epidermis y aporta nutrientes a esta capa. La segunda, mas profunda es la que contiene los folículos pilosos y el plexo vascular.

La dermis es la clave para conseguir una buena reparación de la herida.

En profundidad a la dermis hay una capa de tejido conjuntivo laxo que contiene una cantidad variable de tejido adiposo, que la hace fácilmente reconocible en un corte, la fascia superficial. Existen varias consecuencias de la lesión de esta capa. El tejido adiposo desvitalizado puede favorecer a la proliferación bacteriana y la infección, en contraste con la dermis, la fascia superficial puede debridarse con libertad de forma que puede extirparse por completo la porción desvitalizada. Las lesiones de la fascia superficial tienen tambien la posibilidad de crear un espacio muerto. Si no se eliminan los contaminantes y los coágulos en este espacio, aumenta el riesgo de infección.

La fascia profunda es la capa mas gruesa, densa e independiente del tejido fibroso. Sirve como base para la fascia superficial y como cubierta para los grupos musculares. La función principal es la de dar soporte y proteger a los músculos y otras estructuras de partes blandas.

FISIOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS

Definición

La presencia de una injuria determina la falta o solución de continuidad de las capas de la piel y

tejidos subyacentes, de profundidad variable, que se puede deber a varias causas, y que el organismo trata de reparar poniendo en marcha una serie de eventos celulares y químicos organizados, caracterizados por migración, proliferación y diferenciación celular. Esta secuencia de eventos en condiciones óptimas repara los tejidos dañados, pero pueden estar afectados por distintas condiciones sistémicas o locales.

El proceso de cicatrización se define como el conjunto de eventos químicos y celulares que se suscitan en forma ordenada, y producen materiales específicos en determinados momentos que tienden al cierre de la lesión. Se reconocen tres fases, y en cada una de ellas participan diferentes grupos celulares y sustancias (citoquinas, factores de crecimiento, etc.). Los factores de crecimiento son polipéptidos o glicoproteínas que participan en la comunicación célula-célula y que tienen como función principal coordinar la respuesta a la lesión. A continuación se detallan los factores de crecimiento más importantes que participan en el proceso de cicatrización:

- *Factor de Crecimiento epidérmico (FCE).*
- *Factor de transformación del crecimiento alfa (TGF- α).*
- *Factor de transformación del crecimiento beta (TGF- β).*
- *Factor de crecimiento de los fibroblastos (FCFs).*
- *Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).*
- *Factor de crecimiento derivado de los monocitos.*
- *Factor de crecimiento insulina like I – Somatomedina-C.*
- *Factor de crecimiento del endotelio vascular.*
- *Interleukinas 1 y 2.*

Entre todos tienen la función de estimular la migración celular, angiogénesis, fibrosis (inhibiendo o estimulando), mitosis y producción de colágeno. El proceso de cicatrización es dinámico y las distintas fases en muchos casos se superponen, o se producen al mismo tiempo en una misma herida.

Para facilitar su estudio, se las ha dividido tradicionalmente en distintas etapas o fases:

- *Fase inflamatoria:* Al generarse la herida, se interrumpe la integridad de la piel, se lesionan capilares y otros vasos sanguíneos, produciendo extravasación de sangre y productos de esta, hacia el tejido lesionado; las plaquetas liberan cier-

tos factores como la serotonina, se activa la cascada de coagulación y finalmente se forma el coágulo, que se une a la matriz extracelular, colágeno y fibronectina por medio de las integrinas, ayudando a prevenir la pérdida de sangre, formando una barrera contra la contaminación por microorganismos invasores.

A consecuencia de la activación y degranulación plaquetaria se liberan distintos factores de crecimiento, que activarían el proceso de reparación tisular.

Las citoquinas, la hipoxia tisular y los distintos fragmentos proteolíticos de la matriz extracelular, durante esta respuesta actuarían como sustancias quimioatrativas para la migración celular. Los neutrófilos serían los primeros en migrar a la zona de la injuria, estos limpian la herida al fagocitar el tejido lesionado y desvitalizado. En ausencia de bacterias y desechos necróticos los neutrófilos son fagocitados por los macrófagos, que aparecen a partir de los monocitos circulantes, siendo máxima su concentración al tercer día post injuria. Estas células liberan factores de crecimiento, enzimas peroteolíticas y lípidos bioactivos esenciales para formar el tejido de granulación.

- *Fase proliferativa:* En esta etapa se produce la proliferación de los fibroblastos, encargados de sintetizar el colágeno, representando la estructura fundamental de la matriz extracelular. Esto es posible si existe previa angiogénesis en la zona, ya que esta, cumple un rol fundamental en la regeneración tisular, aportando oxígenos y nutrientes, esenciales para la migración y proliferación celular. A partir del estímulo de las células endoteliales dañadas se generan nuevos vasos, estos últimos junto con la matriz neoformada conforman el tejido de granulación.

Durante el proceso de reparación, los neutrófilos, macrófagos y fibroblastos, liberan al medio enzimas proteolíticas, llamadas metaloproteasas, estas tienen por objeto degradar y modelar el colágeno de la matriz extracelular y controlar la angiogénesis.

El proceso de reepitelización se logra por la acción de dos mecanismos de crecimiento celular que se producen simultáneamente:

- El crecimiento de las células epidérmicas a partir de los bordes de la herida.
- El crecimiento a partir de la migración y mitosis celular desde el estrato basal en la interfase entre la dermis y la epidermis.

En el primero, y con la finalidad de que las células puedan migrar, estas pierden sus puntos de unión o desmosomas, acción que esta regulada por múltiples factores de crecimiento. El segundo, que ya se inicia en fases previas a la de epitelización, se produce por la estimulación de los queratinocitos de la capa basal mediante un proceso de mitosis y migración por el cual estos van progresando por la matriz extracelular hacia las capas mas superficiales de la herida, proceso que esta regulado por factores de crecimiento, liberados por los propios queratinocitos.

- *Fase de remodelación*: La consistencia del nuevo tejido guarda relación directa con la proliferación de los fibroblastos y con la calidad del colágeno. La remodelación de la matriz extracelular es un equilibrio entre la síntesis de sus componentes y su degradación por las proteasas, proceso que comporta la organización y orientación de las fibras colágenas y que finaliza con la formación de una matriz consistente. En esta etapa se sintetiza colágeno tipo I y se degrada el colágeno tipo III y la fibronectina que fueron sintetizados durante la fase de granulación. Esto se produce en forma gradual y continua para aumentar la resistencia de la cicatriz a las tensiones. A las tres semanas de la lesión se recupera el 20% de la fuerza tensional y recién a los 8 meses se recupera el 80% de la fuerza de resistencia a las tensiones, sin llegar nunca a completar la capacidad tensional de la piel intacta. La cicatriz final es relativamente avascular y acelular, el tejido fibroso une, sostiene y mantiene la función barrera de la piel.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

Hasta hace algunos años se mantenía el concepto que la patogénesis de las heridas crónicas era atribuida a la falta de factores esenciales en el proceso de cicatrización. En la actualidad, hay evidencia de que este tipo de heridas no pueden cicatrizar normalmente debido a que están involucradas en un círculo vicioso de inflamación crónica.

Los neutrófilos y los macrófagos secretan citoquinas, tales como factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleukina 1 (IL-1) e IL-8 durante la fase inflamatoria del proceso de cicatrización. El TNF α es un potente inductor de la cascada pro inflamatoria e induce a la síntesis de IL-1B, durante el proceso de cicatrización. En modelos animales este factor inhibió la cicatrización, al produ-

cir depósito insuficiente de colágeno durante la granulación.

La IL 8 disminuye la replicación del queratinocito y estimula su migración, como también la capacidad de los fibroblastos para contraer al colágeno.

Los neutrófilos y macrófagos secretan, además, grandes cantidades de elastasa en las heridas crónicas, la cual induce a una destrucción constante del tejido de granulación.

La actividad de la elastasa se encuentra aumentada de 10 a 40 veces en las heridas crónicas en comparación con las agudas.

El TNF α incrementa la actividad de la metaloproteasas (MMPs), específicamente la MMP-2 y la MMP-9, proteasas que se han relacionado con la cronicidad de las heridas, estando diez veces aumentadas en las heridas crónicas en comparación con las agudas.

En la evolución de este tipo de heridas, los inhibidores de las metaloproteasas (TIMPs) forman complejos fijos, por lo cual se encuentran inactivos.

En resumen, el desequilibrio de estas enzimas, da como resultado una destrucción constante de la matriz de la herida recientemente formada.

Un aumento de la actividad de estas enzimas en las heridas crónicas es probablemente el resultado directo de la presencia de neutrofilos y macrófagos atraídos a la herida por las citoquinas proinflamatorias.

En contraste con las hipótesis tradicionales en las que se refieren a las heridas crónicas como un tejido inactivo, estudios recientes indican que en realidad representan un tejido hiperactivo, que no cicatriza, por la perpetuidad de la fase inflamatoria.

La hipoxia tisular y la inflamación consecutiva, es la vía común en las heridas crónicas, en el marco de las úlceras arteriales y venosas como también en las úlceras del pie diabético y las úlceras por presión. El entendimiento de la biología molecular de las heridas crónicas, puede llevar a una estrategia en el tratamiento racional este tipo de heridas.

CONDICIONES IDEALES PARA EL PROCESO DE CICATRIZACIÓN

Se consideran como factores fundamentales a darse en ciertas condiciones fisiológicas para que se produzca un proceso de cicatrización normal, en tiempo y forma, a los siguientes:

- **pH:** 5.8 a 6.6, es el ambiente propicio para la replicación celular. La orina, materia fecal u otras secreciones lo modifican como así también distintos antisépticos muy utilizados.

- **Temperatura:** cerca de los 37° C. Favorece las reacciones químicas y la diapedesis. Distintos apósitos semioclusivos pueden conservar la temperatura en la herida.

- **Carga Bacteriana:** todas las heridas crónicas están contaminadas, por lo tanto un cultivo de la superficie de la lesión, siempre o casi siempre, saldrá positivo. Tener en cuenta los signos que indican infección (eritema, rubor, calor y dolor). Existe un nuevo concepto denominado colonización crítica de las heridas, que se define como la concentración de bacterias en la lesión que compromete la nutrición y oxigenación de las células normales. Por lo tanto, ante ninguna causa que justifique el empeoramiento o el estancamiento de una lesión habría que pensar en este factor. El uso de antisépticos es muy controvertido, pero se sabe que estos se inactivan en presencia de pus, tejido graso o sangre; además de ser tóxicos para algunos elementos celulares como los fibroblastos.

- **Humedad:** debe ser la adecuada, dependiendo del estado de la lesión, cantidad y calidad del exudado. La humedad debe manejarse pensando en las necesidades de la herida, ejemplo, si necesitamos desbridar otorgar más humedad (geles, ungüentos, etc.).

- **Tipo de tejido:** si existe tejido necrótico, esfuerzo o tejido con fibrina debe ser eliminado, ya que su presencia aumenta el riesgo de infección y disminuye el tiempo de cicatrización.

FACTORES QUE INTERFIEREN EN LA CICATRIZACIÓN

Cuando se produce la lesión, cualquiera sea su mecanismo, comienza la cicatrización a menos que haya interferencias por infección, desvitalización de los tejidos, técnica de reparación inadecuada o circunstancias subyacentes como diabetes, medicación inhibidora de la cicatrización, etc. En la Tabla II, se exponen estos y otros factores.

Enfermedades concomitantes

La insuficiencia renal, cardíaca y respiratoria en evolución son factores sistémicos de gran importancia y actualmente, además, de gran prevalencia en la cronicidad de las heridas.

La diabetes es, quizá la enfermedad más frecuente y más estudiada de las que provocan alteración de la cicatrización. El proceso inflamatorio es anormal, y esta alterada la proliferación de los fibroblastos y las células endoteliales. La hiperglucemia culmina en la disminución del depósito de colágeno, alterando la remodelación de la herida. Los enfermos diabéticos tienen un aumento de la incidencia de infecciones, que se debe probablemente a la alteración de la quimiotaxis y la fagocitosis de los neutrófilos.

Aquellos pacientes que tienen enfermedad aterosclerótica oclusiva e isquemia tisular presentan una cicatrización anormal.

El retraso se observa en los individuos que tienen un índice tobillo/brazo menor de 0,6-o, 8 El proceso de reparación de las heridas, se reduce a presiones tisulares de oxígeno que están por debajo de 40 mm Hg, pudiendo retrasarse la cicatrización clínica en los casos en los que las mediciones transcutáneas de la po_2 , sean menores de 30 mm Hg. Conforme disminuye la po_2 , hay reducción de la destrucción de las bacterias por los fagocitos e inhibición de la angiogénesis y la epitelización.

En el caso de heridas isquémicas es importante desbridarlas hasta encontrar tejido vital. Esto reduce los efectos de la isquemia sobre la cicatrización, a la vez que elimina los tejidos con cargas bacterianas más densas de la herida.

La anemia leve o moderada no trastorna la cicatrización desde el punto de vista clínico, de hecho el valor del hematocrito un poco más bajo se puede acompañar de cierta mejoría de este proceso, quizás porque se alteran las características reológicas de la sangre.

Las neoplasias en evolución constituyen un factor coadyuvante de primer orden, ya que en ella se hallan alterados múltiples sistemas homeostáticos.

Los estados de inmunodeficiencia adquirida reducen las defensas del huésped, con lo que aumentan las incidencias e infecciones y el retraso de la cicatrización.

Fármacos

Los agentes citotóxicos, como los fármacos quimioterápicos, inhiben la replicación celular, la síntesis de ADN y proteínas.

Los inmunosupresores influyen a las células que participan en la fase inflamatoria, como también los factores de crecimiento y citoquinas.

Los corticoesteroides afectan a numerosas moléculas y elementos celulares que intervienen en la fase de inflamación, y entre otros efectos negativos para la cicatrización, producen las lipocortinas, que son polipéptidos que inhiben la fosfolipasa A₂, enzima necesaria para la liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. Estos fármacos inhiben los mecanismos de inflamación y de respuesta inmunitaria, como los neutrófilos y macrófagos; reducen la resistencia a la tracción de las heridas y retrasan o inhiben totalmente las fases de epitelización y de remodelación. Se considera que el mecanismo de acción de estos fármacos es por un lado la disminución de la actividad de la prolihidroxilasa y de la lisiloxidasa, y por otro potencian la actividad de la colagenasa. Ambos efectos inciden sobre la formación de un colágeno deficiente. También los corticoesteroides producen un aumento de permeabilidad en el endotelio de los capilares; así en tratamientos de una evolución superior a la seis semanas y con independencia de su dosis, los enfermos tratados con estos fármacos presentan atrofia y edema cutáneo, haciéndolos vulnerables a traumatismos de mínima intensidad.

Los tratamientos con citostáticos inhiben la acción de diversos factores de crecimiento, y la colchicina reduce la síntesis de colágeno.

Edad

La edad avanzada retarda la cicatrización de las heridas. En los ancianos están disminuidos el crecimiento de los fibroblastos y la producción de colágeno. Tienen la piel más delgada y pueden sufrir otros problemas médicos que inhiben la cicatrización, como la insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, insuficiencia renal, EPOC y cáncer.

Estado nutricional

La nutrición es un factor de importancia; conforme cicatrizan las heridas, sucede la replicación celular y síntesis de proteínas.

Para ello deben encontrarse aminoácidos y ciertos cofactores vitamínicos. La deficiencia de proteínas puede reducir los procesos de angio-

génesis, síntesis de colágeno, multiplicación celular y remodelación de las heridas.

Se ha demostrado que la concentración sérica baja de albúmina es un factor de mal pronóstico en la cicatrización, como así también los niveles bajos de ácidos grasos libres, al reducir la síntesis de prostaglandinas, tromboxano y ciertos componentes de la membrana celular.

Se necesita vitamina A para la síntesis de colágeno y la epitelización.

La vitamina B, entre ellas la tiamina, riboflavina y piridoxamina, son cofactores para el enlace cruzado de colágeno.

La vitamina C también es de importancia crítica para el enlace de las fibras colágenas.

La vitamina K es necesaria para la síntesis de factores de coagulación II, VII, IX y X, su deficiencia se acompaña de hemorragia y mala cicatrización.

Diversos minerales son importantes para la cicatrización, como el zinc, que es un cofactor en la síntesis de proteínas y proliferación celular y el hierro, necesario para la síntesis de hemoglobina y de colágeno.

Infección

La complicación más frecuente de las heridas es la infección. En condiciones normales el estrato córneo de la epidermis actúa como barrera eficaz contra la penetración de bacterias en las capas más profundas de la piel y fascia superficial. Toda lesión de la piel crea una vía para la invasión bacteriana, no solo pueden entrar bacterias procedentes del exterior, sino también otras que forman la microflora cutánea normal.

La relación de un microorganismo con la herida puede tener tres formas: contaminación, cuando se encuentra en la superficie de la herida sin invadir tejido, colonización cuando se adhiere a la herida y comienza a invadirla e infección cuando invadió el tejido y se multiplica, pudiendo cursar en forma aguda, subaguda o crónica, dependiendo de la virulencia del germen y de la suficiencia de los mecanismos de defensa del huésped.

La abundancia de la flora bacteriana normal de la piel sugiere que virtualmente todas las heridas crónicas están contaminadas. Sin embargo se deben controlar las bacterias para promover el bioequilibrio necesario para la proliferación celular durante el proceso de reparación tisular.

Una herida esta infectada si contiene más de 10^5 bacterias por gramo de tejido, caracterizándose por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: dolor, edema, calor, eritema, cambio de color del exudado, olor característico, secreción purulenta, aumento de la temperatura corporal y leucocitosis.

Con frecuencia una herida infectada se agranda, el aumento de su área puede ser una indicación de que se encuentre infectada y a menudo se acompaña de signos de inflamación.

Planteado el diagnostico de infección se debe iniciar el tratamiento antibiótico sistémico o local. Los antimicrobianos sistémicos no logran niveles adecuados en el tejido de granulación y por ende no tienen efecto sobre el nivel bacteriano de las heridas crónicas.

Los antimicrobianos locales se deben utilizar ante la sospecha clínica de infección local sin repercusión sistémica.

Los antisépticos locales a través de sus distintos mecanismos de acción pueden interferir en el proceso de cicatrización; por ejemplo los alcoholes destruyen las membranas celulares, los amonios cuaternarios desnaturalizan las proteínas, el agua oxigenada es un potente agente oxidante y la povidona actúa por toxicidad directa. Estas sustancias no discriminan entre células del huésped y bacterias, por lo que dañan indirectamente.

CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS

El objetivo más importante es determinar si la herida es **aguda o crónica**, basándonos en conceptos de orden y temporalidad. Las heridas agudas siguen un proceso de reparación ordenada, dentro de un determinado tiempo, en el que se restaura la integridad anatómica y funcional. En cambio las heridas crónicas son aquellas que no siguen un proceso de reparación ordenado o siguen un proceso de reparación que no restaura la integridad anatómica y funcional.

El término de orden, se refiere a la cadena de eventos biológicos que se generan en la reparación de la herida y el concepto de temporalidad, al tiempo que demora este proceso. Este es un elemento relativo que depende de factores locales y generales.

Se puede establecer 4 semanas para diferenciar una herida aguda de una crónica, sin dejar de recordar que el proceso de cicatrización es diná-

mico, con muchos factores involucrados, pudiendo no corresponderse con el número de días o semanas estipulado.

Las heridas crónicas representan un proceso inflamatorio crónico, en donde se produce regeneración y destrucción simultánea de la matriz de la herida, retrasando la reparación tisular.

Las heridas agudas y crónicas son muy diferentes entre sí. Las primeras, se producen luego de traumatismos espontáneos o accidentales, intencionales o quirúrgicos, mientras que las segundas, son causadas por complicaciones en la cicatrización de las agudas. Hay que tener en cuenta que más allá de la causa principal, son varios los factores que pueden contribuir a la cronicidad de la lesión, por lo que deben ser atendidas en tiempo y forma. Es importante resaltar que **el manejo exitoso de las heridas crónicas depende no tanto de la terapia local sino de la habilidad del médico de identificar y tratar las causas de las mismas**. El manejo efectivo de la enfermedad crónica pone énfasis en la identificación de los factores de riesgo y en la prevención, tratamiento y educación del paciente.

El manejo del pie diabético es muy difícil, por lo que su clasificación es distinta de la de las heridas en general, úlceras por presión o úlceras vasculares arteriales y venosas.

En la actualidad, el pie diabético, una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus, es causa de 20 a 30% de las hospitalizaciones e incremento de las defunciones, intervenciones quirúrgicas y costos de atención. La atención integral del diabético permite protocolizar su estudio y tratamiento, sin embargo la aplicación de dicha atención esta todavía limitada debido a la desafortunada fragmentación del paciente que suelen hacer los profesionales de la medicina al atenderlo, con la consecuente pérdida de la visión integral del ser humano y su circunstancia.

El riesgo de amputación en diabéticos es 15 veces mayor que en no diabéticos. En el 50% de los pacientes amputados se recurre a una segunda amputación en los cinco años siguientes, con una mortalidad de 50% dentro de los primeros años. El 85% de las amputaciones relacionadas con la diabetes inician con una úlcera en el pie que pasan desapercibidas por el paciente y por el médico, lo que trae como consecuencia un deterioro importante. Las amputaciones de los miembros por una lesión del pie no son sólo la consecuen-

cia de la enfermedad, sino que deben considerarse como una falla en la prevención y educación. En la actualidad son pocas las personas con diabetes que se revisan los pies con regularidad, utilizan zapatos adecuados o se cuidan los pies.

La gravedad de la patología diabética del pie se presenta esencialmente como una complicación degenerativa invalidante, por lo cual necesita de un tratamiento específico y multidisciplinario.

Desde la fisiopatología, la complicación trófica del pie es desencadenada por una alteración neurológica y vascular, agravada por la infección.

La alteración neurológica predomina en la diabetes tipo I, y la vascular en el tipo II.

De hecho el pie diabético trata la combinación de una neuropatía metabólica y microvascular, de una angiopatía micro y macrovascular y de una infección.

La Neuropatía

Se presenta aproximadamente en el 60% de los pacientes, generada por el compromiso de las fibras nerviosas a través de un mecanismo microvascular de origen metabólico. Tratándose en parte de una microangiopatía del capilar del epineuro y sobre todo el endoneuro (vas nervorum) con hiperpermeabilidad, edema endoneural, engrosamiento de la membrana basal e hipertrofia endotelial. Esta neuropatía asume diversas formas clínicas:

La *neuropatía sensitiva* es la principal forma clínica causante del trastorno trófico, determina una reducción de la sensibilidad propioceptiva del microtraumatismo, favoreciendo la deformación del pie. La detección precoz es de suma importancia y fácilmente realizable con la ayuda de los test de sensibilidad a la vibración y la presión fina en la piel.

La *neuropatía vegetativa*, juega un rol importante: la sequedad y atrofia de la piel, facilitan la hiperqueratosis. La expresión neurovascular de esta neuropatía vegetativa se caracteriza por un hiperflujo sanguíneo, un flujo diastólico permanente, apertura de los shunt Arterio-venosos, que clínicamente se traduce en un pie caliente y seco, el pulso periférico es bien palpable, y las venas se presentan turgentes. La presencia de edema debuta con la pérdida del reflejo veno arteriolar, acompañada de una disminución de la perfusión capilar.

Estas alteraciones de la distribución sanguínea se pueden traducir en un aumento o disminución anómala de la presión transcutánea de oxígeno.

La evolución de esta neuropatía diabética a nivel del pie puede evolucionar hacia una osteoartropatía con deformación múltiple, el pie cúbico de Charcot.

La Arteriopatía

La afección vascular puede ser mixta, la microangiopatía siempre presente agrava la hipoxia cutánea y favorece el inicio de la lesión cutánea. La macroangiopatía agrava el pronóstico de la lesión. El screening puede realizarse a través del Eco Doppler, la medición de la presión de perfusión segmentaria, la plestimografía, la medición de la presión transcutánea de oxígeno y la determinación del reflejo veno arteriolar.

La Infección

Representa junto con la neuropatía y la arteriopatía un verdadero círculo vicioso.

La alteración arterial tanto micro como macrovascular disminuye el flujo sanguíneo local, las defensas y la eficacia del tratamiento. La infección incrementa en el diabético, estando en relación directa con la disglucemia crónica, con la alteración de la función leucocitaria y la inmunidad celular. El diagnóstico de infección es sobre todo clínica, controlando la evolución del estado general del paciente, el trastorno trófico del pie, y de su diabetes.

La gravedad de la lesión en el pie diabético, se puede dividir en cuatro tipos:

Pie Neuropático, Pie Isquémico, Pie Neuroisquémico y Pie Infectado.

Pie Neuropático (Tabla 1): se presenta como un pie caliente con lesión de origen mecánica y térmica, a menudo indolora y de aparición espontánea. Esta lesión se desarrolla frecuentemente sobre zonas de hiperqueratosis en los extremos de los dedos y sobre la superficie plantar del metatarso.

El compromiso osteoarticular se asocia a un compromiso muscular para determinar la deformación que provoca el mal perforante en el punto de apoyo anormal del antepié.

En el pie neuropático la arteria pedia y tibial posterior son bien palpables, la presión de perfusión segmentaria y la transcutánea de oxígeno son normales.

Pie Isquémico (Tabla 1): la lesión de origen isquémica se presenta como una zona de necrosis

que lleva rápidamente a la gangrena. Se localiza frecuentemente sobre los extremos de los dedos y sobre los bordes de la región del metatarso.

TABLA 1

Diferencia entre úlcera neuropática y neuroisquémica

Úlcera neuropática	Úlcera neuroisquémica
Indolora	Dolorosa
Pulso periférico presente	Disminución o ausencia del pulso arterial Pedio o tibial
Localización plantar	Sobre los dedos
Presentación de hiperqueratosis	Localización a los bordes del pie
Perdida de la sensibilidad termo dolorosa	Pérdidas de la sensación táctil y vibratoria
Aumento del flujo sanguíneo	Disminución del flujo sanguíneo
Piel caliente y eritematoso	Piel pálida y fría
Aumento del flujo sanguíneo total	Disminución del flujo sanguíneo total

TABLA 2

Clasificación de Wagner

Grado 0	Deformación ósea, hiperqueratosis, no presenta ulceración Ni lesión abierta.
Grado 1	Ulceración superficial no infectada.
Grado 2	Ulceración profunda, puede haber infección, no llegando a presentar osteítis.
Grado 3	Ulceración profunda, infección con osteítis
Grado 4	Gangrena localizada (dedos, talón, antepie)
Grado 5	Gangrena extensa del pie

Se presenta como una lesión dolorosa, en un pie frío cianótico en posición declive, atrófico y con trastornos tróficos en las uñas. La pérdida de vello se considera como un signo precoz. El pulso periférico está disminuido o ausente, la presión de perfusión segmentaria está disminuida y la transcutánea de oxígeno nula.

La clasificación de Wagner (Tabla 2) en grados sucesivos de gravedad, es de ayuda para la elección de la indicación terapéutica.

Las quemaduras son lesiones provocadas por distintos agentes que varían desde solo un eritema hasta la destrucción total de las zonas afectadas. En la práctica la profundidad de la lesión determina su evolución clínica, por lo cual es importante saber desde el inicio el espesor del daño. El Dr. Fortunato Benaim (1950) dividió a las quemaduras en tres tipos según su profundidad. Es de fácil manejo y ampliamente aceptada. Véase la tabla al pie.

Otra forma de clasificar las heridas es en relación a su profundidad. (Ver Tabla I)

EVALUACIÓN ADECUADA DE LAS HERIDAS

Ante un paciente con una herida deberemos en primer lugar proceder a la valoración del mismo en todos sus aspectos.

1. Clasificar la herida. Es importante determinar la etiología de la herida. Diferenciar las úlceras venosas de las arteriales, buscar los pulsos en los pies, y si no se encuentran o hay alguna dificultad, realizar una prueba de Doppler de MMII, tomando presiones para averiguar el índice Doppler tobillo/brazo. Determinar si es una úlcera por presión, herida diabética u otra causa.

*Clasificación de las quemaduras según profundidad.
Dr. Fortunato Benaim*

Destrucción de piel (superficial)	Tipo A (intermedia)	Tipo AB (total)	Tipo B
Aspecto clínico	Eritema Flictenas color rojo	←→	Sin flictenas Color blanco grisáceo
Dolor	Intenso	←→	Indoloro
Evolución	Regeneración	←→	Escara
Curación por	Epitelización espontánea	←→	Cicatrización (por injerto u otros)
Resultado estético	Excelente	←→	Deficiente

TABLA I
Clasificación de las heridas y relación etiológica con estadios

Profundidad	Compromiso tisular	Estadios
Espesor parcial (superficial)	Epidermis	Úlcera por presión estadio I Pie diabético estadio 0 Quemadura tipo A
Espesor parcial (intermedia)	Epidermis y dermis	UPP estadio II Zona dadora de injerto Úlcera venosa Quemadura tipo AB Pie diabético estadio I
Espesor parcial (profunda)	Epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo (TCS)	UPP estadio III Pie diabético estadio II Quemadura tipo B Úlcera venosa Herida quirúrgica
Espesor total	Epidermis, dermis y TCS Aponeurosis, músculo, tendones, hueso, articulaciones	UPP estadio IV Pie diabético estadio III Quemadura tipo B Úlcera venosa Herida quirúrgica

2. Tratar enfermedades de base. Como la diabetes, HTA, insuficiencia vascular periférica u otras para favorecer la resolución de la herida. Véase ítem factores que afectan el proceso de cicatrización.

3. Nutrición del paciente. Es fundamental mantener una buena hidratación del paciente y realizar una valoración de sus necesidades nutricionales. Instaurar una dieta adecuada, aportando suplementos adicionales en caso necesario.

4. Soporte emocional. Buscar necesidades del paciente y de su familia para intentar solventar la pérdida de autonomía, autoimagen y autoestima.

En cuanto a la herida propiamente dicha, para tener una mejor idea de su evolución se deberán tomar medidas cualitativas como cuantitativas. Las medidas cualitativas son subjetivas y dependen del observador, es por eso que es conveniente que sea siempre el mismo evaluador (mejor si son 2, para realizar comparaciones). Se describirán los tipos de tejido y sus colores, consistencia, calidad y olor del exudado; temperatura, color y sensibilidad de los bordes. Evaluar si hay humedad excesiva y/o maceración o por el contrario excesiva sequedad. Hay que palpar y observar buscando signos de infección como: crepitación, calor, eritema, etc.

Las medidas cuantitativas, son las medidas lineales de las dimensiones de la lesión (largo x ancho x profundidad) o planimetría; otra es mensurar por porcentajes los distintos tipos de tejidos (Ej.: 30% tejido necrótico, 70% granulante). Es muy importante registrar en una ficha en forma clara y precisa la evaluación, tratando de incorporar una fotografía, la fecha de la curación y los elementos utilizados.

Es importante remarcar la correcta utilización del vocabulario y de los términos mas utilizados para valorar en forma correcta una herida y hablar el mismo idioma entre los profesionales de la salud.

Definición de términos más usados:

A) Aspecto.

1. Tejido eritematoso o epitelial: de aspecto rosado, brillante, frágil en sus inicios, indica que se encuentra en la etapa de remodelación o por compresión o quemadura que afecta la epidermis sin pérdida de la integridad de la piel.

2. Tejido de granulación: presencia de tejido conectivo rojizo, húmedo y frágil, en forma de gránulos (de ahí el nombre), que rellena la herida durante la fase proliferativa de la curación. Se mide en porcentaje.

3. Tejido pálido: presencia de fibrina, proteína insoluble que deriva del fibrinógeno por la acción de la trombina y es de color amarillo pálido. Esta palidez puede deberse también a hipoxia o isquemia.

4. Tejido necrótico: presencia de tejido muerto, seco y duro de color negro. Escara.

5. Tejido esfacelado: tejido pálido, hipóxico o isquémico. La presencia de tejido necrótico o esfacelo que se encuentra sobre la herida se mide en porcentaje.

B) Extensión: expresada en el diámetro de mayor extensión. Las herramientas de medición pueden ser una planilla circular, plantilla cuadrículada de acetato o una regla flexible y lavable. También es de gran utilidad el control fotográfico.

C) Profundidad: En heridas cavitadas puede haber compromiso de músculo, tendones o hueso, siendo a veces de difícil acceso. Para su medición se utiliza un hisopo largo, colocándolo en el punto más profundo y midiendo hasta el borde superior de la herida. Cuando existen cavidades varias utilizar las horas como parámetro para medir (hora 9, etc.).

D) Exudado: se forma como resultado de la pérdida de líquido de los vasos pequeños, disminuye con la granulación y desaparece con la epitelización.

- Cantidad: se clasifica en escaso (1 a 5 cc.), moderado (5 a 10 cc.) y abundante (> a 10 cc.).

- Calidad: Se clasifica en Seroso: líquido claro, transparente, amarillento o rosado; Turbio: formado por la mezcla del exudado del proceso de cicatrización y detritus producto del desbridamiento; Purulento: formado por la mezcla de bacterias y de macrófagos muertos o desvitalizados, puede tener mal olor y color característico del microorganismo que lo coloniza (ej.: color verde de las pseudomonas).

E) Edema: Exceso de líquidos en los tejidos subyacentes a la herida y se mide a través del presión dactilar (signo de fóvea).

- Edema +: < 0,3 cm
- Edema ++: 0,3 – 0,5 cm.
- Edema +++: > 0,5 cm.

F) Dolor: resultado de la elaboración de los mensajes generados en el sitio de la herida por la estimulación de las terminales nerviosas. Sus causas pueden ser inflamación, presión sobre la herida, cambios de cobertura, exposición aérea o complicaciones de la herida. La medición del dolor se

puede realizar a través de una escala de uno a diez utilizando la Escala Visual Analógica o método visual análogo de Scott-Huskinsson. Este consiste en presentar al paciente una regla con una línea horizontal sin números, en general de 10 cm de largo, cuyos extremos están delimitados por una marca que expresa “sin dolor” y en el otro extremo “el peor dolor que haya sentido alguna vez”. La persona debe marcar un punto en la línea que indique el grado de dolor que siente en el momento. Del reverso esta regla esta numerada del 0 al 10, asignándole el valor que haya marcado el paciente previamente.

G) Piel circundante: la piel circundante a la herida puede sufrir alteraciones de la integridad cutánea, por efectos mecánicos o relacionados con el proceso inflamatorio, los que pueden extender la lesión o dejar secuelas.

- Piel sana: sin lesiones o indemne.

- Descamación: exfoliación de células queratinizadas de tamaño variable, color plateado, blanco o tostado, que indica sequedad de piel y propensión a grietas o fisuras.

- Eritema: epidermis enrojecida por acción mecánica, presión, fricción o dermatitis irritativa. Si se acompaña de calor local puede ser un signo de infección.

- Maceración: presenta excoriaciones (lesiones cutáneas debidas a pérdida de sustancia muy superficial que solo afecta la epidermis) y descomposición de los tejidos al estar en contacto con un medio húmedo. Muchas veces indica exceso de humedad local.

H) Agente: cualquier elemento utilizado para debridar, estimular la granulación o limpiar la herida.

I) Apósito o cobertura: apósito utilizado para cubrir la herida con distintos objetivos según su estado.

J) Fijación: elemento de sostén de la cobertura.

ETIOLOGÍA DE LAS HERIDAS

Diagnóstico

Un ejemplo de heridas crónicas son las úlceras de miembros inferiores, las cuales se deben en un gran porcentaje a insuficiencia venosa crónica en su mayor parte, y luego insuficiencia arterial, heridas de pie diabético y úlceras por presión. Sin embargo siempre hay que tener en cuenta que más allá de la causa principal, son varios los fac-

tores que pueden contribuir a la cronicidad de la lesión, por lo que deben ser atendidas en tiempo y forma.

Es importante remarcar que el manejo exitoso de las heridas crónicas NO solo depende de la terapia local, sino también de la habilidad del médico de identificar y tratar las causas de fondo de las mismas. Esta identificación debe abarcar un interrogatorio minucioso y un exhaustivo examen físico, detallando todos los hallazgos de la herida y de la piel circundante. Los exámenes de laboratorio, imágenes o biopsias serán solicitados dependiendo de las necesidades de cada caso. **Es un error frecuente** poner atención solo en el síntoma principal: la herida, sin atender otros factores generales.

El manejo efectivo de la enfermedad crónica pone énfasis en la identificación de los factores de riesgo, intervenciones para la prevención y el tratamiento y la educación del paciente.

Tratamiento

El tratamiento para la curación de las heridas es un antiguo arte como la humanidad. La mayoría de las heridas **agudas** curan en tiempo y forma, y sin complicaciones. Otras, evolucionan en forma tórpidas, ya sea por alteraciones locales o generales. Ambos tipos de heridas, agudas y crónicas, incluyen procesos biológicos ampliamente estudiados, y con lapsos de cierre variables.

La injuria a cualquier tejido inicia complejas respuestas que procuran eliminar las células dañadas y otros elementos indeseables, proteger elementos vitales y reparar la lesión. Luego de un trauma o agresión, existen diversas respuestas para lograr la reparación. Esta capacidad de reparación depende de muchos factores que se relacionan con el tipo de trauma (corte, quemadura por calor, química o frío, radiación, etc.), las condiciones locales (infección, isquemia, edema, etc.) y generales (nutrición, inmunosupresión, insuficiencia hepática o renal, presencia de diabetes o enfermedades autoinmunes, etc.).

Las **heridas crónicas**, como las úlceras vasculares, escaras por decúbito o úlceras por presión (UPP), o heridas de pie diabético, tienen características especiales y sus alteraciones biológicas han sido ampliamente estudiadas, sobre todo en los últimos 20 años; lo que ha permitido la aparición de innumerables productos, aparatos o te-

rapias para su tratamiento. Los estudios sobre la producción de heridas y los mecanismos que participan en su curación, la biología de la cicatrización, la incidencia de las infecciones en este proceso, el estado nutricional, los factores de crecimiento (actualmente utilizados como terapia de heridas), distintas modalidades terapéuticas (cámara hiperbárica, electroestimulación, láser, ultrasonido, magnetoterapia, etc.) y productos de biotecnología (apósitos biológicos, factores de crecimiento, sustitutos dérmicos, biológicos o sintéticos, células madre, etc.) permiten el tratamiento de heridas que hasta hace algunos años era imposible de pensar. Estos tratamientos en su conjunto permiten acortar los tiempos de curación, aumentar la calidad de vida de nuestros pacientes, y disminuir los costos relacionados a su patología. Dentro de las opciones actuales de tratamiento, si la herida es aguda se pueden realizar los siguientes procedimientos:

a. Sutura.

b. Adhesivos tópicos: el más utilizado es el 2 octil-cianoacrilato. Que es un adhesivo líquido que mantiene juntos los bordes de las heridas sin utilizar suturas.

c. Cintas especiales: Cintas similares a las adhesivas, pero más finas, de alta resistencia, que no irritan la piel.

d. Películas o apósitos (poliuretano): películas transparentes con adhesivo, que mantienen juntos los bordes de la herida, posibilitando su visualización constante debido a que son transparentes. Son impermeables al agua y bacterias, y permiten el paso del vapor de agua y del CO₂.

Si la herida es crónica:

a. Apositos o gasas: pueden estar impregnados de medicamentos e incluso permanecer en la herida por largo tiempo. Entre ellos se destacan el apósito de carbón activado y plata, en caso de heridas infectadas o colonizadas (colonización crítica); y los apósitos con liberación lenta de yodo que se utilizan en las mismas circunstancias.

b. Apositos o "parches": favorecen el cierre de las heridas por medio de la cicatrización en ambiente húmedo. Se destacan los hidrogeles, hidrocoloides e hidropolímeros. Más adelante se detallan su forma y función.

c. Colágeno: es un elemento clave en el proceso de cicatrización. Acelera la reparación tisular, disminuye la respuesta inflamatoria local, estimula la granulación y tiene algún efecto desbridante.

Se encuentra en distintas presentaciones: en polvo, en apósitos combinados con alginato, por lo que aumenta su manejo del exudado de las heridas. El colágeno micronizado se utiliza principalmente para tratar heridas que cicatrizan por segunda intención.

d. Cultivos de piel: sintética, animal o humana. Algunos de ellos ampliamente usados en países desarrollados, y otros se encuentran en fase de investigación clínica.

e. Injertos y colgajos: es el desplazamiento de la piel, TCS (colgajo cutáneo), y a veces músculo (colgajo miocutáneo) sin perder su propia irrigación hacia la zona lesionada, dependiendo de la profundidad de las lesiones se utilizara uno u otro.

f. Factores de crecimiento, terapia de presión negativa, ozonoterapia, terapia génica, stem cells o células madre, puntos que serán tratados mas adelante.

1.1. Limpieza de las heridas

La limpieza de la herida es un proceso físico que se realiza con el objeto de desprender y remover residuos celulares, detritus y microorganismos, cuerpos extraños y otros materiales en la superficie de la herida. Cumple un rol preventivo en el control de la infección y *No* se realiza con un antiséptico, sino con solución salina o ringer lactato; la limpieza tiene dos partes: una es la solución utilizada y la otra la fuerza o presión con la que esta es aplicada. La irrigación es el método más común para realizar la limpieza y existe un rango óptimo de presión entre 28-103 kPa (kilo Pascal) o 4-15 psi (pressure per square inch o presión por pulgada cuadrada), asegura que la limpieza de la herida sea efectiva sin lesionar el tejido normal. Una forma fácil de lograr una presión de irrigación en ese rango es utilizar una jeringa de 35 ml, con aguja N° 19, a una distancia aproximada de 15 cm.

La desinfección de una herida es un proceso químico, uno intenta eliminar a los microorganismos de la herida sin causar la muerte de fibroblastos y leucocitos.

En relación a los antisépticos (solución de yodopovidona, solución de Dakin, ácido ascético o agua oxigenada), muchos estudios in vitro demostraron que su uso en heridas abiertas no solo es citotóxico para las bacterias sino también para los glóbulos blancos, macrófagos y fibroblastos. Su mecanismo principal de acción es la destrucción

de las paredes celulares *SIN discriminar el tipo de célula*. Si se considera necesario el uso de antisépticos en una herida abierta, el mismo deberá utilizarse por períodos cortos y no hasta el cierre de la herida. Si la herida tiene signos positivos en su evolución no será necesario su uso. *Como regla general, hay que evitar el uso sistemático de antisépticos en las heridas crónicas*, ya que esta conducta está basada más en el empirismo y el aprendizaje durante nuestra formación, que en su base científica. Solo estaría indicado en el caso de una herida con tejido desvitalizado y que la misma vaya a ser sometida a un desbridamiento quirúrgico; es allí donde se utiliza el antiséptico antes del procedimiento durante 3 o más minutos y luego se lava la herida con solución fisiológica; posteriormente vuelve a realizarse la misma conducta. Esto se basa en la disminución de bacteriemias transitorias que se producen durante estos procedimientos. Es discutido el uso de antisépticos en heridas infectadas y esto dependerá del medio hospitalario y de las pautas infectológicas a seguir en cada centro.

A continuación se detalla un cuadro (Cuadro A) con las características más importantes de los principales antisépticos utilizados.

Las pautas clínicas recientes para el tratamiento de heridas, como por ejemplo las úlceras por presión, han propuesto el uso de técnica y apósitos limpios en vez de estériles, ya que es escasa la evidencia clínica a favor de la técnica estéril. Los principios de aislamiento de sustancias corporales y precauciones universales para el personal encargado de los cuidados del paciente, también deben ser tenidos en cuenta durante las prácticas en el cuidado de heridas; por ejemplo el lavado de manos (Ej.: el 25% de la población y casi un 40% del personal de salud que se ocupa del paciente tienen vías aéreas colonizadas por *Staphylococcus aureus*, patógeno número uno, aislado en las heridas).

1.2. Control de la infección

La etiología de una herida juega un papel muy importante para determinar la susceptibilidad de la misma a la infección; y el suministro de sangre probablemente juegue el papel más importante en el riesgo de que una herida se infecte por bacterias patógenas. Por esta razón es que tienen mayor riesgo a la infección las heridas crónicas que las heridas agudas, ya que estas últimas tienen un suministro de sangre normal.

CUADRO A
Antisépticos utilizados

Antiséptico	Espectro de acción	Inicio de actividad	Efecto residual materia orgánica (sangre pus exudado)	Acción frente a	Seguridad	Toxicidad	Contra-indicaciones
Alcohol 70%	Bacteria gran + y-; virus	2 min	Nulo	Inactivo	Inflamable	Irritante	heridas abiertas
Clorhexidina (gluconato de clorhexidina 0,05-1%)	Bacterias Gram + (MARSA), Gram - (pseudo-mona) Esporas, hongos y virus	15-30 seg	6 h	Activo	A. concentraciones > 4% puede dañar tejidos	No tóxico	No descriptas
Yodo (iodopovidona)	Bacterias Gram+ (MARSA) Gram -, hongos y virus	3 min	3 horas	Inactivo	Retrasa el crecimiento del tejido de granulación	Irritante cutáneo. Absorción sistémica	Embarazo, recién nacidos. Trastornos tiroideos
Peróxido de hidrógeno (Agua oxigenada 1,5-3%)	Bacterias Gram+, Gram - virus (3%)	Inmediato	Nulo	Inactivo	Inactivo en presencia de aire y luz	Irritante de mucosas	Riesgo de embolia gaseosa. Lesiona tejidos en cavidades cerradas
Hipoclorito sódico Clorina	Bacterias Gram + Gram - Virus y esporas	¿?	¿?	Inactivo	Inestable. Se inactiva a las 12 hs	Irritante	Retarda crecimiento del colágeno
Permanganato potásico (solución 1:8000 a 1:10000)	Bactericida Fungicida	Inmediato	10-15 min	Inactivo	Se oxida en presencia de aire y luz	Irritante, Tiñe los tejidos	Alergias Reacciones de contacto

Este flujo de sangre permite normalmente la llegada de células fagocíticas que luchan contra la infección, asegurando también el oxígeno para su buen funcionamiento. El tejido desvitalizado presente en las heridas crónicas es un nutriente para los microorganismos, aumentando así el riesgo de infección, al igual que la presencia de grietas, túneles o socavamientos. Por todas estas razones, el desbridamiento y la limpieza de las heridas son procesos importantes relacionados con la prevención de la infección en el manejo de las heridas crónicas.

Se define como infección a la invasión y replicación de los gérmenes en el tejido (o sea penetración tisular), por lo que, el mejor método para su detección es el que se denomina *biopsia bacteriológica cuantitativa* (muestra de tejido de la

herida); igualmente existen diversas opiniones al respecto.

La acción más eficiente para la prevención de la infección de las heridas es la remoción de todo tejido desvitalizado, ya que, como dijimos anteriormente, sirve de fuente nutritiva para la proliferación bacteriana, no permite la granulación o epitelización (cuerpo extraño) ni la aproximación de los bordes de la herida (proceso de contracción) necesaria para su cierre.

El tejido necrótico o escara, está formado por proteínas como el colágeno, fibrina, elastina, diversos tipos celulares y bacterias, que forman una costra dura y seca, de color negro, marrón oscuro o grisáceo. El tejido esfacelado es similar al tejido necrótico, solo que contiene mayor cantidad de

TABLA II
Interferencia con la cicatrización de la herida

Factores técnicos	Preparación inadecuada de la herida, tensión excesiva de la sutura, materiales de sutura reactivos, anestésicos locales.
Medicamentos	Corticoides, AINES, penicilamina, colchicina, anticoagulantes, antineoplásicos.
Factores anatómicos	Tensión cutánea estática y dinámica, piel pigmentada, piel grasa, región corporal.

Tabla III
Desbridamiento enzimático

Enzima	Actúa sobre	Acción
Colagenasa	Colágeno	Colagenolítica
Fibrinolisisina	Fibrina	Fibrinolítica
Desoxirribonucleasa	Elastina	Proteolítica

fibrina y humedad. De consistencia viscosa, color amarillento o blanquecino, fácilmente removible. La presencia de tejido necrótico o de esfacelo se debe, por ejemplo, a una excesiva tensión en una sutura, a la presencia de infección, a excesiva presión en los tejidos (pacientes inmóviles, reposo prolongado, vendajes no controlados) y a patologías que alteran la circulación tisular (enfermedad arterial oclusiva, hipertensión venosa, etc.).

La remoción del tejido necrótico o desvitalizado se define como desbridamiento. Debe quedar claro que la presencia de tejido necrótico en una herida siempre debería ser desbridado por algún método.

Existen distintos tipos de desbridamiento

Quirúrgico: es el más eficiente y rápido, pero el más agresivo. Requiere entrenamiento y conocimiento anatómico. Se utiliza bisturí o tijera, en quirófano o sala de procedimientos. Es la forma de elección en heridas infectadas o con alto riesgo de infección, heridas en preparación para injertos, quemaduras tipo B y pie diabético grados II al IV.

Mecánico: requiere del uso de fuerza externa para remover el tejido necrótico o desvitalizado. Se coloca gasa humedecida con solución fisiológica, se deja secar y luego se retira. Es doloroso y no selectivo, pudiendo lesionar el tejido neoformado. Otra forma es por fuerza de lavados a presión con solución salina en la superficie de la herida.

Enzimático: las enzimas proteolíticas son las encargadas de realizar el desbridamiento enzimático. (Ver Tabla IV) Se utilizan para remover el tejido necrótico y la licuefacción del esfacelo (tejido fibroso con necrosis húmeda). Tener cuidado de no poner en contacto la piel periférica con los agentes desbridantes enzimáticos ya que muchos de ellos pueden lesionarla.

En las escaras secas es conveniente realizar un corte en forma de cruz y luego colocar el agente enzimático. Se debe usar una capa delgada ya que su aplicación en cantidad no aumenta su efectividad. Tiene un costo más alto que el desbridamiento autolítico.

Es un tratamiento más selectivo, pero más lento. Necesita curaciones más seguidas (cada 8-12 hs. para mantener la actividad enzimática, por ej.: colagenasa). Se debe evitar el uso de desbridamiento colagenolítico cuando la herida contenga tejido de granulación.

Es importante recordar que si se utilizan antimicrobianos estos son incompatibles con los desbridantes enzimáticos, como por ejemplo: yodo-povidona, peróxido de hidrogeno, nitrato de plata, nitrofurantoína y hexaclorofeno. (Ver Tabla III).

Autolítico: el organismo utiliza sus enzimas endógenas y sus células fagocíticas para eliminar el tejido necrótico debajo de un apósito que retiene la humedad. Todos estos apósitos, con distintas funciones para las distintas etapas de la cicatrización, proporcionan y mantienen un ambiente húmedo que conserva las células fagocíticas viables y permite que las enzimas del exudado de la herida licuen el tejido necrótico. Esta clase de desbridamiento lo conseguimos con productos como hidrocoloides, hidrofibras, alginatos e hidrogeles. Es la forma más selectiva, no invasiva, indolora, cómoda para el paciente y costo efectiva, pero también a veces la más lenta. Por lo tanto el especialista en el cuidado de heridas deberá tener

TABLA IV
Tipos de debridamiento

Tipo	Quirúrgico	Mecánico	Enzimático	Autolítico
Rápido	X			
Efectivo	X			X
Selectivo			X	X
Semi-selectivo	X			
No selectivo		X		
Doloroso	X	X		
Riesgo de infección	X	X		
Uso en infección	X	X	X	Hidrogeles
Costo-efectivo	X			X

a buen juicio cual es el mejor método para cada caso

1.3 Tipos de curación

Cura tradicional

Gasas

Se colocan directamente sobre la herida, protegen y absorben eficazmente pero se pegan a la misma cuando se secan y tienen que cambiarse con frecuencia. Los cambios de apósito suelen ser dolorosos. Se pueden utilizar solos o con antisépticos y antibacterianos, con cremas enzimáticas o bien apósitos de gasa impregnados.

Azúcar-Miel

El azúcar crea un medio con bajo contenido de agua, de alta osmolaridad, inhibiendo el crecimiento bacteriano, atrae macrófagos, acelera el desprendimiento de tejido desvitalizado, necrótico y/o gangrenoso. Tiene también propiedades desodorizantes ya que las bacterias utilizan glucosa en vez de aminoácidos para su metabolismo, produciendo ácido láctico en lugar de amonio, aminos y compuestos azufrados.

Además de las propiedades antes mencionadas la miel contiene propiedades antibacterianas debido a su alto contenido en Peróxido de Hidrógeno y altos niveles de antioxidantes que protegen al tejido de radicales libres. Se han descrito también propiedades antiinflamatorias reduciendo el edema, exudado y el dolor local.

Cura húmeda. Apósitos semioclusivos y oclusivos

Favorecen la granulación y la epitelización, evitando la formación de costra y el dolor. Pueden mantenerse por periodos prolongados sin cambiarse.

Cura húmeda

Se basa en la cicatrización de la lesión, creando un ambiente fisiológico de humedad y temperatura que favorece la acción de mecanismos que el organismo pone en marcha para reparar la lesión: leucocitos, enzimas, etc. (exudado). Este es rico en nutrientes, proteínas, anticuerpos, leucocitos y metabolitos. Las cualidades del exudado son:

- 1) Protege frente a la infección;
- 2) favorece la formación de tejido de granulación
- 3) favorece la migración celular.

Beneficios de la cura húmeda para la herida

Con la cura en ambiente húmedo mantenemos la temperatura de la lesión y el microclima, dentro de los límites fisiológicos a unos 37 °C, evitando el enfriamiento que se produce por evaporación y facilitando la fibrinólisis, imprescindible dentro del proceso de cicatrización. Con la cura tradicional mantenemos la temperatura de la lesión a unos 25 °C, con la cual la tasa de mitosis disminuye y entelece la granulación y la epitelización. Con la cura húmeda también obtenemos: aumento del aporte de oxígenos y nutrientes por vía endógena, a través de la angiogénesis, control del exudado

sin permitir que el exceso perjudique la piel perilesional, disminución del riesgo de infección debido a la protección de la herida, reducción del tiempo de cicatrización y menor manipulación.

Son muchas las ventajas del cuidado avanzado de heridas, el cual se realiza con distintos apósitos que tratan de evitar la muerte celular causada por la desecación. El exudado que mantienen los distintos apósitos utilizados en la herida, contiene enzimas proteolíticas y factores de crecimiento que participan del proceso de cicatrización. También se evita la pérdida de agua manteniendo una temperatura estable; disminuye el dolor al no permitir la exposición y desecación de las terminales nerviosas; mejora la calidad de la cicatriz por un mayor ordenamiento de las fibras de colágeno y disminuye el costo final del tratamiento.

Beneficios de la cura húmeda para el paciente

Disminución del dolor al mantener húmedas las terminaciones nerviosas.

Mayor autonomía del paciente al poder distanciar las curas.

Mejora la calidad de vida.

1.4 Apósitos

Existen numerosos tipos de apósitos con distintas formas y funciones. Es importante remarcar que una herida en su evolución es dinámica; por lo que cada herida necesitará de un determinado apósito en ese momento. Siempre hay que recordar que existe una causa subyacente y se debe que realizar el tratamiento específico, más allá de las medidas locales. Los apósitos cumplen las funciones de protección, compresión, inmovilización, mantenimiento de un ambiente fisiológico y absorción de secreciones. No hay que olvidar los aspectos relacionados con el confort y la estética que ofrecen. Nos brindan información, tanto al paciente como al facultativo y al personal sanitario sobre la evolución o cambios de la lesión según las secreciones recogidas. Es un material terapéutico que se aplica sobre una lesión y por tanto requiere que tenga una serie de cualidades.

- Biocompatibilidad
- Generador de un ambiente fisiológico (adecuada humedad y temperatura)
- Que evite agresiones externas químicas, físicas o bacterianas

- Que absorba el exceso de exudado y contaminantes
- Capacidad de adaptación a la lesión
- Fácil aplicación y retirada
- No adherirse al lecho de la lesión
- Indoloro y confortable para el paciente
- Que permita el intercambio gaseoso

Apósitos transparentes

- Permeables a gases y vapor de agua, impermeables al agua y bacterias; adhesivos.
- Films de poliuretano con acrilato (adhesivo).
- Disminuyen la evaporación por lo que mantienen la temperatura.
- Buena barrera bacteriana.
- Buen apósito secundario (un apósito secundario es aquel que no está en contacto directo con la herida, sino sería primario).
- Disminuyen la fuerza de cizallamiento (ayudan a prevenir úlceras por decúbito).
- Estimulan el desbridamiento autolítico (principalmente si se combinan con higrogeles amorfos).
- No son absorbentes.

Apósitos impregnados

- Permeables, antiadherentes. Evita la adherencia del apósito secundario.
- Hechos de gasa tejida o no, con un lubricante como el petrolato.
- En general se usan con un apósito secundario.

Esponjas (apósitos hidropoliméricos-hidrocelulares-foams o espumas)

- Se utilizan en heridas con moderado o alto exudado.
- Mantienen la temperatura.
- Mejoran la oxigenación peri-herida.
- Se pueden usar en heridas infectadas aumentando el recambio.
- Pueden estar en contacto con hueso, tendones y músculo.
- Amortiguan

Están compuestas por tres capas: 1) Capa externa de poliuretano que la hace impermeable al agua y a las bacterias. 2) Capa media central hidropolimérica con gran capacidad absorbente (generalmente es espuma de poliuretano). 3) Capa interna de poliuretano micro perforado en contac-

to con la lesión. Absorción vertical con lo cual evita la maceración de la piel. No se descompone en contacto con el exudado. Evita las fugas, manchas y olores. Aporta un alto poder de absorción y de retención incluso bajo compresión.

Hidrogel (en placa o amorfo)

- Es un gel transparente, de estructura amorfa, que facilita el desbridamiento autolítico natural del tejido necrótico.

- Está compuesto en su mayor parte por agua.
 - No daña al tejido sano y no causa dolor al retirarlo.

- Ejerce un efecto analgésico en el momento de su aplicación.

- Se puede utilizar combinando con diferentes pomadas.

- Las placas se usan en quemaduras tipo A y por radioterapia.

Apósitos de carbón activado

- Contienen habitualmente una capa de carbón activado que actúa como filtro desodorante y como barrera bacteriana

- La eficacia del carbón activado se ve disminuida en contacto con los fluidos

- Algunos poseen plata en su composición por lo que se indican para heridas infectadas.

Apósitos de contacto o de silicona

- Están constituidos por una red elástica y transparente de poliamida

- Son flexibles, adaptables, estériles y precisan de un apósito secundario

Apósitos hidrocoloides

- Impermeables al oxígeno y al agua

- Se presentan como apósitos o pasta
 - Se utilizan en heridas de bajo o moderado exudado

- Buena barrera bacteriana

- Mantienen bajo pH en la herida, son desbridantes pero muy lentos

- Constituidos por tres capas:

- 1) Film de poliuretano que permite aislar la herida.

- 2) Capa intermedia compuesta por un adhesivo para la piel.

- 3) Capa de contacto con la herida compuesta por partículas de carboximetilcelulosa sódica que al entrar en contacto con el exudado de la herida, dan lugar a un gel hidratado con acción desbridante, l color amarillento o café de olor desagradable que no debe confundirse con exudado infectado, pero que debe vigilarse (informar al paciente que puede provocar olor fétido al retirarlo pero que el mismo se disipa con el lavado de la herida).

- Tienen absorción horizontal con lo cual puede macerar la piel perilesional, y también fomentar la hipergranulación (vigilar)

- Contraindicados en heridas infectadas o con exposición ósea, músculo o tendones.

Apósitos de alginato de calcio

- Los alginatos son polímeros de cadena larga que se encuentran en estado natural en algas pardas (*Laminaria Digitata*). Formados por ácido manurónico y ácido gulurónico, que se combinan con calcio.

- Son apósitos muy absorbentes, que aportan un potencial de cicatrización en la úlcera por el ambiente húmedo que mantienen, reteniendo los gérmenes que pudiera haber en la lesión.

- Se transforman en gel al tomar contacto con el exudado de la herida e intercambiar el calcio por el sodio.

- Son procoagulantes.

- Se deben aplicar sobre la herida húmeda, cubrir con un apósito secundario e irrigar con suero fisiológico para retirarlos (asegurarse de retirarlos en su totalidad ya que pueden formar granulomas).

- Se presentan en formas de mechas o apósitos.

- Están contraindicados en úlceras no exudativas, que precisen antibióticos locales o en los casos de alergia a los alginatos.

Apósito de hidrofibra de hidrocoloides

- Está compuesto por carboximetilcelulosa sódica al 100%.

- Es un apósito eficaz en el cuidado de las lesiones exudativas.

- Interactúa con el exudado de la lesión formando un gel que mantiene un medio húmedo óptimo para el proceso de cicatrización.

- La expansión lateral controlada del exudado minimiza el riesgo de maceración de la piel perilesional.

- Está contraindicado en úlceras no exudativas.

Apósitos de colágeno

- Se presentan en láminas, geles y polvos.
 - Se obtienen de piel o tendones de vacunos o pollos.
 - Son absorbentes, principalmente aquellos combinados con alginatos.
 - Permiten la liberación de factores de crecimiento por parte de las plaquetas estimulando la hemostasis.
 - Promueven la granulación y la neoangiogénesis al atraer a la herida fibroblastos y macrófagos.
 - Favorecen la epitelización.
 - Deben conservarse por debajo de 25 °C (se desnaturalizan).
 - Se cubren con apósitos secundarios si es necesario.

1.5 Método práctico para el tratamiento de las heridas

Teniendo en cuenta que los objetivos generales para la curación de las heridas son generar en las mismas, el desbridamiento, la granulación y finalmente la reepitelización, se ha elaborado una guía práctica, basada en nuestra experiencia, a partir de la identificación de los colores que se evidencian en las heridas, permitiendo así la fácil identificación del estado en que se encuentran y la correcta elección del tratamiento.

Herida necrótica

Se caracteriza por la presencia de tejido muerto o desvitalizado, evidenciándose una coloración **negruzca** en su lecho. Se debe tener en cuenta que este tipo de herida, no cicatrizará hasta que este tejido sea removido. Los objetivos del tratamiento consisten en rehidratar o remover la escara por autólisis o en forma quirúrgica, a través de la utilización de hidrogeles, productos enzimáticos o del desbridamiento mecánico.

Herida con fibrina

Se caracteriza por la presencia de fibrina, coloración *amarillenta*. La herida no cicatriza hasta que esta sea removida. Los objetivos del tratamiento se basan en eliminar la fibrina y absorber el exudado, a través del lavado con solución salina y la utilización de hidrogeles, productos enzimáticos,

apósitos con carbón activado y plata, esponjas de hidropolímero y apósitos de hidrocoloide.

Herida infectada

Se caracteriza por la presencia de una secreción amarillenta o verdosa junto con mal olor y la coloración antes mencionada sobre el lecho de la herida, asociada a inflamación. Los objetivos del tratamiento, se basan en la identificación del germen, eliminar la infección y desbridar la herida, a través del uso de antibióticos locales, antibióticos sistémicos, hidrogeles, apósitos absorbentes (carbón activado y plata) y productos enzimáticos.

Herida granulante

Se caracteriza por la presencia de tejido de granulación y una coloración rojo brillante en el lecho de la herida. Los objetivos del tratamiento se basan en mantener el microclima de la herida y en la protección del tejido de granulación. Es importante tener en cuenta el exudado, ya que si este es escaso o moderado, se pueden utilizar apósitos hidrocóloides, hidropolímeros, alginatos o colágenos, si es abundante se recomienda el uso de hidropolímeros de alta absorción, también es posible en ambos casos la utilización de cremas con sulfadiazina de plata.

Herida en reepitelización

En este estado, la herida, se caracteriza por la multiplicación y migración de células epiteliales, evidenciándose la presencia de un color rosado. Los objetivos del tratamiento son, proteger la humedad y el microclima, teniendo en cuenta que: si el exudado es escaso, se deben utilizar apósitos de hidropolímero, hidrocoloide o film dressing, si es moderado, apósitos de hidropolímero, alginatos o hidrocóloides y si es abundante, apósitos de hidropolímeros de alta absorción. También es posible el uso de cremas con aminoácidos y asociación de antibióticos y hasta en algunos casos los injertos libres de piel.

1.6 Terapias suplementarias en el cuidado de las heridas

Cámara hiperbárica

En 1662, el médico británico Henshaw intuyó que el aumento elevado de la presión del aire podría

aliviar algunas lesiones graves. Muchos años después se lograba aislar el oxígeno como partícula. Médicos europeos como Junod (1834) y Pravaz (1837) sentaron un hito en las terapias hiperbáricas: los “baños con aire comprimido” que se extendieron por toda Europa. La primera cámara hiperbárica fue construida en Canadá en 1860 y un año después en Nueva York, para el tratamiento de trastornos nerviosos. En 1937, Behnke y Shaw usaron el oxígeno hiperbárico en la enfermedad por descompresión. Así fue como en 1950 y 1960 la NASA inició distintos estudios en el área de la aviación y el buceo, que luego repercutirían en la comunidad médica. Desde la fundación de la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) en 1967, han surgido varias organizaciones médicas dedicadas a la investigación y tratamientos con oxígeno hiperbárico.

La utilización del oxígeno hiperbárico en el tratamiento de las heridas ha sido controvertida durante mucho tiempo.

La cámara hiperbárica consiste en un receptáculo de acero o acero y acrílico con capacidad para una o varias personas (mono/multiplaza), en la cual se introduce al paciente, se aumenta la presión entre 1.7 y 2.8 atmósferas absolutas y se respira oxígeno puro por el término de 60 a 90 minutos o por algunas horas según indicación.

Dentro de los efectos fisiológicos, tiene innumerables acciones: Produce vasoconstricción periférica. No hipoxemiante, estimula la neovascularización y neocolagenización, estimula la acción fagocitaria oxígeno dependiente de los granulocitos PNM, posee acción bactericida directa sobre algunos gérmenes anaerobios esporulados y acción bacteriostática sobre algunos gérmenes anaerobios no esporulados y sobre algunas cepas de gérmenes aerobios, bloqueo de la formación de clostridium y neutralización de sus toxinas, disminución de las burbujas extravasculares e intravasculares en el caso de embolismo gaseoso o enfermedad por descompresión inadecuada, eliminación rápida del CO unido a la hemoglobina en caso de intoxicación con monóxido de carbono.

Indicaciones absolutas para su utilización

- Intoxicación por monóxido de carbono.
 - Gangrena gaseosa (Clostridium), asociada a antibióticos y cirugía.

- Embolia aérea arterial (descompresión accidental o iatrogénica).
- Osteorradionecrosis de mandíbula.

Indicaciones relativas

- Síndrome compartimental o isquemia aguda traumática.
 - Lesiones y heridas crónicas (hipoxia, pie DBT).
 - Infecciones necrotizantes de la piel, músculo y fascia.
 - Lesiones de tejidos, médula y huesos irradiados.
 - Osteomielitis y osteítis refractarias a tratamiento convencional.
 - Sordera súbita.
 - Quemados (manejo agudo, quemaduras con infección, injertos y colgajos).
 - Retinopatías oclusivas, encefalopatía hipóxica.
 - Retardos de consolidación de fracturas.
 - Síndrome de descongelamiento.
 - Traumatismos raquimedulares (antes de las 6 horas del trauma).

Indicaciones experimentales

- Esclerosis múltiple, parálisis cerebral, cefaleas, esterilidad masculina, IAM.

Contraindicaciones

- Pacientes con neumotórax no drenado, toracotomía y neumotórax espontáneo.
 - Cuadros convulsivos o epilepsias mal tratadas; claustrofobia.
 - Son relativas: Enfermedades infecciosas o catarrales de las vías respiratorias altas, patologías de los senos paranasales y del oído medio, pacientes con obstrucción intestinal.

Distintos trabajos científicos han reportado que la terapia con oxígeno hiperbárico también es efectiva en el tratamiento de lesiones químicas ocasionadas por la mordedura de la araña parda de Norteamérica (Loxosceles Reclusus).

TERAPIA DE PRESIÓN NEGATIVA TÓPICA (PNT)

Distintos investigadores han notado que existe relación entre la forma física de una célula y muchas de sus actividades. Fue así como surgió la idea de aplicar fuerzas mecánicas externas a las células

y tejidos y observar su efecto in vivo e in vitro. Este concepto de aplicar fuerzas mecánicas externas ya fue descrito por Ilizarov en 1951, cuando estudió los efectos de la tracción gradual en el tejido compacto, observando que el hueso así tratado se convertía en hueso metabólicamente activo. A este efecto fisiológico, Ilizarov lo denominó "*ley de tensión-esfuerzo*" (en ortopedia, aparato de Ilizarov para tracción esquelética). Se reconocen así varios efectos en los distintos tejidos: el estiramiento mecánico de la piel intacta ocasiona un aumento en la proliferación de las células de la línea basal y en el grosor de la epidermis; cuando los tendones y ligamentos están sujetos a esfuerzo mecánico y al movimiento, se produce en ellos un aumento en la capacidad de tensión y masa.

Ya en 1988 los efectos del esfuerzo mecánico aplicados a la cicatrización de tejidos blandos estaban bien caracterizados; se sabía que la tensión aplicada a células en cultivo aumentaba la síntesis de ADN y de proteínas, incluyendo el colágeno, y la síntesis de metaloproteinasas y proteoglicanos (componentes de la matriz extra celular).

Los problemas para tratar de forma eficaz las heridas son cada vez más complejos. El tratamiento con presión negativa tópica (PNT) es un recurso útil con el que cuentan actualmente los profesionales sanitarios para enfrentar situaciones que requieren medidas más amplias que las conservadoras convencionales y también para resolverlas con mayor facilidad. La terapia con PNT es una terapia no invasiva, activa, que promueve la cicatrización en ambiente húmedo, utilizando una presión subatmosférica, controlada y localizada.

¹ *Este dispositivo se compone de:*

- Una unidad de terapia (bomba)
- Recolector de secreciones o "canister".
- Esponja hidrofóbica de poliuretano o alcohol polivinílico.
- Tubo conector.
- Película adhesiva semi-oclusiva.

¹ *Indicaciones*

- Todo tipo de heridas
- Injertos y colgajos

¹ *Precauciones*

- Sangrado activo en la herida
- Esponja próxima a vasos sanguíneos.
- Personas anticoaguladas.
- Fístulas entéricas.

¹ *Contraindicaciones*

- Presencia de neoplasia en la herida.
- Osteomielitis no tratada.
- Fístulas no exploradas.
- Sobre vasos sanguíneos expuestos.

Está demostrado que este importante avance en el cuidado de las heridas se asocia a resultados clínicos excelentes en un número creciente de ensayos aleatorizados controlados y de casos clínicos. Mejora las tasas de cicatrización, reduce la duración de la hospitalización y, en los casos de mediastinitis y heridas abdominales abiertas, reduce la mortalidad de los pacientes. Los datos que respaldan el tratamiento con PNT son sólidos en lo referente al tratamiento de las heridas causadas por traumatismos, especialmente las fracturas abiertas. El sistema VAC (Vaccum assisted closure), está formado por un apósito de espuma de poliuretano o de alcohol polivinílico, que mantiene la porosidad en condiciones de succión y hace que la presión aplicada sea la misma en todo el lecho de la herida. Existen otros métodos para aplicar PNT en la superficie de una herida, como el uso de una gasa como capa de contacto, pero los datos que respaldan este modo de aplicación proceden en su mayor parte de casos clínicos. En la bibliografía se han analizado exhaustivamente las ventajas del tratamiento con PNT y los resultados satisfactorios que ha conseguido.

Es importante destacar los mecanismos mediante los cuales el tratamiento con PNT favorece la cicatrización de las heridas. Entre ellos figuran el aumento del flujo sanguíneo a nivel local, la reducción del edema y la estimulación de la formación de tejido de granulación. A pesar de los argumentos clínicos contundentes a favor del uso del tratamiento con PNT, se considera un método más caro que otros apósitos. En ocasiones, esto constituye un obstáculo para su uso, especialmente fuera del ámbito hospitalario. Trueman presenta un estudio económico de la utilización del VAC en el tratamiento de heridas crónicas. Muestra que los ahorros económicos derivados de la cicatrización más rápida, el menor tiempo que dedica el personal de enfermería a los pacientes y la menor duración de la estancia hospitalaria compensan los mayores costos de la adquisición del sistema VAC. Se están llevando a cabo actividades de investigación y desarrollo que podrían ayudar a solventar algunas de las limitaciones de los datos disponibles y fortalecer el argumento económico.

Téot y Vowden presentan una estrategia general que puede usarse en todo tipo de heridas para integrar esta tecnología en la práctica. Indican que hay que tener en cuenta las características generales del paciente y las características específicas de la herida, y basándose en estos aspectos presentan un esquema que posibilita determinar cuándo es apropiado utilizar el tratamiento con PNT.

Aunque todavía hay muchas preguntas sin respuesta sobre el tratamiento con PNT, esta terapia constituye un avance importante en el tratamiento de las heridas y tiene el potencial de mejorar espectacularmente la supervivencia de los pacientes y reduciendo el riesgo de complicaciones. Nuestra responsabilidad como profesionales es asegurarnos de que tenemos los conocimientos y la experiencia práctica necesarios para que los pacientes apropiados obtengan el máximo beneficio de esta técnica, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio.

Cada vez se realizan más intervenciones quirúrgicas y otras intervenciones técnicas avanzadas en la población de pacientes ancianos debilitados y al parecer, esta tendencia va a continuar. Como resultado, ahora es más probable que los profesionales sanitarios encuentren heridas difíciles de tratar con problemas complejos de cicatrización. Por tanto, la reciente introducción de una tecnología que produce una presión negativa tópica (PNT) mediante el uso de un apósito de espuma de poliuretano (PU) o de alcohol polivinílico (PVA) para potenciar la cicatrización de la herida es muy positiva y su uso se considera un cambio de paradigma en el tratamiento de numerosos tipos de heridas.

La presión negativa es el término que se utiliza para describir una presión inferior a la atmosférica normal. A temperatura ambiente y a una altitud a nivel del mar, un volumen definido de aire contiene moléculas que se mueven en distintas direcciones al azar. Estas moléculas en movimiento ejercen una fuerza igual a la presión atmosférica normal de 760 mm Hg. La presión negativa puede conseguirse sacando moléculas de gas fuera de la zona de interés (como la zona de una herida), por ejemplo, con una bomba de succión.

La aplicación clínica se remonta a miles de años atrás. Se utilizó por primera vez como adyuvante en técnicas de acupuntura de la medicina china cuando se observó que causaba hiperemia. Posteriormente en 1841 Junod adoptó

el método aplicando tazas de cristal calentadas a la piel de los pacientes para “estimular la circulación”. Cuando se enfriaba el aire se creaba una presión subatmosférica dentro de las tazas de cristal, que causaba hiperemia.

Desde entonces se han desarrollado numerosas versiones del tratamiento con PNT. En 1993, *Fleischmann y cols.* lo aplicaron a heridas utilizando un apósito de espuma durante un período prolongado para promover la granulación y la cicatrización en 15 pacientes con fracturas abiertas². Observaron que las heridas se limpiaban bien sin infección del hueso (aunque un paciente presentó una infección de tejidos blandos). En sus estudios anteriores habían conseguido la presión negativa dentro de la herida con dispositivos poco sofisticados, como un aparato de succión de la pared o frascos quirúrgicos de vacío, los cuales presentaban problemas prácticos en lo referente a la administración, el control y el mantenimiento de los valores de presión negativa.

Los investigadores pioneros *Morykwas y Argenta* llevaron a cabo una serie de estudios en animales utilizando el tratamiento con PNT con un apósito de espuma de poliuretano que actuaba como un interconector entre la superficie de la herida y el dispositivo que generaba el vacío³. Esta espuma era un elemento crucial y condujo a *Kinetic Concepts Inc* a desarrollar un sistema comercial (el sistema de cierre al vacío (VAC). La estructura regular de poros abiertos de gran tamaño (400-600 µm) en el interior del apósito de espuma de PU utilizado como parte del sistema, hace que la presión sea la misma en toda la superficie de la herida. Debido a la presión el volumen de la espuma se reduce, lo que da lugar a la extensión de las células, contracción de la herida y eliminación del exudado.

Recientemente, otras empresas han desarrollado distintas versiones de este sistema, pero en ellas no se utiliza la espuma de poliuretano.

A nivel básico, el sistema VAC constituye un apósito sofisticado, estéril y cerrado con propiedades que hacen que el entorno para la cicatrización sea húmedo. También se ha confirmado que existen diversos mecanismos que ayudan a la cicatrización. Entre ellos figuran los siguientes:

- Aumento del flujo sanguíneo local.
- Reducción del edema.
- Estimulación de la formación de tejido de granulación.

- Estimulación de la proliferación celular.
- Eliminación de inhibidores solubles de la cicatrización de la herida.
- Reducción de la carga bacteriana.
- Acercamiento de los bordes de la herida entre sí.

Morykwas y cols. estudiaron el efecto del tratamiento con PNT sobre el flujo sanguíneo produciendo defectos en tejidos profundos en cerdos y cubriéndolos con un apósito de espuma de poliuretano. Sus resultados mostraron que con una presión negativa de 125 mm Hg el flujo sanguíneo se cuadruplicaba. Con presiones negativas más altas, existe el riesgo de que los capilares se distorsionen y que el flujo sanguíneo sea menor. De hecho, la aplicación de presiones negativas de 400 mm Hg y superiores, inhibió el flujo sanguíneo.

Timmers y cols. evaluaron el efecto del tratamiento con PNT sobre el flujo sanguíneo en piel sana de 10 voluntarios humanos. El flujo sanguíneo se quintuplicó con la espuma de PU y se triplicó con la espuma de alcohol polivinílico (PVA) al aumentar la presión negativa hasta un valor de 300 mm Hg. La diferencia se debe a que el tamaño de los poros de la espuma de PVA es menor, lo que reduce el efecto de la PNT. Existen varios factores que influyen en la presión que se alcanza en el lecho de la herida; por ejemplo, la formación de coágulos, el sangrado y la existencia de una capa interpuesta en el apósito reducen la presión. Se ha propuesto que el flujo sanguíneo aumenta debido al efecto directo de la presión negativa y al efecto indirecto de la eliminación del líquido intersticial.

Utilizando su modelo en cerdos, *Morykwas y cols.* también determinaron la velocidad de formación del tejido de granulación durante el tratamiento con PNT midiendo la disminución del volumen de la herida a lo largo del tiempo. Las velocidades de formación del tejido de granulación con la aplicación continua e intermitente de presión negativa fueron un 63% y un 103% mayores, respectivamente, que las observadas en las heridas control cubiertas con una gasa convencional embebida en solución salina. Se cree que el tratamiento intermitente es más eficaz que el tratamiento continuo porque las células de la herida se acomodan (es decir, ya no responden) a las fuerzas físicas constantes aplicadas con el tratamiento continuo. Se han propuesto diversos mecanismos que podrían ser los responsables de los efectos benefi-

ciosos del tratamiento intermitente; entre ellos figuran los siguientes:

- Incrementa la perfusión tisular, al inactivar la autorregulación de los capilares (la cual hace que los capilares se cierren si no se necesita un flujo sanguíneo elevado).
- Permite a las células en proceso de proliferación que reposen entre un ciclo y otro de la división celular, lo cual es necesario para producir nuevos componentes celulares. La estimulación continua con presión negativa tópica podría detener el proceso de mitosis (división del núcleo).

Muchos profesionales utilizan el tratamiento continuo porque los pacientes lo toleran mejor. Algunos recomiendan usar el tratamiento continuo a 125 mm Hg. durante las primeras 48 horas y luego cambiar al tratamiento intermitente.

Desde hace tiempo se sabe que la tensión mecánica induce la proliferación y la división celular. Durante muchos años, los cirujanos plásticos y ortopédicos han aprovechado este efecto para expandir los tejidos blandos y alargar los huesos. También es una de las características más importantes del tratamiento con PNT; un modelo informático ha demostrado que la presión negativa induce microdeformaciones tisulares dentro de la herida, lo cual se ha observado también en el ámbito clínico. Este estiramiento mecánico de las células estimula la proliferación y acelera la cicatrización de la herida. En las heridas crónicas, este mecanismo favorece la angiogénesis y la epitelización. *Fabian y cols.*, en un trabajo científico realizado en animales (conejos), observaron que el tratamiento con PNT potenció la angiogénesis y produjo una tendencia al incremento en la velocidad de epitelización.

Al eliminar los componentes nocivos (como citokinas y metaloproteinasas agresivas de la matriz) asociados al exceso de exudado en las heridas que no cicatrizan, el tratamiento con PNT podría favorecer un estado de cicatrización activo y de este modo conseguir el "retrasado" cierre primario.

También podría reducir la carga bacteriana. Por ejemplo, el precinto creado por la espuma y la cubierta reduce el riesgo de contaminación externa y al mejorar la perfusión sanguínea podría incrementar la resistencia a las infecciones. Así mismo, el vacío parcial creado por el tratamiento con PNT hace que toda la espuma se colapse y esto arrastra a los bordes de la herida hacia el centro, facilitando así el cierre de la misma.

1.7 Consideraciones especiales en el tratamiento del pie diabético

La patología diabética del pie, en nuestra experiencia, debe tener un enfoque multidisciplinario. Para lo cual debemos iniciar con la prevención, primordial en estos pacientes, y debe implicar a los médicos de atención primaria y enfermería. De igual manera, el podólogo debe ser una figura clave en la prevención y detección precoz de las lesiones.

La mayoría de los especialistas considera posible una reducción del 50% el número de amputaciones, gracias a la prevención y a la reducción de los factores de riesgo.

El control de la glucemia es indispensable y fundamental para reducir el riesgo de infección y la variación funcional vasomotora.

La infección, suele ser polimicrobiana, por lo que los cultivos rutinarios no se justifican. Se utiliza un antimicrobiano único y de amplio espectro con cobertura para anaerobios y pseudomonas.

La elección del tratamiento antibiótico debe basarse en distintos factores dependientes de las características de la infección, del paciente y del fármaco a utilizar. Si la infección amenaza la extremidad, es necesario hospitalizar al paciente, para administrar antibióticos parenterales, y casi con seguridad algún gesto quirúrgico. Si la infección es leve se recurre a antibióticos orales con seguimiento estrecho del paciente en forma ambulatoria. En úlceras de larga evolución y con tratamientos previos hay que tener en cuenta la posibilidad de que existen resistencias (Tabla 3).

Como tratamiento inicial de estas infecciones, los antibióticos orales elegidos deben ser eficaces tanto a gram positivos como a gram negativos, ya que las bacterias entericas son bastante comunes cuando la ulcera lleva más de un mes de evolución.

TABLA 3
Principales patógenos en la infección del pie diabético

Aerobios gram positivos	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus, Enterococos.
Aerobios gram negativos	Proteus sp, Escherichia coli, klebsiella sp, Pseudomona aeruginosa
Anaerobios gram positivos	Peptostreptococcus sp, Clostridium sp, Propionibacterium sp
Anaerobios gram negativos	Bacteroides fragilis Otras especies de bacteroides Fusobacterium sp

El uso de vasodilatadores para el tratamiento de la isquemia ha mostrado resultados alentadores al igual que la utilización de la cámara hiperbárica.

La cirugía se reserva para los casos de infección profunda y extensa del pie como también para las lesiones isquémicas. Esta trata de ser lo mas conservadora posible, con el fin de preservar la anatomía funcional del pie.

La realización de angioplastias y de by pass distales, permiten evitar o limitar las amputaciones.

1.8 Terapias de avanzada en el tratamiento de las heridas

El conocimiento del proceso biológico de la curación de las heridas es esencial, pues su tratamiento será eficaz si no se interfiere en su desarrollo natural, que tiende a la recuperación a medida que se dan sus sucesivas etapas. El gran problema ha sido cómo tratarlas correctamente para acelerar su cicatrización, ya que mientras más rápido lo hacen, disminuyen las complicaciones y molestias para el paciente, sobre todo en los últimos años, cuando se ha producido una explosión de nuevos medicamentos y tratamientos que favorecen esa mejoría. De esta manera han ido surgiendo distintas terapias de avanzada que toman un papel importante en el tratamiento de heridas de difícil cicatrización.

La completa preparación del lecho de la herida a través de un adecuado desbridamiento, obtención de un medio húmedo y de un equilibrio bacteriano, son los factores más importantes a tener en cuenta. Si todos estos factores han sido considerados y la cicatrización no se ha logrado en un tiempo razonable (8 a 12 semanas), deben considerarse otros tratamientos, entre los cuales se encuentran los llamados agentes biológicos: **factores de crecimiento, los substitutos de piel o equivalentes celulares de piel y las matrices celulares.**

Algunas terapias adyuvantes que tienen evidencia científica demostrada también pueden incluirse dentro de este arsenal terapéutico, entre las que se destacan la estimulación nerviosa transepidérmica (TENS - transepidermal nerve stimulation), estimulación eléctrica y el ultrasonido, como por ejemplo, para tratamiento de úlceras por presión. Otras terapias descritas requieren en la actualidad mayores ensayos clínicos para demostrar su utilidad.

Para utilizar de la mejor manera estos productos avanzados e introducirlos a la práctica habitual, se requiere de un planteamiento internacional más

coordinado de ensayos clínicos. Se necesita más investigación para aumentar la comprensión de los factores clínicos que perjudican la curación de las heridas.

SUBSTITUTOS DE PIEL

Los tejidos desarrollados mediante técnicas de bioingeniería (también llamados reemplazos de piel) han sido tema de investigación y desarrollo durante la década anterior, y existen en la actualidad varios productos comerciales en el mercado, o que están en fase de investigación clínica. La receta básica de un tejido desarrollado mediante técnicas de bioingeniería es la siguiente:

- Crear una matriz tridimensional o un andamio a partir de una sustancia que sea adsorbida biológicamente como por ejemplo colágeno o material de sutura (ácido poliglicólico, ácido poliláctico).
- Añadir ya sea células dérmicas, epidérmicas o de ambos tipos a la matriz. Las células pueden provenir de varias fuentes entre las cuales están el paciente, otro ser humano, o células de otra especie.
- Proporcionar los nutrientes y el ambiente adecuado para que las células crezcan dentro o sobre la matriz; por ejemplo cultivo tisular *in vitro*.
- Aplicar el producto terminado a la herida del paciente.

En general, los reemplazos de piel son cortados del tamaño exacto de la herida, y aplicados en un lecho de herida limpio y preparado. Dependiendo del producto específico y de su aplicación, los reemplazos de piel pueden ser enmallados para aumentar el área de superficie antes de usarlos. Éstos se adhieren en una variedad de formas; entre ellas, mediante suturas, ganchos, o simplemente mediante compresión. Los reemplazos de piel que contienen componentes celulares requieren un entorno húmedo para su supervivencia y funcionamiento. Esto último puede ser proporcionado recubriendo el material con un apósito retenedor de humedad tal como los apósitos no adherentes. Los reemplazos de piel han sido utilizados con éxito en el tratamiento de heridas por quemaduras, úlceras de pie diabético y úlceras venosas. Inicialmente, se creyó que el equivalente de piel se “pegaba”, lo que quiere decir que las células se integraban al tejido cicatrizado del paciente. Sin embargo, estudios en los cuales las células fueron marcadas revelaron que, por lo menos, en las úlceras crónicas, ninguna de las células del aloin-

jerto permanecía en los tejidos cicatrizados de los pacientes. Esta observación condujo a la teoría de que en vez de “pegar”, los materiales de los reemplazos de piel estimulaban el proceso de cicatrización a partir de los bordes de las heridas.

Posteriormente, se postuló que las células dérmicas o epidérmicas en los reemplazos de piel, posiblemente estimulaban el proceso de cicatrización mediante la producción de factores de crecimiento que activaban la curación de los tejidos de la herida. El equivalente de piel, en efecto, actúa como un apósito “inteligente” o como una “fábrica” de factores de crecimiento, y esencialmente ejerce un efecto farmacológico en la herida. Los reemplazos de piel, aparentemente se comportan de modo diferente, dependiendo del tipo de herida que está siendo tratada. Citaremos algunos ejemplos de substitutos de piel, como el Apligraf®. Frecuentemente se refieren a este reemplazo como “el equivalente de la piel viva” (“living skin equivalent”, LSE), y está compuesto por una capa doble de queratinocitos humanos (células epidérmicas) y de una combinación de colágeno y fibroblastos, ambos capas derivados de prepucios neonatales. La preparación del LSE es un proceso de tres pasos que comienza con una red de colágeno derivado de bovinos, la cual ha sido sembrada con fibroblastos neonatales dérmicos y proteínas de matriz. Este material es alimentado con nutrientes en cultivo celular, hasta que él se contrae y comienza a secretar colágeno y factores de crecimiento. El segundo paso es añadir las células epidérmicas obtenidas a partir de los prepucios neonatales sobre la matriz contraída, y permitir que crezcan en confluencia durante un período alrededor de cuatro días. El tercer y último paso involucra exponer el lado epidérmico del LSE a la interfaz aire-líquido, lo cual permite que las células epidérmicas se diferencien mediante cornificación (queratinización). El resultado final es un producto cuyo espesor mide alrededor de 0.76 mm, lo cual equivale al doble del espesor de un injerto cutáneo estándar de ancho dividido. El producto puede manejarse con facilidad, es durable y hasta puede enmallarse antes de ser usado. Ha sido documentado que el LSE produce activamente huéspedes de factores de crecimiento y de proteínas de matriz entre las cuales están el colágeno de tipos I y IV, decorina, tenascina y otras más. Si el reemplazo LSE es cortado y permanece en cultivo tisular, éste se curará a sí mismo y cerrará la inci-

sión. Las poblaciones de pacientes que son ideales para el uso de Apligraf® incluyen pacientes con úlceras de pie diabético, venosas y por presión, víctimas de quemaduras, y aquellas que están siendo intervenidas con cirugía dermatológica para condiciones como la remoción de cánceres de piel y manchas de nacimiento. En estudios clínicos multicéntricos para el tratamiento de las úlceras venosas, Apligraf® ha demostrado ser más efectivo en un 60% que la compresión estándar para lograr un cierre completo de la herida. En otros estudios clínicos, se encontró que Apligraf® era superior tanto a los autoinjertos como a los apósitos oclusivos para tratar las zonas donantes. Estos resultados son inspiradores y demuestran que puede disminuir los tiempos de cicatrización, pero acompañado de un aumento de los costos del tratamiento, por lo que se deberá evaluar en cada caso su correcta utilización.

Dermagraft® está indicado para úlceras de pie diabético, es un equivalente de piel humana de fibroblastos sobre una malla o matriz de vycril; compuesto de fibroblastos humanos, proteínas de la matriz extracelular, glicosaminoglicanos y un sostén biológico absorbible. Este material permite a las propias células epiteliales del paciente migrar y cerrar la herida. Dermagraft crece en un sistema cerrado de cultivo celular con nutrientes circulantes, lo cual hace que los fibroblastos comiencen a multiplicarse y a secretar colágeno y factores de crecimiento. El producto requiere temperaturas de transporte y almacenamiento de -70 °C, y debe ser descongelado antes de ser usado. No es un producto de espesor total puesto que no tiene componentes epidérmicos. Las heridas tratadas con Dermagraft, posteriormente pueden ser trasplantadas con injertos epidérmicos delgados, o pueden epitelizarse a sí mismas a partir de los bordes de la herida. Su indicación primaria es para el tratamiento de las úlceras de pie diabético, aunque potencialmente pueden usarse para cualquier tipo de herida donde falte dermis.

Transcyte® es una red de nylon tridimensional dentro de la cual han sido sembrados fibroblastos dérmicos humanos cultivados. Esta red está pegada por un lado a una membrana semi-permeable. Puesto que el nylon no es bioabsorbible, Transcyte® ha sido diseñado para ser un **apósito temporal** en quemaduras extensas hasta que pueda realizarse un autoinjerto u otro tratamiento. En 1996 fue aprobado por la FDA para este uso. El reemplazo de piel Transcyte® puede mantenerse

en el mismo lugar durante un máximo de diez semanas, hasta que una cantidad suficiente de piel autóloga pueda ser extraída para el injerto. Otra indicación del producto es para usar como apósito en heridas de quemaduras de espesor total.

Alloderm®. La compañía que la produce posee una tecnología patentada, la cual les permite procesar y preservar tejido humano. Para este producto, se obtiene piel de cadáver a partir de bancos de tejido, a la cual le remueven la epidermis y todas las células de la dermis, dejando la matriz tisular extracelular y sus componentes bioquímicos y estructurales esenciales. La matriz no contiene materiales que puedan iniciar una respuesta inmune de rechazo, y cuando es aplicada a las heridas, proporciona una estructura para la migración de las propias células dérmicas del paciente. Puesto que el producto no contiene componentes epidérmicos, el tratamiento con Alloderm debe usarse en combinación con autoinjertos epidérmicos o con injertos epiteliales cultivados. En la actualidad, está siendo usado como un injerto tisular dérmico para tratar quemaduras de tercer grado, al igual que en cirugía plástica y reconstructiva. Una aplicación del producto bastante innovadora está siendo explorada en cirugía periodontal. Cuando los periodoncistas restauran el tejido de las encías, tradicionalmente, ellos usan tejido que han sacado del paladar, lo cual crea un punto de donación que es bastante doloroso para el paciente. Hasta la fecha, se han hecho más de 5,000 restauraciones de encías con éxito, utilizando Alloderm® en vez de injerto autólogo.

INTEGRA®. Piel Artificial que no contiene células vivas; es una capa doble que consiste de una capa dérmica hecha de una matriz tridimensional de colágeno bovino, y un glucosaminoglicano (GAG) manufacturado bajo condiciones de porosidad controlada y velocidad de degradación definida; y una capa temporal que substituye la epidermis hecha de silicona, la cual funciona para controlar la pérdida de humedad. La capa de colágeno que substituye temporalmente la dermis, sirve de matriz para la infiltración de fibroblastos, macrófagos y capilares de la herida. A medida que la cicatrización progresa, una matriz de colágeno endógeno es depositada por los fibroblastos para reemplazar el colágeno original del producto. Una vez que la nueva capa dérmica se ha revascularizado, la capa temporal de silicona es removida y reemplazada por una capa delgada y enmallada

de autoinjerto epidérmico. Integra® fue aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (US FDA) en Marzo de 1996, y en la actualidad su aplicación está aceptada para el tratamiento post-escisional de heridas de espesor total que amenazan contra la vida, y para quemaduras con heridas profundas de espesor parcial. El tratamiento tiene importancia particular para este tipo de pacientes, pues ellos, por lo general, no poseen una cantidad suficiente de piel normal para un autoinjerto. Integra ha demostrado tener velocidades de “pega” iguales o superiores a las de los autoinjertos, y también se muestra prometedora no sólo para la obtención de velocidades mayores de cicatrización, sino para la producción de un efecto cosmético mejor. Las biopsias de tejido que ha sanado con Integra no han mostrado evidencia de tejido cicatrizal.

Oasis® es la submucosa de intestino de cerdo que se indica para el tratamiento de distinto tipo de heridas. Este producto reemplaza a factores de crecimiento en concentraciones fisiológicas.

El detalle principal a tener en cuenta en relación a las terapias de avanzada y como se ha dicho anteriormente, es que si el lecho de la herida no ha sido preparado en forma correcta ninguna de estos tratamientos dará resultado satisfactorio.

FACTORES DE CRECIMIENTO E INTERLEUQUINAS

Factor de crecimiento es uno de los varios términos usados para describir familias de proteínas de cadenas cortas que juegan un papel fundamental en el proceso de cicatrización de las heridas, mediante la estimulación del crecimiento celular o del movimiento. Otros términos para describir estas proteínas son: citoquinas, interleuquinas, factores estimuladores de colonias o simplemente péptidos. El mecanismo de acción de un factor de crecimiento en particular, involucra la fijación a un receptor específico y en un tipo de célula específica, lo cual inicia una cascada de eventos que conducen a una respuesta biológica. Esa respuesta biológica por lo general está en una de dos categorías: una respuesta **mitogénica** que ocasiona **proliferación celular**, o una respuesta **quimiotáctica** que ocasiona **migración** celular.

La cicatrización normal de las heridas, tema que ha sido ampliamente explicado, ocurre en una serie de fases que se caracterizan por distintas poblaciones y procesos celulares. Los factores de

crecimiento que están activos en la fase temprana del proceso de cicatrización, es posible que no lo estén más tarde. Los otros tipos de células que no poseen el receptor de superficie para un determinado factor de crecimiento, no se verán influenciadas por el mismo. Ciertos factores de crecimiento pueden competir entre sí por receptores de superficie similares, lo cual hace que la secuencia de aplicación de múltiples factores sea muy importante. Se ha encontrado que existen factores de crecimiento que a determinada concentración tienen un efecto biológico, y a otra concentración diferente, una actividad biológica dispar. *Las combinaciones de variables potenciales que pueden existir en una herida crónica que está cicatrizando de manera defectuosa, complican demasiado la aplicación exógena de factores de crecimiento.*

Varios factores de crecimiento han sido aislados a partir de heridas, y están siendo investigados para determinar su rol en el proceso de cicatrización y su aplicación como tratamiento exógeno para heridas crónicas. Sin embargo, la actividad biológica de los factores de crecimiento depende de una multiplicidad de factores que van más allá de la fijación al receptor. Ésta dependencia también puede determinar claramente el rol que el factor de crecimiento juega en la dificultad del proceso curativo. Entre los procesos dependientes tenemos el tiempo, la secuencia, la cantidad, disponibilidad, duración y el contexto celular. A causa de estas interacciones complejas, la comercialización de factores de crecimiento aislados para aplicación exógena, con el objeto de mejorar la cicatrización, ha sido y continúa siendo difícil, a pesar de la evidencia científica actual.

El factor de crecimiento epidérmico induce la actividad mitótica de las células de la epidermis, glándulas sebáceas y fibroblastos de la dermis. Puede sintetizarse en células involucradas en la curación de heridas, incluidas plaquetas, queratinocitos y macrófagos activados. En los fibroblastos y células endoteliales se incrementa la producción de las proteínas de la superficie celular o fibronectina, que proporciona la sustancia de sustrato requerida para el crecimiento y diferenciación de la epidermis. Las acciones de las células de la zona herida pueden estar reguladas por producción local de factores de crecimiento peptídicos, los cuales influyen sobre ellas mediante un mecanismo autocrino y paracrino. Se utilizan en quemaduras dérmicas superficiales y profundas, pero en las

hipodérmicas acortan el tiempo de evolución y garantizan un área de granulación de mayor calidad para recibir el injerto. También se aplican como profilaxis en úlceras corneales, por extravasación de citostáticos y por insuficiencia circulatoria, así como en lesiones provocadas por radiaciones y radioterapia superficial.

El *factor de crecimiento de fibroblastos (FCF)* promueve la proliferación de líneas endodérmicas y mesodérmicas; es mitogénico y angiogénico. Estudios en animales han demostrado la eficacia del FCF exógeno, al favorecer la curación de heridas, lo que ha llevado a su utilización clínica en heridas quirúrgicas, regeneración ósea, tratamiento de úlceras de la piel y digestivas, así como en quemaduras en pacientes diabéticos. A pesar de su gran potencia angiogénica y mitogénica, se degrada rápidamente cuando se inyecta o es ingerido, pues se llega a perder hasta 99% de su actividad mitogénica en poco tiempo. Los ensayos clínicos actuales no han llegado muy lejos por carecerse de las cantidades requeridas para ello.

De las diversas posibilidades terapéuticas de los factores de crecimiento, utilizados por vía tópica sobre la herida, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas es el más desarrollado. Descubierto por Ross en 1974, cuando estudiaba las sustancias implicadas en la multiplicación de las células musculares lisas de la pared de los vasos arteriales, extrajo un factor de crecimiento de una solución serosa rica en plaquetas. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas, representa una glucoproteína constituida por dos cadenas de aminoácidos de peso molecular de 30.000 daltons, encontrándose en los gránulos alfa de las plaquetas y liberándose a través de un proceso de activación de estas. Se ha aislado también en las células endoteliales, en los fibroblastos, queratinocitos y en los elementos celulares de algunas neoplasias. Es un potente mitógeno, y como tal, tiene un efecto mediador en un elevado número de procesos biológicos. Desempeña una función clave durante el proceso de cicatrización, en los primeros días, luego de la lesión, su liberación desde las plaquetas y las células endoteliales, permite la migración dirigida de neutrófilos, macrófagos y fibroblastos en el tejido lesionado y a su alrededor. Por su capacidad para incrementar la respuesta celular a una herida y por contribuir a la producción de colágeno, la aplicación exógena de estos factores de crecimientos, puede llegar a amplificar este efecto.

En nuestra experiencia hemos tenido buenos resultados en el tratamiento de las heridas crónicas ya que estos productos autólogos representan proteínas estables, lo que le confiere resistencia a los cambios producidos por el calor, el pH y a los efectos de las proteasas. Realizado en una población adecuada de pacientes, y en un medio acorde, representa una alternativa económica y de fácil realización. Lo llevamos a la práctica habitual mediante la preparación de un concentrado de plaquetas provenientes de sangre total, que luego de su activación con cloruro de calcio constituye el producto conocido como plasma rico en plaquetas (PRP), aplicándolo luego de forma tópica sobre la herida.

Regranex® es un factor de crecimiento derivado de las plaquetas recombinante sobre un hidrogel, indicado para úlceras neuropáticas de espesor total en el pie diabético, con una adecuada irrigación sanguínea periférica, sin infección y resistentes a los tratamientos estándar.

Otros factores de crecimiento han sido estudiados y empleados experimentalmente con buenos resultados en la cicatrización rápida, pero su disponibilidad es tan escasa, que aún demorará su aplicación clínica.

El *factor de crecimiento del endotelio vascular* no solo estimula el crecimiento de esa membrana, sino el de las fibras musculares lisas vasculares, en tanto los *factores de crecimiento semejantes a la Insulina (FCI 1 y 2)* incentivan la actividad mitogénica.

Las interleuquinas son mitogénicas para los linfocitos y queratinocitos, y quimiotácticas para los queratinocitos y células inflamatorias. En la cicatrización de heridas y úlceras se han estudiado varios tipos de ellas. La *Interleuquina 1* promueve la adhesión de los leucocitos al endotelio mediante la exposición de receptores específicos en él, además de estimular los monocitos; constituye un factor de crecimiento por sí mismo en la reparación de la epidermis, e indirectamente genera que los fibroblastos produzcan FCDP o estimulan la elaboración de otros por los macrófagos. También regula la producción de fibronectina y ácido hialurónico. Existen dos formas importantes: la denominada alfa, que es quimiotáctica para los neutrófilos; y la identificada como beta, que resulta quimiotáctica para los macrófagos y neutrófilos. Se ha utilizado para tratar heridas y úlceras de decúbito, con resultados positivos. La *Interleuquina 2* incentiva a los linfocitos T, y aunque se desconoce la fun-

ción de estos últimos en las heridas, se cree que son biológicamente activos. Se ha tratado de añadir Interleuquina 1 (alfa y beta) e Interleuquina 2 a productos farmacéuticos de uso tópico en úlceras de decúbito y heridas, con resultados alentadores; pero su síntesis bioquímica es costosa. Ambas activan tempranamente la respuesta inmune y tienden a atraer gran variedad de leucocitos. La *Interleuquina 3* provoca la migración de los monocitos, pero la *Interleuquina 8* induce la de los neutrófilos.

Estos conocimientos aportan una nueva percepción de los procesos fisiológicos implicados en la reparación y regeneración de estos tejidos, y permiten el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos.

TERAPIA GÉNICA

La tecnología para introducir ciertos genes en las heridas a través de una variedad de medios físicos o vectores biológicos, incluidos los virus, ha existido durante algún tiempo. La terapia génica en su conjunto es un área muy activa de investigación, con numerosos protocolos clínicos presentados a los organismos reguladores de todo el mundo desde 1999. En ese año fue que se planteó en la revista *Nature Cell Biology* que la inhibición del gen Smad 3 pudiera servir para desarrollar terapias que aceleren la cicatrización.

La incapacidad de lograr una expresión estable y prolongada del producto de un gen, que ha sido un problema en el tratamiento de distintas condiciones sistémicas a través de la terapia génica, podría ser una ventaja en el contexto de las heridas de difícil cicatrización, donde sólo la **expresión transitoria** puede ser necesaria. La mayor parte del trabajo con la terapia génica en relación a las heridas se ha hecho en modelos animales experimentales, pero hay indicios prometedores de que algunos enfoques pueden resultar en seres humanos. Por ejemplo, la introducción de plásmido ADN desnudo que codifica para el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ha reportado que mejora la cicatrización y la angiogénesis, en pacientes seleccionados, con úlceras de origen arterial. La introducción del gen en lugar de su producto, por ejemplo, un factor de crecimiento, es visto como menos costosa y potencialmente como método de entrega más eficiente, por lo que no hay duda de que la investigación en terapia génica para las heridas crónicas se incrementará en los próximos años.

TERAPIA DE CÉLULAS MADRE (STEM CELLS)

La extensión de la hipótesis de que la terapia celular puede resultar en reacondicionar las heridas crónicas y acelerar su curación, lleva a la conclusión de que las células madre pueden ofrecer aún mayores ventajas. Las células madre, stem cells o células pluripotenciales (PSCs), precursores de todas las células especializadas, son capaces de diferenciarse en distintos tipos celulares, incluyendo fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos, todos los cuales son componentes celulares fundamentales para la curación. Aunque la mayoría de las stem cells derivan de la investigación de embriones humanos, que es objeto de cierta controversia, células madre mesenquimales, que son la fuente de nuevo tejido conectivo, pueden estar presentes en la médula ósea. Un reciente informe sobre un ensayo clínico no controlado, sugiere que la aplicación directa de médula ósea autóloga y de sus células cultivadas, puede acelerar la curación de las heridas crónicas de difícil cicatrización. Esto debe ser confirmado en un ensayo clínico controlado, de mayor envergadura, pero al considerar los trastornos fisiopatológicos presentes en las heridas crónicas, existe la posibilidad de que células madre podrían reconstituir los componentes cutáneos, vascular y otros tejidos necesarios para la óptima curación.

1.9 Heridas y Dolor

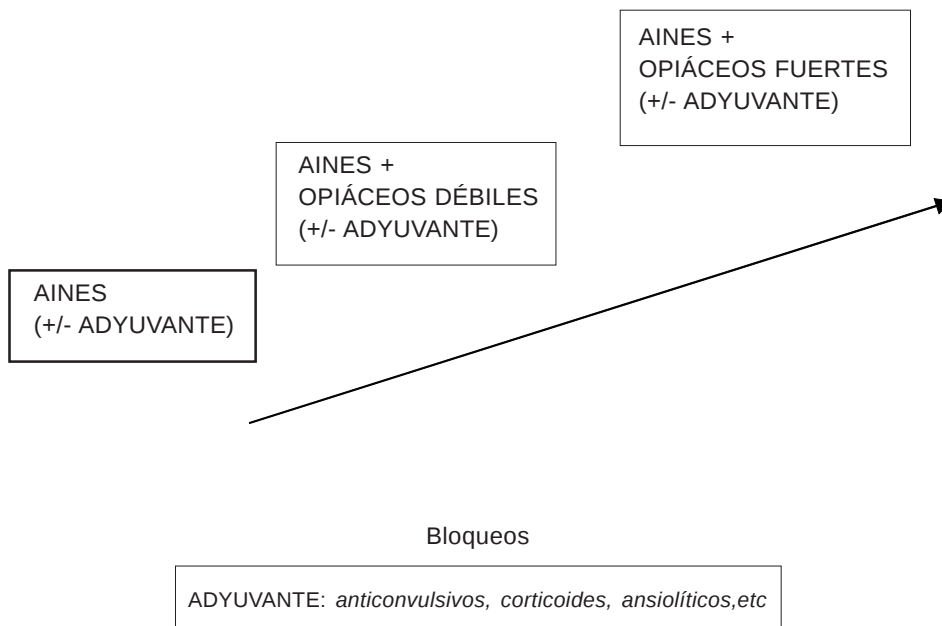
Para evaluar y tratar el dolor en las heridas hay que tener presente una premisa fundamental: "herida que duele no cicatriza". El dolor en las heridas es somático y neuropático. En la evaluación del mismo, no se puede considerar únicamente el dolor físico, sino la presencia del dolor total, en donde se incluye el dolor generado por la ansiedad, la depresión, el odio, y además el dolor físico.

Al tratar el dolor tenemos la ventaja de mejorar el confort y la satisfacción del paciente, lograr una movilización más temprana, disminuir la estadía hospitalaria y disminuir los costos del tratamiento.

Los objetivos del tratamiento son:

- Disminuir el dolor y recuperar la función.
- Prevenir la discapacidad y la recurrencia.
- Favorecer la cicatrización.

GRÁFICO 1
Escalera analgésica de la OMS



Para dicho fin utilizamos la escalera analgésica de la OMS (Ver Gráfico 1).

2. ASPECTOS ECONÓMICOS. COSTOS CURA TRADICIONAL VS. CURA HÚMEDA

Teniendo en cuenta que con cualquiera de los dos métodos conseguiremos la curación de la úlcera y que en la cura en ambiente húmedo el costo del material claramente es más elevado, deberemos tener en cuenta tres variables:

- Menor tiempo necesario para curar la úlcera
- Menor número de curas realizadas, por lo tanto menor manipulación
- Menor tiempo total empleado.

Existen pocas publicaciones relativas al impacto económico, por ejemplo:

- 1992. *Xakellis y Chrischilles* en un estudio realizado con 39 pacientes portadores de úlceras por presión, estimaron un costo inferior para el grupo de cura en ambiente húmedo.

- 1993. *Colwell, et al.* Constataron un costo diario de tratamiento en cura en ambiente húmedo de 3,55 dólares y en cura tradicional con gasas húmedas de 12,26 dólares.

- 1996. *Kim YC, et al.* En su estudio realizado con 44 pacientes con úlceras por presión, también comunican un costo y un tiempo de curación me-

nor en cura en ambiente húmedo, pero sin encontrar diferencias significativas.

- 1999. *Capillas, et al.* Se ha publicado en España un estudio sobre 70 úlceras vasculares venosas y por presión tratados en atención primaria, en la que ya se encuentran diferencias estadísticamente significativas, al comparar los dos métodos y los dos tipos de úlceras cutáneas crónicas, variables tanto con la efectividad del tratamiento como con su costo, con lo que parece demostrarse que realmente la cura en ambiente húmedo es más efectiva y más barata, en el tratamiento de estos tipos de úlceras, que la cura tradicional.

2.1 Heridas crónicas: un problema medico-psico-social

Las heridas crónicas representan fundamentalmente un problema médico, pero frecuentemente olvidamos el problema psicosocial que enmarca al paciente.

Este último, se debe en muchos casos, a que la orientación terapéutica no se hace de modo eficiente, debido a la inadecuada participación del paciente que no comprende lo que representa su enfermedad, ya sea por dificultades socioculturales; ignorancia; creencias; interpretaciones religiosas irracionales; por la no valorización cultural

de su propio cuerpo; utilización del problema como excusa o como elemento para obtener ventajas.

Es también un problema social, ya que este síndrome determina grandes prejuicios para él y la sociedad, por la pérdida temporaria o permanente de la capacidad de trabajo con la gran carga de gastos que esto ocasiona.

Todo paciente es único y requiere un tratamiento individualizado. Para lo cual es de suma importancia darle una mejor calidad de vida, ya que frecuentemente presentan: Dolor físico, ya sea por su enfermedad, por el tratamiento o por otros síntomas. Odio, lo que lleva al paciente al insomnio, incomunicación y retardo en la curación. Temor, al hospital, al dolor y a la muerte. Depresión, manifestándose como pérdida de la imagen corporal, de su trabajo y de su rol social, llegando hasta la desesperanza.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a la comisión directiva de la Asociación Argentina de Cirugía, por honrarme con la designación como relator del Congreso Argentino.

El tópico que se ha elegido "CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS", tema tan controvertido para el cirujano, ha sido un reto permanente en mi carrera de cirujano llevándome a dedicar gran parte de mi vida al estudio de este tema.

Mi agradecimiento a mis maestros y especialmente a los pacientes que han sabido recibir no sólo los aciertos sino también los errores.

A mi familia por su contención y su paciencia, siendo el pilar fundamental en mi profesión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winter G.D. *Effect of air drying and dressings on the surface of a wound*. Nature 1963, 197: 91.
2. Falanga V, Eaglstein WH. *Skin around the ulcer*. In: Martin D (ed). *Leg and Foot Ulcers: A Clinician's Guide*. London, England: Liverly House, 1995.
3. McGuckin M, Stineman M, Williams S, et al. *Draft guideline: Diagnosis and treatment of venous ulcers*. Wound Manag 1996; 42(4): 48-78.
4. Serra N. *Estrategia terapéutica en el tratamiento de las úlceras venosas*. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular; 2001; 7: 79-82.
5. Krüger M. Klein, B. *Ulcus Cruris*. Atlas en color de las úlceras de miembros inferiores. Prólogo de la edición española: Dr. Caróils Marc. Dpto. de Cirugía. Munchen, Alemania. 1998.
6. Ramelet AA, Monti M. *The Treatment of leg ulcers*. Phlebology. The Guide. Paris: Elsevier. 1999; p. 169-180; 389-406.
7. Marinello Roura J, Gesto Castromil R. *Patología venosa. Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Capítulo Español de Flebología*. Mayo, 2003.
8. Miscavige M. Considering patient priorities when choosing a dressing. *Ostomy Wound Management*. November 2004. Vol. 50; issue 11. Lopez AP, Phillips TJ. Venous ulcers. *Wounds* 1998; 10 (5): 149-157.
9. Falanga V, Eaglestein WH. *The trap hypothesis of venous ulceration*. Lancet 1993; 341: 1006-1008.
10. Phillips T, Ouahes N. Leg ulcers. *Cur Prob Dermatol* 1995; 7(4): 114-142.
11. Capillas Perez R. *Tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas*. Área básica de salud de Sant Joseph. Barcelona. 2001.
12. Ministerio de salud, Gobierno de Chile, Programa de Salud del Adulto. Serie de Guías Clínicas, Manejo y Tratamiento de Heridas. Santiago de Chile. Marzo 2000.
13. *Módulos educativos. Cuidado de Heridas*, Johnson & Johnson Wound Management. Worldwide. Ethicon.
14. Candia Z., Perez J.C., Scapuzzi A. *Heridas Crónicas y úlceras por presión, cura avanzada en ambiente húmedo*. Revista de enfermería del Hospital Italiano. Año 7. N° 21. Abril 2004.
15. Allegra C, Agus G.B. y col. *Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders*. Int Ang Vol. 24. N° 2. p 107-168. June 2005.
16. Zurita G., Loayza E. *Estudio prospectivo de la eficacia de apósitos hidrocoloides en las úlceras de piernas*. Gaceta dermatológica ecuatoriana. Vol. 1. N° 1. Junio 1998.
17. Vrankcx JJ, Slama J, Preuss S et al. *Wet wound healing*. Plast Reconstr Surg 2002, 110: 1680.
18. Queen D, Orsted H, Sanada H, Sussman, S.. *A dressing history*. International Wound Journal. Vol 1; N° 1, 59-77.
19. *Recomendaciones sobre la utilización de antisépticos en el cuidado de heridas crónicas*. Doc. VIII. GNEAUPP. Diciembre 2002.
20. *Recomendaciones para el tratamiento de las UPP*. American Health Care Policy Research (AHCPR). 1994.
21. Andrades P, Sepúlveda S, González J. *Curación avanzada de Heridas*. Centro de Heridas. Equipo de Cirugía Plástica. Hospital J.J. Aguirre. Departamento de Cirugía. Universidad de Chile. Revista Chilena de Cirugía. Vol. 56- N° 4, Junio 2004; Pág. 396-403.
22. Fowler I, Krasner D, Sibbald, G. *Healing environments for chronic wound care: optimizing local wound management as a component of holistic interdisciplinary patient care*. Supplement of Wounds. Educational grant from Curative Health Services, Inc. Printed in USA. 11/05.
23. Verde J. y col. *Evaluación de una pauta de tratamiento de heridas complejas*. Revista de Enfermería del Hospital Italiano. Año 8. N° 22. Agosto 2004.

24. Steed D. *Clínicas quirúrgicas de Norteamérica, cicatrización de Heridas*. McGraw-Hill, Vol. 3, 2003.
25. Woscoff A, Troielli P, Bilevich E. *Curación de heridas*. Actualizaciones terapéuticas Dermatológicas, 1995, 18:4.
26. Bilevich E. *Cicatrización de Heridas. Un enfoque Practico*. Forum de Flebología y Linfología, 2007, 9:3 0-36.
27. Hunt T. *The Physiology of wound healing*. Ann Emerg Med 1998, 17: 1265-1273.
28. Clark R. *Biology of dermal wound repair*. Dermatol Clin 1993;11: 647-666.
29. Banwell P, Téot L. *Topical Negative Pressure (TNP) Therapy. First international topical negative pressure (TNP) therapy focus group meeting proceedings*. London: TNP Communications, 2004.
30. Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, et al. [Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures]. Unfallchirurg 1993; 96 (9): 488-492.
31. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, et al. *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation*. Ann Plast Surg 1997; 38 (6): 553-562.
32. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, et al. *The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion*. Ann Plast Surg 2005; 55(6): 665-671; discussion 1097-1098.
33. Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, et al. *Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine*. Ann Plast Surg 2001; 47(5): 547-551.
34. Philbeck TE Jr, Whittington KT, Millsap MH, et al. *The clinical and costeffectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients*. Ostomy Wound Manage 1999; 45(11): 41-50.
35. Vowden K. *Conservative management of pressure ulcers*. In: Banwell PE, Harding K (eds). *Vacuum Assisted ClosureTM Therapy: Science and Practice*. London: MEP Ltd, 2006.
36. Sumpio BE, Banes AJ, Link WG, et al. *Enhanced collagen production by smooth muscle cells during repetitive mechanical stretching*. Arch Surg 1988; 123(10): 1233-1236.
37. Ilizarov GA. *Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening*. Clin Orthop Relat Res 1990; (250): 8-26.
38. Saxena V, Hwang CW, Huang S, et al. *Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation*. Plast Reconstr Surg 2004; 114(5): 1086-1096.
39. Greene AK, Puder M, Roy R, et al. *Microdeformational wound therapy: effects on angiogenesis and matrix metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patients*. Ann Plast Surg 2006; 56(4): 418-422.
40. Fabian TS, Kaufman HJ, Lett ED, et al. *The evaluation of subatmospheric pressure and hyperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing*. Am Surg 2000; 66(12): 1136-1143.
41. Gupta S, Bates-Jensen B, Gabriel A et al. *Differentiating negative pressure wound therapy devices: an illustrative case series*. Wounds 2007; 19 (1 Suppl): 1-9.
42. Deluchi Levene. A. *Breve historia de la curación de las heridas*. Fórum de Flebología y Linfología - Vol. 8 - Nº 1/ Mayo de 2006
43. Buzzi A. *El tratamiento de las heridas a través de la historia*. Conferencia pronunciada en la facultad de medicina de la UBA. 29-6-2005.
44. Andrades P, Sepúlveda S, González J. *Curación avanzada de heridas*, Rev. Chilena de Cirugía. Vol 56 - Nº 4, Junio 2004; págs. 396-403.
45. Ladin D: *Understanding wound dressings*. CI Plast Surg 1998; 25: 433-441.
46. Lazaurus GS: *Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing*. Arch Dermatol 1994; 130: 489.
47. Krizek TJ, Harries RH, Robson MC: *Biology of tissue injury and repair*. En: Georgiade GS (ed). *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*. 3rd ed. Williams and Wilkins, 1997; 3-9.
48. Longaker MT, Adzick NS: *The biology of fetal wound healing: a review*. Plast Reconstr Surg 1991; 87: 788-798.
49. Rohrich R, Robinson J: *Wound Healing*. Select Read Plast Surg 1999; 9: 1-39.
50. Nwometh BC, Yager DR, Cohen K: *Physiology of the chronic wound*. CI Plast Surg 1998; 25: 341.
51. Robson M: *Cytokine manipulation of the wound*. CI Plast Surg 2003; 30: 57-65.
52. Rees RS, Robson M, Smiell SM, et al: *Beclaprepine gel in the treatment of pressure ulcers: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study*. Wound Repair Regen 1999; 7: 141-147.
53. Steed D: *Platelet-derived growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers*. Wounds 2000; 12: 95B-8B.
54. Yager DR, Nwometh BC: *The proteolytic environment of chronic wounds*. Wound Repair Regen 1999; 7: 433-441.
55. Burns J, Mancoll JS, Phillips L: *Impairments to wound healing*. CI Plast Surg 2003; 30: 47.
56. Winter GD. Scales, JT: *Effect of air drying and dressings on the surface of a wound*. Nature 1963; 197: 91.
57. Vranckx JJ, Slama J, Preuss S, et al: *Wet wound healing*. Plast Reconstr Surg 2002; 110: 1680.
58. Varghese MC, Balin AK, Carter M, et al: *Local environment of chronic wounds under synthetic dressings*. Arch Dermatol 1986; 122: 552.
59. Thomas S: *Wound management and dressings*. London: Pharmaceutical Press; 1990.
60. Vidmer A, Frei R: *Decontamination, disinfection and sterilization*. In: Murray P, Jo Baron E, Jorgensen J, et al: (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Am Soc Microbiol 2003; 138.

61. McDonnell G, Russell AD: *Antiseptics and disinfectants: Activity, action and resistance*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 147-179.
62. Misra A: *Use of Povidone Iodine for dressing wounds*. Plast Reconstr Surg 2003; 111: 2105.
63. Drosou A, Falabella A, Kirsner R: *Antiseptics on Wounds: An Area of Controversy*. Wounds 2003; 15: 149.
64. Robson MC: *Wound infection: A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria*. Surg Clin N Am 1997; 77: 637.
65. Heggors JP: *Defining infection in chronic wounds: does it matter?*. J Wound Care 1998; 7: 389.
66. Heggors JP: *Defining infection in chronic wounds: methodology*. J Wound Care 1998; 7: 452.
67. Heggors, JP: *Assessing and controlling wound infection*. Clin Plast Surg 2003; 30: 25.
68. Robson MC, Edstrom LE, Krizek TJ, et al: *The efficacy of systemic antibiotics in the treatment of granulating wounds*. J Surg Res 1974; 16: 299.
69. Bradley M, Cullum N, Nelson EA, et al: *Systematic reviews of wound care management: Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds*. Health Technol Assess 1999; 3 (17 Pt 2): 1-18.
70. Hamer ML, Robson MC, Krizek TJ, et al: *Quantitative bacterial analysis of comparative wound irrigations*. Ann Surg 1975, 181: 819.
71. Lionelli GT, Lawrence WT: *Wound dressings*. Surgb Clin N Am 2003, 83: 617. I
72. Johnson A: *The economics of modern wound management*. Br J Pharm Pract 1985; 2: 194.
73. Thomas S, Loveless Ramasastry S: *Chronic problem wounds*. Clin Plast Surg 1998; 25: 367.
74. *Epithelialization and neovascularization*. J Am Coll Surg 1994; 179: 305.
75. Stanton RA, Billmire DA. *Skin resurfacing for the burned patient*. Cl Plast Surg 2002; 29: 29.
76. Lawrence JC: *Reducing the spread of bacteria*. J Wound Care 1993;2: 48
77. Lionelli GT, Lawrence WT: *Wound dressings*. Surg Clin N Am 2003, 83: 617.
78. Mejía ML. *Preparación del lecho de la herida*. México: Smith&Nephew; 2005.
79. Mathews KA, Binnington A.G. *Wound management using sugar*. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. Vol. 24, N° 1 January 2002.
80. Fowler I, Krasner D, Sibbald G. *Healing environments for chronic wound care: optimizing local wound management as a component of holistic interdisciplinary patient care*. Supplement of Wounds. Educational grant from Curative Health Services, Inc. Printed in USA. 11- 2005.
81. Eriksson E. et al. *Wet wound healing: from laboratory to patients to gene therapy*. The Am J Surg 188 (Suppl to July 2004) 36s-41s.
82. Ligresti C, Bo F. *Wound bed preparation of difficult wounds: an evolution of the principles of TIME*. Int Wound J 2007; 4: 21-29.
83. Sibbald RG., Williamson D., Orsted HL. et al. *Preparing de wound bed: debridement, bacterial balance and moisture balance*. Ostomy/Wound Management 2000; 46 (11): 14-35.
84. Betsholtz C, Raines EW: *Platelet-derived growth factor: a key regulator of connective tissue cells in embryogenesis and pathogenesis*. Kidney Int 1997; 51: 1361.
85. Munger JS. *Latent transforming growth factor- β : structural features and mechanisms of activation*. Kidney Int 1997; 51: 1376.
86. Pizarro C, Silva V, Ordenes M, Bozinovic F, Cabezas J, Freitte X, et al. *Manejo de heridas operatorias con apósito oclusivo*. Rev Chil Cir 2000; 10 (1): 24-26.
87. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobin J. *The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S*. Diabetes Care. 2003; 26(6): 1790-1795.
88. Houghton PE, Campbell KE. *Therapeutics modalities in the treatment of chronic recalcitrant wounds*. In: Krasner DL, Rodeheaver GT, Sibbald RG. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Health Care Professionals*. 3rd ed. Wayne, PA. HMP Communications. 2001.
89. Boyce ST. *Design principles for composition and performance of cultured skin substitutes*. Burns 2001; 27 (5): 523-533.
90. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, Odenheimer DJ, Parish LC, Jensen JL, et al. *Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers*. Wound Repair Regen 2001; 9 (5): 347-352.
91. Phillips TJ, Manzoór J, Rojas A, Isaacs C, Carson P, Sabolinski M, et al. *The longevity of a bilayered skin substitute after application to venous ulcers*. Arch Dermatol 2002; 138 (8): 1079-1081.
92. Falanga V. *Advanced treatments for non-healing chronic wounds*. World wide wounds. April 2005. EWMA Journal 2004; 4(2): 11-13.

CONTENIDO

AÑO 2008

NÚMERO EXTRAORDINARIO

RELATO OFICIAL

MESOTELIOMA PLEURAL

RELATOR

Dr. Alejandro H. Ficarra, MAAC

Buenos Aires
Año 2008

PRÓLOGO

Agradezco profundamente a las autoridades de la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica, el haber sido designado Relator en el 52° Congreso Argentino de Cirugía Torácica acerca del tema Mesotelioma Pleural.

Constituye para mí un honor y un desafío tratar de actualizar y dar lineamientos a una patología de incidencia creciente, de difícil y controvertido tratamiento y en el cual múltiples alternativas terapéuticas se incorporan permanentemente.

Quiero agradecer a mis jefes y compañeros del equipo quirúrgico del Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular, del cual formo parte integrante desde hace 26 años, por su inestimable colaboración, así como también por su experiencia y casuística brindada.

A mi esposa Ana Lía, quien colaboró con dedicación, entusiasmo e idoneidad en la confección de este relato, a mis hijos Florencia, Andrés y Camila por la paciencia y las horas no compartidas y, finalmente, a las firmas Roemmers, Mediton y Hyaltec Argentina por sus desinteresados aportes.

MESOTELIOMA PLEURAL

Las primeras descripciones de tumores pleurales primarios se atribuyen a Lietaud (1767) y a Wagner (1870). Klemperer y Rabin³², en 1931, por primera vez dividieron los tumores pleurales en localizados y difusos.

El mesotelioma maligno difuso es la variedad más frecuente, constituyendo el 75% de los tumores primitivos de pleura, su pronóstico es ominoso y está relacionado con la exposición a asbestos, en EEUU y otros países industrializados.

El mesotelioma localizado, menos frecuente, constituye el 25% restante de las neoplasias pleurales, su histopatogenia y comportamiento clínico es diferente a la variedad difusa y debe ser analizado separadamente. Ha recibido distintas denominaciones: *fibroma pleural*, *mesotelioma fibroso pleural*, *fibroma submesotelial*, *tumor fibroso pleural localizado* o *tumor fibroso solitario de pleura*.

TUMOR FIBROSO LOCALIZADO DE PLEURA

Clínica

El tumor fibroso solitario localizado de pleura puede presentarse en todas las edades, pero con mayor frecuencia entre la 6^{ta} y 7^{ma} década de la vida¹⁶, con predominancia en el sexo femenino^{2, 42} y ocasionalmente incidencia familiar, estudios inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica⁴³, sugieren su origen en el tejido conectivo submesotelial.

Son asintomáticos, hallazgo radiográfico en el 40% al 60% de los casos y acompañados de sintomatología torácica inespecífica en el resto^{12, 33, 37, 42, 53, 70}. Pueden asociarse a síndromes paraneoplásicos, como osteoartropatía hipertrófica, hipocratismo digital^{16, 37}, hipoglicemia (Síndrome de Doege-Potter)^{13, 14, 15} y galactorrea⁴³.

Anatomía Patológica

Son tumores circunscriptos, encapsulados, pedunculados o sésiles, cuya base de implantación se

halla en la pleura visceral en el 75 a 80% de los casos. Existen casos de crecimiento intraparenquimatoso pulmonar^{3, 42}. Las adherencias inflamatorias peritumorales son frecuentes, pudiendo contener tumor microscópico^{2, 21, 33, 37}. De lento crecimiento adquiriendo en ocasiones grandes dimensiones hasta ocupar todo un hemitórax^{15, 70}, comprimir órganos mediastínicos, cavidades cardíacas y grandes vasos (aurícula derecha y vena cava inferior). Pueden asociarse a derrame pleural^{2, 53}, presentar calcificación tumoral^{3, 16, 21, 33} y ser múltiples^{2, 42, 71}. Histológicamente están compuestos por células fusiformes distribuidas al azar en una matriz colágena, con áreas de hiper e hipocelularidad en el mismo tumor. Ocasionalmente la presencia de hipervascularización puede dar aspecto histológico similar al hemangiopericitoma²¹.

Métodos de Diagnóstico

La radiografía simple de tórax permite una orientación inicial y por su carácter peduncular están descriptos cambios de forma y posición tumoral con los diferentes decúbitos⁴³. La tomografía axial computada (TAC) carece de especificidad diagnóstica y la diferenciación con tumores de pared torácica, mediastinales o pulmonares es, a veces, difícil^{12, 37}. La resonancia magnética nuclear (RMN) solo muestra el carácter fibroso de la lesión. La tomografía con emisión de positrones (18 FG-PET SCAN) mostró hipercaptación solo en tumores malignos, pero el escaso número de pacientes en las series publicadas limitan su validez y rol³³. La punción percutánea guiada por tomografía computada es diagnóstica en el 55% de los casos, aunque Weynard, en 5 pacientes, obtuvo una positividad diagnóstica del 100% con la utilización de aguja Trucut.

El *diagnóstico definitivo* y su diferenciación con otros tumores¹⁶ solo puede llevarse a cabo luego de un exhaustivo estudio histopatológico de la pieza tumoral en su totalidad, el cual también es im-

prescindible para determinar su malignidad o benignidad, sobre todo en los tumores gigantes, dado el carácter heterogéneo de estas neoplasias, su comportamiento biológico impredecible, no siempre relacionado con sus caracteres histológicos²¹.

England²¹ estableció criterios de malignidad histológica como: hiper celularidad, apiñamiento y sobreposición nuclear, pleomorfismo, hemorragia, necrosis intratumoral y elevada actividad mitótica. En función de estos caracteres histopatológicos el porcentaje de malignidad en las series publicadas osciló entre el 36 y el 40%^{2, 21, 33, 37, 53}. Tumores con diámetro mayor a 8 cm con pleomorfismo aislado, pueden ser considerados como variedad intermedia de malignidad⁵³.

Los estudios por inmunomarcación muestran negatividad a la queratina y positividad a la vimentina, al anticuerpo CD34, al receptor hormonal de progesterona y al factor prooncogénico bcl-2 antiapoptótico. Este último permite el diagnóstico diferencial con el hemangiopericitoma, que puede ser positivo al CD34 pero negativo al bcl-2 antiapoptótico. Estudios citogenéticos demostraron que la mutación en el gen proapoptótico *p53*, la positividad a los antígenos *ki67* y CD31 y la ausencia de expresión del antígeno CD34 se han relacionado con un carácter agresivo y mal pronóstico de la neoplasia¹⁶.

De Perrot y col¹⁶ propusieron una **estadificación** en cinco grupos, en función de los caracteres macroscópicos del tumor: peduncular o sésil, único o múltiple; su rasgo histológico: benigno o maligno, basado en los criterios de England²¹; presencia o ausencia de metástasis, la cual tendría implicancia pronóstica y terapéutica.

Tratamiento

El tratamiento definitivo es la exéresis quirúrgica. Toracotomía posterolateral, axilar con preservación muscular, doble toracotomía y hemiclámshell han sido empleadas. Recientemente la videotoracoscopia se utilizó en tumores menores de 5 cm de diámetro^{12, 33, 37, 71}.

La resección tumoral debe incluir su base de implante, con un amplio margen oncológico requiriendo a veces el auxilio de la biopsia por congelación^{12, 37}; puede incluir parte de los tejidos vecinos (pulmón, pericardio, pared torácica, diafragma)³⁷. La resección en cuña pulmonar es habitualmente suficiente para tumores pedunculados con

implante en pleura visceral. Resecciones mayores (lobectomía, broncoplastia, neumonectomía)^{2, 3, 12, 16, 33, 53, 70, 71}, son excepcionales (menos del 3% de los casos) y necesarias en tumores voluminosos, sésiles que comprometen en profundidad el parénquima pulmonar (fibromas invertidos). La pleuroneumonectomía fue empleada por Zhang y col en un paciente con nódulos múltiples diseminados en pleura visceral y por Veronesi asociada a pericardiectomía en un tumor gigante.

La radioterapia y/o quimioterapia coadyuvante postoperatoria fueron utilizadas ocasionalmente en tumores malignos sésiles¹⁶, resecciones oncológicas incompletas⁷¹, recidiva local^{2, 12} o metástasis³⁷, con sobrevividas prolongadas de más de 20 años⁷¹, pero su rol no ha sido sistemáticamente evaluado.

Evolución

La recidiva tumoral local se observó en el 2% de los tumores fibrosos localizados pedunculados benignos y en el 19% de los tumores malignos²¹; de Perrot y col en su revisión de 185 pacientes¹⁶ observaron que en tumores en estadio III (sésiles e histológicamente malignos) la recidiva local fue del 63%. La malignización de la recidiva local de un tumor originalmente benigno es un hecho frecuente, ante lo cual podría estar indicada una nueva exéresis. Las metástasis a distancia son raras⁷⁰.

Experiencia de nuestro equipo de trabajo

Nuestra experiencia está compuesta por 24 pacientes, 17 mujeres y 7 hombres con una edad promedio de 55.8 años (Rango: 34 -76 años).

Dieciséis pacientes eran asintomáticos (hallazgo radiográfico), ocho pacientes presentaban síntomas torácicos, 2 pacientes (8.3%) osteoartropatía hipertrófica e hipocratismo digital y un paciente (4.1%) derrame pleural. En etapa temprana de nuestra experiencia, en un paciente, ante la sospecha de disgenesia pulmonar, se efectuó angiografía que demostró una hipervascularización tumoral. La TAC y, a posteriori la RMN constituyeron los exámenes radiológicos de rutina. En 3 pacientes se efectuó punción transtorácica bajo tomografía siendo negativa para células neoplásicas en 1, positiva para fibroma en 1 y positiva para adenocarcinoma en el restante.

La vía de abordaje fue la toracotomía en 23 pacientes y la esternotomía en el restante. La re-

sección tumoral fue completa incluyendo la base de implantación tumoral en todos los pacientes; en uno de ellos, portador de un tumor sésil originado en pleura parietal, fue necesario efectuar resección ampliada de pared costal y reemplazo con malla de Marlex.

La mortalidad postoperatoria fue del 0%, un paciente requirió una reoperación por sangrado. El diámetro promedio tumoral fue de 15 cm (Rango: 3 a 36 cm) y, en 7 pacientes, el peso promedio de 1450 g (Rango: 960-2245 g).

Anatomopatológicamente en 3 pacientes (12,5%) el tumor presentaba caracteres macroscópicos y microscópicos de malignidad. En uno el diagnóstico diferencial con el hemangiopericitoma pulmonar fue realizado por inmunomarcación (Ag CD34).

Una paciente portadora de un tumor fibroso localizado maligno falleció a los 4 meses por recidiva local, 1 paciente falleció a los 3 años por carcinoma de vesícula. Una paciente operada de un tumor fibroso benigno presentó una recidiva local a los 2 años, pero no aceptó tratamiento quirúrgico, desconociéndose su evolución posterior. En los 21 pacientes restantes la sobrevivida promedio fue de 11 años (Rango: 4-20 años) y sin evidencia de enfermedad. Es necesario destacar que una paciente portadora de un tumor fibroso localizado pleural maligno se halla viva y libre de enfermedad 14 años luego de la exéresis quirúrgica.

Conclusiones

1. La exéresis quirúrgica completa, ampliada y con margen oncológico adecuado es el tratamiento de elección y permite el diagnóstico preciso, así como también su carácter benigno o maligno.

2. Su pronóstico es favorable aún en los tumores malignos.

3. La recidiva local ocurre en el 2% de los tumores benignos y el 20% de los malignos, habitualmente en los primeros 2 años tras la resección, por lo cual el seguimiento radiológico y tomográfico semestral es mandatorio.

4. Ante una recidiva está indicada una nueva exéresis, pues la muerte se produce por invasión local, las metástasis a distancia son raras.

5. La utilidad de la quimioterapia y/o radioterapia es limitada.

MESOTELIOMA MALIGNO DIFUSO DE PLEURA

El mesotelioma pleural maligno difuso (MPM) presenta una mayor incidencia entre la 4^{ta} y 8^{va} década de la vida, habiéndose también publicado casos en niños^{10, 30}, con predominancia en el sexo masculino. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años. Aunque ha sido descripta su regresión espontánea⁵¹, así como también mesoteliomas malignos epiteliales localizados⁴⁵, el tumor crece implacablemente y compromete en su totalidad la pleura. En su etapa inicial se acompaña de derrame pleural masivo y en su evolución posterior provoca fusión de ambas hojas, obliteración de la cavidad pleural, desaparición del derrame y, en estadio más avanzado, invade órganos vecinos, pulmón, diafragma, pared torácica, corazón, grandes vasos, esófago, columna vertebral y médula espinal.

La sintomatología clínica torácica depende del diagnóstico precoz y del compromiso de los órganos vecinos. Se han descrito casos con un patrón miliar similar a tuberculosis³¹. Las metástasis hematógenas son frecuentes en niños¹⁰, pero aparecen tardíamente en adultos y en estadios terminales de la enfermedad (pulmón y pleura contralateral, peritoneo, riñones, hígado, glándulas suprarrenales). Habitualmente son hallazgos de autopsia y raramente son causa de muerte, la misma se produce habitualmente por progresión local del tumor, en un período de 4 meses a un año. La hiperplaquetosis ($> 400.000 \text{ plaq/mm}^3$) es habitual en los exámenes de laboratorio y constituye uno de los factores asociados a la elevada incidencia (27.7%) de eventos tromboembólicos en pacientes con mesotelioma.

Etiopatogenia

Wagner, en 1960, fue el primero en señalar la asociación de este tumor con la exposición a asbestos. El Simian Virus 40 (SV40), la radioterapia y la ingestión de Ironiazida durante el embarazo¹⁰ también han sido involucrados como agentes etiológicos.

Anatomía Patológica

Histogenéticamente se origina a partir de las células mesoteliales "madres" pluripotenciales, las cuales pueden diferenciarse en epiteliales y me-

senquimáticas, siendo habitual hallar ambos tipos celulares en un mismo tumor, por lo cual anatómopatológicamente se dividen en: *epitelial* (70% de los casos), *sarcomatoso* (15% de los casos) y *mixto* (15% restante).

Diagnóstico

El examen citológico del líquido pleural es positivo en el 61% de los casos⁷, la presencia de ácido hialurónico en el mismo sería indicativo de mesotelioma y la positividad del antígeno carcinoembrionario excluiría el diagnóstico de mesotelioma a favor de adenocarcinoma. La biopsia pleural con aguja es diagnóstica en el 39 al 60%⁷. Es necesario destacar, además, que derrame pleural no neoplásico y paquipleuritis benigna en placas están presentes en el 50% de las personas expuestas a la inhalación de asbestos. La broncofibroscopía solo ayuda a excluir un carcinoma broncogénico. La obtención de una biopsia pleural de suficiente material para permitir el diagnóstico definitivo requiere de métodos invasivos como la toracoscopia rígida, preconizada por Boutin⁷ y la videotoracoscopia²⁸ que permite, además, obtener múltiples biopsias y efectuar una evaluación inicial de la extensión de la enfermedad⁶. Ambos procedimientos requieren un espacio pleural libre, la ulterior obliteración de la cavidad pleural requiere una biopsia a cielo abierto mediante toracotomía lateral.

En casos de histología dudosa y diagnóstico diferencial difícil con carcinomatosis pleural de otra etiología, la inmunomarcación para identificación de citoqueratina, calretinina y mesotelina permite el diagnóstico de certeza.

Métodos de Diagnóstico

La TAC evalúa la extensión locoregional y el volumen tumoral. La RMN, ha demostrado ser levemente superior en cuanto a la detección de invasión del diafragma y pared torácica. Su sensibilidad y especificidad aumentan considerablemente cuando se asocia a la administración endovenosa de *gadolinio*, su limitación se halla en la detección de invasión pericárdica y metástasis ganglionares. El 18 FG-PET SCAN es útil en la detección de metástasis oculta (aproximadamente 10% de los pacientes) y, con un valor de captación elevado (superior a 10), se asocia a la presencia de me-

tástasis ganglionares extrapleurales (N₂)²⁵, lo cual reflejaría un comportamiento biológico más agresivo del tumor, peor pronóstico y probable cambio terapéutico.

La mediastinoscopia cervical⁵² es realizada habitualmente independientemente del tamaño de los ganglios linfáticos en la TAC, a pesar de esto, su negatividad tiene un valor predictivo del 68%¹⁷ debido a la presencia de metástasis mediastínicas (N₂) en ganglios peridiafragmáticos, mamarios internos y periesofágicos no accesibles al mediastinoscopio, debido a los diferentes patrones de drenaje linfático de las pleuras parietal y visceral^{19, 61, 69}.

El ecocardiograma evalúa invasión tumoral intrapericárdica, derrame y función miocárdica (fracción de eyección).

La laparoscopia asociada al lavado peritoneal para detección de células neoplásicas permite excluir invasión transdiafragmática y metástasis peritoneal. La toracoscopia contralateral es preconizada por Álvarez y col.

Existen varios **criterios de estadificación**, desde el original de Butchart¹¹, al más recientemente elaborado por el *Grupo Internacional Interesado en el Mesotelioma (IMIG)*⁶², el que, mediante una participación multicéntrica, ha desarrollado un esquema de estadificación en cuatro estadios, basado en el TNM.

Tratamiento

Dado la extensión de esta afección tumoral, lograr una exéresis oncológica implica llevar a cabo una intervención quirúrgica de gran magnitud, que se acompaña de una elevada tasa de complicaciones postoperatorias, cuyo manejo la torna no accesible a muchos centros quirúrgicos; esto, sumado al mal pronóstico de la neoplasia, justificó que algunos autores preconizaran el no tratamiento de la misma³⁵ o tan solo terapia de sostén. Otros han propuesto tratamientos paliativos del derrame pleural a través de pleurodesis con talco-tetraciclina-corynebacterium Parvum o mostaza nitrogenada^{48, 65} o shunt pleuroperitoneal de Denver.

La efectividad de la radioterapia está limitada por el carácter difuso y extenso de la neoplasia y la radiosensibilidad de los órganos adyacentes a la cavidad pleural. La dosis para lograr un efecto terapéutico no debe ser inferior a los 40 Gy en el hemitórax afectado. Su utilidad se limita a su rol coadyuvante postoperatorio⁵⁹ o para prevenir la

siembra local tumoral tras procedimientos diagnósticos⁸. La reciente introducción de radioterapia de intensidad modulada ha sido de utilidad en algunos pacientes¹.

La quimioterapia ha sido utilizada en forma sistémica, intracavitaria y en los últimos años como terapia neoadyuvante.

– *Quimioterapia Sistémica*: su eficacia en el MPM en los últimos 30 años ha sido evaluada predominantemente utilizando monodrogas, en estudios clínicos no controlados y cuya tasa de respuestas objetivas podrían ser clasificados como bajas (<10%), moderadas (10-15%) o altas (>20%). Los resultados de estos estudios requieren ser interpretados con precaución, por diferir en diseño, selección de pacientes, criterios de respuesta, tamaño de muestra y potencia. Sin embargo, algunas conclusiones pueden extraerse de un meta análisis de estos estudios²³. La mayoría de los agentes usados como monodroga (metotrexato, vinelrobine, irinotecan, doxorubicina) a excepción del cisplatino, mostraron baja tasa de respuesta²⁰. El uso de combinaciones de drogas^{49, 72} ha provocado respuestas que oscilaron desde el 0% al 50%. Vogelzang y col fueron los primeros en reportar el aumento de la eficacia de la combinación de cisplatino y perimetrexed⁷². La incidencia de efectos tóxicos colaterales durante el tratamiento quimioterápico es significativa; además, la evaluación de la respuesta es difícil puesto que la desaparición del derrame pleural (utilizado como parámetro radiológico de respuesta) puede implicar progresión natural de enfermedad y no mejoría.

– *Quimioterapia intracavitaria*: permite una mayor concentración local de la droga y minimiza los efectos tóxicos sistémicos, su aplicación requiere la presencia de un espacio pleural libre. Ha sido utilizada como complemento de procedimientos quirúrgicos, sea pleurectomía³⁶ pleuroneumonectomía, e incluso como lavado intrapleural hipertérmico tras pleurectomía⁵⁵.

– *Quimioterapia neoadyuvante*: Weder y col⁷³, mediante combinación de cisplatino y gencitabina preoperatoria, obtuvieron una respuesta parcial al tratamiento en 32% de los pacientes; otros autores, utilizando gencitabina-pemetrexed y vinelrobina-cisplatino, publicaron una mayor incidencia de insuficiencia respiratoria post pleuroneumonectomía; en contraposición, un estudio multicéntrico suizo demostró que el tratamiento quimioterápico neoadyuvante no incrementó la morbilidad

postoperatoria, aunque su impacto en la sobrevida no fue publicada todavía.

La braquiterapia, aplicación intrapleural de isótopos radioactivos (P-32, I-125, Ir-192), se utilizó como método complementario de exéresis paliativas (pleurectomía subtotal) para tratar enfermedad residual macroscópica sobre todo en mediastino superior, diafragma y cisuras interlobares⁴⁰.

La terapia fotodinámica, mediante el uso de fotosensibilizadores, fotofrina, temoporfrina²⁷, captados de preferencia por las células tumorales, fue empleada intraoperatoriamente para control de la rediviva local. Con la utilización de protoporfirinas se observó una mayor incidencia de fístula bronquial.

Otras alternativas terapéuticas han sido desarrolladas y aplicadas⁵⁰, tales como la inmunoterapia mediante el uso de citoquinas (linfoquinas): interferón gamma, macrófagos autólogos activados con interferón, interleukina 2³⁶ y la terapia genética: a) a través del mecanismo del *gen suicida* (gen de la timidín quinasa del Herpes Simple)²⁹, que convertiría a las células neoplásicas en sensibles al ganciclovir; b) induciendo apoptosis tumoral mediante la inhibición de la proteína antiapoptótica bcl-xl con oligonucleótidos⁵⁸ y c) mediante interferón beta codificado a través de un adenovirus.

Los procedimientos quirúrgicos incluyen: 1) la **pleurectomía subtotal**^{9, 36, 40}, que constituye la resección de la pleura parietal costal; 2) la **pleurectomía total-radical** (decorticación) que, además de la pleura parietal, implica la resección completa de la pleura visceral, pericardiectomía, resección total del diafragma y el reemplazo de estas estructuras por prótesis^{39, 56}. Como procedimiento curativo, estaría indicada en estadíos I y II (IMIG); en general es un procedimiento paliativo como control del derrame pleural, en pacientes con metástasis ganglionares³⁹ o con reserva cardiopulmonar comprometida^{39, 55, 56, 63}. La vía de abordaje habitual es a través de una toracotomía aunque se ha descrito en el caso de la pleurectomía subtotal su realización a través de videotoracoscopía^{28, 46}. El porcentaje de recidiva local tumoral es elevado²⁶; y 3) la **pleuroneumonectomía ampliada** (resección de pleuras parietal y visceral, pulmón, pericardio y diafragma) es el procedimiento oncológico de elección para extirpar la masa tumoral⁶⁸; sobre 217 cirujanos torácicos encuestados (CTSNet, Julio 2001) 49.3% votó a favor de su aplicación en el MPM en estadio temprano, la vía de abordaje es

a través de una toracotomía posterolateral, doble toracotomía, o esternotomía para procedimientos del lado derecho¹⁸. La recidiva local es menor, pero se acompaña de una mayor morbilidad postoperatoria.

Tratamiento multimodal

Pacientes cuidadosamente seleccionados, portadores de tumores en estadíos I, II, y III (excluido de este último el N₂) de la estadificación propuesta por el IMIG⁶², menores de 75 años, con ausencia de comorbilidades y con una reserva cardiopulmonar adecuada, fueron enrolados en un protocolo de tratamiento multimodal curativo, siguiendo los postulados de Sugarbaker y otros autores, que incluye pleuroneumectomía ampliada, radioterapia y quimioterapia sistémica^{6, 38, 44, 49, 64, 66}.

Desde el punto de vista quirúrgico oncológico, el margen libre de tumor constituye un factor pronóstico importante en cuanto a sobrevida, la misma fue del 44% a 2 años en pacientes con márgenes negativos versus 33% con márgenes positivos⁶⁶, esta diferencia se acentuó aún más cuando tales márgenes se evaluaron con técnicas inmunohistoquímicas (detección de antígenos calretinina y mesotelina)⁴⁴: 49% con márgenes negativos versus 13% con márgenes positivos.

Nuestra primera modificación técnica⁴⁷ permitió ampliar el margen oncológico incorporando los músculos intercostales y la fascia endotorácica a la pieza de resección tumoral, en contraposición a lo argumentado por Lewis³⁵ quien cuestionó la utilidad de la pleuroneumectomía en el tratamiento del MPM, pues la pleura parietal no impide la infiltración tumoral en la musculatura intercostal y hasta entonces no existía ninguna técnica quirúrgica que superara tal inconveniente.

Si bien la mortalidad perioperatoria que acompañó a la pleuroneumectomía en su etapa inicial fue elevada (31% en la serie de Butchart y col, 1976)¹¹; la cuidadosa selección de pacientes, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, el tratamiento precoz y agresivo de las complicaciones postoperatoria, posibilitaron una disminución significativa de la misma (3.4% en la serie de Sugarbaker y col, 2004)⁶⁷. A pesar de ello, la tasa de morbilidad continua siendo elevada: 60.4% y 63.4% en las series de Sugarbaker y Stewart, respectivamente. De Perrot y col, mediante análisis de multivariancia demostraron mayor incidencia de

complicaciones asociada al mayor número de transfusiones de hemáties y en procedimientos del lado derecho.

Nuestra segunda modificación técnica⁴⁷, la reconstrucción de la pared torácica mediante la técnica de la toracoplastia osteoplástica de Björk⁵, permite obliterar la cavidad residual post pleuroneumectomía y disminuir las complicaciones infecciosas favorecidas por la presencia de prótesis pericárdica y diafragmática, no interfiriendo la rehabilitación kinésica y produciendo mínima deformidad de la pared torácica.

Cirujanos argentinos (Rodríguez Sadi y col⁵⁷, Mercurio y col⁴¹, Esteva y col²²) han publicado su experiencia utilizando la pleuroneumectomía en el tratamiento de esta afección.

El seguimiento a largo plazo demostró que la pleuroneumectomía ampliada como único tratamiento no prolongó la sobrevida⁶⁰ puesto que la recidiva local y en mayor proporción la enfermedad metastásica, fundamentalmente en pleura, pulmón contralateral y peritoneo, continúa siendo un inconveniente en la mayor parte de las series publicadas; de modo tal que, como parte del tratamiento multimodal, los pacientes luego de 4 a 6 semanas de la intervención quirúrgica son sometidos a un régimen quimioterápico utilizando combinación de drogas (paclitaxel-carboplatino)^{6, 38, 66}, (cisplatino-gencitabina)⁴⁴ para prevenir la enfermedad metastásica. Tras completar tal régimen se administra radioterapia mediante acelerador lineal a dosis de 30 Gy en hemitórax operado, 40 Gy en mediastino y dosis adicionales de refuerzo, de 10 a 50 Gy, en áreas de tumor residual macroscópico, márgenes de resección con infiltración tumoral histológica y adenopatías mediastínicas metastásicas, esquema similar pero con dosis mayor (54 Gy) al empleado por Rusch y col⁵⁹, sobre el hemitórax operado, toracotomía y orificios de drenaje, para prevenir la recidiva local. Puede administrarse concomitantemente al tratamiento radiante paclitaxel. Luego de 4 a 6 semanas de completado el mismo se administran 2 ciclos adicionales de paclitaxel y carboplatino^{6, 38, 44, 66}. Utilizando tal enfoque terapéutico Sugarbaker y col⁶⁶ lograron en pacientes con MPM epiteliales, resecados mediante pleuroneumectomía ampliada, con márgenes libres de tumor y ausencia de adenopatías medias-tínicas, sobrevida a 2 y 5 años del 68% y 46% respectivamente. El porcentaje de pacientes que pudo ser incluido en este protocolo terapéutico multi-

modal osciló desde el 33% de la serie de Sugarbaker⁶⁶ al 6.8% de la serie de Borasio⁶.

Experiencia de nuestro equipo de trabajo

Setenta y tres pacientes portadores de MPM difuso fueron evaluados por nuestro equipo de trabajo, la edad promedio fue de 61.6 años (Rango: 33 a 79 años), 56 hombres y 17 mujeres.

Todos los pacientes presentaban síntomas torácicos inespecíficos (tos, disnea, dolor). El diagnóstico de MPM difuso se obtuvo mediante: biopsia pleural con aguja y examen citológico del líquido pleural (11 pac), biopsia de adenopatía traqueal por mediastinoscopía (1pac), biopsia de adenopatía supraclavicular (1 pac), toracoscopia con toracoscopio rígido (4 pac), videotoracoscopia (14 pac) y toracotomía-biopsia a cielo abierto (42 pac).

Como métodos complementarios para la evaluación locoregional de la neoplasia la TAC de tórax fue utilizada desde 1975 y, aproximadamente, en 1990 se agregó la RMN. En los últimos pacientes de nuestra experiencia incorporamos la mediastinoscopía cervical, en aquellos que consideramos viables de ser sometidos a una resección con criterio curativo (pleuroneumectomía ampliada), lo cual nos permitió excluir un paciente. Otros exámenes fueron efectuados de acuerdo a los hallazgos clínicos (biopsia supraclavicular en 1 paciente)

En 28 pacientes no se efectuó tratamiento por enfermedad y/o edad avanzada, reserva cardiopulmonar disminuida y/o comorbilidades. En 9 pacientes se efectuó pleurodesis con talco, en 19 pleurorectomía subtotal y en 17 (23.3%) pleuroneumectomía.

Desde 1992 hasta el presente en los 14 pacientes consecutivos más recientes, se empleó la técnica propuesta por Sugarbaker y col⁶⁸ ampliada con exéresis de los músculos intercostales y reconstrucción de la pared torácica mediante la toracoplastia de Björk^{5, 24, 47}, población que merece un análisis más cuidadoso y exhaustivo.

A diferencia del abordaje propuesto por el autor⁶⁸, utilizamos dos toracotomías^{24, 47}, una posterolateral amplia convencional y otra más pequeña lateral e inferior a nivel del 9^{no} espacio intercostal al igual que Probst y col, en primer término se efectuó un legrado subperióstico de los arcos de los arcos costales 2^{do} al 7^{mo} de manera tal que los músculos intercostales son incorporados a la pie-

za de resección tumoral, quedando las costillas en su lugar a la manera de la técnica en "jaula de pájaro" de Ribeiro-Netto⁵⁴, la disección se continua hacia el vértice del tórax, a través del tejido graso extrapleural, respetando los vasos mamarios internos y la vena ácigos en el lado derecho, hasta visualizar el bronquio fuente y la vena cava superior. Una sonda nasogástrica previamente colocada ayuda en la disección del esófago en casos difíciles. En las resecciones izquierdas se evita la disección del espacio retroaórtico para no lesionar los vasos intercostales; la segunda toracotomía inferior facilita la exéresis diafragmática, comenzando a nivel posterolateral, seccionándolo en forma radiada hacia el pericardio, por fuera del hiatus de la vena cava inferior, la aorta descendente y el esófago, y reparando, de ser posible, el peritoneo subyacente mediante disección roma. Se continua luego con la pericardiotomía por delante del nervio frénico, disección, ligadura y sección intrapericárdica de vasos pulmonares, sección retrohiliar del pericardio, disección, sección y cierre del bronquio fuente y, finalmente, linfadenectomía subcarinal. La reconstrucción del pericardio se efectuó con malla de Marlex fenestrada, comenzando en el pericardio posterior⁶⁷ y finalmente, si el peritoneo se incluyó en la pieza de resección, el hemidiafragma se reconstruyó con malla de politetrafluoroetileno^{24, 47, 68}. La reconstrucción de la pared torácica se efectuó mediante la técnica de toracoplastia osteoplástica de Björk⁵, los extremos posteriores de las costillas 2^{da} a 7^{ma} son resecados y fijados a las apófisis transversales vertebrales dos espacios por debajo con suturas de nylon o acero inoxidable.

La mortalidad perioperatoria fue del 28,5% (4 pacientes); el perfeccionamiento técnico quirúrgico y el cuidado postoperatorio permitió disminuir tal cifra de mortalidad al 11% (1 paciente de los últimos 9 operados). Un paciente (7.1%) presentó empiema tratado mediante ventana pleurocutánea, exéresis parche diafragmático y toracoplastia de Alexander con posterior curación.

Histopatológicamente existió un predominio epitelial, 10 pacientes (71.4%). Tumor residual microscópico en los márgenes de resección se halló en 2 pacientes (14.1%), inferior al 60% de la serie de Sugarbaker⁶⁶. En 1 de ellos existía infiltración adventicial del bronquio fuente y de la grasa pericárdica en el restante, al cual deliberadamente no se efectuó pericardiectomía por haber sido some-

tido a cirugía cardíaca previa. Un paciente presentó un nódulo tumoral, posiblemente por siembra tumoral durante el procedimiento diagnóstico.

Cinco pacientes (35.7%) presentaron metástasis ganglionares, hiliares y mediastinales en 3, hiliares en 1 y mediastinales en el restante. Dos pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia postoperatoria y 1 paciente solo quimioterapia.

La sobrevida promedio fue de 13.4 meses y la sobrevida actuarial del 32.1% a 3 años. Ocho pacientes fallecieron en un período de 5 a 13 meses; 3 por recidiva local, 1 por metástasis pleural contralateral, 1 por metástasis peritoneal, 1 por metástasis sistémica y 2 por causas no relacionadas a la neoplasia. Dos pacientes en los cuales pudo completarse el tratamiento multimodal se encuentran vivos a los 5 y 6 años respectivamente, libres de enfermedad.

Conclusiones

1. Una adecuada evaluación clínica y estadificación permite seleccionar un grupo de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento multimodal con sobrevida a largo plazo y libres de enfermedad.

2. La pleuroneumonectomía ampliada es el procedimiento oncológico más eficaz y fue empleado en el estadio I, II y III (excluido el N₂) de la IMIG.

3. Con nuestra modificación técnica el margen oncológico libre de tumor se logró en el 86.6% de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

- Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. *Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55(3): 768-775.
- Altinok T, Topçu S, Ta^otepe I et al. *Localized fibrous tumors of the pleura: clinical and surgical evaluation*. Ann Thorac Surg 2003; 76: 892-895.
- Aufiero TX, McGary SA, Campbell DB et al. *Intrapulmonary benign fibrous tumor of the pleura*. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 549-551.
- Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. *The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years*. Eur J Cardio-thorac Surg 2002; 22: 298-305.
- Björk VO. *The osteoplastic wall thoracic after pneumonectomy*. J Thorac Surg 1956; 32: 22.
- Borasio P, Berruti A, Billé A et al. *Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive series of 394 patients*. Eur J Cardio-thorac Surg 2008; 33: 307-13.
- Boutin C, Rey F et al. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis*. Cancer 1993; 72(2): 389-93.
- Boutin C, Rey F, Viallat JR et al. *Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy*. Chest 1995; 108: 754-8.
- Brancatisano RP, Joseph MG, McCaughan BC. *Pleurectomy for mesothelioma*. Med J Aust 1991; 154(7): 455-7, 460.
- Brenner J, Sordillo P, Magill GB. *Malignant mesothelioma in children: report of seven cases and review of the literature*. Med Pediatr Oncol 1981; 9(4): 367-73.
- Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC et al. *Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients*. Thorax 1976; 31: 15-24.
- Cardillo G, Facciolo F, Cavazzana AO, Capece G, Gasparri R, Martelli M. *Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients*. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1808-12.
- Caruso ES, Brandolino M, Pomi J y col. *Mesothelioma pleural localizado asociado a hipoglucemia. Comunicación de 2 casos y recopilación de la literatura*. Rev Arg de Cirug 1994; 66: 216-20.
- Chameberlain MH, Taggart DP. *Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doedje-Potter syndrome*. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119(1): 185-7.
- D'Andrilli A, Andreetti C, Ibrahim M et al. *The evolution of a pleural nodule into a giant fibrous tumor associated with hypoglycemic coma. Case report*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 31: 955-7.
- de Perrot M, Fischer S, Bründler MA et al. *Solitary fibrous tumors of the pleura*. Ann Thorac Surg 2002; 74: 285-93.
- de Perrot M, Vy K, Andraku M et al. *Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma*. J Thor Cardiovasc Surg 2007; 133(1): 111-6.
- Edwards JG, Martin-Ucar AE, Stewart DJ et al. *Right extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma via median sternotomy or thoracotomy? Short- and long-term results*. Eur J Cardio-thorac Surg 2007; 31: 759-64.
- Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar AE et al. *The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma*. J Thorac-cardiovasc Surg 2006; 131(5): 981-7.
- Ellis P, Davies AM et al. *The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guidelines*. J Thorac Oncol 2006; 1(6): 591-601.
- England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. *Localized benign and malignant fibrous tumors of the*