

9

capítulo

Cicatrización de heridas

Adrian Barbul, David T. Efron
y Sandra L. Kavalukas

Antecedentes de la cicatrización de heridas	241	Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo	246	Nervios / 251	
Fases de la cicatrización de heridas	241	Síndrome de Ehlers-Danlos / 246		Cicatrización de una herida fetal / 251	
Hemostasia e inflamación / 242		Síndrome de Marfan / 246		Clasificación de heridas	252
Proliferación / 244		Osteogénesis imperfecta / 248		Factores que afectan la cicatrización de heridas / 252	
Síntesis de matriz / 244		Epidermólisis ampollar / 248		Heridas crónicas / 259	
Maduración y remodelación / 245		Acrodermatitis enteropática / 249		Cicatrización excesiva	261
Epitelización / 245		Cicatrización en tejidos específicos	249	Tratamiento de heridas	264
Función de los factores de crecimiento en la cicatrización normal / 246		Tubo digestivo / 249		Cuidado local / 264	
Contracción de la herida / 246		Hueso / 249		Antibióticos / 265	
		Cartílago / 251		Apósitos / 265	
		Tendón / 251		Sustitutos de la piel / 266	

ANTECEDENTES DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Los primeros relatos de la cicatrización de heridas datan de unos 2000 años a. C., cuando los sumerios utilizaban dos modalidades de tratamiento: un método espiritual que consistía en encantamientos y otro físico en el que se aplicaban materiales similares a cataplasmas a la herida. Los egipcios fueron los primeros que diferenciaron entre heridas infectadas y enfermas en comparación con heridas no infectadas. El papiro quirúrgico de Edwin Smith, de 1650 a. C., una copia de un documento mucho más antiguo, describe cuando menos 48 tipos diferentes de heridas. Un documento posterior (Papiro de Ebers, 1550 a. C.) relata el uso de mezclas que contienen miel (propiedades antibacterianas), hila (propiedades absorbentes) y grasa (barrera) para el tratamiento de heridas. Estas mismas propiedades aún se consideran esenciales en el tratamiento diario contemporáneo de heridas.

Los griegos, que contaban con el conocimiento transmitido por los egipcios, fueron más allá y clasificaron las heridas como de naturaleza aguda o crónica. Galeno de Pérgamo (120 a 201 d. C.), que ejercía como médico de los gladiadores romanos, tenía un número enorme de heridas por tratar después de los combates de gladiadores. Insistió en la importancia de conservar un ambiente húmedo a fin de asegurar una cicatrización adecuada. Se requirieron casi 19 siglos para que este importante concepto se demostrara científicamente, cuando se comprobó que el índice de epitelización aumenta 50% en heridas bajo un ambiente húmedo comparadas con heridas en un ambiente seco.¹

El siguiente adelanto importante en los antecedentes de la cicatrización de heridas fue el descubrimiento de los antisépticos y su importancia para reducir las infecciones de las mismas. Ignaz Philipp Semmelweis, un obstetra húngaro (1818-1865), observó que la incidencia de fiebre puerperal era mucho más baja si los estudiantes de medicina se lavaban las manos con jabón e hipoclorito después de la clase de disección de cadáveres y antes de atender partos. Louis Pasteur (1822-1895) tuvo una gran influencia en

la aclaración de la teoría de la generación espontánea de gérmenes al demostrar que éstos siempre se introducían del ambiente a la herida. Es probable que Joseph Lister hiciera una de las contribuciones más importantes a la cicatrización de heridas. En una visita a Glasgow, Escocia, Lister observó que algunas áreas del sistema de drenaje de la ciudad eran menos sucias que el resto. Descubrió que el agua de los tubos que descargaban desechos que contenían ácido carbólico (fenol) era clara. En 1865 Lister comenzó a remojar sus instrumentos en fenol y a rociar el quirófano, lo que redujo las tasas de mortalidad de 50 a 15%. Tras asistir a una conferencia impresionante dictada por Lister en 1876, Robert Wood Johnson dejó la reunión e inició 10 años de investigación que resultarían en la producción de un apósito antiséptico en forma de gasa de algodón impregnada con yodoformo. A partir de entonces se usaron otros materiales diversos para impregnar la gasa de algodón a fin de lograr la antisepsia.

Las décadas de 1960 y 1970 condujeron a la creación de apósitos poliméricos. Estos últimos pueden hacerse a la medida de acuerdo con parámetros específicos, como permeabilidad para gases (oclusivo comparado con semioclusivo), grados variables de absorbencia y diferentes formas físicas. Gracias a la posibilidad de confeccionarlos a la medida, la gama disponible de materiales que contribuye al cuidado de la herida creció en forma exponencial para incluir una variedad creciente. En la actualidad, la práctica de curación de heridas incluye la manipulación, el uso, o ambos, de citocinas inflamatorias, factores de crecimiento y tejidos de bioingeniería, entre otros. La combinación de todas estas modalidades permite la cicatrización óptima de la herida.

FASES DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Como lo señaló John Hunter (1728-1793), un observador perspicaz de fenómenos biológicos, "...la lesión sola tiene en todos los casos una tendencia a producir la disposición y los medios para su curación".² La cicatrización normal de una herida sigue un patrón predecible que puede dividirse en fases superpuestas definidas por

Puntos clave

- 1▶ La cicatrización de heridas es una compleja cascada celular y bioquímica que conduce a la restitución de la integridad y la función.
- 2▶ Aunque algunos tejidos individuales tienen características de cicatrización únicas, todos los tejidos cicatrizan por mecanismos similares y el proceso cursa por fases de inflamación, migración celular, proliferación, depósito de matriz y remodelación.
- 3▶ Los factores que impiden la cicatrización normal incluyen alteraciones locales, sistémicas y técnicas que el cirujano debe tomar en cuenta.
- 4▶ En la clínica, la cicatrización excesiva puede ser un problema tan importante como la cicatrización deficiente, con participación importante de factores genéticos, técnicos y locales.
- 5▶ El resultado óptimo de las heridas agudas depende de la valoración completa del paciente y la herida, así como de la aplicación de las mejores prácticas y técnicas.

las poblaciones celulares y las actividades bioquímicas: a) hemostasia e inflamación; b) proliferación, y c) maduración y remodelación. La figura 9-1 muestra una secuencia aproximada de estos fenómenos. Esta secuencia es fluida y superpuesta, y en la mayor parte de las circunstancias abarca el tiempo desde la lesión hasta la resolución de heridas agudas. Todas las heridas necesitan progresar a través de esta serie de fenómenos celulares y

bioquímicos que caracterizan las fases de la cicatrización a fin de restablecer de modo satisfactorio la integridad de los tejidos.

Hemostasia e inflamación

La hemostasia precede e inicia la inflamación con la liberación subsecuente de factores quimiotácticos del sitio de la herida (fig. 9-2A). Por definición, una herida altera la integridad tisular y tiene como

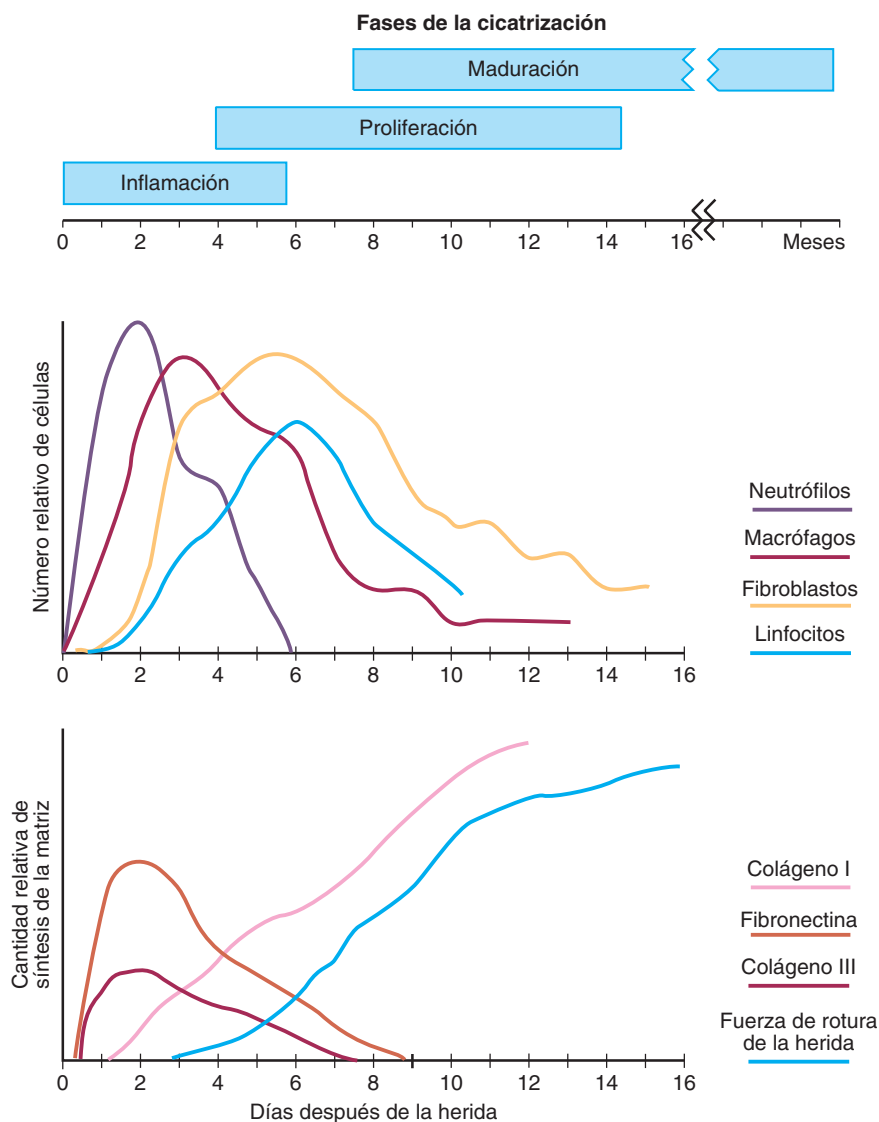


Figura 9-1. Fases celular, bioquímica y mecánica de la cicatrización de heridas.

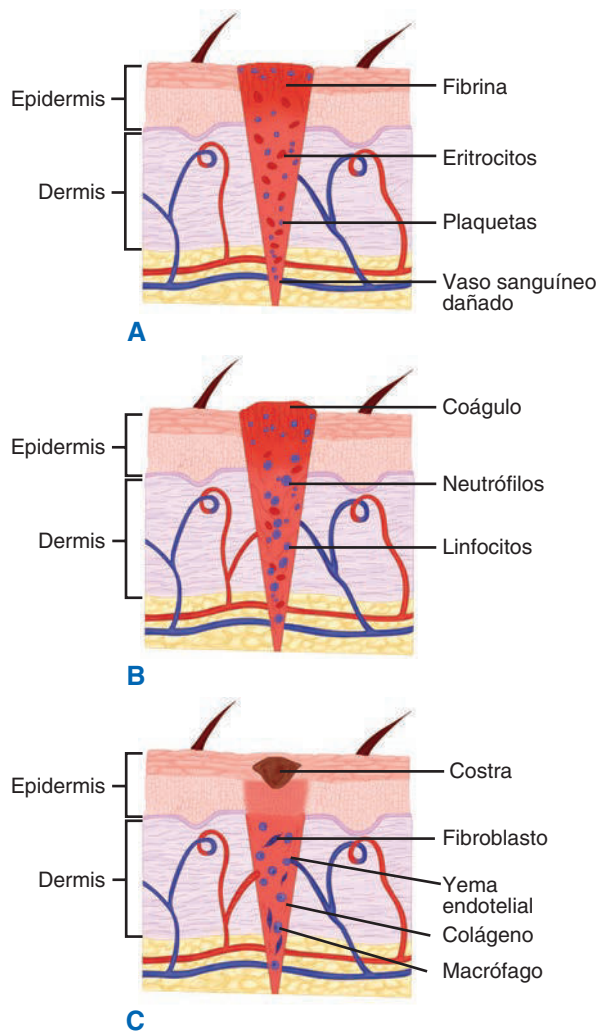


Figura 9-2. Esquemas histológicos de las fases de la cicatrización de heridas. **A.** Fase hemostática/inflamatoria. **B.** Fases inflamatorias tardías que reflejan infiltración de células mononucleares y linfocitos. **C.** Fase proliferativa con angiogénesis y síntesis de colágeno relacionadas.

resultado el corte de vasos sanguíneos y la exposición directa de la matriz extracelular a las plaquetas. La exposición del colágeno subendotelial a estas últimas ocasiona agregación y desgranulación plaquetarias, y activación de la cascada de coagulación. Los gránulos α de las plaquetas liberan varias sustancias activas en la herida, como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), factor transformador de crecimiento β (TGF- β , *transforming growth factor-beta*), factor activador de plaquetas (PAF, *platelet activating factor*), fibronectina y serotonina. Además de lograr la hemostasia, el coágulo de fibrina sirve como una estructura para la migración de células inflamatorias a la herida, como leucocitos polimorfonucleares (PMN, neutrófilos) y monocitos.

La infiltración celular después de una lesión sigue una secuencia predeterminada característica (fig. 9-1). Los PMN son las primeras células infiltrantes que penetran en el sitio de la herida y alcanzan su máximo a las 24 a 48 h. El incremento de la permeabilidad vascular, la liberación local de prostaglandinas y la presencia de sustancias quimiotácticas, como factores de complemento, interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), TGF- β , factor plaquetario 4, o productos bacterianos estimulan la migración de neutrófilos.

La principal función propuesta para los neutrófilos es la fagocitosis de bacterias y desechos de tejidos. Los PMN también son una fuente importante de citocinas en etapas iniciales de la inflamación, en especial TNF- α ³ que puede tener una influencia destacada en

la angiogénesis y la síntesis de colágeno subsecuentes (fig. 9-2B). Los PMN también liberan proteasas como colagenasas, que participan en la degradación de la matriz y la sustancia fundamental en la fase inicial de la cicatrización de la herida. Además de su función para limitar infecciones, estas células no parecen participar en el depósito de colágeno o la adquisición de la fuerza mecánica de la herida. Por el contrario, los factores neutrófilos suelen implicarse en el retraso del cierre epitelial de heridas.⁴

La segunda población de células inflamatorias que invade la herida la constituyen macrófagos, y se ha reconocido que son esenciales para la cicatrización satisfactoria.⁵ Los macrófagos, que se derivan de monocitos circulantes, alcanzan concentraciones importantes en la herida cerca de 48 a 96 h después de la lesión y permanecen en la misma hasta que la cicatrización de la herida termina.

Los macrófagos, como los neutrófilos, participan en el desbridamiento de la herida por medio de fagocitosis y contribuyen a estasis microbiana mediante la síntesis del radical oxígeno y óxido nítrico (fig. 9-2B, C). La principal función de los macrófagos es la activación e incorporación de otras células por la vía de mediadores, como citocinas y factores de crecimiento, y también en forma directa por interacción entre célula y célula y moléculas de adherencia intracelular (ICAM, *intercellular adhesion molecule*). Mediante la liberación de mediadores como TGF- β , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), factor de crecimiento similar a insulina (IGF, *insulin-like growth factor*), factor de crecimiento epitelial (EGF, *epithelial growth factor*), y lactato, los macrófagos regulan la proliferación celular, la síntesis de la matriz y la angiogénesis.^{6,7} Asimismo, los macrófagos desempeñan una función importante en la regulación de la angiogénesis y el depósito y la remodelación de la matriz (cuadro 9-1).

Los linfocitos T constituyen otra población de células inflamatorias/inmunitarias que invaden de manera habitual la herida. Esta variedad de leucocitos, menos numerosos que los macrófagos, alcanzan sus concentraciones máximas alrededor de una semana después de la lesión y en realidad son un puente en la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa de la cicatrización. Aunque

Cuadro 9-1

Actividades de los macrófagos durante la cicatrización de heridas

ACTIVIDAD	MEDIADORES
Fagocitosis	Especies reactivas al oxígeno Óxido nítrico
Desbridamiento	Colagenasa, elastasa
Incorporación y activación de células	Factores de crecimiento: PDGF, TGF- β , EGF, IGF Citocinas: TNF- α , IL-1, IL-6 Fibronectina
Síntesis de matriz	Factores de crecimiento: TGF- β , EGF, PDGF Citocinas: TNF- α , IL-1, IFN- γ Enzimas: arginasa, colagenasa Prostaglandinas Óxido nítrico
Angiogénesis	Factores de crecimiento: FGF, VEGF Citocinas: TNF- α Óxido nítrico

EGF, factor de crecimiento epitelial; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; IFN- γ , interferón γ ; IL, interleucina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF- β , factor transformador de crecimiento beta; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

se sabe que los linfocitos son esenciales para la cicatrización de la herida, su función en la cicatrización de la herida aún no se define por completo.⁸ Un gran cúmulo de datos apoya la hipótesis que sostiene que los linfocitos T tienen una participación activa en la modulación del ambiente de la herida. El agotamiento de la mayor parte de los linfocitos T de la herida disminuye la fuerza y el contenido de colágeno de la misma,⁹ en tanto que la supresión selectiva del subgrupo supresor CD8 de linfocitos T incrementa la cicatrización de la herida. Sin embargo, el agotamiento del subgrupo colaborador CD4 no tiene efecto.¹⁰ Los linfocitos también ejercen un efecto de disminución en la síntesis de colágeno por fibroblastos mediante interferón γ , TNF- α e IL-1 relacionados con la célula. Este efecto se pierde si las células se separan físicamente, lo que sugiere que la síntesis de la matriz extracelular no sólo está regulada por factores solubles sino también por el contacto directo célula-célula entre linfocitos y fibroblastos.¹¹

Proliferación

La fase proliferativa es la segunda fase de la cicatrización de heridas y en general abarca de los días cuatro a 12 (fig. 9-2C). Durante ella la continuidad del tejido se restablece. Los fibroblastos y las células endoteliales son las últimas poblaciones celulares que infiltran la herida en cicatrización y el factor quimiotáctico más potente para fibroblastos es el PDGF.^{12,13} Tras penetrar en el ambiente de la herida, los fibroblastos reclutados necesitan proliferar primero y luego activarse para realizar su principal función de síntesis y remodelación de la matriz. Esta acción es mediada en especial por las citocinas y los factores de crecimiento que los macrófagos de la herida liberan.

Los fibroblastos aislados de heridas sintetizan más colágeno que los que no provienen de heridas, proliferan menos y efectúan de modo activo la contracción de la matriz. Aunque es claro que el ambiente de la herida abundante en citocina tiene una función importante en esta alteración y activación fenotípicas, los mediadores exactos sólo están clasificados en parte.^{14,15} Además, el lactato, que se acumula en cantidades importantes en el ambiente de la herida con el tiempo (~10 mmol), es un regulador potente de la síntesis de colágeno mediante un mecanismo que incluye adenosina-difosfato-ribosilación.^{16,17}

Las células endoteliales también proliferan en forma extensa durante esta fase de la cicatrización. Estas células participan en la formación de nuevos capilares (angiogénesis), un proceso esencial para la cicatrización satisfactoria de la herida. Las células endoteliales migran de vénulas intactas cerca de la herida. Su migración, replicación y nueva formación de túbulos capilares están influidas por citocinas y factores de crecimiento como TNF- α , TGF- β y VEGF. Aunque muchas células producen VEGF, los macrófagos representan una fuente mayor en cicatrización de la herida, y en las células endoteliales se localizan específicamente receptores de VEGF.^{18,19}

Síntesis de matriz

Bioquímica del colágeno. El colágeno, la proteína más abundante en el cuerpo, tiene una función crítica en la conclusión satisfactoria de la cicatrización de heridas en adultos. Su depósito, maduración y remodelación subsecuente son esenciales para la integridad funcional de la herida.

Aunque se describen cuando menos 18 tipos de colágeno, los de mayor interés para la reparación de la herida son los tipos I y III. El colágeno tipo I es el principal componente de la matriz extracelular en la piel. El tipo III, que también suele encontrarse en la piel, se torna más prominente e importante durante el proceso de reparación.

Desde el punto de vista bioquímico, cada cadena de colágeno se compone de un residuo de glicina en cada tercera posición. La segunda posición en este triplete está ocupada por prolina o lisina durante el proceso de traducción. La cadena polipeptídica que se traduce del mRNA contiene cerca de 1 000 residuos de aminoácidos y se denomina *protocolágeno*. La liberación de este último

hacia el retículo endoplásmico da por resultado la hidroxilación de prolina en hidroxiprolina y de lisina en hidroxilisina mediante hidroxilasas específicas (fig. 9-3). La prolil hidroxilasa requiere oxígeno y hierro como cofactores, cetoglutarato α como cosustrato y ácido ascórbico (vitamina C) como donante de electrones. En el retículo endoplásmico, la cadena de protocolágeno también se glucosila por el enlace de galactosa y glucosa a residuos específicos de hidroxilisina. Estos pasos de hidroxilación y glucosilación alteran las fuerzas de unión del hidrógeno dentro de la cadena e imponen cambios estéricos que fuerzan la cadena de protocolágeno para que asuma una configuración helicoidal α . Tres cadenas helicoidales α se entremezclan para formar una estructura superhelicoidal diestra

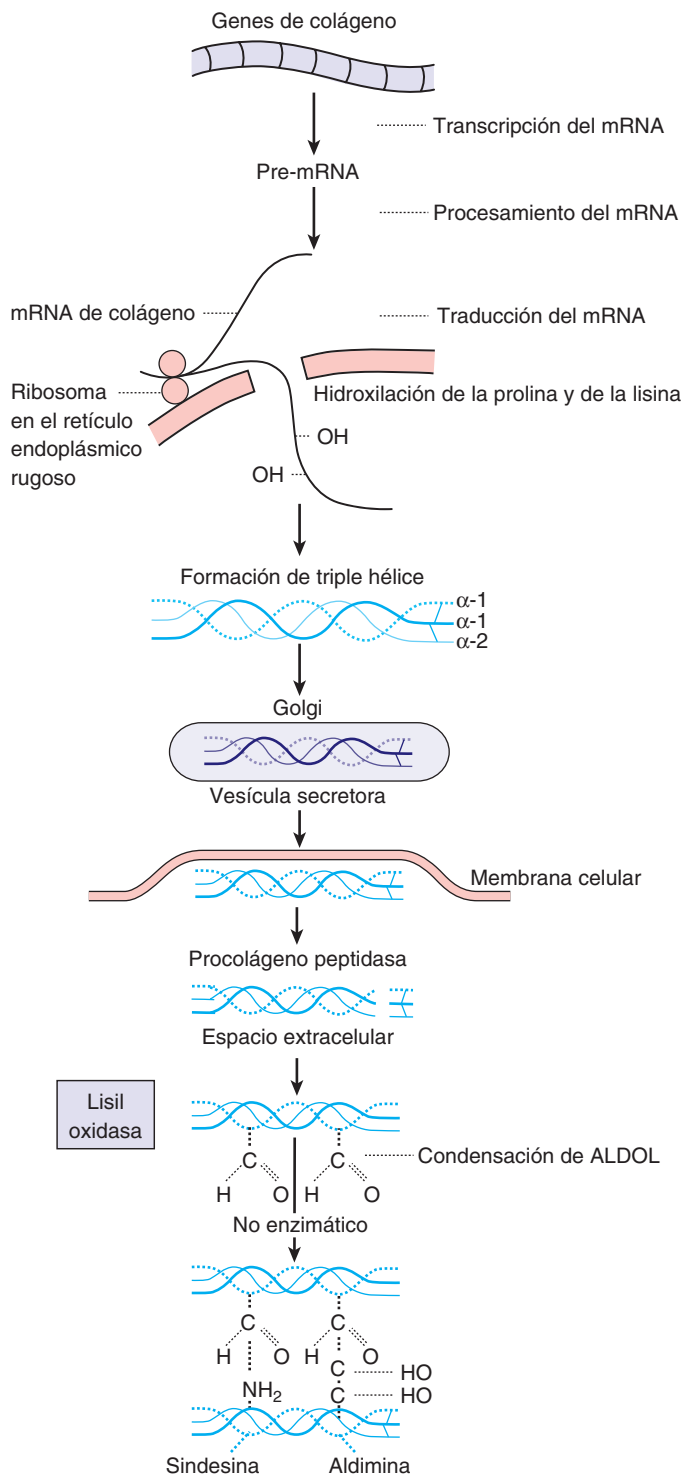


Figura 9-3. Pasos de la síntesis de colágeno. mRNA, RNA mensajero.

llamada *procolágeno*. Esta estructura contiene, en ambos extremos, dominios de péptidos no helicoidales denominados *péptidos de registro*. Aunque al principio están unidas por enlaces iónicos débiles, la molécula de procolágeno se torna mucho más fuerte por el enlace cruzado covalente de residuos de lisina.

Fuera de la célula, los péptidos de registro no helicoidales son segmentados por una peptidasa de procolágeno y las cadenas de procolágeno se someten a polimerización y enlace cruzado adicionales. El monómero de colágeno resultante se polimeriza y establece aún más enlaces cruzados por la formación de enlaces covalentes intramoleculares e intermoleculares.

Tanto la síntesis de colágeno como las modificaciones postraduccionales dependen mucho de factores sistémicos, como aporte adecuado de oxígeno, presencia de nutrientes (aminoácidos y carbohidratos) y cofactores (vitaminas y oligoelementos) suficientes, y el ambiente local de la herida (aporte vascular y ausencia de infección). La influencia en estos factores y la reversión de las carencias nutricionales suelen optimizar la síntesis y el depósito de colágeno.

Síntesis de proteoglucano. Los glucosaminoglucanos comprenden una gran porción de la “sustancia fundamental” que compone el tejido de granulación. Rara vez se encuentran libres y se acoplan con proteínas para formar proteoglucanos. La cadena polisacárida está compuesta por unidades de disacáridos repetidas, constituidas por ácido glucurónico o idurónico y una hexosamina, que suele estar sulfatada. La composición de disacáridos de los proteoglucanos varía de alrededor de 10 unidades en el sulfato de heparán hasta tanto como 2 000 unidades en el ácido hialurónico.

Los principales glucosaminoglucanos que se encuentran en heridas son el dermatán y el sulfato de condroitina. Estos compuestos son sintetizados por los fibroblastos y su concentración aumenta mucho durante las tres primeras semanas de la cicatrización. La interacción entre el colágeno y los proteoglucanos se estudia de manera activa. Se piensa que el ensamble de subunidades de colágeno en fibrillas y fibras depende del entramado que los proteoglucanos sulfatados proporcionan. Más aún, al parecer el grado de sulfatación es crítico para determinar la configuración de las fibrillas de colágeno. Conforme se deposita colágeno en la cicatriz, los proteoglucanos se incorporan en la estructura de colágeno. Sin embargo, el contenido de proteoglucanos disminuye en forma gradual con la maduración de la cicatriz y la remodelación del colágeno.

Maduración y remodelación

La maduración y la remodelación de la cicatriz inician durante la fase fibroplástica y se caracterizan por una reorganización del colágeno sintetizado con anterioridad. El colágeno se cataboliza mediante metaloproteinasas de matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*) y el contenido neto de colágeno de la herida es el resultado de un equilibrio entre la colagenólisis y la síntesis de colágeno. Ocurre un cambio neto hacia la síntesis de colágeno y por último al restablecimiento de la matriz extracelular compuesta de una cicatriz rica en colágeno hasta cierto punto acelular.

Tanto la cantidad como la calidad del colágeno recién depositado determinan la fuerza y la integridad mecánica de una herida reciente. El depósito de matriz en el sitio de la herida sigue un patrón característico: la fibronectina y el colágeno tipo III constituyen la estructura inicial de la matriz; los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos representan los siguientes componentes importantes de la matriz, y el colágeno tipo I es la matriz final. La cantidad de colágeno en la herida llega a una meseta varias semanas después de la lesión, pero la fuerza de tensión continúa en aumento durante varios meses más.²⁰ La formación de fibrillas y el enlace cruzado de las mismas disminuye la solubilidad del colágeno e incrementa la fuerza y la resistencia a la degradación enzimática de la matriz de colágeno. La fibrilina, una glucoproteína secretada por los fibroblastos, es esencial para la formación de fibras elásti-

cas que están en el tejido conjuntivo. La remodelación de la cicatriz continúa durante muchos meses (seis a 12) después de la lesión y tiene como resultado la formación gradual de una cicatriz madura, avascular y acelular. La fuerza mecánica de la cicatriz nunca iguala a la del tejido no lesionado.

Ocurre un recambio constante de colágeno en la matriz extracelular, tanto en la herida cicatrizada como durante la homeostasia tisular normal. La colagenólisis se debe a la actividad de collagenasa, una clase de MMP que requiere activarse. Tanto la síntesis como la lisis de colágeno están controladas de modo estricto por citocinas y factores de crecimiento. Algunos factores afectan ambos aspectos de la remodelación de colágeno. Por ejemplo, el TGF- β aumenta la transcripción de nuevo colágeno y disminuye el metabolismo del mismo al estimular la síntesis de inhibidores tisulares de metaloproteinasas.²¹ Este equilibrio entre el depósito y la degradación de colágeno es el determinante final de la fuerza y la integridad de la herida.

Epitelización

En tanto la integridad y la fuerza del tejido se restablecen, también la barrera externa debe hacerlo. Este proceso se caracteriza en particular por la proliferación y la migración de células epiteliales adyacentes a la herida (fig. 9-4). El proceso inicia en el transcurso de un día de la lesión y se observa como un engrosamiento de la epidermis en el borde de la herida. Las células marginales del borde de la herida pierden sus inserciones firmes a la dermis subyacente, crecen y comienzan a migrar a través de la superficie de la matriz provisional. Las células basales fijas en una zona cercana al borde del corte experimentan una serie de divisiones mitóticas rápidas y parecen migrar moviéndose una sobre otra en forma de saltos hasta recubrir el defecto.²² Una vez que el defecto se cubre, las células epiteliales en migración pierden su aspecto aplanado, adquieren una forma más

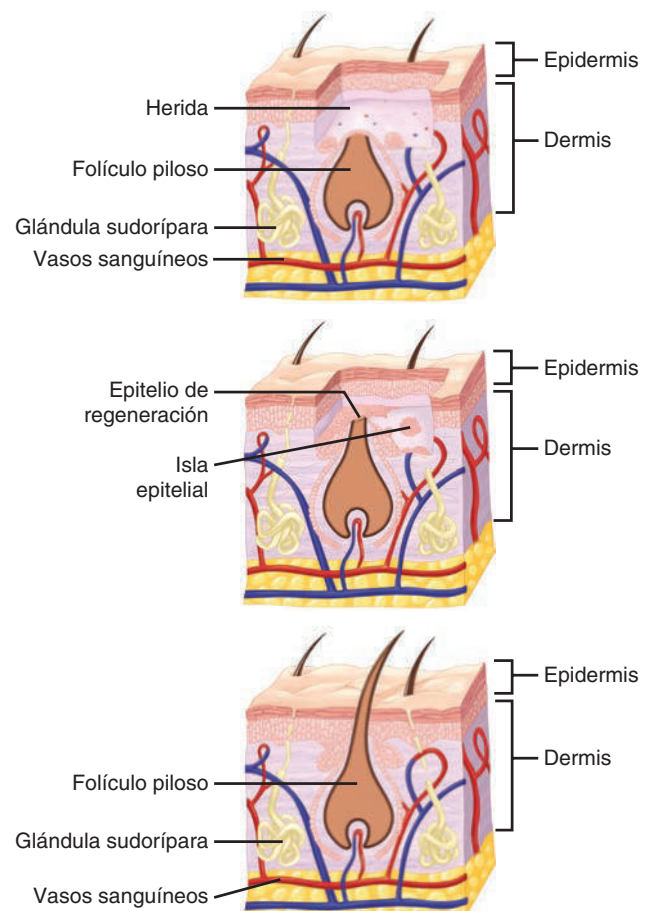


Figura 9-4. Cicatrización por epitelización de heridas cutáneas superficiales.

cilíndrica e incrementan su actividad mitótica. Las capas del epitelio se restablecen y al final la capa superficial se queratiniza.²³

La reepitelización se completa en menos de 48 h en heridas por corte aproximadas, pero tal vez sea mucho más prolongada en heridas más grandes, que presentan un defecto epidérmico/dérmico importante. Cuando sólo el epitelio y la dermis superficial se dañan, como ocurre en los sitios donantes de injertos de piel de espesor parcial o en quemaduras de segundo grado superficiales, la reparación consiste sobre todo en reepitelización sin fibroplasia, o mínima, y formación de tejido de granulación. Aunque los estímulos para la reepitelización aún no se definen por completo, al parecer el proceso es mediado por una combinación de pérdida de la inhibición por contacto, exposición a constituyentes de la matriz extracelular, en especial fibronectina; y citocinas sintetizadas por células mononucleares inmunitarias.^{24,25} Se demostró que en particular el EGF, el TGF- β , el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), el PDGF y el IGF-1 promueven la epitelización.

Función de los factores de crecimiento en la cicatrización normal

Los factores de crecimiento y las citocinas son polipéptidos que se producen tanto en tejido normal como lesionado y que estimulan la migración, la proliferación y la función celulares. Con frecuencia se denominan por las células de las que se derivaron primero (p. ej., PDGF) o por la primera función que se identificó (como el factor de crecimiento de fibroblastos, FGF [*fibroblast growth factor*]). Estos nombres suelen ser erróneos porque se sabe que los factores de crecimiento tienen múltiples funciones. Casi todos los factores de crecimiento son en extremo potentes y producen efectos importantes en concentraciones nanomolares.

Pueden actuar en forma autocrina (en la que el factor de crecimiento actúa en la célula que lo produce), paracrina (mediante su liberación al ambiente extracelular, donde actúan en las células vecinas) o en una forma endocrina (en la que el efecto de la sustancia es distante al sitio en que se liberó y la sustancia se transporta al sitio efector por el torrente sanguíneo). El momento de la liberación puede ser tan importante como la concentración para determinar la efectividad de los factores de crecimiento. Como estos polipéptidos ejercen sus efectos al unirse con receptores de superficie celular, para que el efecto biológico ocurra el receptor apropiado debe estar presente en las células que responden en el momento en que se liberan. El cuadro 9-2 resume los principales factores de crecimiento que se encuentran en cicatrización de heridas y sus efectos conocidos en células que participan en el proceso de cicatrización. Los factores de crecimiento tienen acciones divergentes en distintas células; pueden ser quimioatrayentes de un tipo de célula en tanto que estimulan la replicación de un tipo celular diferente. Se sabe poco de la relación de las concentraciones de factor de crecimiento, que pueden ser tan importantes como la concentración absoluta de factores de crecimiento individuales.

Los factores de crecimiento actúan en las células mediante la unión a receptores de superficie. Se describen varios tipos de receptor, como canales de iones, enlazados a proteína G o a enzimas. La respuesta que despiertan en la célula suele ser de fosforilación o desfosforilación de moléculas del segundo mensajero por acción de fosfatasas o cinasas, lo que resulta en la activación o la desactivación de proteínas en el citosol o el núcleo de la célula afectada. La fosforilación de proteínas nucleares es seguida por el inicio de la transcripción de genes afectados.²⁶ La señal se detiene por interacción del complejo receptor-ligando.

Contracción de la herida

Todas las heridas experimentan cierto grado de contracción. En heridas cuyos bordes no se aproximaron por medios quirúrgicos, el área de la herida disminuye por esta acción (cicatrización por segunda intención); el acortamiento de la cicatriz en sí misma ocasiona contractura. Se postula que los miofibroblastos son las células prin-

cipales que producen la contracción y difieren de los fibroblastos normales que poseen una estructura citoesquelética. Por lo general, estas células contienen actina de músculo liso α en haces gruesos llamados *fibras de esfuerzo*, que confieren capacidad contráctil a los miofibroblastos.²⁷ La actina de músculo liso α no se detecta hasta el sexto día y luego se expresa cada vez más durante los siguientes 15 días de la cicatrización de la herida.²⁸ Esta expresión disminuye luego de cuatro semanas y se piensa que las células experimentan apoptosis.²⁹ Un punto desconcertante es que la identificación de miofibroblastos en la herida no corresponde de manera directa con el inicio de su contracción, que comienza casi de inmediato tras la lesión.

Los fibroblastos dispuestos en un entramado de colágeno *in vitro* se mueven en forma activa en el entramado y lo contraen sin expresar fibras de esfuerzo. Se cree que la contracción depende del movimiento de las células con reorganización concomitante del citoesqueleto.³⁰

ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Consisten en un grupo de alteraciones primarias, generalizadas, determinadas genéticamente de uno de los elementos del tejido conjuntivo: colágeno, elastina o mucopolisacáridos. Aquí se estudian cinco tipos principales: síndrome de Ehlers-Danlos (EDS, *Ehlers-Danlos syndrome*), síndrome de Marfan, osteogénesis imperfecta (OI), epidermólisis ampollar (EB, *epidermolysis bullosa*) y acrodermatitis enteropática (AE, *acrodermatitis enteropathica*) porque representan un desafío único para el cirujano.

Síndrome de Ehlers-Danlos

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo de 10 trastornos que se presentan como un defecto en la formación de colágeno. Más de la mitad de los pacientes afectados presentan defectos genéticos que codifican cadenas α del colágeno de tipo V, lo cual hace que desde el punto de vista cuantitativo o estructural sean defectuosas. Tales cambios generaron el “clásico” EDS con signos fenotípicos que incluyen piel fina y friable con venas sobresalientes, hematomas de fácil aparición, lentitud de la cicatrización de heridas, formación de cicatrices atróficas, hernias recurrentes y articulaciones hiperextensibles. Las alteraciones gastrointestinales comprenden hemorragia, hernia hiatal, divertículos intestinales y prolapso rectal. Los vasos sanguíneos pequeños son frágiles y dificultan la colocación de suturas durante la intervención quirúrgica. Los vasos grandes pueden formar aneurismas, varicosidades, fístulas arteriovenosas o romperse de manera espontánea.³¹⁻³³ El cuadro 9-3 presenta una descripción de los subtipos de EDS que incluyen una forma recesiva autosómica, de identificación reciente, que se caracteriza por deficiencia de tenascina-X. El defecto entraña la pérdida cuantitativa de proteína, lo cual ocasiona cambios fenotípicos similares a los observados en otros tipos de EDS.

El EDS debe considerarse en todo niño con hernias y coagulopatía recurrentes, en especial cuando se acompaña de anomalías plaquetarias y concentraciones bajas de factores de coagulación. Las hernias inguinales en estos niños son similares a las que se observan en adultos. Es necesario tener sumo cuidado para evitar desgarrar la piel y la fascia. La fascia transversal es delgada y el anillo interno está muy dilatado. Una reparación de tipo adulto mediante una malla o fieltro puede producir una incidencia más baja de recurrencias.³⁴

Los cambios bioquímicos y la manifestación fenotípica de la enfermedad constituyen un obstáculo importante para el cirujano. Las heridas dérmicas deben cerrarse en dos capas aproximadas con las suturas tensionadas, y los puntos de sutura deben quedar por el doble del tiempo del usual. Además, la fijación externa con cinta adhesiva coadyuvará a reforzar la cicatriz y evitar el estiramiento.³⁵

Síndrome de Marfan

Los pacientes con síndrome de Marfan tienen estatura alta, aracnodactilia, ligamentos laxos, miopía, escoliosis, tórax en embudo y aneurisma de la aorta ascendente. Los pacientes que padecen este síndrome también son propensos a hernias. La reparación quirúr-

Cuadro 9-2

Factores de crecimiento que participan en la cicatrización de heridas

FACTOR DE CRECIMIENTO	ORIGEN DE LAS CÉLULAS EN LA HERIDA	EFFECTOS CELULARES Y BIOLÓGICOS
PDGF	Plaquetas, macrófagos, monocitos, células de músculo liso, células endoteliales	Quimiotaxis: fibroblastos, músculo liso, monocitos, neutrófilos Mitogénesis: fibroblastos, células de músculo liso Estimulación de angiogénesis Estimulación de síntesis de colágeno Estimula la reepitelización Modular la remodelación hística
FGF	Fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, células de músculo liso, condrocitos	Estimulación de angiogénesis (por estimulación de la proliferación y la migración de células endoteliales) Mitogénesis: mesodermo y neuroectodermo
HGF	Fibroblastos	Estimula fibroblastos, queratinocitos, condrocitos, mioblastos Suprime la inflamación, formación de tejidos de granulación, angiogénesis y reepitelización
Factor de crecimiento de queratinocitos	Queratinocitos, fibroblastos	Homología importante con FGF; estimula queratinocitos
EGF	Plaquetas, macrófagos, monocitos (también se identifican en glándulas salivales, glándulas duodenales, riñones y glándulas lagrimales)	Estimula la proliferación y la migración de todos los tipos de célula epitelial
TGF- α	Queratinocitos, plaquetas, macrófagos	Homología con EGF; se une al receptor de EGF Mitógeno y quimiotáctico para células epidérmicas y endoteliales
TGF- β (tres isoformas: β 1, β 2, β 3)	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, monocitos, neutrófilos, fibroblastos, queratinocitos	Estimula la angiogénesis Estimula la quimiotaxis leucocitaria TGF- β 1 estimula la producción de matriz de la herida (fibronectina, glucosaminoglucanos de colágeno); regulación de la inflamación TGF- β 3 inhibe la formación de cicatriz
Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1, IGF-2)	Plaquetas (IGF-1 en concentraciones altas en hígado; IGF-2 en concentraciones altas durante el crecimiento fetal); probablemente el efector de la acción de la hormona del crecimiento	Promueve la síntesis de proteínas/matriz extracelular Incrementa el transporte de glucosa en la membrana
Factor de crecimiento endotelial vascular	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos	Mitógeno para células endoteliales (no fibroblastos) Estimula la angiogénesis Proinflamatorios
IL-1	Macrófagos, leucocitos, queratinocitos, fibroblastos	Proinflamatorios Estimulan la angiogénesis, la reepitelización y la remodelación tisular
IL-4	Leucocitos	Estimula la síntesis de colágeno
IL-6	Fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y queratinocitos	Estimula la inflamación, la angiogénesis, la reepitelización, el depósito de colágeno y la remodelación tisular
Activina	Queratinocitos, fibroblastos	Estimula la formación de tejido de granulación, diferenciación de queratinocitos y reepitelización
Angiopoyetina-1/-2 CX3CL1	Células endoteliales Macrófagos, células endoteliales	Estimula la angiogénesis Estimula la inflamación, la angiogénesis y el depósito de colágeno
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Macrófagos/monocitos, células endoteliales, fibroblastos	Estimula la diferenciación/proliferación de macrófagos

CX3CL1, ligando de quimiocina (C-X3-C); EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; HGF, factor de crecimiento de los hepatocitos; IL, interleucina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF, factor transformador de crecimiento.

Cuadro 9-3

Aspectos clínicos, genéticos y bioquímicos de los subtipos del síndrome de Ehlers-Danlos

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERENCIA	DEFECTO BIOQUÍMICO
I	Piel: blanda, hiperextensible, hematomas espontáneos, frágil, cicatrices atróficas; articulaciones hipermóviles; venas varicosas, nacimientos prematuros	AD	Desconocido
II	Similar al tipo I, pero menos grave	AD	Desconocido
III	Piel: blanda, no hiperextensible, cicatrices normales; hipermovilidad de articulaciones pequeñas y grandes	AD	Desconocido
IV	Piel: delgada, transparente, venas visibles, cicatrización normal, sin hiperextensibilidad; no hay hipermovilidad articular; rotura arterial, intestinal y uterina	AD	Defecto en el colágeno tipo III
V	Similar al tipo II	XLR	Desconocido
VI	Piel: hiperextensible, frágil, hematomas espontáneos; articulaciones hipermóviles; hipotonía; cifoescoliosis	AR	Deficiencia de lisil hidroxilasa
VII	Piel: blanda, hiperextensibilidad leve, sin incremento de la fragilidad; articulaciones en extremo laxas con luxaciones	AD	Defecto del gen del colágeno tipo I
VIII	Piel: blanda, hiperextensible, hematomas espontáneos, cicatrizaciones anormales con coloración púrpura; articulaciones hipermóviles; periodontitis generalizada	AD	Desconocido
IX	Piel: blanda, laxa; divertículos y rotura vesical; pronación y supinación limitadas; clavícula ancha; astas occipitales	XLR	Defecto de lisil oxidasa con uso anormal del cobre
X	Similar al tipo II con estudios de coagulación anormales	AR	Defecto de la fibronectina
TNx	Hipermovilidad articular, fragilidad cutánea	AR	Ausencia de proteína tenascina X

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XLR, recesivo ligado a X. Tomado con autorización de Phillips et al.³¹ Copyright © Elsevier.

gica de un aneurisma disecante es difícil porque el tejido conjuntivo blando no sostiene las suturas. La piel puede ser hiperextensible pero sin retrasos en la cicatrización de heridas.^{36,37}

El defecto genético relacionado con el síndrome de Marfan es una mutación del gen *FBNI* que codifica la fibrilina. En épocas pasadas, se pensaba que la alteración estructural del sistema de microfibrillas era la que ocasionaba los cambios fenotípicos propios de la enfermedad. Sin embargo, investigaciones recientes indican una participación intrincada de los productos del gen *FBNI*, que intervienen en el envío de señales de TGF- β . Tales moléculas de la matriz extracelular normalmente se unen y regulan las señales de TGF- β ; la función anormal del gen *FBNI* puede hacer que aumenten las señales de TGF- β , particularmente en la pared de la aorta.³⁸

Osteogénesis imperfecta

Los individuos con osteogénesis imperfecta (OI) tienen huesos quebradizos, osteopenia, poca masa muscular, hernias y laxitud de ligamentos y articulaciones. OI es una consecuencia de la mutación del colágeno de tipo I. En la enfermedad pudieran intervenir las mutaciones de la prolidasa, enzima que separa la prolina y la hidroxiprolina en la terminación C. La OI se debe a una mutación en el colágeno tipo I. Se conocen cuatro subtipos principales de OI con manifestaciones leves a fatales. Los pacientes presentan adelgazamiento de la dermis e incremento de contusiones. La cicatrización es normal y la piel no es hiperextensible. Aunque la cirugía puede tener éxito en estos enfermos, resulta difícil, pues los huesos se fracturan con facilidad por un esfuerzo mínimo.^{31,34} El cuadro 9-4 presenta las diversas características relacionadas con los subtipos clínicos de OI.

Epidermólisis ampollar

La epidermólisis ampollar (EB) se clasifica en cuatro subtipos: EB simple, EB de la unión, EB distrófica y síndrome de Kindler.

Las primeras tres dependen de su localización en diversas capas cutáneas; la última puede asumir la forma de ampollas múltiples en diversas capas de la piel. Se han identificado defectos genéticos de tal subtipo, pero es muy similar el fenotipo global. El defecto genético incluye un deterioro de la adherencia tisular en la epidermis, la membrana basal o la dermis, cuyos resultados son la separación del tejido y la formación de ampollas con un traumatismo mínimo. Las características distintivas de la EB son vesiculación y ulceración. El tipo distrófico que se hereda por mecanismos recesivos se caracteriza por defectos del gen *COL7A1* que codifica el colágeno de tipo 7, importante para conectar la epidermis con la dermis, en

Cuadro 9-4

Osteogénesis imperfecta: características clínicas y genéticas

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERENCIA
I	Fragilidad ósea leve, escleróticas azules	Dominante
II	“Letal prenatal”; huesos largos arrugados, costillas delgadas, escleróticas de color azul oscuro	Dominante
III	Progresivamente deformante; múltiples fracturas, pérdida fácil de la ambulación	Dominante/recesiva
IV	Fragilidad ósea leve a moderada; escleróticas normales o grises; estatura ligeramente baja	Dominante

Tomado con autorización de Phillips et al.³¹ Copyright © Elsevier.

consecuencia desde el punto de vista fenotípico es el que origina vesículas.³⁹ El tratamiento de heridas que no cicatrizan en pacientes con EB es un desafío a causa de su estado nutricional alterado por erosiones bucales y obstrucción esofágica. Las intervenciones quirúrgicas comprenden dilatación esofágica y colocación de una sonda de gastrostomía. Las incisiones dérmicas deben hacerse de modo meticuloso para evitar traumatismo adicional de la piel.^{34,40} La piel requiere almohadillas no adherentes recubiertas por apósitos “voluminosos” a fin de evitar la formación de vesículas.

Acrodermatitis enteropática

La acrodermatitis enteropática (AE) es una enfermedad autosómica recesiva infantil que produce una incapacidad para absorber suficiente cinc de la leche materna o el alimento. La mutación de AE afecta la captación intestinal de cinc al evitar la unión de este elemento a la superficie celular y su translocación al interior de las células. En fecha reciente se localizó el defecto genético en el cromosoma 8q24.3, identificado como el gen *SLC39A4*, expresado en el interior del intestino que es regulado de forma ascendente, es decir, con incremento cuantitativo basado en reservas de cinc.⁴¹ La deficiencia de cinc se acompaña de deterioro de la formación de tejido de granulación porque el cinc es un cofactor necesario para la polimerasa de DNA y la transcriptasa inversa, y su deficiencia puede deteriorar la cicatrización por inhibición de la proliferación celular.

La AE se caracteriza tanto por deterioro de la cicatrización de heridas como por dermatitis eritematosa pustulosa que incluye las extremidades y las áreas que rodean los orificios corporales. El diagnóstico se confirma mediante la presencia de una concentración sanguínea anormalmente baja de cinc (> 100 mg/100 ml). Los complementos orales de 100 a 400 mg/día de sulfato de cinc curan el deterioro de la cicatrización.^{42,43}

CICATRIZACIÓN EN TEJIDOS ESPECÍFICOS

Tubo digestivo

La cicatrización de una lesión de espesor total del tubo digestivo aún es un problema clínico no resuelto. La cicatrización de heridas del tubo digestivo de espesor total inicia con la reaposición (reyuxtaposición) quirúrgica o mecánica de los extremos intestinales, que suele ser el primer paso en el proceso de reparación. Se utilizan sobre todo suturas o grapas, aunque se intentan con éxito variable otros medios como botones, tubos de plástico y diversas envolturas. La falta de cicatrización origina dehiscencia, fugas y fístulas, que conllevan una morbilidad y una mortalidad importantes. Por el contrario, la cicatrización excesiva también puede ser un problema y ocasiona la formación de estrecheces y estenosis de la luz. La reparación del tubo digestivo es vital para restablecer la integridad de la estructura luminal y reanudar las funciones motoras, de absorción y barrera.

Las características anatómicas macroscópicas del tubo digestivo son muy constantes en casi toda su longitud. En la luz, el epitelio está apoyado por la lámina propia y la *muscularis mucosa* subyacente. La submucosa se encuentra en forma radial y circunferencial fuera de estas capas, está constituida por fibras colagenosas y elásticas abundantes, y apoya estructuras tanto neurales como vasculares. Hacia la superficie peritoneal del intestino se encuentran las capas interna y muscular externa, y por último una extensión peritoneal, la serosa. La submucosa es la capa que confiere la mayor fuerza de tensión y capacidad para sostener suturas, una característica que no debe olvidarse durante la reparación quirúrgica del tubo digestivo. Además, la cicatrización de la serosa es esencial para la rápida formación de un sello hermético en el lado luminal del intestino. Las altas tasas de fracasos anastomóticos clínicos observados en segmentos intestinales que son extraperitoneales y carecen de serosa (es decir, el esófago y el recto) destacan la importancia de la serosa.

Las lesiones en todas las partes del tubo digestivo siguen la misma secuencia de cicatrización que las heridas cutáneas. Sin embargo, se observan algunas diferencias importantes (cuadro 9-5). La reparación mesotelial (serosa) y de la mucosa puede ocurrir sin formación de cicatriz. La integridad inicial de la anastomosis depende de la formación de un sello de fibrina en el lado seroso, que logra la hermeticidad, y de la capacidad de la pared intestinal para sostener suturas, en particular la capa submucosa. La fuerza marginal disminuye de manera importante durante la primera semana a causa de colagenólisis inicial y notable. La lisis de colágeno se efectúa mediante colagenasa derivada de neutrófilos, macrófagos y bacterias intraluminales. En fecha reciente se demostró que las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* presentaban variaciones fenotípicas mayores caracterizadas por secreción más elevada de colagenasa en el entorno intestinal lesionado/anastomótico.⁴⁴ La actividad de colagenasa se presenta al inicio del proceso de cicatrización y el catabolismo de colágeno excede con mucho la síntesis del mismo durante los primeros tres a cinco días. La integridad de la anastomosis representa el equilibrio entre la lisis de colágeno, que ocurre pronto, y la síntesis del mismo, cuyo inicio demora unos cuantos días (fig. 9-5). La colagenasa se expresa después de la lesión en todos los segmentos del tubo digestivo pero es mucho más notable en el colon que en el intestino delgado. La síntesis de colágeno en el tubo digestivo la realizan tanto los fibroblastos como las células de músculo liso. Los fibroblastos del colon producen mayores cantidades de colágeno que los de la piel, lo que refleja características fenotípicas diferentes y respuestas distintas a citocinas y factores de crecimiento entre estas diversas poblaciones de fibroblastos. La fuerza final de la anastomosis no siempre se relaciona con la cantidad absoluta de colágeno y es posible que la estructura y la disposición de la matriz de colágeno sean más importantes.⁴⁵

Consideraciones técnicas. La enseñanza tradicional sostiene que para que una anastomosis cicatrice sin complicaciones debe carecer de tensión, tener una perfusión adecuada, recibir una nutrición apropiada y no presentar septicemia. Aunque son principios sólidos para toda cicatrización de heridas, la cicatrización anastomótica demanda varias consideraciones únicas. Desde un punto de vista técnico, aún no se identifica el método ideal para suturar entre sí dos extremos de intestino. Aunque se discuten los métodos para crear una anastomosis, no se cuenta con pruebas clínicas convincentes que indiquen que una técnica determinada tiene alguna ventaja sobre otra (p. ej., sutura a mano en comparación con engrapado, suturas continuas o puntos separados, materiales absorbibles comparados con no absorbibles o cierre en capa única o en dos capas). Un metaanálisis reciente reveló que las anastomosis ileocólicas engrapadas tienen menores índices de fugas que las formadas a mano, pero aún no se presentan datos sobre las anastomosis colocólicas o en el intestino delgado.⁴⁶ Sin embargo, se sabe que las anastomosis evertidas suturadas a mano tienen mayor riesgo de escape y ocasionan más formación de adherencias pero se acompañan de una incidencia más baja de estenosis. Como no se conoce alguna superioridad definida de alguno de los métodos, se recomienda que los cirujanos se familiaricen con varias técnicas y las apliquen según lo exijan las circunstancias.

El volumen de soluciones intravenosas administrado en la fase perioperatoria modifica muchos aspectos de la recuperación después de cirugía del colon; datos experimentales y clínicos indican que la cicatrización de la anastomosis puede ser afectada de manera negativa por la administración excesiva de soluciones que ocasionan acumulación de las mismas en el tercer espacio, mayor tensión abdominal y edema tisular, factores que disminuyen el flujo sanguíneo en pequeños vasos en el borde de la cicatrización.^{47,48}

Hueso

Diversos cambios ocurren en el sitio de lesión a fin de restablecer la integridad estructural y funcional tras cualquier tipo de lesión

Cuadro 9-5

Comparación de la cicatrización de heridas en el tubo digestivo y la piel

		TUBO DIGESTIVO	PIEL
Ambiente de la herida	pH	Varía en la totalidad del tubo digestivo según las excreciones exocrinas locales	Suele ser constante excepto durante septicemia o infección local
	Microorganismos	Aerobios y anaerobios, en especial en colon y recto; problemáticos si contaminan la cavidad peritoneal	Los comensales de la piel rara vez causan problemas; la infección suele resultar de contaminación exógena o diseminación hematógena
	Fuerza de desgarro	El tránsito del volumen intraluminal y la peristalsis ejercen fuerzas de separación en la anastomosis	Los movimientos esqueléticos pueden forzar la línea de sutura pero el dolor suele actuar como un mecanismo protector que evita el movimiento excesivo
	Oxigenación tisular	Dependiente del aporte vascular intacto y la formación de neocapilares	Transporte circulatorio de oxígeno, así como difusión
Síntesis de colágeno	Tipo de célula	Fibroblastos y células de músculo liso	Fibroblastos
	Latirógenos	La D-penicilamina no tiene efecto en el enlace cruzado de colágeno	Inhibición importante del enlace cruzado con disminución de la fuerza de la herida
	Esteroides	Existen pruebas contradictorias acerca de su efecto negativo en la cicatrización del tubo digestivo; el incremento de abscesos en la línea anastomótica puede tener una función importante	Descenso significativo de la acumulación de colágeno
Actividad de colagenasa	—	Incremento de su presencia en la totalidad del tubo GI después de transección y reanastomosis; durante la septicemia el exceso de enzima puede promover la dehiscencia al disminuir la capacidad del tejido para sostener suturas	No tiene una función importante en heridas cutáneas
Fuerza de la herida	—	Recuperación rápida a nivel preoperatorio	Menos rápida que en el tejido del tubo digestivo
Formación de cicatriz	Edad	Se observa cicatrización definitiva en sitios de heridas fetales	En el feto suele curar sin formación de cicatriz

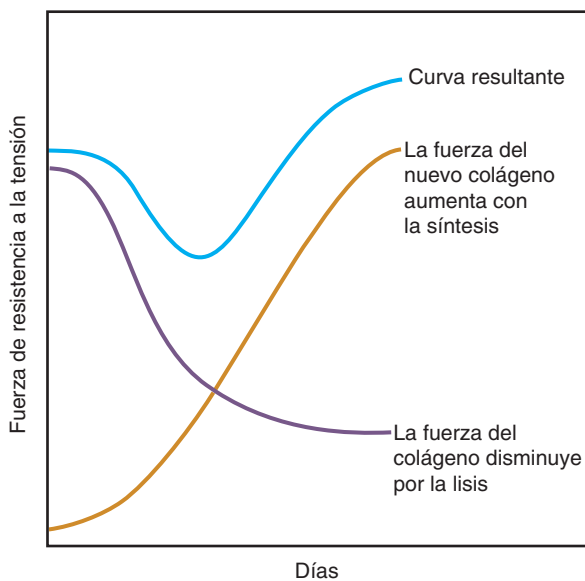


Figura 9-5. Diagrama representativo del concepto de cicatrización de las heridas del tubo digestivo como un fino equilibrio entre la síntesis de colágeno y la colagenólisis. El periodo “débil” en el cual la colagenólisis excede a la síntesis de colágeno se puede prolongar o exacerbar por cualquier factor que altere el equilibrio. (Tomada con autorización de Hunt TK, Van Winkle W Jr: *Wound healing: normal repair*. In: *Dunphy JE (ed): Fundamentals of Wound Management in Surgery*. New York: Chirurgecom, Inc., 1976, p. 29.)

ósea. Casi todas las fases de la cicatrización se asemejan a las que se observan en la de la piel, pero las lesiones óseas muestran ciertas características individuales notables. La etapa inicial de formación del hematoma consiste en una acumulación de sangre en el sitio de fractura, que también contiene tejido blando desvitalizado, hueso muerto y médula necrótica. En la siguiente etapa tienen lugar la licuefacción y la degradación de productos no viables en el sitio de fractura. El hueso normal adyacente al sitio lesionado puede sufrir entonces revascularización, con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos hacia el sitio de fractura. Esto es similar a la formación de tejido de granulación en el tejido blando. Los síntomas relacionados con esta etapa son característicos de inflamación, con evidencias clínicas de tumefacción y eritema.

Tres a cuatro días después de la lesión el tejido blando forma un puente entre los segmentos óseos fracturados en la etapa siguiente (etapa del callo blando). Este tejido blando se deposita donde se ha presentado neovascularización y sirve como una férula interna que previene el daño de los vasos sanguíneos recién formados y logra una unión fibrocartilaginosa. El callo blando se forma en la parte externa a lo largo de la diáfisis ósea y en la parte interna dentro de la cavidad medular. En clínica esta fase se caracteriza por la terminación del dolor y los signos inflamatorios.

La fase siguiente (etapa de callo duro) consiste en la mineralización del callo blando y su conversión en hueso, lo que tal vez requiera hasta dos a tres meses y conduce a la unión ósea completa. Ahora el hueso se considera lo bastante fuerte para soportar el apoyo de peso y muestra un aspecto cicatrizado en la radiografía. Esta etapa va seguida por la fase de remodelación, en la que el

callo excesivo se reabsorbe y la cavidad medular se recanaliza. Esta remodelación posibilita la transmisión correcta de fuerzas y restablece el contorno del hueso.

Como se observa en la cicatrización de la dermis, el proceso de unión ósea está mediado por factores de crecimiento y citocinas solubles. El grupo más estudiado son las proteínas morfogénicas óseas (BMP, *bone morphogenic proteins*), que pertenecen a la superfamilia de TGF- β . Al estimular la diferenciación de células mesenquimatosas en condroblastos y osteoblastos, las BMP afectan en forma directa la reparación del hueso y el cartílago. Otros factores de crecimiento como PDGF, TGF- β , TNF- α , y bFGF participan también en la reparación ósea mediando las fases inflamatoria y proliferativa de la cicatrización.

Cartílago

El cartílago consiste en células (condrocitos) rodeadas por una matriz extracelular constituida por varios proteoglicanos, fibras de colágeno y agua. A diferencia del hueso, el cartílago es muy avascular y depende de la difusión para la transmisión de nutrientes a través de la matriz. Además el pericondrio hipervascular contribuye de manera importante a nutrir el cartílago. Por lo tanto, las lesiones del cartílago pueden acompañarse de defectos permanentes secundarios a perfusión escasa y tenue.

La respuesta de cicatrización del cartílago depende de la profundidad de la lesión. En la lesión superficial, la matriz de proteoglicano se altera y los condrocitos se lesionan. No se observa respuesta inflamatoria, pero sí un incremento de la síntesis de proteoglicano y colágeno que depende por completo del condrocito. Por desgracia, la potencia de la cicatrización del cartílago no suele ser adecuada y la regeneración total es incompleta. Por estas razones, las lesiones superficiales del cartílago cicatrizan con lentitud y a menudo originan defectos estructurales persistentes.

En contraste con las lesiones superficiales, las profundas incluyen el hueso subyacente y el tejido blando. Ello conduce a la exposición de conductos vasculares del tejido dañado circundante que pueden ayudar en la formación de tejido de granulación. La hemorragia permite el inicio de la respuesta inflamatoria y la activación subsecuente de mediadores de la función celular para reparación. Conforme el tejido de granulación se establece, migran fibroblastos hacia la herida y sintetizan tejido fibroso que se condensa. Poco a poco se forma cartílago hialino, que restablece la integridad estructural y funcional del sitio lesionado.

Tendón

Los tendones y ligamentos son estructuras especializadas que unen músculo con huesos y huesos con huesos, respectivamente. Consisten en haces paralelos de colágeno entremezclados con células fusiformes. Los tendones y ligamentos pueden sufrir una diversidad de lesiones, como laceración, rotura y contusión. A causa de la movilidad del hueso o los músculos subyacentes, los extremos dañados suelen separarse. La cicatrización de tendones y ligamentos progresa en forma similar a la de otras áreas del cuerpo (es decir, mediante formación y organización del hematoma, depósito de tejido de reparación y formación de cicatrices). La matriz se caracteriza por acumulación de colágeno tipos I y III aunada a un incremento del contenido de agua, DNA y glucosaminoglucano. La transmisión de fuerzas a través de la porción dañada puede ocurrir a medida que las fibras de colágeno se organizan. Es posible que el restablecimiento de la integridad mecánica nunca iguale la del tendón no dañado.

La vasculatura del tendón ejerce un efecto claro en la cicatrización. Los tendones hipovasculares tienden a cicatrizar con menos movimiento y mayor formación de cicatriz que los que reciben una mejor perfusión. Las células especializadas, los tenocitos, tienen mucha actividad metabólica y conservan un potencial de regeneración considerable, aun en ausencia de vascularidad. Las células de la superficie del tendón son idénticas a las que se encuentran dentro de la vaina y también participan en la cicatrización tendinosa.

Nervios

Las lesiones neurales son muy frecuentes, con un estimado de 200 000 reparaciones realizadas cada año en Estados Unidos. Los nervios periféricos son un conjunto complejo de axones, células no neuronales y elementos extracelulares. Se distinguen tres tipos de lesiones neurales: neuropraxia (desmielinización focal), axonotmesis (interrupción de la continuación axonal pero preservación de la lámina basal de células de Schwann) y neurotmesis (transección completa). Después de todos los tipos de lesión, los extremos neurales progresan a través de un patrón predecible de cambios que incluye tres pasos cruciales: a) supervivencia de cuerpos de células axonales; b) regeneración de axones que crecen a través del nervio transecado para llegar al muñón distal, y c) migración y conexión de los extremos neurales en degeneración con los extremos neurales o los órganos afectados apropiados.

Los fagocitos eliminan del muñón distal los axones y la vaina de mielina en degeneración (degeneración walleriana). Los brotes axonales en regeneración se extienden desde el muñón proximal y penetran en el muñón distal y los tejidos circundantes. Las células de Schwann envainan y ayudan a remielinizar los axones en regeneración. Se forman unidades funcionales cuando dichos axones en regeneración se unen con los puntos de acción finales apropiados. Varios factores participan en la cicatrización neural, como los factores de crecimiento, las moléculas de adherencia celular y las células y los receptores no neuronales. Los factores de crecimiento incluyen el factor de crecimiento neural, el factor neurotrófico derivado del cerebro, los factores de crecimiento fibroblásticos básicos y ácidos, y las neuroleucinas. Las moléculas de adherencia celular que participan en la cicatrización neural comprenden la molécula de adherencia neural, la molécula de adherencia neurona-glía, la glucoproteína de adherencia de mielina y la cadherina N. Esta interacción compleja de factores de crecimiento y moléculas de adherencia ayuda a la regeneración neural.

Cicatrización de una herida fetal

La principal característica que distingue la cicatrización de heridas fetales de la de heridas en adultos es la aparente falta de formación de cicatriz. El conocimiento del modo en que las heridas fetales logran la integridad sin pruebas de cicatrización parece prometedor para la posible manipulación de fibrosis indeseable o la formación excesiva de cicatriz en adultos.

Aunque la cicatrización fetal inicial se distingue por la ausencia de cicatriz y semeja a la regeneración de tejidos, ocurre una fase de transición durante la vida gestacional en la que surge un patrón de cicatrización más similar al del adulto. Esta llamada "herida de transición" se observa al inicio del tercer trimestre y durante este periodo hay una reparación sin formación de cicatriz; sin embargo, existe una pérdida de la capacidad para regenerar apéndices cutáneos.⁴⁹ Por último, ocurre de manera exclusiva una cicatrización clásica que sigue el patrón de adultos con formación de cicatriz, aunque la cicatrización total aún es más rápida que en adultos.

Varias características pueden influir en las diferencias entre las heridas fetales y las de adultos. Comprenden el ambiente de la herida, las respuestas inflamatorias, los perfiles diferenciales de factores de crecimiento y la matriz de la herida.

Ambiente de la herida. El feto se encuentra inmerso en un ambiente líquido estéril y de temperatura estable, pero este hecho aislado no explica las diferencias observadas. Los experimentos demostraron que la curación sin cicatriz puede ocurrir fuera del ambiente de líquido amniótico y, por el contrario, es posible que se formen cicatrices *in utero*.^{50,51}

Inflamación. La extensión y la potencia de la respuesta inflamatoria se correlacionan de modo directo con el grado de formación de cicatriz en todas las heridas en cicatrización. La inflamación fetal reducida a causa de la inmadurez del sistema inmunitario del feto explicaría en parte la falta de cicatrices. El feto no sólo es neutropénico, sino que las heridas fetales contienen cifras más bajas de PMN y macrófagos.⁵²

Factores de crecimiento. Las heridas fetales se distinguen por la ausencia de TGF- β , que puede tener una función importante en la cicatrización. En cambio, el bloqueo de TGF- β 1 o TGF- β 2 mediante anticuerpos neutralizantes reduce mucho la formación de cicatriz en heridas de adultos. La aplicación exógena de TGF- β 3 disminuye las concentraciones de TGF- β 1 y TGF- β 2 en el sitio de la herida, con una reducción resultante de la formación de cicatrices.⁵³ Por lo tanto, el equilibrio entre la concentración, la actividad, o ambos, de las isoformas de TGF- β puede ser importante en la regulación del desarrollo de una cicatriz.

Matriz de la herida. La herida fetal se caracteriza por la producción excesiva y extensa de ácido hialurónico, un glucosaminoglucano de peso molecular alto que producen sobre todo los fibroblastos. Aunque las heridas en adultos también producen ácido hialurónico, su síntesis es constante sólo en las heridas fetales. Los componentes del líquido amniótico, de manera más específica la orina fetal, tienen una singular capacidad para estimular la producción de ácido hialurónico.⁵⁴ Los fibroblastos fetales elaboran más colágeno que los de adultos y es posible que la concentración mayor de ácido hialurónico contribuya a la organización ordenada del colágeno. Como resultado de estos descubrimientos se utiliza ácido hialurónico por vía tópica para mejorar la cicatrización e inhibir la formación posoperatoria de adherencias.⁵⁵ La disposición del colágeno en las heridas fetales tiene naturaleza reticular y se asemeja al tejido vecino, en tanto que la disposición del adulto expresa grandes haces de fibrillas de colágeno paralelas orientadas en sentido perpendicular a la superficie.⁵⁶

CLASIFICACIÓN DE HERIDAS

Las heridas se dividen en agudas o crónicas. Las agudas cicatrizan en forma y tiempo predecibles. El proceso ocurre con pocas, si acaso algunas, complicaciones y el resultado final es una herida bien cicatrizada. Las heridas quirúrgicas pueden cicatrizar en varias formas. Se dice que una herida por incisión que es limpia y se cierra con suturas cicatriza por primera intención. Con frecuencia, a causa de la contaminación bacteriana o la pérdida de tejido, la herida se deja abierta para que cicatrice mediante la formación de tejido de granulación y contracción; esto constituye la cicatrización por segunda intención. El cierre primario tardío, o cicatrización por tercera intención, es una combinación de los dos primeros y consiste en colocar suturas, permitir que la herida permanezca abierta unos cuantos días y cerrar después las suturas (fig. 9-6).

El espectro de cicatrización de las heridas agudas es amplio (fig. 9-7). Cuando se examina la adquisición de la integridad y la fuerza mecánicas durante la cicatrización, el proceso normal se caracteriza por un incremento constante y continuo que alcanza una meseta en cierto punto después de la lesión. Las heridas con cicatrización tardía se distinguen por disminución de la fuerza de rotura de la herida en comparación con las heridas que cicatrizan a un ritmo normal; sin embargo, al final adquieren la misma integridad y fuerza que las heridas que cicatrizan en forma normal. Alteraciones como las carencias nutricionales, las infecciones o un traumatismo grave ocasionan un retraso de la cicatrización, que se revierte cuando la fisiopatología subyacente se corrige. El deterioro de la cicatrización se distingue por una falla para lograr la fuerza mecánica equivalente a la de heridas que cicatrizaron normalmente. Los pacientes con trastornos del sistema inmunitario, p. ej., diabetes, utilizan esteroides por tiempo prolongado o tienen tejidos dañados por radioterapia, son propensos a este tipo de deterioro de la cicatrización. El cirujano debe recordar estas situaciones y tener un gran cuidado en la colocación de la incisión y la selección del material de sutura, la atención posoperatoria y la terapéutica coadyuvante a fin de lograr las máximas posibilidades de cicatrización sin que sobrevengan complicaciones.

Factores sistémicos y locales afectan la cicatrización normal (cuadro 9-6). El clínico ha de estar familiarizado con estos factores e intentar contrarrestar sus efectos perjudiciales. Las complicaciones que

3 ▶ ocurren en heridas con un riesgo más alto pueden originar el fracaso de la cicatrización o heridas crónicas que no cicatrizan.

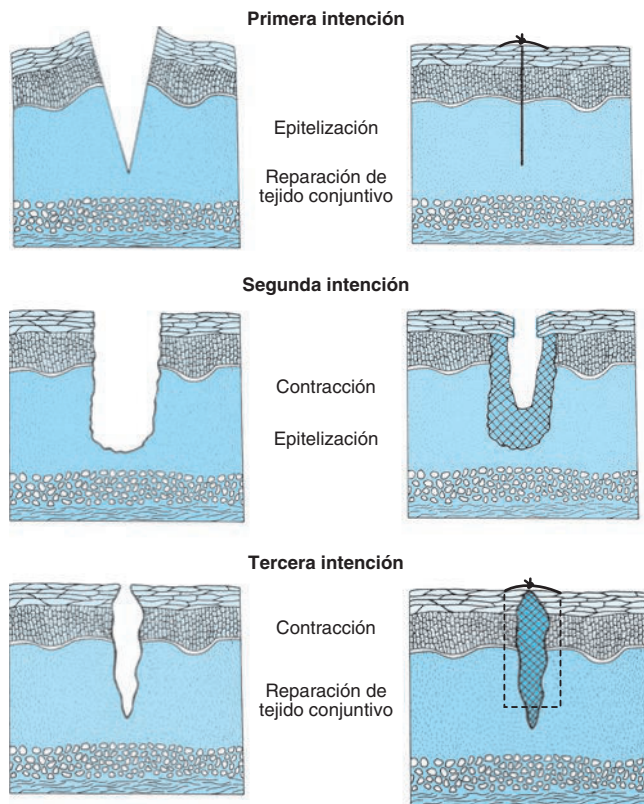


Figura 9-6. Diferentes métodos clínicos para el cierre y cicatrización de heridas agudas.

Factores que afectan la cicatrización de heridas

Edad avanzada. Casi todos los cirujanos piensan que el envejecimiento produce cambios fisiológicos intrínsecos cuyo resultado es retraso o deterioro de la cicatrización de heridas. La experiencia clínica con pacientes de edad avanzada tiende a apoyar este concepto. Estudios de pacientes quirúrgicos hospitalizados muestran una correlación directa entre edad avanzada y deficientes resultados finales de la cicatrización de heridas, como dehiscencia y hernia incisional.^{57,58} Sin embargo, tales estadísticas no toman en

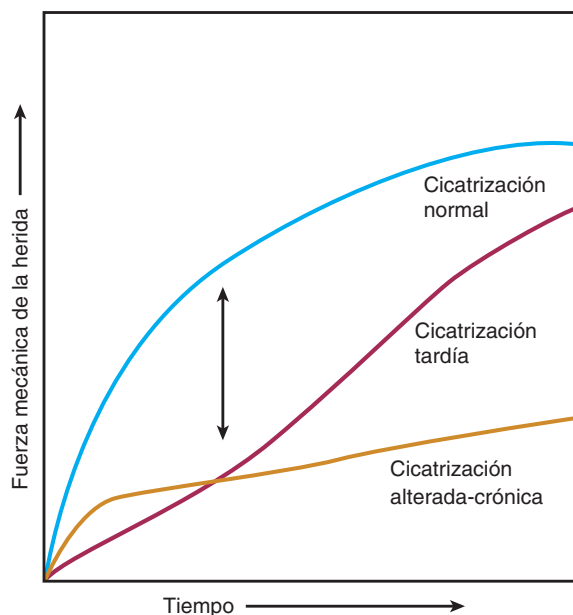


Figura 9-7. Adquisición de fuerza mecánica de la herida con el tiempo en la cicatrización normal, tardía y alterada.

Cuadro 9-6

Factores que afectan la cicatrización de heridas

Sistémicos

Edad
Nutrición
Traumatismos
Enfermedades metabólicas
Inmunodepresión
Trastornos del tejido conjuntivo
Tabaquismo

Locales

Lesión mecánica
Infección
Edema
Isquemia/necrosis de tejido
Agentes tópicos
Radiación ionizante
Tensión de oxígeno baja
Cuerpos extraños

cuenta las alteraciones o enfermedades subyacentes como posible causa del deterioro de la cicatrización de heridas en la edad avanzada. La mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas (diabetes mellitus, desnutrición y carencias vitamínicas) y cáncer, y la prevalencia del uso de fármacos que deterioran la cicatrización de la herida pueden contribuir a la incidencia más alta de problemas de heridas en la edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica más reciente sugiere que es posible realizar con seguridad intervenciones quirúrgicas mayores en la edad avanzada.

Los resultados de estudios en animales respecto a los efectos del envejecimiento en la cicatrización de heridas proporcionan resultados contradictorios. En voluntarios humanos sanos se observó un retraso importante de 1.9 días en la epitelización de defectos superficiales de la piel en pacientes mayores de 70 años de edad cuando se compararon con voluntarios más jóvenes.⁵⁹ En los mismos voluntarios, mediante el uso de un micromodelo de fibroplasia, no fue factible demostrar diferencias en la acumulación de DNA o hidroxiprolina en la herida entre los grupos de jóvenes y de edad avanzada; sin embargo, los voluntarios jóvenes tuvieron una cantidad mucho más alta de nitrógeno amino- α en sus heridas, una indicación del contenido total de proteínas de la herida. En consecuencia, aunque al parecer la síntesis de colágeno en la herida no se deteriora con la edad, la acumulación de proteínas no colagenosas en sitios lesionados disminuye con el envejecimiento, lo que puede deteriorar las propiedades mecánicas de la cicatrización en los pacientes de edad avanzada.

Hipoxia, anemia e hipoperfusión. La tensión baja de oxígeno tiene un efecto nocivo intenso en todos los aspectos de la cicatrización de heridas. La fibroplasia, aunque al principio es estimulada por el ambiente hipóxico de la herida, se deteriora de manera significativa por hipoxia local. La síntesis óptima de colágeno requiere oxígeno como un cofactor, en particular para las etapas de hidroxilación. El incremento de los valores de la tensión de oxígeno subcutáneo secundario al aumento de la fracción de oxígeno inspirado (F_{iO_2}) del aire inspirado por periodos breves durante la intervención quirúrgica y justo después de la misma ocasiona un incremento del depósito de colágeno y una disminución de las tasas de infección de heridas tras una operación electiva.⁶⁰⁻⁶²

Los principales factores que afectan el aporte local de oxígeno incluyen hipoperfusión por razones sistémicas (volumen bajo o insuficiencia cardíaca) o por causas locales (insuficiencia arterial, vasoconstricción local o tensión excesiva en los tejidos). El grado de vasoconstricción del lecho capilar subcutáneo muestra

una respuesta exquisita al estado de los líquidos, la temperatura y el tono simpático hiperactivo como el que a menudo induce el dolor posoperatorio. La corrección de estos factores puede tener una influencia notable en el resultado final de la herida, sobre todo en la disminución de las tasas de infección de heridas.⁶¹⁻⁶³ Al parecer la anemia normovolémica leve a moderada no afecta en forma adversa la tensión de oxígeno y la síntesis de colágeno en la herida, a menos que el hematócrito sea menor de 15%.⁶³

Esteroides y quimioterapéuticos. Las dosis altas o el uso prolongado de glucocorticoides reducen la síntesis de colágeno y la fuerza de la herida.⁶⁴ El principal efecto de los esteroides consiste en inhibir la fase inflamatoria de la cicatrización de heridas (angiogénesis, migración de neutrófilos y macrófagos, y proliferación de fibroblastos) y la liberación de enzimas lisosómicas. Cuanto más potente es el efecto antiinflamatorio del compuesto esteroide utilizado, mayor es el efecto inhibidor en la cicatrización de heridas. Los esteroides que se emplean después de los primeros tres a cuatro días de la lesión no afectan la cicatrización de la herida de modo tan grave como los que se administran en el posoperatorio inmediato. Por lo tanto, si es posible, debe posponerse su uso o emplearse formas con menos efectos antiinflamatorios.

Además de su efecto en la síntesis de colágeno, los esteroides también inhiben la epitelización y la contracción, y contribuyen a incrementar las tasas de infección de la herida, sin considerar el tiempo en que se administren.⁶⁴ La epitelización de heridas cutáneas con retraso de la cicatrización por esteroides puede estimularse mediante la aplicación tópica de vitamina A.^{64,65} También la síntesis de colágeno en heridas tratadas con esteroides puede estimularse con vitamina A.

Todos los quimioterapéuticos antimetabolitos afectan de manera adversa la cicatrización de heridas al inhibir la proliferación celular inicial y la síntesis de DNA y proteínas de la herida, que son fundamentales para el éxito en la reparación. El retraso del uso de estos medicamentos durante cerca de dos semanas después de la lesión parece disminuir el deterioro de la cicatrización.⁶⁶ La extravasación de casi todos los fármacos quimioterapéuticos se acompaña de necrosis de tejidos, ulceración notable y prolongación de la cicatrización en el sitio afectado.⁶⁷

Trastornos metabólicos. La diabetes mellitus es uno de los trastornos metabólicos mejor conocidos que contribuyen a incrementar las tasas de infección y fracaso de heridas.⁶⁸ La diabetes no controlada causa disminución de la inflamación, la angiogénesis y la síntesis de colágeno. Además la enfermedad de vasos grandes y pequeños que es característica de la diabetes avanzada contribuye a hipoxemia local. Suelen describirse defectos en la función de los granulocitos, el crecimiento interno de capilares y la proliferación de fibroblastos en la diabetes. La obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la insuficiencia renal diabética contribuyen de manera significativa e independiente al deterioro de la cicatrización de heridas que se observa en diabéticos.⁶⁹ Según estudios de heridas en animales diabéticos experimentales, la insulina restablece la síntesis de colágeno y la formación de tejido de granulación a los valores normales si se administra durante las fases iniciales de la cicatrización.⁷⁰ En heridas experimentales limpias, no infectadas y con buena perfusión en voluntarios diabéticos se observó que la diabetes mellitus tipo 1 disminuye la acumulación de colágeno en la herida, independientemente del grado de control de la glucemia. Los pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron algún efecto en la acreción de colágeno cuando se compararon con testigos sanos de edad similar.⁷¹ Más aún, al parecer la herida diabética carece de concentraciones suficientes del factor de crecimiento, que indica una cicatrización normal. Aún no se aclara si ello depende de una disminución de la síntesis de colágeno o de un incremento de su catabolismo secundario a un ambiente proteolítico anormalmente alto en la herida.

La corrección preoperatoria cuidadosa de las concentraciones de la glucemia mejora el resultado final de heridas en pacientes

diabéticos. El incremento de la tensión de oxígeno inspirado, el uso razonable de antibióticos y la corrección de otras anomalías metabólicas coexistentes pueden resultar en una mejoría de la cicatrización de la herida.

La uremia también se relaciona con alteraciones en la cicatrización de heridas. De manera experimental, los animales urémicos muestran una disminución de la síntesis de colágeno en la herida y de la fuerza de rotura. La contribución de la uremia aislada a este deterioro, en lugar de la desnutrición relacionada, es difícil de determinar.⁶⁹ El uso clínico de diálisis para corregir las anomalías metabólicas y el restablecimiento de la nutrición debe influir en forma considerable en el resultado final de la herida en estos pacientes.

La obesidad es el mayor problema de salud pública cuya frecuencia es cada vez mayor en Estados Unidos y el resto del mundo. Más de 60% de los estadounidenses tienen sobrepeso u obesidad. Por sí misma, la obesidad no complicada (es decir sin otros cuadros coexistentes como enfermedades cardiovasculares, diabetes o insuficiencia respiratoria) conlleva efectos nocivos en la cicatrización de heridas. La adiposidad visceral es un fenómeno activo desde la perspectiva metabólica e inmunológica y culmina en el síndrome metabólico por la generación de citocinas y adipocinas proinflamatorias. Muchas de estas moléculas influyen en células que participan en la respuesta cicatrizal. En roedores obesos no diabéticos las heridas son mecánicamente más débiles y hay una cantidad menor de colágeno cicatrizal de reparación y en la dermis. Las células preadipocíticas infiltran la dermis y a pesar de que evolucionan y llegan a ser fibroblastos, sus mecanismos reguladores al parecer son diferentes de los de los fibroblastos de dermis o heridas. Muchos estudios indican que las personas obesas muestran un número mayor de complicaciones perioperatorias, y las estimaciones señalan incluso 30% de dehiscencia de incisiones; 17% de infecciones en el sitio operado; 30% hernias incisionales, 19% de seromas, 13% de hematomas y 10% de necrosis grasa.⁷²⁻⁷⁴ El aumento de la cantidad de grasa subcutánea se acompañó de un riesgo 10 veces mayor de complicaciones propias de la cirugía, como fugas por anastomosis, acumulación de material en abdomen e infecciones de incisiones.⁷⁵ En muchos estudios, la obesidad es un factor constante y grave de riesgo de que se formen hernias y haya recidiva de ellas después de la reparación. El mecanismo por el cual la obesidad entorpece la cicatrización de incisiones todavía no ha sido definido del todo.

Nutrición. Desde la época de Hipócrates los clínicos reconocen la importante función de la nutrición en la recuperación de una lesión traumática o quirúrgica. El consumo nutricional deficiente o la falta de nutrientes individuales alteran de modo notable muchos aspectos de la cicatrización de heridas. El clínico debe vigilar muy de cerca el estado nutricional de los pacientes con heridas porque el fracaso o la infección de las mismas tal vez sólo indique nutrición deficiente. Aunque la interacción completa de la nutrición y la cicatrización de heridas aún no se comprende a plenitud, se realizan esfuerzos para desarrollar intervenciones nutricionales específicas para heridas y el uso farmacológico de nutrientes individuales como moduladores de los resultados finales de la herida.

Los roedores experimentales alimentados con una dieta de 0 a 4% de proteínas experimentan un deterioro del depósito de colágeno con disminución secundaria de la fuerza de rotura de la herida de la piel y la fascia, y un incremento de las tasas de infección de heridas. La inducción de estados deficientes en energía al proporcionar sólo 50% del requerimiento calórico normal produce una disminución de la formación de tejido de granulación y del depósito de proteínas de matriz en ratas. El ayuno agudo en ratas deteriora mucho la síntesis de colágeno en tanto el mRNA procólágeno disminuye.⁷⁶

En clínica es muy raro encontrar desnutrición pura de energía o proteínas, y la inmensa mayoría de los pacientes presenta desnutrición de proteínas y energía combinada. Estos enfermos experimentan una reducción de la acumulación de hidroxiprolina (un índice del depósito de colágeno) en tubos de politetrafluoroetileno

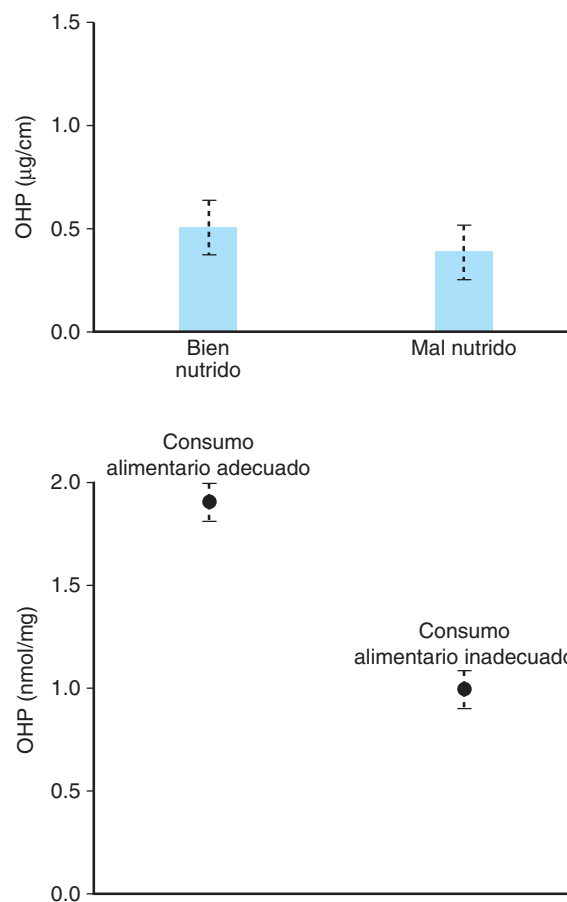


Figura 9-8. Efecto de la desnutrición sobre el depósito de colágeno en heridas experimentales en seres humanos. OHP, hidroxiprolina.

implantados subcutáneamente cuando se comparan con pacientes cuya nutrición es normal (fig. 9-8). Más aún, la desnutrición mantiene una correlación clínica con incrementos de las tasas de complicaciones de la herida y mayores fracasos de la misma después de diversos procedimientos quirúrgicos. Esto refleja tanto deterioro de la respuesta de cicatrización como disminución de la inmunidad mediada por células, fagocitosis y destrucción intracelular de bacterias por macrófagos y neutrófilos durante la desnutrición de proteínas y calorías.⁷⁶

Dos factores adicionales relacionados con la nutrición merecen comentarse. Primero, el grado de deterioro nutricional no necesita ser de larga duración en seres humanos, en oposición a la situación experimental. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades preoperatorias breves o consumo de nutrientes reducido en el periodo justo anterior a la lesión o la intervención quirúrgica tendrán un deterioro de la fibroplasia.^{77,78} Segundo, la intervención nutricional breve y no siempre intensiva, por vía parenteral o entérica, puede revertir o evitar la disminución del depósito de colágeno que se observa con la desnutrición o la inanición posoperatoria.⁷⁹

La posible función de los aminoácidos en la mejoría de la cicatrización de heridas se estudió durante los últimos decenios. Al parecer la arginina es más activa en términos de mejoría de la fibroplasia de la herida. La carencia de arginina ocasiona disminución de la fuerza de rotura de la herida y acumulación de colágeno en la herida en ratas alimentadas con comida corriente. Las ratas que reciben 1% de complementos de clorhidrato de arginina, y por consiguiente no presentan deficiencia de esta última, muestran un incremento de la fuerza de rotura de la herida y la síntesis de colágeno cuando se comparan con testigos alimentados con comida corriente.⁸⁰ Se realizaron estudios en voluntarios humanos sanos para examinar el efecto de los complementos de arginina en la acumulación de colágeno. Se encon-

tró que los voluntarios humanos sanos jóvenes (25 a 35 años de edad) tienen un depósito de colágeno en la herida mucho mayor después de recibir complementos orales de 30 g de aspartato de arginina (17 g de arginina libre) o 30 g de clorhidrato de arginina (24.8 g de arginina libre) al día durante 14 días.⁸¹ Un estudio en seres humanos mayores sanos (67 a 82 años de edad) reveló que los complementos diarios de 30 g de aspartato de arginina durante 14 días produjeron un incremento significativo del depósito de colágeno y proteínas totales en el sitio de la herida en comparación con testigos que recibieron placebos. No se observó una mejora en la síntesis de DNA en las heridas de sujetos a los que se administraron complementos de arginina, lo que sugiere que el efecto de la arginina no está mediado por una modalidad de acción inflamatoria.⁸² En este y otros estudios posteriores, los complementos de arginina no tuvieron efecto en la tasa de epitelización de un defecto superficial de la piel, ya sea por vía oral o parenteral; ello sugiere además que el principal efecto de la arginina en la cicatrización de heridas consiste en mejorar el depósito de colágeno. En fecha reciente se encontró que un régimen de complementos dietéticos de arginina, β -hidroxi- β -metilbutirato y glutamina mejoró de manera significativa y específica el depósito de colágeno en voluntarios humanos sanos, de edad avanzada, en comparación con un complemento isonitrogenado isocalórico (fig. 9-9).⁸³ Como los incrementos de la fuerza de rotura durante las primeras semanas de cicatrización se relacionan directamente con la síntesis de nuevo colágeno, los complementos de arginina pueden mejorar la fuerza de la herida como consecuencia del aumento del depósito de colágeno.

Las vitaminas que se vinculan más de cerca con la cicatrización de la herida son la C y la A. El escorbuto o carencia de vitamina C produce un defecto en la cicatrización de heridas, en particular por una falla en la síntesis y el enlace cruzado de colágeno. Desde el punto de vista bioquímico, la vitamina C se requiere para la conversión de prolina y lisina en hidroxiprolina e hidroxilisina, respectivamente. Asimismo la deficiencia de vitamina C se acompaña de mayor incidencia de infección en la herida y si esta última ocurre, tiende a ser más grave. Se cree que estos efectos se deben a deterioro concurrente de la función de los neutrófilos, disminución de la actividad del complemento y reducción del aislamiento de bacterias, secundaria al depósito insuficiente de colágeno. La ración dietética

recomendada es de 60 mg/día, que proporciona un margen de seguridad considerable para la mayoría de los no fumadores sanos. Este requerimiento puede aumentar hasta 2 g/día en pacientes lesionados de gravedad o con una quemadura extensa. Aunque no se cuenta con pruebas que indiquen que el exceso de vitamina C es tóxico, tampoco está comprobado que las dosis superterapéuticas de vitamina C ofrezcan algún beneficio.⁸⁴

La deficiencia de vitamina A deteriora la cicatrización de heridas, en tanto que los complementos de la misma la benefician tanto en seres humanos como en animales sin deficiencia. La vitamina A aumenta la respuesta inflamatoria en la cicatrización de la herida, tal vez al incrementar la labilidad de las membranas lisosómicas. Se observa un mayor ingreso de macrófagos, con aumento de su activación y síntesis de colágeno. La vitamina A eleva en forma directa la producción de colágeno y de receptores del factor de crecimiento epidérmico cuando se añade *in vitro* a fibroblastos cultivados. Como se mencionó con anterioridad, los complementos de vitamina A pueden revertir los efectos inhibidores de los corticoesteroides en la cicatrización de heridas. La vitamina A también puede restablecer la cicatrización de heridas deteriorada por diabetes, formación de un tumor, ciclofosfamida y radiación. Los requerimientos de vitamina A se incrementan a causa de una lesión o estrés importantes. Suelen recomendarse dosis complementarias de vitamina A en pacientes lesionados graves. Las dosis varían de 25 000 a 100 000 UI/día.

Las relaciones entre minerales y oligoelementos específicos y déficit en la cicatrización de heridas son complejas. A menudo las carencias son múltiples e incluyen deficiencias de macronutrientes. Como algunas de las vitaminas descritas con anterioridad, los oligoelementos específicos pueden funcionar como un cofactor o parte de una enzima que es esencial para la homeostasia y la cicatrización de la herida. En clínica suele ser más fácil prevenir deficiencias que diagnosticarlas.

El cinc es el elemento mejor estudiado en la cicatrización de heridas y desde hace siglos se utiliza de modo empírico en padecimientos dermatológicos. Es esencial para la cicatrización de heridas en animales y seres humanos. Se conocen más de 150 enzimas de las que el cinc es parte integral o un cofactor esencial y muchas de ellas son fundamentales para la cicatrización de heridas.⁸⁵ La deficiencia de cinc origina disminución de la proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno, deterioro de la fuerza total de la herida y retraso de la epitelización. Estos defectos se revierten con complementos de cinc. A la fecha ningún estudio demostró alguna mejora de la cicatrización de heridas con complementos de cinc en pacientes sin deficiencia de este elemento.⁸⁶

Infecciones. Las infecciones de heridas aún representan un problema médico mayor tanto en términos de la forma en que afectan el resultado final de procedimientos quirúrgicos como por su impacto en el tiempo de hospitalización y los costos médicos.⁸⁷ Muchas intervenciones quirúrgicas por otra parte exitosas fracasan a causa del desarrollo de infecciones de la herida. La ocurrencia de infecciones es una preocupación mayor cuando se usan implantes y puede dar lugar a la extracción del material de prótesis y por lo tanto a someter al paciente a intervenciones quirúrgicas adicionales y al riesgo grave de morbilidad y mortalidad. Las infecciones pueden debilitar un cierre abdominal o la reparación de la hernia y producir dehiscencia de la herida o recurrencia de la hernia. Desde el punto de vista estético, las infecciones pueden originar cierres deformantes, desagradables o tardíos.

Se realizan estudios exhaustivos para examinar el tratamiento profiláctico apropiado de heridas quirúrgicas. El epitelio intacto evita la entrada de los contaminantes bacterianos que suelen encontrarse en la piel a los tejidos profundos. La intervención quirúrgica altera el epitelio intacto y permite el acceso de bacterias a estos tejidos y al torrente sanguíneo. La profilaxis con antibióticos es más eficaz cuando se encuentran concentraciones adecuadas del antibiótico en los tejidos al momento de la incisión, y el aseguramiento de la dosificación y programación preoperatorias adecuadas de antibiótico se ha

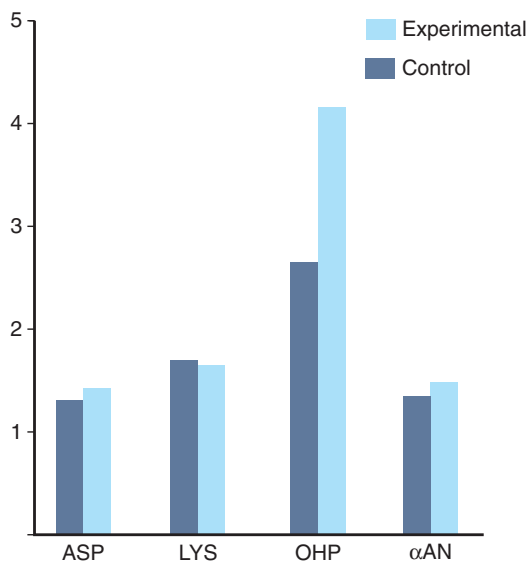


Figura 9-9. Valores de 14 a 7 días para el aspartato (ASP), hidroxiprolina (OHP), lisina (LYS), y α -amino nitrógeno (α AN) en voluntarios que recibieron complementos alimenticios de arginina, β -hidroxi- β -metilbutirato y glutamina. * $P < 0.05$. (Tomada con autorización de Williams JZ, Abumrad NN, Barbul A. *Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition*. Ann Surg. 2002; 236:369.)

convertido en una medida significativa del desempeño hospitalario.⁸⁸ La adición de antibióticos tras la ocurrencia de una contaminación quirúrgica resulta ineficaz para evitar infecciones posoperatorias de la herida.

Estudios que comparan operaciones practicadas con profilaxis con antibióticos o sin ella demuestran que los procedimientos clases II, III y IV (véase más adelante) en los que se emplean antibióticos profilácticos apropiados se acompañan de apenas un tercio de la tasa de infección de heridas observada en las series sin tratamiento publicadas.⁸⁹ En fecha más reciente se demostró que repetir las dosis de antibióticos es esencial para disminuir las infecciones posoperatorias de la herida en intervenciones cuya duración excede la semivida bioquímica ($t_{1/2}$) del antibiótico o en las que se presenta una hemorragia de gran volumen y restitución de líquidos.^{90,91} Pueden administrarse dosis adicionales de antibióticos durante 24 h después de la operación en casos prolongados, en los pacientes en que se usan implantes protésicos o cuando se encuentra una contaminación inesperada.

La selección de antibióticos para la profilaxis debe ajustarse al tipo de operación a practicar, los contaminantes quirúrgicos que podrían encontrarse durante el procedimiento y el perfil de microorganismos resistentes presente en la institución donde se efectúa el procedimiento quirúrgico. El surgimiento de la diseminación continua de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) restringió mucho la selección de estos fármacos para uso habitual. El cuadro 9-7 presenta un ejemplo de guías terapéuticas para intervenciones quirúrgicas específicas.⁹⁰

Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas o cualquier prótesis vascular u ortopédica implantada deben recibir profilaxis con antibióticos antes de cualquier procedimiento en el que se anticipa bacteriemia importante. Los procedimientos dentales requieren profilaxis con penicilina o amoxicilina de amplio espectro, en tanto que antes de la instrumentación urológica el paciente debe tratarse con una cefalosporina de segunda generación. Los individuos con prótesis que se someten a una intervención quirúrgica gastrointestinal deben recibir protección contra anaerobios combinada con una cefalosporina. Se recomienda el cribado nasal y la descolonización de portadores de *Staphylococcus aureus* para técnicas quirúrgicas específicas (p. ej., procedimientos con implantes de tipo cardíaco, ortopédico o para neurocirugía).

La incidencia de infección de la herida se aproxima a 5 a 10% en Estados Unidos y no cambió durante los últimos decenios. Se demostró en términos cuantitativos que si la herida está contaminada con $> 10^5$ microorganismos, el riesgo de infección de la misma se incrementa de manera notable, pero este umbral puede ser mucho más bajo en presencia de materiales extraños. La fuente de patógenos para la infección suele ser la flora endógena de la piel, las mucosas o las vísceras del paciente. Los microorganismos que más a menudo causan infecciones de la herida en orden de frecuencia son especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* coagulasa negativos, enterococos y *Escherichia coli*. La incidencia de infección de la herida guarda una relación directa con el grado de contaminación durante la operación por el proceso patológico en sí mismo (limpia: clase I, limpia contaminada: clase II, contaminada: clase III y sucia: clase IV). Muchos factores contribuyen al desarrollo de infecciones posoperatorias de la herida. Casi todas las infecciones de una herida quirúrgica se manifiestan en el transcurso de siete a 10 días del posoperatorio, aunque un número pequeño se presenta años después de la intervención quirúrgica original. Con el acortamiento creciente de la hospitalización, muchas infecciones se detectan en pacientes externos, lo que conduce a subestimar la incidencia verdadera de las infecciones de la herida. La definición real de infección de la herida es motivo de debate. La definición más estrecha incluiría heridas de las que drena material purulento con identificación de bacterias en el cultivo. La definición más amplia comprendería todas las heridas con drenaje de pus,

con estudios bacteriológicos positivos o no; heridas que el cirujano abre y que considera infectadas.⁹²

Las infecciones de la herida pueden clasificarse anatómicamente como superficiales, profundas e infecciones de órganos o de espacios anatómicos; todas ellas incluyen aponeurosis, músculo o cavidad abdominal. Casi tres cuartas partes de todas las infecciones de heridas son superficiales y sólo abarcan la piel y el tejido subcutáneo. El diagnóstico clínico es fácil cuando una herida posoperatoria se observa edematosa, eritematosa y dolorosa a la palpación. Con frecuencia la presentación es más sutil y la ocurrencia de fiebre posoperatoria (por lo general de grado bajo), la presencia de leucocitosis, leve e inexplicable, o la existencia de dolor a causa de la incisión deben dirigir la atención a la herida. La inspección de esta última es muy útil para detectar un edema sutil alrededor de la línea de sutura o de grapas, que se manifiesta por un aspecto céreo de la piel que caracteriza la fase inicial de la infección. Si se presume infección de la herida, deben quitarse varios puntos o grapas alrededor del área de mayor sospecha e insertar un aplicador con punta de algodón en el área subcutánea a fin de abrir un segmento pequeño de la incisión. Esto causa una molestia mínima, si acaso, al paciente. La presencia de pus exige abrir aún más las capas subcutánea y de la piel en toda la extensión de la bolsa infectada. Es necesario obtener muestras para cultivos aerobios y anaerobios, y muy pocos pacientes requieren antibióticoterapia. Los individuos con inmunodepresión (diabéticos o quienes reciben esteroides o quimioterapéuticos), que muestran indicios de penetración de tejidos o toxicidad sistémica, o en los que se insertaron dispositivos protésicos (injertos vasculares, válvulas cardíacas, articulaciones artificiales o mallas) deben tratarse con antibióticos sistémicos.⁹²

Las infecciones profundas de la herida surgen justo adyacentes a la fascia, ya sea arriba o abajo de la misma, y suelen tener un componente intraabdominal. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones intraabdominales no se comunica con la herida. Las infecciones profundas se presentan con fiebre y leucocitosis. La incisión puede drenar pus en forma espontánea o tal vez se reconozca alguna extensión intraabdominal si se sigue el drenaje que se consideró una infección superficial de la herida, pero se observa drenaje de pus entre las suturas fasciales. En ocasiones ocurrirá dehiscencia de la herida.

La más peligrosa de las infecciones profundas es la fascitis necrosante. Se acompaña de una mortalidad alta, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Es un proceso invasivo que afecta a la fascia y conduce a necrosis secundaria de la piel. En términos fisiopatológicos es una tromboflebitis séptica de los vasos entre la piel y las capas profundas. La piel muestra ampollas hemorrágicas y necrosis franca subsecuente, con áreas circundantes de inflamación y edema. La necrosis fascial suele ser más amplia que la alteración de la piel o que la que el cirujano estima por los datos clínicos. El paciente está tóxico, tiene fiebre alta, taquicardia e hipovolemia notable que, si no se corrige, progresa hasta colapso cardiovascular. Desde el punto de vista bacteriológico es una infección mixta y deben obtenerse muestras para tinción de Gram de frotis y cultivos a fin de ayudar al diagnóstico y al tratamiento. Tan pronto se cuente con los estudios bacteriológicos, es necesario iniciar el tratamiento con dosis altas de penicilina (20 a 40 millones de U/día por vía intravenosa), por la preocupación respecto a la presencia de *Clostridia perfringens* y especies similares; habrá que agregar antibióticos de amplio espectro y modificar el régimen con base en los resultados de cultivos. Se practica reanimación cardiovascular con soluciones electrolíticas, sangre, plasma, o todos ellos, tan rápido como sea posible antes de inducir la anestesia. El objetivo del tratamiento quirúrgico es la eliminación meticulosa de toda la piel y la fascia necrosadas. Si la fascia necrótica está recubierta por piel viable, se hacen múltiples incisiones longitudinales en la piel para permitir la escisión de la fascia desvitalizada. Aunque el objetivo de la primera intervención quirúrgica consiste en eliminar todo

Cuadro 9-7

Antibioticoterapia profiláctica para intervención quirúrgica

NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO	PATÓGENOS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS	DOSIS PARA ADULTO ANTES DE LA OPERACIÓN ¹
Cardiaca	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Cefazolina o cefuroxima o vancomicina ⁴	1-2 g IV ^{2,3} 1.5 g IV ³ 1 g IV
Tubo digestivo			
Esofágica, gastroduodenal	Bacilos entéricos gramnegativos, cocos grampositivos	Sólo alto riesgo: ⁵ cefazolina ⁶	1-2 g IV ²
Vía biliar	Bacilos entéricos gramnegativos, enterococos, clostridios	Sólo alto riesgo: ⁷ cefazolina ^{6,8}	1-2 g IV ²
Colorrectal	Bacilos entéricos gramnegativos, anaerobios, enterococos	Oral: neomicina + eritromicina base ⁹ o metronidazol ⁹ Parenteral: cefoxitina ⁶ o Cefotetán o Cefazolina + Metronidazol ⁶ o Ampicilina-sulbactam	—Véase nota 9 1-2 g IV 1-2 g IV 1-2 g IV ² 0.5 g IV 3 g IV
Apendicectomía, no perforada ¹¹	Lo mismo que para colorrectal	Cefoxitina ⁶ o cefotetán ⁶ o Cefazolina ⁶ + Metronidazol	1-2 g IV 1-2 g IV ² 0.5 g IV
Genitourinario			
Sólo cistoscopia	Bacilos entéricos gramnegativos, enterococos	Sólo alto riesgo: ¹² ciprofloxacina ¹⁰ o trimetoprima-sulfametoxazol	500 mg PO o 400 mg IV 1 comprimido DS
Cistoscopia con manipulación o instrumentación del tracto superior ¹³	Bacilos entéricos gramnegativos, enterococos	Ciprofloxacina ¹⁰ o trimetoprima-sulfametoxazol	500 mg PO o 400 mg IV 1 comprimido DS
Cirugía laparoscópica o abierta ¹⁴	Bacilos entéricos gramnegativos, enterococos	Cefazolina ⁶	1-2 g IV ²
Ginecológica y obstétrica			
Histerectomía vaginal, abdominal o laparoscópica	Bacilos entéricos gramnegativos, anaerobios, estreptococos del grupo B, enterococos	Cefoxitina ⁶ o cefazolina ⁶ o cefotetán ⁶ o ampicilina-sulbactam ^{6,10}	1-2 g IV ² 3 g IV
Cesárea	Igual que para histerectomía	Cefazolina ⁶	1-2 g IV ²
Aborto	Igual que para histerectomía	Doxiciclina	300 mg PO ¹⁵
Cirugía de cabeza y cuello			
Incisiones en la mucosa bucal o faríngea	Anaerobios, bacilos entéricos gramnegativos, <i>S. aureus</i>	Clindamicina o cefazolina + metronidazol o ampicilina-sulbactam ¹⁰	600-900 mg IV 1-2 g IV ² 0.5 g IV 3 g IV
Neurocirugía	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Cefazolina	1-2 g IV ²
Oftálmica	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , estreptococos, bacilos entéricos gramnegativos, <i>Pseudomonas</i> spp.	Gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina o neomicina, gramicidina-polimixina B o bien cefazolina	Múltiples gotas tópicas durante 2 a 24 h 100 mg subconjuntival
Ortopédica	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Cefazolina ¹⁶ o vancomicina ^{2,16}	1-2 g IV, ² 1 g IV
Torácica (no cardiaca)	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , estreptococos, bacilos entéricos gramnegativos	Cefazolina o Ampicilina-sulbactam ¹⁰ o Vancomicina ⁴	1-2 g IV ² 3 g IV 1 g IV

(Continúa)

Cuadro 9-7

Antibioticoterapia profiláctica para intervención quirúrgica (continuación)

NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO	PATÓGENOS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS	DOSIS PARA ADULTO ANTES DE LA OPERACIÓN ¹
Vascular Cirugía arterial que incluye prótesis, aorta abdominal o incisión inguinal	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , bacilos entéricos gramnegativos	Cefazolina o vancomicina ⁴	1-2 g IV ² 1 g IV
Amputación de extremidad inferior por isquemia	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , bacilos entéricos gramnegativos, clostridios	Cefazolina o vancomicina ⁴	1-2 g IV ² 1 g IV

¹ Los antibióticos profilácticos parenterales pueden administrarse como dosis única IV iniciada 60 min o menos antes del procedimiento. Para intervenciones quirúrgicas prolongadas (> 3 h) o con pérdida sanguínea importante, deben administrarse dosis transoperatorias adicionales a intervalos 1-2 veces la semivida del fármaco por el tiempo que dure el procedimiento en un paciente con función renal normal. Si se usan vancomicina o una fluoroquinolona, la infusión debe iniciarse 60-120 min antes de la incisión inicial para minimizar la probabilidad de una reacción a la infusión cercana al momento de la inducción anestésica, y para alcanzar niveles adecuados al momento de la incisión.

² La dosis recomendada de cefazolina es de 1 g para pacientes que pesan 80 kg y 2 g para aquellos que pesan > 80 kg. La morbilidad de los pacientes obesos tal vez requiera dosis más altas.

³ Algunos consultores recomiendan una dosis adicional cuando se suspende la derivación durante una intervención a corazón abierto.

⁴ La vancomicina se usa en hospitales en los que *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *S. epidermidis* son causa frecuente de infección de heridas quirúrgicas, para pacientes colonizados antes con MRSA o para los que son alérgicos a la penicilina o cefalosporinas. La administración IV rápida puede causar hipotensión, la cual puede ser muy peligrosa durante la inducción anestésica. Aun cuando el fármaco se administre durante 60 min, puede haber hipertensión; el tratamiento con difenhidramina y el descenso adicional en la velocidad de infusión pueden ser útiles. Algunos expertos administran 15 mg/kg de vancomicina a pacientes que pesan más de 75 kg, hasta un máximo de 1.5 g con menor velocidad de infusión (90 min para 1.5 g). Para procedimientos en que las bacterias gramnegativas son patógenos comunes, la mayoría de los expertos incluirían también otros fármacos como aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o amikacina), aztreonam o fluoroquinolonas.

⁵ Obesidad mórbida, obstrucción del tubo digestivo, descenso de acidez gástrica o de la motilidad gastrointestinal, hemorragia gástrica, neoplasia o perforación, inmunodepresión.

⁶ Para pacientes alérgicos a la penicilina y cefalosporinas, una alternativa razonable es clindamicina o vancomicina combinada con gentamicina, ciprofloxacina, levofloxacina o aztreonam. Las fluoroquinolonas no deben usarse como profilaxis en la cesárea.

⁷ Edad > 70 años, colecistitis aguda, vesícula biliar no funcional, ictericia obstructiva o cálculos en el colédoco.

⁸ Cefotetán, cefoxitina y ampicilina-sulbactam son alternativas razonables.

⁹ Además de la preparación mecánica del intestino, 1 g de neomicina más 1 g de eritromicina a la 1:00, 2:00 y 11:00 p.m., o 2 g de neomicina más 2 g de metronidazol a las 7:00 y 11:00 p.m. del día previo a una operación a las 8:00 a.m.

¹⁰ Debido a la creciente resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas y a la ampicilina-sulbactam, los perfiles de sensibilidad local deben revisarse con anterioridad.

¹¹ Para tratamiento de víscera perforada, a menudo se continúa durante 5 días.

¹² Cultivo urinario positivo o no disponible, catéter preoperatorio, biopsia prostática transrectal, colocación de material protésico.

¹³ Onda de choque litotripsia, ureteroscopia.

¹⁴ Incluye cirugía renal percutánea, procedimientos con entrada en el tracto urinario y aquellos que necesitan implante de una prótesis. Si existe manipulación del intestino, la profilaxis se administra de acuerdo a las guías colorrectales.

¹⁵ Dividir en 100 mg una hora antes del procedimiento y 200 mg media hora después.

¹⁶ Si va a usarse un torniquete en el procedimiento, la dosis completa de antibiótico debe infundirse antes de inflarlo.

Tomado con autorización a partir de *Treatment Guidelines from The Medical Letter*, October 2012; Vol. 10(122):73. www.medicalletter.org.

el tejido necrótico, a menudo la distinción entre tejido necrótico y sólo edematoso es difícil. La inspección cuidadosa cada 12 a 24 h revelará cualquier área necrótica nueva y ésta requerirá desbridamiento y escisión más amplios. Una vez que todo el tejido necrótico se eliminó y la infección se controló, las heridas pueden cubrirse con homoinjertos o xenoinjertos hasta que la reconstrucción y los autoinjertos definitivos puedan llevarse a cabo.

La mera presencia de bacterias en una herida abierta, aguda o crónica, no constituye una infección, porque en situaciones normales puede haber un gran número de bacterias. Además, es factible que la bacteria que crece no represente las bacterias que causan la infección real de la herida. Al parecer existe cierta confusión en cuanto a lo que en realidad constituye la infección de una herida. Para mayor claridad los autores diferencian entre contaminación, colonización e infección. *Contaminación* es la presencia de bacterias sin multiplicación, *colonización* se refiere a la multiplicación sin respuesta del hospedador e *infección* es la ocurrencia de una respuesta del hospedador como reacción al depósito y la multiplicación de bacterias. La presencia de una respuesta del hospedador ayuda a diferenciar entre la infección y la colonización que se observan en heridas crónicas. La respuesta del hospedador que contribuye al diagnóstico de una infección de la herida incluye celulitis, exudado anormal, retraso de

la cicatrización, cambio en el dolor, tejido de granulación anormal, formación de puentes, y color y olor anormales.

Como se señaló con anterioridad, los neutrófilos desempeñan una función importante en la prevención de infecciones de heridas. La enfermedad granulomatosa crónica (CGD, *chronic granulomatous disease*) comprende un grupo genéticamente heterogéneo de enfermedades en las que la enzima óxido dependiente de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) reducida es deficiente. Este defecto deteriora la destrucción intracelular de microorganismos y deja al paciente susceptible a infecciones por bacterias y hongos. Los afectados tienen infecciones recurrentes y forman granulomas, que pueden ocasionar obstrucción del antro gástrico y de las vías genitourinarias, y cicatrización deficiente de la herida. Los cirujanos participan cuando el paciente presenta complicaciones infecciosas u obstructivas.

Para el diagnóstico de CGD se utiliza la prueba de reducción azul de nitrotetrazolio (NBT, *nitroblue tetrazolium*). Los neutrófilos normales pueden reducir este compuesto, no así los de pacientes afectados, lo que facilita el diagnóstico mediante una prueba colorimétrica. Desde el punto de vista clínico, los enfermos desarrollan infecciones recurrentes como neumonía, linfadenitis, absceso hepático y osteomielitis. Los microorganismos causales más frecuen-

tes son *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Serratia* o *Candida*. Cuando los pacientes con CGD requieren cirugía, debe considerarse una prueba de función pulmonar preoperatoria, pues están predispuestos a enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva. Las complicaciones de la herida son frecuentes, en particular la infección. Las suturas se quitan tan tarde como sea posible porque las heridas cicatrizan con lentitud. Las sondas de drenaje para el absceso deben dejarse colocadas durante un periodo prolongado hasta que la infección se resuelve por completo.⁹³

Se ha demostrado que la hiperglucemia constituye un factor significativo de riesgo de infecciones en el posoperatorio.⁹⁴ Al inicio de la fase preoperatoria y después del transoperatorio y fases posteriores el control estricto de la glucemia se acompaña de disminución notable en la frecuencia de complicaciones infecciosas, en particular después de cirugía cardíaca.^{95,96} El control glucémico demasiado estricto (80 a 100 mg/100 ml) al parecer se acompaña de más complicaciones y tiene la misma eficacia (y tal vez menos) que el control moderado (120 a 180 mg/100 ml).^{97,98}

Otro factor del hospedador que interviene en el desarrollo de la infección superficial en sitios quirúrgicos se relaciona con el estado del lecho capilar subcutáneo. Thomas K. Hunt demostró después de muchos años de investigación que el lecho capilar mencionado es sumamente sensible a la hipovolemia,⁹⁹ la hipotermia¹⁰⁰ y a la tensión, lo que ocasionaba la vasoconstricción rápida con disminución secundaria del aporte de oxígeno y mayores índices de infección.⁶¹ Se ha demostrado por separado y en conjunto que conservar la euvolemia, la temperatura central por arriba de 36 a 36.5°C y el control del dolor disminuyen las cifras de infecciones de heridas.⁶³ Otro dato sugerente ha sido que el incremento de Fio_2 inspirado a 0.8 durante todo lo que dure la operación y en el posoperatorio inmediato constituye una forma de mejorar el aporte de oxígeno al tejido subcutáneo. En muchos estudios con tal maniobra se obtuvieron resultados satisfactorios,^{62,101} pero también se han obtenido resultados negativos si se le practica como técnica única;¹⁰² ello sugiere que el control del volumen, la temperatura, el dolor y el aporte de oxígeno en conjunto puede ser una estrategia más fructífera para aminorar la frecuencia de infecciones en incisiones quirúrgicas.

Heridas crónicas

Las *heridas crónicas* se definen como heridas que no prosiguieron a través del proceso ordenado que produce la integridad anatómica y funcional satisfactoria o que continuaron por el proceso de reparación sin producir resultados anatómicos y funcionales adecuados. Casi todas las heridas que no cicatrizan en tres meses se consideran crónicas. Las *úlceras cutáneas*, que por lo general se presentan en el tejido blando traumatizado o con alteración vascular, también se consideran de naturaleza crónica y en proporción son el principal componente de las heridas crónicas. Además de los factores que pueden retrasar la cicatrización de la herida ya comentados, es posible que otros mecanismos causales ocupen un sitio en la causa de las heridas crónicas. Los traumatismos repetidos, la perfusión o la oxigenación deficiente, una inflamación excesiva, o todos ellos, contribuyen a la causa y la perpetuación de la cronicidad de las heridas.

La falta de respuesta a las señales reguladoras normales también se considera un factor de predicción de heridas crónicas. Lo anterior puede ocurrir como un fracaso de la síntesis normal de factores de crecimiento,¹⁰³ y por consiguiente, un incremento del catabolismo de factores de crecimiento en el ambiente de una herida que es notablemente proteolítico a causa de la presión excesiva de actividad de proteasa o una falla de los mecanismos inhibidores antiproteasa normales.¹⁰⁴ Asimismo, se encontró que el potencial de proliferación se reduce en los fibroblastos de heridas crónicas, tal vez por envejecimiento¹⁰⁵ o disminución de la expresión de receptores de factor de crecimiento.¹⁰⁶ Las heridas crónicas se deben a diversos factores causales y a continuación se estudian algunos de los más frecuentes.

La transformación maligna de úlceras crónicas puede ocurrir en cualquier herida de larga duración (úlceras de Marjolin). Toda herida que no cicatriza durante un periodo prolongado es propensa

a la transformación maligna. La presencia de bordes de la herida volteados constituye la diferencia clínica entre las heridas malignas y las que no lo son (fig. 9-10). En los pacientes en que se sospechan transformaciones malignas es necesario obtener una biopsia de los bordes de la herida para descartar malignidad. Los cánceres que surgen por primera vez en heridas crónicas incluyen carcinomas espinocelulares y basocelulares.

Úlceras arteriales isquémicas. Estas heridas se deben a falta de irrigación y causan dolor cuando se presentan. Suelen acompañarse de otros síntomas de vasculopatía periférica, como claudicación intermitente, dolor en reposo, dolor nocturno y cambios de color o tróficos. Tales heridas suelen presentarse en las porciones más distales de las extremidades como las hendiduras interdigitales, aunque también se observan en sitios más proximales. En la exploración, los pulsos pueden estar disminuidos o inexistentes con reducción del índice tobillo-brazo y formación deficiente de tejido de granulación. Es posible identificar otros signos de isquemia periférica, como resequead de la piel, pérdida de cabello, descamación y palidez. A menudo la herida en sí misma es superficial con márgenes lisos y una base pálida, y la piel circundante puede ser normal. El tratamiento de estas lesiones es doble e incluye revascularización y cuidado de la herida.¹⁰⁷ La norma es que estas heridas no cicatrizan a menos que se efectúe una revascularización satisfactoria. Una vez que se establece una irrigación sanguínea adecuada, casi todas estas heridas progresan hasta la cicatrización satisfactoria.

Para el tratamiento de los pacientes con isquemia de extremidad es primordial una estrategia de prevención. Los enfermos confinados a la cama, en especial los que están sedados (en la unidad de cuidados intensivos), con demencia o que tienen compromiso neural periférico (neuropatía o paraplejía), desarrollan úlceras por presión en poco tiempo y a menudo en forma innecesaria. El retiro de las medias compresivas (en pacientes con isquemia crítica), el cambio de posición frecuente y la vigilancia son vitales para prevenir estas úlceras.¹⁰⁸

Úlceras por estasis venosa. Aunque se acepta de manera unánime que las úlceras venosas se deben a estasis venosa y retropresión hidrostática, hay menos consenso en cuanto a las vías fisiopatológicas exactas que conducen a la ulceración y el deterioro de la cicatrización. A nivel microvascular, se observa alteración y distensión de los capilares dérmicos con fuga de fibrinógeno hacia los tejidos; la polimerización de fibrinógeno en sacos de fibrina conduce a la formación de sacos perivasculares que impiden el intercambio de oxígeno y en consecuencia contribuyen a la ulceración. Estos mismos sacos de fibrina y la fuga de macromoléculas como fibrinógeno y macroglobulina α_2 atrapan factores de crecimiento e impiden la cicatrización de la herida.¹⁰³ Otra hipótesis sugiere que se adhieren neutrófilos al endotelio capilar y causan taponamiento y disminución del flujo sanguíneo de la dermis. La hipertensión venosa y el daño capilar ocasionan extravasación de hemoglobina. Los productos de su catabolismo son irritantes, causan prurito y dañan la piel. La pigmentación parda resultante de la piel en combinación con la pérdida de grasa subcutánea origina cambios característicos llamados lipodermatoesclerosis. Sin considerar los mecanismos fisiopatológicos, el cuadro clínico característico es de una úlcera que no se epiteliza de nuevo a pesar de la presencia de tejido de granulación adecuado.

La estasis venosa se debe a insuficiencia de los sistemas venosos superficial o profundo. Las úlceras venosas crónicas suelen deberse a insuficiencia del sistema venoso profundo y casi siempre son indoloras. Las úlceras por estasis tienden a presentarse en los sitios de perforantes insuficientes, el más usual es arriba del maléolo interno, sobre la perforante de Cockett. En la exploración física, la localización típica combinada con un antecedente de insuficiencia venosa y otros cambios de la piel establecen el diagnóstico. Por lo general, la herida es superficial con márgenes irregulares y piel circundante pigmentada.

El aspecto esencial del tratamiento de las úlceras venosas es la compresión, aunque el mejor método para lograrlo despierta



Figura 9-10. Aspecto típico de la transformación maligna de una herida crónica antigua. (Fotografías tomadas con autorización del Dr. Robert S. Kirsner, Universidad de Miami.)

controversias. La compresión puede efectuarse por medios rígidos o flexibles. El método que más se utiliza es el vendaje no elástico, rígido, impregnado con óxido de cinc. Otros autores proponen un vendaje de cuatro capas como método óptimo para obtener la compresión graduada.¹⁰⁹ El cuidado de heridas en estos pacientes se dirige a mantener un ambiente húmedo de la herida, lo que puede lograrse mediante hidrocoloides. Otros métodos más modernos incluyen tanto el uso de sustancias vasoactivas y la aplicación de factor de crecimiento, como el empleo de sustitutos de piel. En fecha reciente, se demostró que los queratinocitos alógenos en nebulización y los fibroblastos, además de cuatro capas de vendas, aceleraban la cicatrización, en comparación con la sola compresión.¹¹⁰ Casi todas las úlceras venosas pueden cicatrizar con perseverancia y mediante el manejo de la hipertensión venosa.¹⁰⁹ Por desgracia, las recurrencias son frecuentes a pesar de las medidas preventivas, principalmente por la falta de cumplimiento por parte de los pacientes.¹¹¹

Heridas en diabéticos. Alrededor de 10 a 25% de pacientes diabéticos corre el riesgo de formación de úlceras. En Estados Unidos cada año se practican cerca de 50 000 a 60 000 amputaciones en pacientes diabéticos. Los principales contribuyentes a la formación de úlceras diabéticas incluyen neuropatía, deformación del pie e isquemia. Se estima que 60 a 70% de las úlceras diabéticas se debe a neuropatía, 15 a 20% a isquemia y otro 15 a 20% a una combinación de ambas. La neuropatía es tanto sensorial como motora y secundaria a concentraciones de glucosa elevadas de manera persistente. La pérdida de función sensitiva permite que ocurran lesiones que pasan inadvertidas por calzado mal ajustado, cuerpos extraños u otros traumatismos. La neuropatía motora o pie de Charcot conduce a colapso o luxación de articulaciones interfalángicas o metatarsofalángicas y produce presión en áreas poco protegidas. Asimismo se observa un deterioro circulatorio microvascular y macrovascular grave.

Las posibilidades de cicatrización son malas una vez que la ulceración se presenta. El tratamiento de heridas en diabéticos comprende medidas locales y sistémicas.¹¹² Es muy importante obtener concentraciones adecuadas de glucemia. Casi todas las heridas en diabéticos están infectadas y el éxito en la cicatrización demanda erradicar la fuente infecciosa. El tratamiento se dirige a la posible presencia de osteomielitis y han de administrarse antibióticos que alcancen concentraciones adecuadas tanto en tejido blando como en hueso. El desbridamiento amplio de todo el tejido necrótico o infectado es otro aspecto fundamental. La supresión de la carga en el área ulcerada mediante calzado ortopédico especializado o enyesado posibilita la ambulación en tanto protege el ambiente frágil de la herida. La aplicación tópica de PDGF y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos suele tener éxito limitado pero importante para lograr el cierre.¹¹³ La aplicación de sustitutos de aloinjertos de piel elaborados mediante ingeniería, aunque costosa, también tiene cierto éxito importante.¹¹⁴ La prevención, y en particular la atención a los pies, tiene una función importante en el tratamiento de los diabéticos.¹¹⁵

Úlceras por decúbito o presión. La incidencia de úlceras por presión varía de 2.7 a 9% en la unidad de cuidados intensivos, en comparación con 2.4 a 23% en instalaciones de cuidados de largo plazo. Una úlcera por presión es un área localizada de necrosis tisular que se desarrolla cuando el tejido blando se comprime entre una prominencia ósea y una superficie externa. La presión excesiva causa colapso de los capilares e impide el aporte de nutrientes a los tejidos corporales. La formación de una úlcera por presión se acelera en presencia de fricción, fuerza de desgarro y humedad. Otros factores que contribuyen a la patogenia de las úlceras por presión abarcan inmovilidad, cambios en los grados de actividad, alteración del estado mental, padecimientos crónicos y alteración del estado nutricional. Las cuatro etapas de formación de una úlcera

por presión son las siguientes: etapa I, eritema de piel intacta que no palidece; etapa II, pérdida de piel de espesor parcial que incluye la epidermis o la dermis, o ambas; etapa III, pérdida de piel de espesor total, pero no a través de la fascia, y etapa IV, pérdida de piel de espesor total con alteración extensa de músculo y hueso.

El tratamiento de las úlceras por presión establecido tiene más éxito cuando se realiza en forma multidisciplinaria con la participación de profesionales para el cuidado de heridas incluidos médicos, enfermeras, dietistas, fisioterapeutas y nutriólogos. El cuidado de la úlcera en sí misma comprende desbridamiento de todo el tejido necrótico, mantenimiento de un ambiente húmedo favorable de la herida que facilite la cicatrización, alivio de la presión y tratamiento de problemas del hospedador como estados nutricionales, metabólico y circulatorio. El desbridamiento se practica con más eficiencia por medios quirúrgicos pero también se utilizan preparados proteolíticos enzimáticos e hidroterapia. Es necesario conservar húmedo el lecho de la herida con apósitos que absorban las secreciones pero que no la sequen.¹¹⁶ Se encontró que la reparación quirúrgica es útil para lograr el cierre y suele incluir rotación de colgajos. No obstante, las tasas de recurrencia son muy altas y se deben a la población con riesgo y a la incapacidad para abordar los mecanismos causales por completo.¹¹⁷

CICATRIZACIÓN EXCESIVA

La cicatrización excesiva puede ser tan importante en términos clínicos como la falta de cicatrización. Es probable que se requieran más intervenciones quirúrgicas para corregir la morbilidad relacionada con la cicatrización excesiva que las necesarias para tratar el fracaso de la herida. Las manifestaciones clínicas de cicatrización exuberante son muy diversas y difieren en la piel (cicatrices mutilantes o debilitantes, contracciones de quemaduras), los tendones (reparaciones congeladas), el tubo digestivo (estrecheces o estenosis), los órganos sólidos (cirrosis, fibrosis pulmonar) o la cavidad peritoneal (enfermedad por bridas).

Las cicatrices hipertróficas (HTS, *hypertrophic scars*) y los queloides representan una abundancia excesiva de fibroplasia en el proceso de cicatrización de la dermis. Las HTS se desarrollan por encima del nivel de la piel pero permanecen dentro de los confines de la herida original y suelen remitir con el tiempo. Los queloides también se forman arriba del nivel de la piel, pero se extienden más allá del borde de la herida original y rara vez remiten de manera espontánea (fig. 9-11). Tanto las HTS como los queloides se presentan después de un traumatismo de la piel y pueden ser dolorosos a la palpación, pruriginosos o causar una sensación de ardor. Los queloides ocurren con una frecuencia 15 veces mayor en piel oscura y los individuos de etnias africanas, hispanas y asiáticas son en especial susceptibles. Afectan por igual a ambos sexos. Al parecer la predisposición a la formación de queloides es autosómica dominante con penetración incompleta y expresión variable.^{117,118}

Las HTS suelen desarrollarse en el transcurso de cuatro semanas del traumatismo. El riesgo de HTS aumenta si la epitelización requiere más de 21 días, sin importar el sitio, la edad y la raza. Las HTS rara vez se elevan más de 4 mm del nivel de la piel y permanecen dentro de los límites de la herida. Por lo general ocurren a través de áreas de tensión y superficies flexoras, que tienden a encontrarse en ángulos rectos a articulaciones o pliegues cutáneos. Las lesiones son eritematosas y elevadas al principio, y es posible que evolucionen a cicatrices pálidas más planas con el tiempo.

Los queloides pueden deberse a intervenciones quirúrgicas, quemaduras, inflamación de la piel, acné, varicela, zoster, foliculitis, laceraciones, abrasiones, tatuajes, vacunas, inyecciones, picaduras de insectos o perforación de orejas, o surgir en forma espontánea. Los queloides tienden a aparecer tres meses a años después de la agresión inicial y aun las lesiones menores pueden ocasionar otras más grandes. Varían de tamaño, de unos cuantos milímetros a lesiones pedunculadas, grandes, con una consistencia blanda a ahulada o dura.

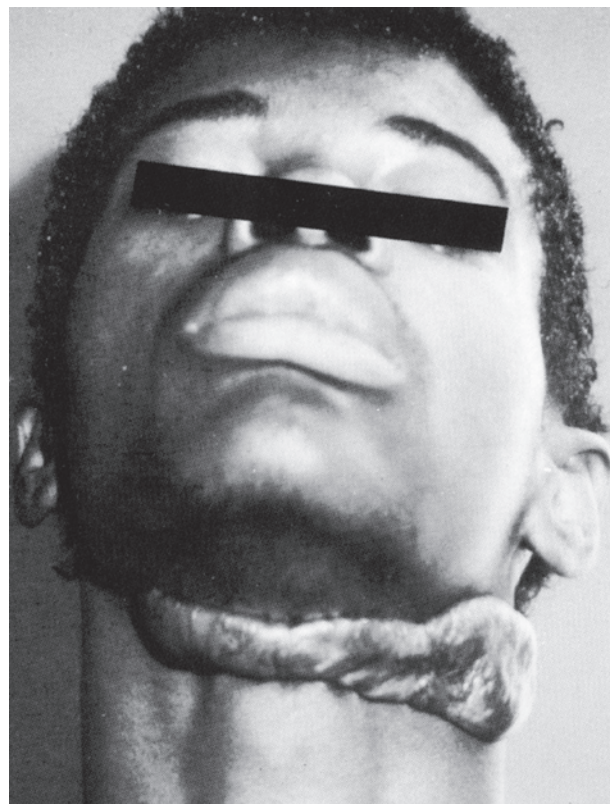


Figura 9-11. Queloides recurrente en el cuello de un paciente de 17 años de edad, el cual ha sido revisado varias veces. (Tomada con autorización de Murray JC, Pinnell SR. *Keloids and excessive dermal scarring*. In Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ [eds]: *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders, 1993. Copyright Elsevier.)

Aunque sobresalen de la piel circundante, rara vez se extienden a los tejidos subcutáneos subyacentes. Ciertos sitios del cuerpo tienen una incidencia mayor de formación de queloides, entre ellos la piel de los lóbulos auriculares así como las regiones deltoidea, preesternal y la parte superior de la espalda. Muy pocas veces se presentan en párpados, genitales, palmas de las manos, plantas de los pies o a través de articulaciones. En pocos casos los queloides involucionan de modo espontáneo, en tanto que una intervención quirúrgica puede originar su recurrencia, a menudo con un peor resultado (cuadro 9-8).

De forma histológica, tanto las HTS como los queloides muestran un incremento del grosor de la epidermis con ausencia de crestas interpapilares. Hay abundancia de colágeno y depósito de glucoproteínas. La piel normal tiene haces de colágeno nítidos, la mayor parte paralelos a la superficie epitelial, con uniones aleatorias entre los haces mediante cadenas fibrilares finas de colágeno. En la HTS los haces de colágeno son más planos, más aleatorios y las fibras se encuentran en un patrón ondulado. Los queloides casi no contienen haces de colágeno y las fibras se unen de manera aleatoria en hojas laxas con una orientación desordenada respecto al epitelio. Las fibras de colágeno son más grandes y gruesas, y por lo general no existen miofibroblastos.¹¹⁹

Los fibroblastos queloidales tienen parámetros de proliferación normales, pero sintetizan colágeno a un índice 20 veces mayor del que se observa en fibroblastos dérmicos normales y tres veces más alto que los fibroblastos derivados de HTS. Asimismo se producen cantidades anormales de matriz extracelular, como fibronectina, elastina y proteoglicano. La síntesis de fibronectina, que promueve la generación de coágulos, la formación de tejido de granulación y reepitelización, disminuye durante el proceso de cicatrización normal; sin embargo, la síntesis continúa a niveles altos durante meses

Cuadro 9-8

Características de los queloides y cicatrices hipertróficas

	QUELOIDE	CICATRIZ HIPERTRÓFICA
Incidencia	Rara	Frecuente
Grupos étnicos	Afroamericanos, asiáticos, hispanos	Sin predilección
Lesión previa	Sí	Sí
Sitio predilecto	Cuello, tórax, lóbulos de orejas, hombros, mitad superior del dorso	Cualquier sitio
Genética	Dominante autosómico con penetración incompleta	No
Evolución cronológica	Intervalo asintomático; pueden aparecer años después de la lesión	4-6 semanas después de la lesión
Síntomas	Dolor, prurito, hiperestesia, crecimiento más allá de los bordes de la herida	Bordes elevados, prurito moderado, se circunscribe a los confines de la herida
Regresión	No	Frecuente y espontánea
Contractura	Rara	Frecuente
Imagen histológica	Imagen hipocelular, fibras de colágeno gruesas onduladas en orientación aleatoria	Fibras de colágeno en orientación paralela

o años en las HTS y los queloides. Esta perturbación de la actividad de síntesis es mediada por una alteración de la expresión de factor de crecimiento. La expresión de TGF- β es más alta en la HTS y los fibroblastos que se derivan tanto de estas últimas como de los queloides responden a concentraciones más bajas de TGF- β que los fibroblastos normales de la dermis. Las HTS también expresan mayores valores del factor de crecimiento similar a insulina 1, que reducen la actividad de mRNA de collagenasa e incrementan el mRNA para los tipos de procólgeno I y II.¹²⁰ Los fibroblastos de queloides muestran una expresión más intensa de TGF- β 1 y TGF- β 2, VEGF e inhibidor del activador de plasminógeno 1, y un mayor número de receptores PDGF; también ha intensificado la expresión del gen antiapoptótico, que puede expresarse en forma diferencial dentro de diversas áreas de la misma cicatriz.

Los mecanismos subyacentes que originan las HTS y los queloides se desconocen. En la formación de ambos parece participar el sistema inmunitario, aunque la relación exacta se desconoce. Gran parte se deduce de la presencia de diversas células inmunitarias en HTS y queloides. Por ejemplo, en ambos, los queratinocitos expresan antígenos de leucocitos humanos-2 e ICAM-1, que están ausentes en los queratinocitos de cicatrices normales. Los queloides también tienen un depósito mayor de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, y su formación se correlaciona con las concentraciones séricas de IgE. En queloides se encuentran anticuerpos antinucleares contra fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales, no así en las HTS. Estas últimas tienen un contenido mayor de linfocitos T y células de Langerhans. Asimismo, tanto en las HTS como en los queloides, se encuentra un gran número de células cebadas en comparación con las cicatrices normales. Otra población celular descrita recientemente es la de fibrocitos, una subpoblación leucocítica derivada de los mononucleares periféricos. Dichas células, que aparecen en gran número en el sitio de cicatrización excesiva, estimulan el número de fibroblastos y la síntesis de colágeno. También generan gran número de citocinas, factores de crecimiento y proteínas de matriz extracelular que de manera característica están presentes en mayor número en el tejido queloide. Otros mecanismos que pueden causar cicatrización anormal incluyen tensión mecánica (aunque a menudo los queloides ocurren en áreas de tensión mínima) e irritación, inflamación, o ambas, prolongadas que pueden conducir a la producción de concentraciones anormales de citocinas profibróticas.

Los objetivos del tratamiento abarcan restablecer la función del área, aliviar los síntomas y evitar la recurrencia. Muchos

pacientes buscan atención por preocupaciones estéticas. Puesto que los mecanismos subyacentes que originan los queloides y las HTS aún se desconocen, se recurre a muchas modalidades terapéuticas distintas sin éxito consistente.¹²¹

La escisión aislada de queloides se acompaña de una alta tasa de recurrencia, que varía de 45 a 100%. Se han propuesto para disminuir los índices de recidiva, la inclusión del borde dérmico que avanza y que caracteriza a los queloides, el uso de incisiones en líneas de tensión cutáneas y el cierre sin tensión. Se observa menos recurrencia cuando la ablación quirúrgica se combina con otras modalidades como inyección intralesional de corticoesteroides, aplicación tópica de hojas de silicón o el uso de radiación o presión. Se recomienda el tratamiento quirúrgico para la reducción de lesiones grandes o como tratamiento de segunda línea cuando otras modalidades fracasan. La aplicación de silicón es hasta cierto punto indolora y debe mantenerse 24 h al día durante alrededor de tres meses a fin de prevenir hipertrofia de rebote. Puede asegurarse con tela adhesiva o utilizarse bajo una prenda de presión. Aunque el mecanismo de acción no se comprende, tal vez incluya un incremento de la hidratación de la piel, que disminuye la actividad de los capilares, la inflamación, la hiperemia y el depósito de colágeno. El silicón es más eficaz que otros apósitos oclusivos y constituye un tratamiento en especial adecuado para niños y otros pacientes que no toleran el dolor que otras modalidades producen.¹⁰²

Las inyecciones intralesionales de corticoesteroides reducen la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y glucosaminoglucano, el proceso inflamatorio y las concentraciones de TGF- β . No obstante, cuando se utilizan aisladas producen una tasa variable de respuestas y recurrencias y, por lo tanto, los esteroides se recomiendan como tratamiento de primera línea para queloides y de segunda línea para HTS si los tratamientos tópicos fracasaron. Las inyecciones intralesionales muestran mayor eficacia en cicatrices más recientes. Pueden ablandar, aplanar y proporcionar alivio sintomático en queloides, pero no hacen desaparecer las lesiones ni reducen la anchura de las HTS. El éxito es mayor cuando se emplean en combinación con escisión quirúrgica. Se requieren inyecciones seriadas cada dos a tres semanas. Las complicaciones comprenden atrofia de la piel, hipopigmentación, telangiectasias, necrosis y ulceración.

Aunque la radiación destruye fibroblastos, los resultados son variables y poco fiables; cuando se usa aislada produce malos resultados con 10 a 100% de recurrencias. Es más eficaz combinada con la escisión quirúrgica. El momento en que debe aplicarse, la duración

y la dosis de la radioterapia aún son motivo de controversias, pero las dosis de 1 500 a 2 000 rads parecen ser eficaces. Con base en los riesgos de hiperpigmentación, prurito, eritema, parestesias, dolor y posibles neoplasias secundarias, la radiación debe reservarse para adultos con cicatrices resistentes a otras modalidades.

La presión contribuye a la maduración del colágeno, aplanando las cicatrices y mejora el adelgazamiento y la flexibilidad. Reduce el número de células en un área determinada, tal vez mediante la creación de isquemia, que disminuye el metabolismo del tejido e incrementa la actividad de colagenasa. Para el tratamiento de HTS se usa compresión externa, en especial después de quemaduras. El tratamiento debe iniciarse pronto y es necesario obtener una presión de 24 a 30 mmHg a fin de exceder la presión capilar y no obstante preservar la circulación sanguínea periférica. Las prendas de presión se emplean durante 23 a 24 h al día hasta por un año o más para evitar la hipertrofia de rebote. Las cicatrices de 6 a 12 meses de antigüedad no responden bien.

En el tratamiento de HTS y queloides también se usan retinoides tópicos, con respuestas informadas de 50 a 100%. Las inyecciones intralesionales de INF- γ , una citocina que los linfocitos T liberan, reduce el colágeno tipos I, II y III por disminución del mRNA y tal vez de las concentraciones de TGF- β . INF- γ , como monoterapia, ha sido ineficaz ante el alto índice de recidiva por la resistencia a inyecciones repetidas. En fecha reciente, después de ablaciones se ha recomendado imiquimod, un inmunomodulador que induce la presencia de INF- γ y otras citocinas en el sitio de aplicación. También se han utilizado las inyecciones intralesionales de antineoplásicos, como el 5-fluorouracilo, solas y en combinación con corticoesteroides. Algunas publicaciones indican que la administración de bleomicina proporciona cierto éxito en cicatrices antiguas.

Cicatrización peritoneal. Las adherencias peritoneales son bandas fibrosas de tejido que se forman entre órganos que en condiciones normales están separados, entre órganos y la pared interna del cuerpo, o ambos. Casi todas las adherencias intraabdominales resultan de una lesión peritoneal, ya sea por un procedimiento quirúrgico anterior o a causa de una infección intraabdominal. Los exámenes *post mortem* demuestran adherencias en 67% de pacientes con procedimientos quirúrgicos previos y en 28% con un antecedente de infección intraabdominal. Las adherencias intraabdominales son la causa más usual (65 a 75%) de obstrucción del intestino delgado, en especial del íleon. Las operaciones de la parte inferior del abdomen tienen posibilidad más alta de causar obstrucción del intestino delgado. Tras una intervención quirúrgica rectal, colectomía izquierda o colectomía total, la posibilidad de obstrucción de intestino delgado en el transcurso de un año es de 11% y esta tasa aumenta a 30% hacia los 10 años. Las adherencias también son una causa principal de infertilidad secundaria en mujeres y pueden ocasionar dolor importante en el abdomen y la pelvis. Las adherencias originan 2% de los internamientos quirúrgicos y 3% de las laparotomías en cirugía general.¹²²

Las adherencias se forman cuando la superficie peritoneal se daña por una operación, una lesión térmica o isquémica, inflamación o reacción de cuerpo extraño. La lesión altera la capa protectora de células mesoteliales que recubre la cavidad peritoneal y el tejido conjuntivo subyacente. La lesión desencadena una respuesta inflamatoria que consiste en hiperemia, exudación de líquido, liberación y activación de leucocitos y plaquetas en la cavidad peritoneal, activación de citocinas inflamatorias e inicio de las cascadas de la coagulación y del complemento. Ocurre un depósito de fibrina entre las superficies serosas dañadas pero opuestas. A menudo estas adherencias membranosas son pasajeras y se degradan mediante proteasas del sistema fibrinolítico, con restablecimiento de la superficie peritoneal normal. Cuando la actividad fibrinolítica no es suficiente, en el transcurso de una semana de la lesión se forman adherencias fibrosas permanentes por depósito de colágeno (fig. 9-12).

El efecto de la intervención quirúrgica y la peritonitis en las cascadas fibrinolítica e inflamatoria dentro de la cavidad peritoneal se

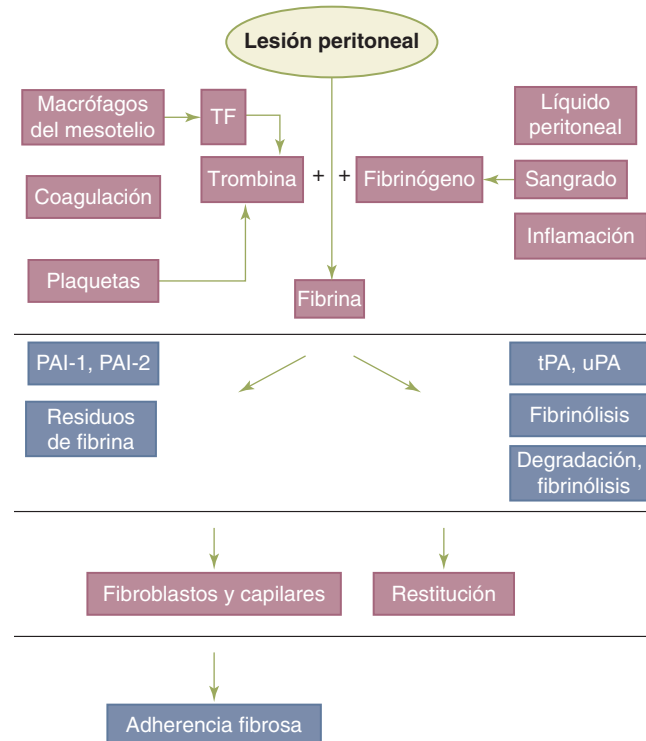


Figura 9-12. Formación y degradación de fibrina en la reparación de tejido peritoneal y formación de adherencias. PAI-1, -2, inhibidor del activador de plasminógeno 1 y 2; TF, factor tisular; tPA, activador del plasminógeno tisular; uPA, activador de plasminógeno de tipo urocinasa.

investigó de manera extensa. Durante la reparación normal, la fibrina se degrada principalmente por la proteasa fibrinolítica plasmina, que se deriva del plasminógeno inactivo por acción de dos activadores del plasminógeno (PA, *plasminogen activators*): el activador de plasminógeno tisular (tPA, *tissue-type plasminogen activator*) y el activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPA, *urokinase-type plasminogen activator*). La actividad fibrinolítica en el líquido peritoneal se reduce después de una operación abdominal a causa de las disminuciones iniciales de las concentraciones de tPA y los incrementos subsecuentes del inhibidor de activador del plasminógeno 1, que diversas citocinas inducen, incluidas TNF- α , IL-1 e IL-6.¹²³

Se cuenta con dos estrategias principales para evitar o disminuir las adherencias. El traumatismo quirúrgico se minimiza dentro del peritoneo mediante el manejo cuidadoso de los tejidos, al evitar la desecación y la isquemia, y con el uso muy limitado de cauterio, láser y separadores. Se forman menos adherencias con técnicas quirúrgicas laparoscópicas gracias al menor traumatismo de los tejidos. El segundo adelanto importante para evitar adherencias es la introducción de membranas y gel de barrera, que separan superficies dañadas y crean barreras entre las mismas, lo que permite la cicatrización sin adherencias. En la actualidad, la *Food and Drug Administration* (FDA) sólo ha aprobado tres productos para disminuir la formación de adherencias: celulosa oxidada regenerada, indicada sólo en cirugía pélvica; película compuesta de ácido hialurónico y carboximetilcelulosa, que por lo común se aplica debajo de la incisión; y 4% de icodextrina, un derivado del almidón de maíz en solución de electrolitos que se utiliza más bien en cirugía pélvica. Sin embargo, está contraindicado el uso de las sustancias directamente en anastomosis de intestino, por el elevado riesgo de fugas.¹²⁴ Se han realizado innumerables estudios que investigan moléculas diferentes con la esperanza de evitar que se formen adherencias, pero gran parte de los buenos resultados se circunscriben a modelos animales y no se han alcanzado todavía resultados clínicamente importantes en humanos.

Cuidado local (fig. 9-13)

El tratamiento de heridas agudas inicia con la obtención cuidadosa de los antecedentes relacionados con la lesión. Tras la anamnesis se realiza una exploración metódica de la herida. En este último deben valorarse la profundidad y la configuración de la herida, la extensión de tejido no viable y la presencia de cuerpos extraños y otros contaminantes. Es posible que la exploración física de la herida requiera irrigación y desbridamiento de los bordes, y el uso de anestesia local lo facilita. Tal vez sea necesario administrar antibióticos y profilaxis para tétanos, así como planear el tipo y el momento oportuno en que la herida debe repararse.

Después de terminar la anamnesis y la exploración, y de administrar profilaxis para tétanos, la herida debe anestesiarse metódicamente. La lidocaína (0.5 a 1%) o la bupivacaína (0.25 a 0.5%) combinadas con una dilución de 1:100 000 a 1:200 000 de adrenalina proporcionan anestesia y hemostasia satisfactorias. No debe utilizarse adrenalina en heridas de los dedos de las manos o de los pies, las orejas, la nariz o el pene por el riesgo de necrosis tisular secundaria a vasoespasmo de las arteriolas terminales en estas estructuras. La inyección de estos anestésicos puede ocasionar al principio una molestia importante en los pacientes, que quizá se minimice mediante la inyección lenta, la infiltración de los tejidos subcutáneos y el amortiguamiento de la solución con bicarbonato de sodio. Es necesario tener cuidado para calcular la dosis máxima de lidocaína o bupivacaína a fin de evitar efectos secundarios relacionados con toxicidad.

La irrigación para visualizar todas las áreas de la herida y eliminar material extraño se realiza mejor con solución salina normal (sin aditivos). La irrigación de alta presión de heridas es más eficaz para lograr el desbridamiento completo del material extraño y los tejidos no viables. Está demostrado que el yodo, la yodopovidona, el peróxido de hidrógeno y los preparados antibacterianos basados orgánicamente deterioran la cicatrización de heridas porque lesionan a los neutrófilos y macrófagos de las mismas y, por lo tanto, no deben emplearse. Han de evacuarse con cuidado todos los hematomas que se encuentran dentro de las heridas y controlar cualquier hemorragia restante mediante ligadura o cauterio. Si la lesión resultó en la formación de un colgajo de piel o tejido marginalmente viable, debe resecarse o revascularizarse antes de la reparación y el cierre posterior de la herida.

Una vez que la herida se anestesia, explora, irriga y desbrida, el área que la rodea debe asearse e inspeccionarse, y el pelo circundante se debe recortar. El área que circunda la herida se prepara con yodopovidona, clorhexidina o una solución bacteriostática similar y se cubre con compresas estériles. Tras asegurar la hemostasia y el desbridamiento adecuado de tejido no viable, y de eliminar cualquier cuerpo extraño restante, los bordes de la herida irregulares, macerados o en bisel deben desbridarse a fin de obtener un borde fresco para la reapproximación. Aunque las técnicas de cirugía plástica como la plastia en W o Z rara vez se recomiendan para heridas agudas, es necesario tener un gran cuidado para realinear de manera apropiada los bordes de la herida. Esto tiene importancia particular en heridas que cruzan el borde bermellón, las cejas o la línea del cabello. Las suturas iniciales que realinean los bordes de estos tipos de tejidos diferentes aceleran y mejoran mucho el resultado estético final de la reparación de la herida.

En general debe elegirse el material de sutura más pequeño necesario para mantener aproximadas las diversas capas de la herida con objeto de reducir al mínimo la inflamación relacionada con la sutura. Los materiales monofilamento no absorbibles o de absorción lenta son muy adecuados para la aproximación de capas fasciales profundas, sobre todo en la pared del abdomen. Los tejidos subcutáneos deben cerrarse con materiales de sutura absorbibles trenzados, con cuidado de evitar colocar las suturas en grasa. Aunque la enseñanza tradicional del cierre de heridas insiste en el cierre en múltiples capas, las capas adicionales de cierre con sutura se relacionan con un mayor riesgo de infección de la herida, en especial cuando se colocan en grasa. Pueden dejarse sondas de drenaje en áreas en riesgo de acumulación de líquido.

En áreas de pérdida importante de tejido quizá sea necesario girar colgajos musculocutáneos adyacentes para obtener suficiente masa de tejido para el cierre. Estos colgajos musculocutáneos pueden basarse en la irrigación sanguínea intrínseca o tomarse de sitios distantes como colgajos libres y anastomosarse al lecho vascular local. Las áreas con pérdida superficial importante de tejido tal vez requieran injertos de piel de espesor parcial (colocados en una forma tardía para asegurar un adecuado lecho de tejido) y acelerarán la formación de una barrera epitelial intacta para la pérdida de líquidos e infección. Los injertos cutáneos de espesor parcial se obtienen con facilidad mediante dermatómos manuales o mecánicos y pueden desplegarse en "malla" para incrementar el área de superficie de recubrimiento. Es esencial asegurar la hemostasia del lecho de tejido subyacente

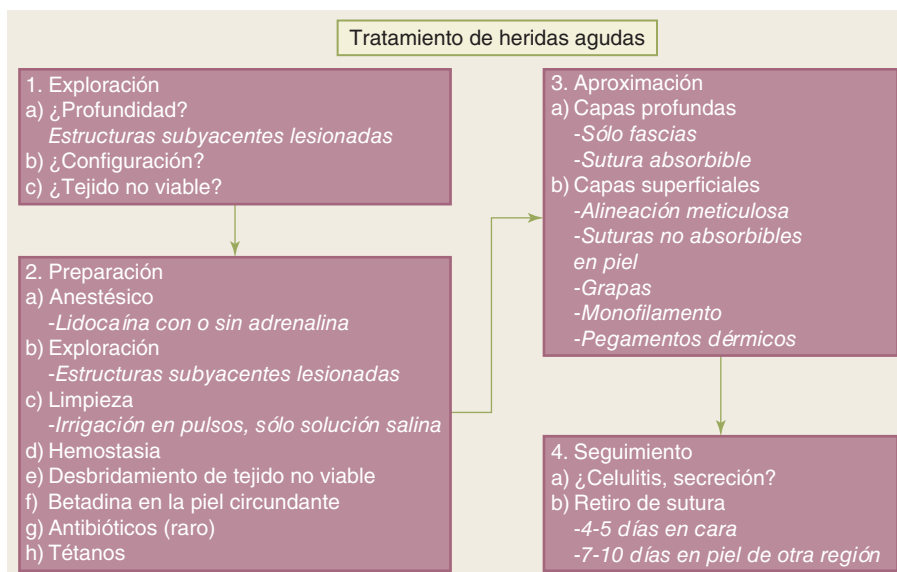


Figura 9-13. Algoritmo para el tratamiento de heridas agudas.

antes de colocar injertos cutáneos de espesor parcial, porque la presencia de un hematoma bajo el injerto evita que este último se fije y hace que se esfacle. En heridas agudas contaminadas, con pérdida de piel, es prudente usar xenoinjertos porcinos o aloinjertos de cadáver en tanto el peligro de infección pasa.

Luego de cerrar los tejidos profundos y reemplazar los déficit de tejido importantes, los bordes de la piel se re aproximan con fines estéticos y para ayudar a la cicatrización rápida de la herida. Los bordes de piel pueden aproximarse rápidamente con grapas de acero inoxidable o material de sutura monofilamento no absorbible. Es imperativo tener cuidado para quitarlos de la herida antes de la epitelización de los trayectos de la piel donde las suturas o grapas penetraron en la capa dérmica. Se obtiene una herida deficiente desde el punto vista estético cuando las suturas o grapas no se retiran antes de siete a 10 días de la reparación. En sitios en los que el aspecto estético de la herida es importante, los problemas anteriores pueden evitarse mediante la colocación de suturas dérmicas enterradas con materiales de sutura trenzados absorbibles. Este método de cierre de la herida permite una aproximación precisa de los bordes de la misma y puede mejorarse si se aplican cintas adhesivas para cierre de la herida a la superficie de esta última. Las suturas intradérmicas absorbibles no necesitan quitarse. El empleo de cintas adhesivas para la piel sólo se recomienda para cerrar las heridas superficiales más pequeñas. Las heridas más grandes generan suficiente tensión lateral que separa los bordes epiteliales o se rizan hacia arriba bajo las cintas, lo que produce una aposición epitelial inadecuada y una apariencia estética deficiente.

En fecha reciente el desarrollo y las pruebas de gomas para tejido a base de octilcianoacrilato demostraron que son promotoras para el tratamiento de heridas lineales, simples, con bordes de piel viables. Estas nuevas gomas son menos propensas a la fragilidad y tienen mejores características de resistencia contra las roturas. Los estudios mostraron que son adecuadas para usarse en heridas contaminadas sin riesgo importante de infección. Cuando estas gomas se emplean en estos tipos de heridas, al parecer proporcionan resultados estéticos superiores y ocasionan un traumatismo mucho menor que la reparación con suturas, en particular en pacientes pediátricos.

Antibióticos

Estos medicamentos sólo deben administrarse cuando se observa una infección obvia de la herida. Casi todas las heridas están contaminadas o colonizadas con bacterias. La presencia de una respuesta del hospedador constituye una infección y justifica el uso de antibióticos. Los signos de infección que deben buscarse incluyen eritema, celulitis, tumefacción y exudado purulento. El uso indiscriminado de antibióticos debe evitarse para evitar el surgimiento de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

La terapéutica con antibióticos en heridas agudas ha de basarse en los microorganismos que se sospecha encontrar en la herida infectada y en el estado inmunitario total del paciente. El tratamiento puede iniciarse con un solo antibiótico cuando se sospecha un microorganismo específico aislado. Por el contrario, el tratamiento debe comenzar con un antibiótico de amplio espectro o varios fármacos combinados si se sospecha la presencia de múltiples microorganismos, por ejemplo, en la contaminación entérica o cuando la función inmunitaria del paciente está deteriorada por diabetes, enfermedad crónica o medicamentos. Por último, tanto la localización de la herida como la calidad de la perfusión hística de esa región influyen de manera significativa en el resultado final de la herida después de la lesión. Aunque los antibióticos también pueden administrarse por la vía tópica como parte de irrigaciones o apósitos, su eficacia es dudosa.

Apósitos

El principal propósito de los apósitos para heridas es proporcionar el ambiente ideal para la cicatrización de la herida. Los apósitos

Cuadro 9-9

Características convenientes de los apósitos para heridas

Promover la cicatrización de la herida (mantener un ambiente húmedo)
Comodidad
Control del dolor
Control del olor
No alergénico y no irritante
Permeabilidad a gases
Seguro
Remoción no traumática
Rentabilidad
Conveniencia

deben facilitar los principales cambios que ocurren durante la cicatrización a fin de producir una herida cicatrizada de manera óptima. Aunque el apósito ideal aún no es una realidad clínica, los adelantos tecnológicos son prometedores (cuadro 9-9).

El recubrimiento de una herida con un apósito simula la función de barrera del epitelio y evita mayor daño. Además, la aplicación de compresión proporciona hemostasia y limita el edema. La oclusión de una herida con material de apósito ayuda a la cicatrización al controlar el grado de hidratación y la tensión de oxígeno en la herida. Asimismo permite la transferencia de gases y vapor de agua de la superficie de la herida a la atmósfera. La oclusión afecta tanto la dermis como la epidermis y se sabe que las heridas expuestas presentan mayor inflamación y desarrollan más necrosis que las cubiertas. La oclusión también ayuda a la síntesis de colágeno dérmico y la migración de células epiteliales, y limita la desecación del tejido. La oclusión de heridas infectadas y muy exudativas está contraindicada porque puede estimular el crecimiento bacteriano.

Los apósitos se clasifican en primarios y secundarios. Un apósito primario se coloca directamente en la herida y puede absorber líquidos, y evitar la desecación, la infección y la adherencia de un apósito secundario. Este último es el que se coloca sobre el apósito primario para mayor protección, absorción, compresión y oclusión. Se cuenta con muchos tipos de apósitos diseñados para lograr ciertos puntos clínicos finales convenientes.

Apósitos absorbentes. La acumulación de líquido en la herida puede ocasionar maceración y crecimiento bacteriano excesivo. Como ideal, el apósito debe absorber sin empaparse por completo, ya que ello permitiría la penetración de bacterias del exterior. El apósito ha de diseñarse para equiparar las propiedades exudativas de la herida y puede incluir algodón, lana y esponja.

Apósitos no adherentes. Los apósitos no adherentes están impregnados con parafina, vaselina o jalea hidrosoluble para emplearse como recubrimiento no adherente. Es necesario cubrirlos con un apósito secundario con objeto de sellar los bordes y evitar la desecación e infección.

Apósitos oclusivos y semiocclusivos. Los apósitos oclusivos y semiocclusivos proporcionan un buen ambiente para heridas limpias, con exudación mínima. Estos apósitos en película son a prueba de agua e impermeables a microbios, pero permeables al vapor de agua y el oxígeno.

Apósitos hidrófilos e hidrófobos. Son componentes de un apósito compuesto. El apósito hidrófilo contribuye a la absorción, en tanto que un apósito hidrófobo es a prueba de agua e impide la absorción.

Apósitos de hidrocoloides y de hidrogel. Los apósitos de hidrocoloides y de hidrogel intentan combinar los beneficios de la oclusión y la absorción. Los hidrocoloides e hidrogeles forman

estructuras complejas con agua y la absorción de líquidos ocurre con tumefacción de las partículas, lo que es útil en la eliminación traumática del apósito. La absorción de exudados por un apósito hidrocoloide deja una masa gelatinosa, parda amarillenta, luego de quitar el apósito, que puede eliminarse con agua. El hidrogel es un polímero de enlace cruzado con un contenido alto de agua. Estas sustancias permiten un índice alto de evaporación sin alterar la hidratación de la herida, lo que determina que sean útiles en el tratamiento de quemaduras.

Alginatos. Los alginatos se derivan de algas pardas y contienen cadenas largas de polisacáridos que incluyen ácidos manurónico y glucurónico. Las proporciones de estos azúcares varían con la especie de algas que se usa y también con la estación en que se recolectan. Procesados en la forma cálcica, los alginatos se transforman en alginatos de sodio solubles mediante el intercambio de iones en presencia de exudados en la herida. El gel de polímeros se hincha y absorbe una gran cantidad de líquido. Los alginatos se emplean cuando hay pérdida de tejido, en heridas quirúrgicas abiertas con exudación mediana y en heridas crónicas de espesor total.

Materiales absorbibles. Se utilizan sobre todo dentro de heridas para hemostasia y comprenden colágeno, gelatina, celulosa oxidada y celulosa oxidada regenerada.

Apósitos con medicamentos. Los apósitos con medicamentos se emplean desde hace mucho tiempo como un sistema liberador de fármacos. Éstos se suministran en los apósitos e incluyen peróxido de benzoílo, óxido de cinc, neomicina y bacitracina-cinc. Estos fármacos incrementan 28% la epitelización.

El tipo de apósito a utilizar depende de la cantidad que drena la herida. Una herida sin drenaje puede recubrirse con un apósito semioclusivo. Un drenaje menor de 1 a 2 ml/día tal vez requiera un apósito semioclusivo o absorbente no adherente. Las heridas con drenaje moderado (3 a 5 ml/día) pueden cubrirse con una capa primaria no adherente aunada a una capa secundaria absorbente y un apósito oclusivo para proteger el tejido normal. Las heridas con drenaje intenso (> 5 ml/día) necesitan un apósito similar al de las heridas con drenaje moderado, pero con adición de una capa secundaria muy absorbente.

Dispositivos mecánicos. La terapéutica mecánica aumenta y mejora ciertas funciones de los apósitos, en particular la absorción de exudados y el control del olor. El sistema de cierre ayudado por vacío (VAC, *vacuum-assisted closure*) contribuye al cierre de heridas mediante la aplicación de presión negativa localizada a la superficie y los márgenes de la herida. Este tratamiento con presión negativa se aplica a un apósito de esponja especial cortado a las dimensiones de la herida y colocado en la cavidad de esta última o sobre un colgajo o injerto. La presión negativa continua es muy eficaz para eliminar exudados de la herida. Se sabe que esta forma de tratamiento es eficaz para heridas abiertas crónicas (úlceras diabéticas y úlceras por presión en etapas III y IV), heridas agudas y traumáticas,¹²⁵ colgajos e injertos, y heridas subagudas (es decir, incisiones con dehiscencia), aunque se requieren más estudios con asignación al azar para confirmar la eficacia.

Sustitutos de la piel

Todas las heridas deben cubrirse para evitar pérdidas por evaporación e infección, y obtener un ambiente que promueva la cicatrización. Tanto las heridas agudas como crónicas pueden requerir el uso de sustitutos de la piel, y se dispone de varias opciones.

Injertos de piel convencionales. Los injertos de piel se usan desde hace mucho tiempo en el tratamiento de heridas tanto agudas como crónicas. Los injertos de espesor parcial o divididos consisten en epidermis aunada a una parte de la dermis, en tanto que los injertos de espesor total conservan la totalidad de la epidermis y la dermis. Los injertos autólogos (autoinjertos) son trasplantes de un sitio del cuerpo a otro y los alogénos (aloinjertos, homoinjertos)

son trasplantes de donante vivo no idéntico o de cadáver al hospedador; los injertos xenógenos (heteroinjertos) se obtienen de otra especie (p. ej., porcina). Los injertos de espesor parcial requieren menos irrigación sanguínea para restablecer la función de la piel. El componente dérmico de los injertos de espesor total provee fuerza mecánica y resiste mejor la contracción de la herida, lo que produce una mejoría del aspecto estético. Los injertos alogénos y xenógenos requieren la disponibilidad de tejido, están sujetos a rechazo y pueden contener patógenos.

Los injertos de piel o sustitutos de la piel de bioingeniería y otros tratamientos innovadores (p. ej., factores de crecimiento de aplicación tópica, fármacos sistémicos y genoterapia) no son eficaces a menos que el lecho de la herida se prepare de manera adecuada. Esto puede incluir desbridamiento para eliminar tejido necrótico o fibrinoso, control del edema, revascularización del lecho de la herida, disminución de la carga bacteriana y minimización o eliminación de exudado. Puede recurrirse a la colocación temporal de aloinjertos o xenoinjertos para preparar el lecho de la herida.

Sustitutos de la piel. Los sustitutos de la piel, que se diseñaron originalmente para recubrir heridas extensas con disponibilidad de autoinjertos limitada, también se aceptan como apósitos naturales en la actualidad. Se elaboran mediante ingeniería tisular y combinan materiales novedosos con células vivas para proporcionar sustitutos de piel funcionales, y permitir el enlace entre los apósitos y los injertos de piel.

Los sustitutos de la piel tienen las ventajas teóricas de disponibilidad fácil, no requerir una obtención dolorosa y aplicación libre o con suturas quirúrgicas. Además promueven la cicatrización al estimular la generación de citocinas por el hospedador o mediante la provisión de células que también pueden producir factores de crecimiento en el sitio. Sus desventajas incluyen supervivencia limitada, costo alto y necesidad de múltiples aplicaciones (cuadro 9-10). En ocasiones se requieren aloinjertos, aunque con un injerto muy delgado, para lograr el recubrimiento completo.

Se dispone de diversos sustitutos de la piel, cada uno con su grupo de ventajas y desventajas; sin embargo, el sustituto de la piel ideal aún no se ha encontrado (cuadro 9-11). El desarrollo de los sustitutos compuestos más recientes, que proporcionan tanto componentes dérmicos como epidérmicos esenciales para la restitución permanente de la piel, tal vez sea un paso adelante hacia el objetivo. El componente acelular (p. ej., colágeno natural o material sintético) actúa como un andamio, promueve la migración y el crecimiento celulares, y activa la regeneración y la remodelación del tejido. Los elementos celulares restablecen el tejido perdido y la función relacionada, sintetizan componentes de matriz extracelular, producen mediadores esenciales como citocinas y factores de crecimiento, y promueven la proliferación y la migración.

Los autoinjertos epiteliales cultivados (CEA, *cultured epithelial autografts*) representan queratinocitos autólogos u homólogos expandidos. Los CEA se expanden a partir de una biopsia de piel del paciente, no experimentan rechazo y pueden estimular

Cuadro 9-10

Características convenientes de la piel de tejido obtenido por genotecnología

Restablecimiento rápido de piel funcional (epidermis/dermis)
Receptiva para las células del cuerpo (p. ej., “captación” e integración rápidas)
Injertable mediante un procedimiento simple y aislado
Injertable en heridas crónicas o agudas
Injerto sin intervención clínica extraordinaria (es decir, inmunodepresión)

Cuadro 9-11

Ventajas y desventajas de varios sustitutos de piel obtenidos por genotecnología

SUSTITUTO DE LA PIEL	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Injertos de queratinocitos alógenos cultivados	No se requiere biopsia Disponibilidad “en anaquel” Proporciona recubrimientos de heridas Promueve la cicatrización	Inestable No evita contracturas de la herida Aspecto estético inadecuado Posibilidad de transmisión de enfermedades Frágil
Sustitutos de la dermis de genotecnología	Evita contracturas Buena preparación para aplicar injertos	Capacidad limitada para estimular la reepitelización Sirven en gran parte como apósitos temporales
Equivalentes de la piel en dos capas cultivados	Imitan más la anatomía normal No requieren procedimiento secundario Manejo fácil Pueden suturarse, hacerse en malla, etcétera	Costosos Vida corta en anaquel Injerto verdadero dudoso

tanto la nueva epitelización como el crecimiento de tejido conjuntivo subyacente. Los queratinocitos obtenidos de una biopsia, casi siempre del tamaño de una estampilla postal, se cultivan con fibroblastos y factores de crecimiento, y se desarrollan en hojas que pueden cubrir áreas grandes y conferir el aspecto de la piel normal. La herida debe recubrirse con un apósito oclusivo o un aloinjerto o xenoinjerto temporales en tanto las hojas epiteliales se expanden lo suficiente. La dermis se regenera con mucha lentitud, si acaso, en heridas de espesor total, porque las hojas son muy frágiles, difíciles de manejar, susceptibles a infectarse y no resisten bien la contractura, lo que origina resultados estéticos deficientes.

Los CEA se obtienen de cadáveres, donantes adultos no relacionados o de prepucios neonatales. Los queratinocitos alógenos cultivados frescos o criopreservados pueden dejarse colocados el tiempo suficiente para que sean reemplazados por la multiplicación de células de la piel endógena porque, a diferencia de los aloinjertos que contienen células de Langerhans epidérmicas, no expresan antígenos de histocompatibilidad mayor. Los CEA criopreservados se obtienen con facilidad “de anaqueles” y proveen factores de crecimiento que pueden ayudar a la cicatrización. Sin embargo, como las hojas de queratinocitos autólogos, los injertos carecen de la fuerza que un componente dérmico brinda y conllevan el riesgo de transmitir enfermedades.

Los fibroblastos viables pueden desarrollarse en mallas bioabsorbibles o no bioabsorbibles para proveer tejido dérmico vivo que puede actuar como un andamio para el crecimiento epidérmico. Los fibroblastos estimulados por factores de crecimiento pueden producir colágeno tipo I y glucosaminoglucanos (p. ej., sulfatos de condroitina), que se adhieren tanto a la superficie de la piel a fin de permitir la migración de células epiteliales como en ligandos adherentes (p. ej., la proteína de matriz fibronectina), que promueven la adherencia celular. Este método tiene la virtud de requerir menos tiempo y ser menos costoso que las hojas de queratinocitos cultivados. A nivel comercial, se dispone de varios sustitutos de la dermis creados por bioingeniería aprobados para el tratamiento de quemaduras y otras indicaciones.

Los sustitutos de la piel por bioingeniería evolucionaron de monocapas de queratinocitos a equivalentes de la dermis a productos de espesor parcial con una seudodermis y en fecha más reciente hasta productos que incluyen tanto componentes epidérmicos como dérmicos que semejan la estructura tridimensional y la función de la piel normal (cuadro 9-11). Indicados para utilizarse con el tratamiento de compresión corriente en el tratamiento de úlceras por insuficiencia venosa y úlceras neuropáticas de pie diabético, estos equivalentes de la piel en dos capas también se emplean en una diversidad de cuidados de heridas.

Tratamiento con factor de crecimiento. Como ya se comentó, se cree que las heridas que no cicatrizan son resultado de una deficiencia de factores de crecimiento o de la presencia de factores inadecuados en el ambiente de la herida. Una solución simple sería inundar la herida con factores de crecimiento únicos o múltiples para “brincar e iniciar” la cicatrización y la nueva epitelización. Aunque múltiples trabajos demuestran los efectos de los factores de crecimiento en animales, la traducción de estos datos a la práctica clínica tiene un éxito limitado. Los factores de crecimiento para uso clínico pueden ser recombinantes u homólogos/autólogos. Los factores de crecimiento autólogos se obtienen de las plaquetas del paciente y proporcionan una combinación y una concentración impredecibles de factores que luego se aplican en la herida. Este método posibilita el tratamiento con factores específicos del paciente en una proporción aparentemente fisiológica de concentraciones de factores de crecimiento. Como un hecho desalentador, un metaanálisis reciente no demostró utilidad alguna del plasma autólogo con abundantes plaquetas para el tratamiento de heridas crónicas.¹²⁶ Los medios biológicos moleculares recombinantes permiten purificar concentraciones altas de factores de crecimiento individuales. Las formulaciones aprobadas por la FDA y las que se utilizan en experimentos proporcionan concentraciones cerca de 10^3 veces mayores de las fisiológicas.

En la actualidad, la FDA sólo aprueba el factor de crecimiento derivado de plaquetas BB (PDGF-BB) para el tratamiento de úlceras de pie diabético. La aplicación de PDGF-BB humano recombinante en una suspensión en gel a estas heridas aumenta la incidencia de cicatrización total y disminuye el tiempo de cicatrización. Varios otros factores de crecimiento se encuentran en estudio clínico y al parecer muestran ciertas posibilidades, pero todavía no se aprueba el uso de ninguno de ellos. Aún es necesario conocer mucho más respecto a la concentración, la liberación temporal y la población de células receptoras antes que el tratamiento con factores de crecimiento tenga un efecto consistente en la cicatrización de heridas.

Geneterapia o citoterapia. Ante los resultados desalentadores obtenidos con la aplicación de factores de crecimiento purificados en las heridas, se ha reconocido y estudiado la posible capacidad terapéutica de la geneterapia. Esta modalidad ha sido facilitada por el acceso directo al lecho abierto de la herida que caracteriza a casi todas las heridas crónicas. El aporte de genes a las heridas incluye las estrategias tradicionales como vectores virales e introducción de plásmidos, y en fechas más recientes electroporación y microsiembra.

A pesar de que se han liberado diversos genes que expresan interleucina-8, PDGF, IGF-1, factor de crecimiento de queratino-

citos y laminina-5 en heridas de modelos animales y humanos los efectos han sido modestos y específicos para situaciones peculiares de algunas heridas. La liberación de genes *adicionales* en el lecho de la herida presenta la gran dificultad de expresión de las señales necesarias para activar y desactivar genes en un momento apropiado, de tal forma que no se produzca la cicatrización disregrulada, hipertrófica y anormal. Se han creado sistemas elaborados para uso tópico como activadores/interruptores de genes. La duda más importante se refiere a los genes que deben ser expresados, la sucesión temporal y las regiones del lecho de la herida, porque es poco probable que la codificación de un solo gen de una proteína modifique en grado significativo la cicatrización global. Hay un consenso cada vez mayor acerca de que la introducción de genes de manera directa no representa la solución universal. La geneterapia sustituye genes faltantes o defectuosos, pero muchas heridas agudas cuentan ya (y expresan) con los genes necesarios para la cicatrización satisfactoria y el entorno de la herida genera señales adecuadas para su activación. Se desconoce cuáles son las deficiencias (si las hay) en la expresión o en la actividad de genes en heridas tórpidas.

Otra estrategia es la liberación de múltiples genes que codifiquen proteínas con participación sinérgica e incluso en una secuencia temporalizada, como ocurriría durante la cicatrización normal. Lo anterior requeriría el uso de células activadas que participen en la “secuencia” cicatrizal, y ser introducidas en estado activado en el entorno de la herida. El último de los métodos de ese tipo es el empleo de células madre del mesénquima de médula ósea como factor de liberación de muchos genes simultáneamente. También se ha corroborado la factibilidad de aplicar células madre obtenidas de médula ósea, de cordón umbilical, de adipocitos y células epidérmicas que se diferencien en diversas células y que participen en la respuesta cicatrizal de la herida. Dichas células, como parte de su diferenciación y activación en la herida, según se ha demostrado, producen diversos factores de crecimiento que incluyen VEGF, PDGF, bFGF y MMP-9. Subsisten desafíos por resolver la forma de conservar la viabilidad y actividad de las células trasplantadas, la manera de documentar que los efectos observados provienen de las células trasplantadas y cuáles son los mecanismos necesarios para regular o terminar su actividad.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias resaltadas en color azul claro son publicaciones importantes.

- Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*. 1962;193:293.
- Gulliver G, ed. *The Works of John Hunter*. London: Longman; 1837.
- Feiken E, Romer J, Eriksen J, et al. Neutrophils express tumor necrosis factor-alpha during mouse skin wound healing. *J Invest Dermatol*. 1995;105:120.
- Dovi JV, He L-K, DiPietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. *J Leukoc Biol*. 2003;73:448.
- Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*. 1975;78:71.
- DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock*. 1995;4:233.
- Zabel DD, Feng JJ, Scheuenstuhl H, et al. Lactate stimulation of macrophage-derived angiogenic activity is associated with inhibition of poly(ADP-ribose) synthesis. *Lab Invest*. 1996;74:644.
- Schäffer MR, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg*. 1998;85:444.
- Efron JE, Frankel HL, Lazarou SA, et al. Wound healing and T-lymphocytes. *J Surg Res*. 1990;48:460.
- Barbul A, Breslin RJ, Woodyard JP, et al. The effect of in vivo T helper and T suppressor lymphocyte depletion on wound healing. *Ann Surg*. 1989;209:479.
- Rezzonico R, Burger D, Dayer JM. Direct contact between T lymphocytes and human dermal fibroblasts or synoviocytes down-regulates types I and III collagen production via cell-associated cytokines. *J Biol Chem*. 1998;273:18720.
- Grotendorst GR. Chemoattractants and growth factors. In: Cohen K, Diegelmann RF, Lindblad WJ, eds. *Wound Healing, Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders; 1992:237.
- Bonner JC, Osornio-Vargas AR, Badgett A, et al. Differential proliferation of rat lung fibroblasts induced by the platelet-derived growth factor-AA, -AB, and -BB isoforms secreted by rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 5:539.
- Pricolo VE, Caldwell MD, Mastrofrancesco B, et al. Modulatory activities of wound fluid on fibroblast proliferation and collagen synthesis. *J Surg Res*. 1990;48:534.
- Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug HL, et al. The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype. *J Surg Res*. 1991;50:442.
- Gimbel ML, Hunt TK, Hussain MZ. Lactate controls collagen gene promoter activity through poly-ADP-ribosylation. *Surg Forum*. 2000;51:26.
- Ghani QP, Hussain MZ, Hunt TK. Control of procollagen gene transcription and prolyl hydroxylase activity by poly(ADP-ribose). In: Poirier G, Moreaer A, eds. *ADP-Ribosylation Reactions*. New York: Springer-Verlag; 1992:111.
- Xiong M, Elson G, Legarda D, et al. Production of vascular endothelial growth factor by murine macrophages: regulation by hypoxia, lactate, and the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Pathol*. 1998;153:587.
- Ferrara N, Davis-Smith T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev*. 1997;18:4.
- Levenson SM, Geever EF, Crowley LV, et al. The healing of rat skin wounds. *Ann Surg*. 1965;161:293.
- Zhou LJ, Ono I, Kaneko F. Role of transforming growth factor-beta 1 in fibroblasts derived from normal and hypertrophic scarred skin. *Arch Dermatol Res*. 1997;289:645.
- Stenn KS, Depalma L. Re-epithelialization. In: Clark RAF, Hensen PM, eds. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York: Plenum; 1988:321.
- Johnson FR, McMinn RMH. The cytology of wound healing of the body surface in mammals. *Biol Rev*. 1960;35:364.
- Woodley DT, Bachman PM, O'Keefe EJ. The role of matrix components in human keratinocyte re-epithelialization. In: Barbul A, Caldwell MD, Eaglstein WH, et al, eds. *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair. Normal and Chronic Wounds*. New York: Wiley-Liss; 1991:129.
- Lynch SE. Interaction of growth factors in tissue repair. In: Barbul A, Caldwell MD, Eaglstein WH, et al, eds. *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair. Normal and Chronic Wounds*. New York: Wiley-Liss; 1991:341.
- Jans DA, Hassan G. Nuclear targeting by growth factors, cytokines, and their receptors: a role in signaling? *Bioassays*. 1998;20:400.
- Schmitt-Graff A, Desmouliere A, Gabbiani G. Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Arch*. 1994;425:3.
- Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest*. 1990;63:21.
- Desmouliere A, Redard M, Darby I, et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol*. 1995;146:56.
- Ehrlich HP. Wound closure: evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. *Eye*. 1988;2:149.

31. Phillips C, Wenstrup RJ. Biosynthetic and genetic disorders of collagen. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, eds. *Wound Healing Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders; 1992:152.
32. Sidhu-Malik NK, Wenstrup RJ. The Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome: inherited diseases of connective tissue with overlapping clinical features. *Semin Dermatol*. 1995;14:40.
33. Woolley MM, Morgan S, Hays DM. Heritable disorders of connective tissue. Surgical and anesthetic problems. *J Pediatr Surg*. 1967;2:325.
34. McEntyre RL, Raffensperger JG. Surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 1977;13:531.
35. Malfait F, Wenstrup RJ, DePaepe AD. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genetics Med*. 2010;12:597.
36. Hunt TK. Disorders of wound healing. *World J Surg*. 1980;4:271.
37. Anonymous. Heritable disorders of connective tissue. *JAMA*. 1973;224(5 Suppl):774.
38. le Goff C, Cormier-Daire V. From tall to short: the role of TGF- β signaling in growth and its disorders. *Am J Med Genetics Part C (Semin Med Genetics)*. 2012;160C:145.
39. Knaup J, Verwanger T, Gruber C, et al. Epidermolysis bullosa: a group of skin disease with different causes but commonalities in gene expression. *Exp Dermatol*. 2012;21:527.
40. Carter DM, Lin AN. Wound healing and epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1988;124:732.
41. Coromilas A, Brandling-Bennett H, Morel K, et al. Novel SLC39A4 mutation in acrodermatitis enteropathica. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:697.
42. Kruse-Jarres JD. Pathogenesis and symptoms of zinc deficiency. *Am Clin Lab*. 2001;20:17.
43. Okada A, Takagi Y, Nezu R, et al. Zinc in clinical surgery—a research review. *Jpn J Surg*. 1990;20:635.
44. Olivas A, Shogan B, Valuckaite V, et al. Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak. *PLOS One*. 2012;7(8):e44326.
45. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am*. 1997;77:549.
46. Choy PYG, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie AEH. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD004320.
47. Marjanovic G, Vilain C, Juettner E, et al. Impact of different crystalloid volume regimens on anastomotic stability. *Ann Surg*. 2009;249:181-185.
48. Schnuriger B, Inaba K, Wu T, et al. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage. *J Trauma*. 2011;70:603-610.
49. Lorenz PH, Whitby DJ, Longaker MT, et al. Fetal wound healing. The ontogeny of scar formation in the non-human primate. *Ann Surg*. 1993;217:391.
50. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MWJ, et al. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg*. 1994;219:65.
51. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocha LA, et al. Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development*. 1992;114:253.
52. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Comparison of fetal, newborn and adult rabbit wound healing by histologic, enzyme-histochemical and hydroxyproline determinations. *J Pediatr Surg*. 1991;20:315.
53. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ. Neutralizing antibody to TGF- β 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci*. 1994;107:1137.
54. Longaker MT, Adzick NS. The biology of fetal wound healing: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1990;87:788.
55. Seeger JM, Kaelin LD, Staples EM, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J Surg Res*. 1997;68:63.
56. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing. VI: Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg*. 1990;25:63.
57. Halasz NA. Dehiscence of laparotomy wounds. *Am J Surg*. 1968;116:210.
58. Mendoza CB, Postlethwait RW, Johnson WD. Incidence of wound disruption following operation. *Arch Surg*. 1970;101:396.
59. Holt D, Kirk SJ, Regan MC, et al. Effect of age on wound healing in healthy humans. *Surgery*. 1992;112:293.
60. Jonson K, Jensen JA, Goodson WH III, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg*. 1991;214:605.
61. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*. 1997;132:997.
62. Greif R, Akca O, Horn EP, et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:161.
63. Kurz A, Sessler D, Leonhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med*. 1996;334:1209.
64. Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Ann Surg*. 1968;167:324.
65. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care*. 1998;11:277.
66. Ferguson MK. The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Gynecol Obstet*. 1982;154:421.
67. Larson DL. Alterations in wound healing secondary to infusion injury. *Clin Plast Surg*. 1990;17:509.
68. Cruse PJE, Foord RA. A prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg*. 1973;107:206.
69. Yue DK, McLennan S, Marsh M, et al. Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. *Diabetes*. 1987;36:295.
70. Goodson WH III, Hunt TK. Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. *J Surg Res*. 1977;22:221.
71. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, et al. Decrease in collagen deposition in wound repair in type I diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg*. 2003;138:34.
72. Spiliotis J, Tsiveriotis K, Datsis AD, et al. Wound dehiscence is still a problem in the 21st century: a retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2009;4:12.
73. Coon D, Gusenoff JA, Kannan N, et al. Body mass and surgical complications in the postbariatric reconstructive patient: analysis of 511 cases. *Ann Surg*. 2009;249:397-401.
74. Arthurs ZM, Cuadrado D, Sohn V, et al. Post-bariatric panniculectomy: pre-panniculectomy body mass index impacts the complication profile. *Am J Surg*. 2007;193:567-570.
75. Tsukada K, Miyazaki T, Kato H, et al. Body fat accumulation and postoperative complications after abdominal surgery. *Am Surg*. 2004;70:347-351.
76. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003;83:571.
77. Goodson WH, Jensen JA, Gramja-Mena L, et al. The influence of a brief preoperative illness on postoperative healing. *Ann Surg*. 1987;205:250.
78. Winsor JA, Knight GS, Hill GL. Wound healing in surgical patients: recent food intake is more important than nutritional status. *Br J Surg*. 1988;75:135.

79. Haydock DA, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg*. 1987;74:320.
80. Seifter E, Rettura G, Barbul A, et al. Arginine: an essential amino acid for injured rats. *Surgery*. 1978;84:224.
81. Barbul A, Lazarou S, Efron DT, et al. Arginine enhances wound healing in humans. *Surgery*. 1990;108:331.
82. Kirk SJ, Regan MC, Holt D, et al. Arginine stimulates wound healing and immune function in aged humans. *Surgery*. 1993;114:155.
83. Williams JZ, Abumrad NN, Barbul A. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann Surg*. 2002;236:369.
84. Levenson SM, Seifter E, VanWinkle W. Nutrition. In: Hunt TK, Dunphy JE, eds. *Fundamentals of Wound Management in Surgery*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1979:286.
85. Jeejeebhoy KN, Cheong WK. Essential trace metals: deficiencies and requirements. In: Fischer JE, ed. *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient*. Boston: Little, Brown and Company; 1996:295.
86. Wilkinson EAJ, Hawke CI. Oral zinc for arterial and venous ulcers (Cochrane Review), in *The Cochrane Library*, 1:2002. Oxford: Update Software.
87. Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*. 1997;77:637.
88. Birkmeyer NJO, Birkmeyer JD. Strategies for improving surgical quality: should payers reward excellence or effort? *N Engl J Med*. 2006;354:864.
89. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992;326:281.
90. Anonymous. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med Letter*. 2012;10:73.
91. Gupta N, Kaul-Gupta R, Carstens MM, et al. Analyzing prophylactic antibiotic administration in procedures lasting more than four hours: are published guidelines being followed? *Am Surg*. 2003;69:669.
92. Arnold MA, Barbul A. Surgical site infections. In: Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*. 9th ed. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2008:1152-1160.
93. Liese JG, Jenrossek V, Jannson A, et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet*. 1996;347:220.
94. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg*. 2008;248:585-591.
95. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers P, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-1367.
96. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109:1497-1502.
97. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Int Med*. 2007;146:233-243.
98. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S, et al. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass patients. *Ann Surg*. 2011;254:458-463.
99. Gottrup F, Firmin R, Rabkin J, et al. Directly measured tissue oxygen tension and arterial oxygen tension assess tissue perfusion. *Crit Care Med*. 1987;15:1030-1036.
100. Sheffield CW, Sessler DI, Hopf HW, et al. Centrally and locally mediated thermoregulatory responses alter subcutaneous oxygen tension. *Wound Repair Regen*. 1996;4:339-345.
101. Maragakis LL, Cosgrove SE, Martinez EA, et al. Intraoperative fraction of inspired oxygen is a modifiable risk factor for surgical site infection after spinal surgery. *Anesthesiology*. 2009;110:556-562.
102. Meyhoff C, Weyerslev J, Jorgensen LN, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2009;302:1543-1550.
103. Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet*. 1993;341:1006.
104. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*. 2002;45:1011.
105. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg*. 2001;33:1206.
106. Kim BC, Kim HT, Park SH, et al. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β -signaling and decreased TGF- β type II receptor expression. *J Cell Physiol*. 2003;195:331.
107. Hopf HW, Ueno C, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14:693.
108. Hopf HW, Ueno C, Aslam R, et al. Guidelines for the prevention of lower extremity arterial ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16:175.
109. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14:649.
110. Kirsner RS, Marston WA, Snyder RJ, et al. Sprayed-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for treatment of chronic venous leg ulcers: a phase 2, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:977-985.
111. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, et al. Guidelines for the prevention of venous ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16:147.
112. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al. Guidelines for treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14:680.
113. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003;361:1545.
114. Steed DL, Attinger C, Brem H, et al. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16:169.
115. Whitney J, Phillips L, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14:663.
116. Stechmiller JK, Cowan L, Whitney J, et al. Guidelines for the prevention of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16:151.
117. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, et al. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1435.
118. Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, et al. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol*. 2001;137:1429.
119. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17:113-125.
120. Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg*. 2008;206:731.
121. Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:82.

122. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, et al. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;232:52.
123. Cheong YC, Laird SM, Shellton JB, et al. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod.* 2002;17:1039.
124. Zeng Q, Yu Z, You J, Zhang Q. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2007;31:2125.
125. Armstrong DG, Lavery L. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1704.
126. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006899.