

***CONSENSO SOBRE
CICATRIZACIÓN DE HERIDAS***

2008

SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Comisión Directiva 2007-2008

PRESIDENTE	Mario A. Marini
SECRETARIO GENERAL	Raúl Valdez
SECRETARIO CIENTÍFICO	Oswaldo Stringa
TESORERA	Rita García Díaz
SECRETARIO DE ACTAS	Javier Ubogui

ORGANO DE FISCALIZACIÓN: Miembros Titulares: Alberto Woscoff
León Jaimovich
Daniel Ballesteros
Miembro Suplente: Amira Lehrer

DIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA: Graciela Pizzariello

DIRECTORA DE ASUNTOS GREMIALES
Y LEGALES: Mónica Prida

DIRECTORA DE RELACIONES CON LA COMUNIDAD
E INTERNACIONALES María del Carmen Boente

DIRECTOR DE PUBLICACIONES
Y MEDIOS DE COMUNICACIÓN Roberto Escalada

DIRECTORA REGIONAL ÁREA 1: Mónica Recarte

DIRECTORA REGIONAL ÁREA 2: Lucía Iturre de Aguirre

DIRECTORA REGIONAL ÁREA 3: Graciela del Carmen Vidal

DIRECTORA REGIONAL ÁREA 4: Pablo Pagano

DIRECTORA REGIONAL ÁREA 5: Nélide Raimondo

DIRECTORA REGIONAL ÁREA 6: Ada Jalaris de Daroda

SECCIONES: SOC. ARG. DE LEPROLOGÍA: Pte. Elisa Petri de Odriozola, BAHÍA BLANCA: Pte. Susana Barrera, BONAERENSE: Pte. Susana E. Aguilar; COMAHUE: Pte. Silvina D. Maldonado, CÓRDOBA: Pte. María E. González, CORRIENTES: Pte. Miguel Scappini, CHACO: Pte. Lilian Grassl, CHUBUT: Pte. Juana Vera, JUJUY: Pte. Beatriz Ferreyra, LA PLATA: Pte. María F. Schifini, LITORAL: Pte. Alicia García, MAR DEL PLATA: Pte. Roberto Dobrinin, MENDOZA: Pte. Rosa M. Ciancio, MISIONES: Pte. Adriana M. Prado, ROSARIO: Pte. Susana M. Margasin, SALTA: Pte. Elsa Aguaisol de Cáceres, SAN JUAN: Pte. Armando G. Campos, SANTIAGO DEL ESTERO: Pte. Leonor S. Mercado de Scaglione, TUCUMAN: Pte. Beatriz Gómez.
DELEGACIONES: CATAMARCA: Dgda. Ana L. Brunner, SAN LUIS: Dgdo. Sergio Lombardi, SANTA CRUZ: Dgda. Roxana E. Luna, TIERRA DEL FUEGO: Dgda. María M. Pages de Calot.

CONSENSO SOBRE CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Coordinadoras

Lidia Inés Villalba
Estela Bilevich

Participantes

Susana Bermúdez
Micaela Herrera
Adrian Hochman
Hugo Moreno
Inés Mosca
Miriam Rodríguez
Elena Videla

INTRODUCCIÓN

Una herida es la consecuencia de una agresión, que da como resultado una solución de continuidad en los tejidos. Según la profundidad alcanzada en los mismos se clasifican en:

a) Superficial: sólo está afectada la epidermis (erosión) y se resuelve sin dejar cicatriz. La restitución es ad integrum. Ej.: erosión por fricción, excoriación.

b) De espesor parcial: afecta la epidermis y la dermis superficial respetando los anexos cutáneos. Al involucrar la membrana basal, deja cicatriz. Ej.: zona dadora, quemaduras AB.

c) De espesor completo: involucra la epidermis, dermis profunda y/o hipodermis. No existen anexos cutáneos remanentes y a veces compromete tejidos más profundos como músculo, tendón, cápsula articular y hueso. Repara siempre con cicatriz. Ej.: herida quirúrgica, úlceras arteriales, úlceras por presión estadios III y IV.

Cuando una herida de espesor parcial o completo es de curso agudo, constituye una ulceración; si se extiende por más de tres semanas se denomina úlcera. Su curación involucra un complejo proceso destinado a reparar los tejidos dañados. Las heridas crónicas no siguen el patrón normal de reparación. La clave para que el tratamiento sea efectivo consiste en corregir la causa que originó la lesión y tratar el lecho de modo adecuado. Actualmente se está en condiciones de intervenir en las diferentes etapas del proceso de cicatrización a través de la modificación del entorno de la herida.

Este consenso incluye un repaso del proceso de cicatrización normal y patológico, las distintas etiologías que pueden dar lugar a las heridas crónicas, y finalmente el tratamiento básico y avanzado de las heridas refractarias.

PROCESO DE CICATRIZACIÓN

La reparación de una herida es una integración de procesos interactivos y dinámicos, cuya secuencia se superpone en el tiempo. Con fines didácticos, al proceso de cicatrización se lo divide en tres fases: “Inflamatoria”, “Proliferativa” y de “Remodelación tisular”.

I Fase inflamatoria

Producida la lesión aguda del tejido, hay disrupción de vasos sanguíneos con la consiguiente extravasación de plasma, células sanguíneas y otros factores hacia el intersticio. El proceso se inicia con la activación de los elementos formes de la sangre y llega a la *formación del coágulo o tapón hemostático*, para lo cual intervienen la cascada de coagulación y el fenómeno de agregación plaquetaria.

Plaquetas y coagulación (1ª y 2ª horas)

Lo primero que sucede es la *adhesión* de las plaquetas al tejido intersticial, donde son *activadas* por la trombina generada localmente y el colágeno fibrilar expuesto. Como resultado de esta activación se produce la *degranulación*, que es la liberación de numerosos mediadores: tres de ellos (fibrinógeno, fibronectina y trombospondina) intervienen en la agregación plaquetaria, otro (factor VIII de Von Willebrand) contribuye a la adhesión plaquetaria, actuando como puente de unión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario de integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y por último el ADP y la trombina atraen más plaquetas a la zona lesionada. Todo esto da lugar a la agregación plaquetaria y a la formación del un tapón hemostático.

En forma simultánea las células endoteliales producen prostaciclina, que inhibe la agregación, limitando así este proceso. Otras sustancias que intervienen son: la antitrombina III (inhibe la formación de fibrina), la proteína C (inhibe al factor VIII y limita la adhesión) y el activador del plasminógeno y la plasmina (relevante en la lisis del coágulo).

Las plaquetas son importantes también en la síntesis de factores de crecimiento necesarios para la curación de las heridas: el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y el TGF β (factor de crecimiento transformador- β) con acción mitógena y quimiotáctica en los fibroblastos, el TGF α (factor de crecimiento transformador- α) y el EGF (factor de crecimiento epidérmico) que estimulan la reepitelización.

La formación de un coágulo se produce por la cascada de coagulación que inician los elementos de la sangre por dos vías principales: la intrínseca y la extrínseca. Ambas llevan a la formación de trombina, enzima que transforma el fibrinógeno en fibrina y causa la coagulación de la sangre. Además de su papel en la coagulación, la trombina también activa a las plaquetas. El fibrinógeno y los receptores de superficie de las plaquetas se unen y se polimerizan para formar una matriz de fibrina, dando lugar a un trombo.

El coágulo de fibrina no sólo produce hemostasia sino que, junto con la fibronectina proporciona una matriz provisional para la migración de monocitos, fibroblastos y queratinocitos. También interviene en la respuesta inflamatoria a través de la bradiquinina y las fracciones C3a y C5a del complemento, que aumentan la permeabilidad vascular y atraen neutrófilos y monocitos al sitio de la herida.

Leucocitos (1º y 2º días)

La fase inflamatoria se caracteriza por la llegada de los neutrófilos al sitio de la herida. A las 6 horas de producida la lesión aparecen los neutrófilos atraídos por estímulos quimiotácticos específicos, tales como el GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos / macrófagos), la kalikreína y los fibrinopéptidos, que aumentan la expresión del complejo dimérico CD11/CD18, facilitando la marginación vascular y la posterior diapédesis. Una vez que los neutrófilos salen al intersticio, suceden las interacciones “célula-célula” y “célula-matriz” favorecidas por las integrinas o receptores de superficie de los neutrófilos. Así se inicia la función de *fagocitosis* de bacterias y proteínas de la matriz por medio de la liberación de enzimas (hidrolasas, proteasas y lisozimas) y la producción de radicales libres de oxígeno. Finalmente, los neutrófilos agotados quedan atrapados en el coágulo y se disecan con él, y los que permanecen en tejido viable mueren por apoptosis y posteriormente son removidos por los macrófagos o fibroblastos.

Dos o 3 días después de la lesión, se produce el acúmulo de monocitos que reemplazan a los neutrófilos. La presencia de los monocitos está estimulada por factores quimiotácticos, algunos compartidos con los neutrófilos y otros específicos, los últimos incluyen fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina, trombina enzimáticamente activa, TGF β 1, kalikreína y productos de degradación de la matriz.

Los monocitos de los vasos, al llegar al tejido se transforman en macrófagos y se unen a proteínas de la matriz extracelular mediante receptores de integrina, promoviendo la fagocitosis. Así se produce la decontaminación del foco y el desbridamiento autolítico facilitado por la liberación de enzimas como las colagenasas. Las endotoxinas bacterianas activan la liberación de IL-1 por parte de los macrófagos, que a su vez estimula la liberación de IL-8 que atraerá más neutrófilos, aumentando así la destrucción tisular. Los procesos descritos permiten la inducción de la angiogénesis y la formación de tejido de granulación.

Los macrófagos cuando están unidos a la matriz extracelular sufren un cambio fenotípico y de células inflamatorias se transforman en células reparadoras que liberan citoquinas o factores de crecimiento (TGF α y β , PDGF, FGF y IGF-1) con un importante papel en la neoformación tisular.

II Fase proliferativa

Consta de los siguientes procesos: “Fibroplasia”, “Angiogénesis”, “Reepitelización”, y “Contracción de la herida”.

Fibroplasia (2°-3° días)

Los fibroblastos constituyen las células más importantes en la producción de matriz dérmica. Llegan al sitio de la herida desde músculo, tendón y fascia entre las 48 y 72 horas posteriores a la injuria. Una vez allí, migran con movimientos activos sobre una matriz laxa de fibronectina, para ello el PDGF hace que exprese receptores de integrina $\alpha 1$ y $\alpha 5$, posibilitando la migración e interacción con los demás factores de crecimiento. La matriz de fibronectina proporciona un molde para las fibrillas de colágeno e interviene en la contracción de la herida.

La hipoxia en el centro de la herida, favorece la liberación de TGF $\beta 1$, PDGF, FGF, EGF y VEGF (factores de crecimiento estimulantes de la proliferación de fibroblastos). Idéntica acción tienen las citoquinas liberadas inicialmente por las plaquetas y más tarde por los macrófagos.

Para movilizarse a través de la matriz de fibrina, el que está se requiere un sistema proteolítico que facilite el desplazamiento celular, el que está compuesto por enzimas derivadas de los fibroblastos, proteasas séricas (plasmina y plasminógeno del suero, activador del plasminógeno) y colagenasas (MMP-1 o metaloproteinasa de la matriz; MMP-2 o gelatinasa y MMP-3 o estromalisina). El PDGF estimula la liberación de estas proteínas del fibroblasto mientras que el TGF β induce la secreción de inhibidores de las proteinasas, controlando así la degradación de la matriz.

A medida que migran, los fibroblastos van depositando una nueva matriz provisional de fibronectina y ácido hialurónico. Desde el tercero al quinto día son estimulados por citoquinas y factores de crecimiento (TGF β , PDGF, TNF, FGF, IL1 e IL4) para comenzar a sintetizar la matriz de colágeno (tipos I, III y VI) y una vez que se depositó una suficiente cantidad, cesa la producción, debido a que el INF γ y la misma matriz inhiben la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.

Angiogénesis (5° día)

La angiogénesis o formación de tejido de granulación se inicia simultáneamente con la fibroplasia. Los vasos adyacentes a la herida emiten yemas capilares, en cuyo extremo se encuentran las células endoteliales, que al segundo día de iniciado el proceso de cicatrización sufrirán un cambio fenotípico que les permite proyectar pseudópodos a través de las membranas basales fragmentadas y migrar al espacio perivascular.

En la proliferación endotelial tienen un papel especial el VEGF (factor de crecimiento vascular-endotelial) y las angiopoyetinas (Ang). La Ang 2 interactúa con un receptor de las células endoteliales (Tie 2), volviéndolas más laxas y disminuyendo el contacto de éstas con la matriz para favorecer la acción del VEGF.

El TGF β estimula la síntesis de fibronectina y proteoglicanos para constituir la matriz provisional, facilita la migración celular e induce el fenotipo de célula endotelial adecuado para la formación de tubos capilares.

Los componentes de la matriz como el SPARC (proteína ácida y rica en cisteína de la matriz celular) liberado por fibroblastos y macrófagos, junto a la trombospondina y la tenascina son considerados proteínas antiadhesivas porque desestabilizan las interacciones célula-matriz, favoreciendo la angiogénesis. Al mismo tiempo la disminución de la tensión de O_2 , estimula a los macrófagos para que produzcan y secreten factores angiogénicos.

A medida que las células endoteliales migran hacia el intersticio forman brotes capilares que se dividen en sus extremos y luego se unen formando asas que darán origen a los plexos capilares.

Al cabo de 1 o 2 días después del cese de los estímulos angiogénicos, los capilares sufren una regresión por tumefacción mitocondrial en las células endoteliales de los extremos distales de los capilares, adherencia plaquetaria a las células endoteliales y finalmente ingestión de los capilares necrosados por los macrófagos.

Por último se produce el reclutamiento de las células periendoteliales (pericitos y células de músculo liso) que van a estabilizar los vasos recién formados. Este proceso se realiza por la unión de la Ang1 al receptor Tie 2, aumentando el contacto de éstas con la matriz. Otros receptores

celulares que intervienen son los de integrina, en especial el $\alpha v\beta 3$, esencial para la formación y mantenimiento de los nuevos vasos.

Reepitelización (7^o a 9^o días)

Los queratinocitos migran desde los bordes de la herida o desde los anexos remanentes con el fin de restablecer la barrera cutánea. La *migración* se produce gracias a un cambio en su fenotipo que consiste en: a) pérdida del aparato de adhesión (retracción de los tonofilamentos y disolución de los desmosomas) b) adquisición de aparato motor (desarrollo de filamentos de actina y la proyección de lamelopodios hacia la herida) y c) la expresión de queratina K6 y K16, marcadores del estado activo. Este proceso lleva a la pérdida de unión entre las células epidérmicas entre sí, a la membrana basal y a la dermis subyacente.

El ciclo de activación del queratinocito comienza con la IL-1, que lo transforma en célula hiperproliferativa y migratoria. Al llegar a la herida se producirá la migración sobre un sustrato de matriz provisoria rica en fibronectina, mediada por receptores de superficie integrínicos ($\alpha 5-\beta 1$) y la liberación de TGF β . Luego la migración será sobre la matriz definitiva rica en colágeno, mediada por receptores de superficie colagénicos ($\alpha 2-\beta 1$) y la liberación de TGF α /EGF. En la membrana basal desaparecen la laminina y el colágeno de tipo IV. Cabe destacar que en la piel sana, los queratinocitos no están en contacto con los colágenos de la membrana basal (IV y VII) o de la dermis (I, III y V) que son activadores de la migración y sí lo están con la laminina de la lámina lúcida, la cual inhibe la migración de éstos.

La *proliferación* ocurrirá en forma superpuesta a la migración, mientras las células epiteliales continúan su viaje a través de la herida, las células proximales a éstas proliferan activamente debido a la liberación de mediadores solubles (EGF / TGF α , PDGF / FGF, etc) y al “efecto borde” (ausencia de células vecinas en aposición que dispararía el estímulo proliferativo en los márgenes de la herida).

Para que el queratinocito sepa cuando finalizar su proceso de migración y proliferación existen varias señales: el INF γ producido por las células inflamatorias lo estimula a expresar queratina K17, que lo convierte en contráctil y facilita la reorganización de la matriz de la membrana basal provisoria y el TGF β estimula la producción de queratinas K5 y K14 que lo convierten en una célula basal para iniciar nuevamente la diferenciación. La reparación de la membrana basal con el nuevo depósito de laminina, es una señal para el queratinocito que indica que la herida ya está reparada y no hay necesidad de migrar.

Contracción de la herida

Como se ha descrito antes, los fibroblastos sufren una serie de cambios fenotípicos. Primero adoptan un fenotipo *migratorio*, luego un fenotipo *profibrótico* (mientras producen colágeno I, III y VI) y posteriormente, alrededor del noveno día del proceso de cicatrización, adoptan el fenotipo de *miofibroblasto*: es rico en microfilamentos de actina en el lado citoplasmático de la membrana y establece uniones célula-célula (adherentes) y uniones con la matriz extracelular a través de receptores integrínicos.

El colágeno neoformado se une a través de enlaces covalentes cruzados con haces del borde de la herida y con haces de la dermis adyacente. Estas uniones crean una red a través de la herida y así la tracción que realizan los fibroblastos a la matriz pericelular se puede transmitir dando como resultado una contracción coordinada. En una herida de espesor completo hay reducción del tamaño en un 40% respecto del tamaño original.

El TGF β estimula la contracción de los fibroblastos, también intervienen la angiotensina, las prostaglandinas, la bradiquinina y la endotelina.

En el último día de la cicatrización los fibroblastos inician su proceso de apoptosis, estableciéndose una transición de una cicatriz rica en fibroblastos y tejido de granulación, a una cicatriz acelular.

III Remodelación Tisular

Es la última etapa, comienza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses. La célula principal es el fibroblasto que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno durante la fase de reparación y que sirven como base para la migración celular y soporte tisular. Con el tiempo la fibronectina y el ácido hialurónico van desapareciendo por acción de las enzimas proteasas y hialuronidasas respectivamente.

Al cabo de 1 año o más, el colágeno tipo III que se depositó durante la reparación es reemplazado por el de tipo I, con un fenotipo más estable y similar al que tenía la dermis originalmente. La degradación del primer colágeno se debe a la acción de las metaloproteinasas de la matriz (colagenasas, gelatinasas y estromalinasas), cuya actividad depende de los iones de zinc y que son estimuladas por los factores de crecimiento y por los componentes de la matriz extracelular.

Al final del proceso la cicatriz adquiere una resistencia máxima del 70% comparada con el tejido sano, esto se debe a que los colágenos fibrilares forman haces fibrosos que aumentan mucho la fuerza tensil del nuevo tejido. La actividad celular disminuye y el tejido conjuntivo cicatrizal se torna rico en colágeno, pobre en células y vasos, sin folículos pilosos y sin glándulas sudoríparas ni sebáceas. La dermis recupera la composición previa a la lesión y la reparación de la herida se considera finalizada.

HERIDAS CRÓNICAS

Las heridas crónicas son aquellas que se han detenido en la fase inflamatoria debido a un desbalance entre los factores de crecimiento y las proteasas. Este desequilibrio se debe a la presencia exagerada de citoquinas proinflamatorias, disminución de los factores de crecimiento, alteración en el depósito de colágeno y de la matriz, alteración de la proliferación celular y de la síntesis proteica y aumento de la apoptosis.

En las heridas crónicas los factores de crecimiento son captados por moléculas como la albúmina, el fibrinógeno y la $\alpha 2$ - macroglobulina, que se extravasan hacia la dermis. La molécula de $\alpha 2$ - macroglobulina es captadora del PDGF entre otros.

Las metaloproteinasas tienen una acción distinta a la que tienen en las heridas agudas. En las heridas crónicas el exudado contiene una excesiva cantidad de metaloproteinasas que comprometen a la matriz extracelular, y probablemente también contengan citoquinas y factores de crecimiento.

También hay que considerar que en los tejidos que rodean a las heridas crónicas, los fibroblastos son seniles e insensibles a ciertas citoquinas y factores de crecimiento, por ejemplo en las úlceras venosas no responden a la acción del TGF- $\beta 1$ y del PDGF.

La causa por la cual una herida se transforma en crónica es multifactorial. Cuando la tensión de oxígeno se halla por debajo de los 40 mmHg, se enlentece la producción de colágeno, ya que este es el valor mínimo para la hidroxilación de prolina y lisina necesarias en la síntesis de colágeno maduro.

La perfusión inadecuada de los tejidos o la isquemia aumentan el riesgo de infección de la herida, ya que el oxígeno es esencial para que los leucocitos destruyan las bacterias y se estimule la síntesis de fibroblastos. Cuando se produce la contaminación de una herida, la carga bacteriana puede progresar hacia la colonización, luego a la colonización crítica y finalmente a la infección.

Los neutrófilos pueden extender la lesión tisular por la liberación de proteasas y productos tóxicos de oxígeno, hay déficit de factores de crecimiento y degradación de la fibronectina, lo cual dificulta la migración de los fibroblastos.

La presencia de tejido necrótico en la herida retrasa la cicatrización ya que la migración de queratinocitos y fibroblastos está inhibida por la presencia citoquinas y mediadores de la inflamación, así como también está inducida la liberación de endotoxinas de la úlcera, creando un medio favorable para el desarrollo bacteriano.

En los diabéticos persiste la etapa inflamatoria con mayor cantidad de TNF y metaloproteinasas, alteración del IGF I y II, disminución de la proliferación de fibroblastos, con la consiguiente reducción del colágeno I y II y menor formación de matriz. Disminuye la disponibilidad de insulina para el anabolismo con mayor resistencia a la insulina en los receptores celulares. Disminuye el óxido nítrico y la función de los neutrófilos. Se altera la angiogénesis y la formación de tejido de granulación. La microangiopatía y la neuropatía, reducen la tensión de oxígeno con las consecuencias ya descritas.

Las heridas se cronifican en los pacientes con corticoterapia prolongada porque los corticoides actúan en la fase inflamatoria inhibiendo a los macrófagos, la síntesis proteica y la proliferación celular. Los AINES actúan inhibiendo a las prostaglandinas, afectando la producción de colágeno. Los quimioterápicos alteran a los fibroblastos.

El frío puede reducir el flujo sanguíneo por vasoconstricción y producir hipoxia con disminución de la tensión de oxígeno subcutáneo, modificando la propiedad bactericida de los leucocitos, minimizando el depósito de colágeno y la fuerza tensil del tejido. El calor intenso puede favorecer la infección y combinado con el incremento de la presión en el tejido, aumenta la susceptibilidad del mismo a la injuria.

En los ancianos, la reepitelización es más lenta y al tener una disminución de la resistencia tensil, se incrementa el riesgo de dehiscencia.

CICATRIZ HIPERTRÓFICA Y QUELOIDE

La diferencia entre la cicatrización normal de una herida y la curación con una cicatriz anómala radica no sólo en el período de tiempo durante el cual se forma neocolágeno, sino también en la disposición de éste.

En las cicatrices hipertróficas y en los queloides, la formación de neocolágeno se extiende por más tiempo y la disposición de las fibras colágenas sigue un patrón espiralado o nodular, a diferencia de la cicatriz normal que es paralelo. Si bien este patrón es común en ambas anomalías, al comienzo de la fibroplasia se diferencian en su evolución ya que, las *cicatrices hipertróficas* se aplanan espontáneamente en el transcurso de uno o varios años debido a que los haces gruesos y hialinos de los nódulos, gradualmente se vuelven rectos y más delgados, mientras que las fibras colágenas se orientan paralelamente a la superficie libre de la piel.

Las *cicatrices queloides* muestran las mismas anomalías que las *cicatrices hipertróficas*, pero en mayor escala. La síntesis de colágeno está marcadamente aumentada y se ha identificado una colagenasa activa en cantidad superior a lo normal. Esta metaloproteinasa es estimulada por factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular. Se estabilizan con el calcio y se activan en presencia de plasmina. Su síntesis es inhibida por el TGF β y por los esteroides. Su acción es bloqueada por varios quelantes como el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP) o por la α 2-macroglobulina (ausente en cicatrices normales), lo que puede incrementar el depósito de colágeno.

Los fibroblastos de pacientes con tendencia a formar cicatrices queloides presentan una alteración en el patrón de las citoquinas y aumento de la sensibilidad a los TGF- β 1 y β 2 y al EGF, así como disminución de los niveles de apoptosis. Las *cicatrices queloides* persisten en el tiempo y pueden extenderse más allá del sitio de la lesión inicial como consecuencia del aumento de tamaño de los nódulos y por la disposición concéntrica que adoptan las bandas de colágeno.

CLASIFICACIÓN ETIOLOGICA DE HERIDAS CRÓNICAS Y ÚLCERAS

1. EXÓGENAS

MECÁNICAS

- Por presión
- Traumáticas
- Patomímicas

QUÍMICAS

- Ácidos
- Alcalis

FÍSICAS

- Frío
- Calor
- Radiaciones
- Electricidad

IATROGÉNICAS

- Extravasación de drogas
- Administración de drogas

2. ENDÓGENAS

VASCULARES

Venosas

- Insuficiencia venosa superficial
- Síndrome post trombótico
- Comunicaciones arterio-venosas

Arteriales

- Macrocirculación
 - Arteriopatía obliterante ateromatosa
 - Tromboangeítis obliterante
 - Obliteración arterial aguda
- Microcirculación
 - Vasculitis hialinizante y segmentaria
 - Úlcera hipertensiva de Martorell
 - Fenómeno y enfermedad de Raynaud
 - Úlcera microangiopática
 - Embolias (colesterol)
 - Perniosis
 - Criofibrinogenemia / Crioglobulinemia

Mixtas

Linfáticas

NEUROPÁTICAS

- Acropatía úlcero-mutilante
- Patología medular
- Neuropatía periférica

SISTÉMICAS

Vasculíticas

- Vasculitis leucocitoclásticas
- Poliarteritis nodosa
- Pioderma gangrenoso
- Arteritis de células gigantes
- Granulomatosis de Wegener
- Vasculitis de Churg Strauss

Colagenopatías

- LES
- Artritis reumatoidea
- Esclerodermia
- EMTC
- Dermatomiositis
- Síndrome antifosfolipídico
- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Sjögren

Paniculitis

- Calcinosis
- Vasculitis nodular / Eritema indurado de Bazin
- Paniculitis esclerosante
- Paniculitis pancreática
- Paniculitis por déficit de $\alpha 1$ antitripsina

Metabólicas

- Diabetes mellitus
- Necrobiosis lipoídica
- Porfiria cutánea tarda
- Déficit de prolidasa
- Calcifilaxia

Hematológicas

- Anemias hemolíticas
- Trombocitopenia esencial
- Policitemia vera
- Leucemias

INFECCIOSAS

- Bacterianas
- Parasitarias
- Micosis profundas
- Virales

NEOPLÁSICAS

- Carcinoma basocelular
- Carcinoma espinocelular

- Úlcera de Marjolin
- Melanoma
- Linfomas cutáneos
- Angiosarcomas
- Metástasis

ÚLCERAS POR PRESIÓN

Definición:

Las úlceras por presión son áreas localizadas de necrosis tisular producidas como consecuencia de la compresión del tejido blando entre dos planos (uno del paciente y otro externo) durante un período prolongado de tiempo.

Factores extrínsecos:

Presión
 Humedad/Xerosis
 Tracción
 Fricción

Factores intrínsecos:

Enfermedades asociadas/Inmunidad
 Edad
 Estado nutricional
 Infecciones
 Medicación

Factores extrínsecos:

La **presión** capilar normal oscila entre 12 a 32 mmHg; si se ejercen presiones superiores a esta cifra en un área limitada durante un tiempo prolongado, se origina un proceso de isquemia que impide la llegada de oxígeno y nutrientes provocando una rápida degeneración de tejidos que de prolongarse en el tiempo sería responsable de una necrosis tisular.

Tanto la **humedad** como la **xerosis** producen una alteración de la función de barrera de la piel disminuyendo su resistencia.

La **tracción** se produce cuando el hueso es desplazado en sentido opuesto a la piel, y el músculo subyacente es traccionado entre la inserción muscular y la piel que se mantuvo fija en su posición original. Un ejemplo de esto sería la elevación de la cabecera de un paciente a más de 30° con respecto al plano horizontal

La **fricción** produce despulimiento de la piel con posterior ruptura epidérmica, provocado generalmente por el roce con las sábanas.

Factores intrínsecos:

Enfermedades asociadas: dentro de este grupo se deben tener en cuenta todas aquellas patologías que lleven a la disminución de la sensibilidad y movilidad.

Estado nutricional e hidratación: son indispensables para la reparación tisular. El déficit proteico, calórico, de Zinc y vitaminas A y C se asocian al desarrollo de úlceras por presión. Los requerimientos tanto proteicos como vitamínicos se encuentran aumentados prácticamente al doble. La falta de hidratación de la piel favorece la formación de arrugas, generando las fuerzas tangenciales.

Edad avanzada: ocurre adelgazamiento y aplanamiento de la epidermis. En dermis hay pérdida de aproximadamente un 20% del espesor debido a la disminución de colágeno y fibras elásticas. A nivel vascular se produce una reducción de los vasos y también se ve alterada la lubricación y la humedad de la piel por disminución del número de glándulas sebáceas y sudoríparas.

Infecciones: una de las complicaciones la constituye la infección pudiendo afectar partes blandas, hueso o generalizarse (sepsis).

Medicación: influyen tanto por vía local o sistémica (inmunosupresores, corticoides, sedantes, etc.).

Clasificación:

En la literatura se describen diversas clasificaciones, según su aspecto clínico, profundidad, y los tejidos comprometidos. En 1989 la National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) en E.E.U.U. recomendó como universal la clasificación por pérdida de sustancia para las diferentes disciplinas de la salud:

- ❖ **Estadio I** eritema cutáneo que no palidece, piel intacta
- ❖ **Estadio II** pérdida de espesor parcial de la piel (epidermis / dermis)
- ❖ **Estadio III** pérdida de espesor completo de la piel incluyendo TCS
- ❖ **Estadio IV** más allá del TCS con exposición de músculo, hueso, tendón

En el estadio III y IV pueden presentarse las lesiones con cavernas, tunelizaciones o trayectos sinuosos. En todos los casos en que hubiera tejido necrótico, se deberá realizar el desbridamiento previo para una adecuada estadificación.

Localización:

Pueden aparecer sobre cualquier otra prominencia que soporte presión en forma continua, como por ejemplo la cara lateral de la rodilla después de la colocación inadecuada de un yeso o una prótesis.

- 65% pelvis (sacro, trocánteres, isquiática, glútea)
- 30% miembros inferiores (talones, maléolos)

Escala de valoración de riesgo de padecer Ulceras por Presión (Braden)

Percepción sensorial Capacidad de respuesta a estímulos dolorosos	1 Limitado completamente	2 Muy limitado	3 Limitado levemente	4 Sin impedimento
Humedad Grado de humedad de la piel	1 Constantemente húmeda	2 Muy húmeda	3 Ocasionalmente húmeda	4 Raramente húmeda
Actividad Grado de actividad	1 Encamado	2 Permanece en un sillón	3 Ocasionalmente camina	4 Camina siempre
Movilidad Control posición corporal	1 Completamente inmóvil	2 Muy limitada	3 Levemente limitada	4 Sin limitación
Nutrición Patrón de ingesta diaria	1 Completamente inadecuada	2 Probablemente inadecuada	3 Adecuada	4 Excelente

Fricción y roce Roce de la piel con las sábanas	1 Presente	2 Potencialmente presente	3 Ausente	
---	----------------------	-------------------------------------	---------------------	--

ALTO RIESGO: Puntuación total < 12

RIESGO MODERADO: Puntuación total 13-14 puntos.

RIESGO BAJO: Puntuación total 15-16 si menor de 75 años o de 15-18 si mayor o igual a 75 años.

Prevención y tratamiento:

Se basa en un trípede terapéutico: control de *factores intrínsecos, extrínsecos y herida propiamente dicha.*

➤ Factores extrínsecos:

Las úlceras por presión son una complicación de la inmovilización. Las medidas de prevención pueden reducir la incidencia en al menos un 50%.

- Examen diario de la piel, particularmente en las prominencias óseas.
- Mantener la piel limpia, seca e hidratada adecuadamente evitando el exceso de humedad.
- Evitar masajear las zonas de prominencias óseas, una vez iniciada la lesión.
- No elevar la cabecera de la cama a más de 30° para no aumentar la presión en las zonas de tuberosidades isquiáticas y talones.
- Evitar arrastrar al paciente al movilizarlo en la cama o silla de ruedas para disminuir la fricción en las prominencias óseas.
- Distribuir en forma pareja y en la mayor superficie posible el peso del paciente en la cama para disminuir la presión.
- Efectuar rotación cada dos horas, variando esta frecuencia de acuerdo el grado de riesgo. En decúbito dorsal se rota sobre la derecha y luego sobre la izquierda, con el fin de controlar la presión en los trocánteres y maléolos.
- Se pueden utilizar almohadas y almohadones para aliviar la presión en zonas de apoyo o en sitios de contacto directo entre dos prominencias óseas, por ejemplo ambas rodillas.
- Evitar el uso del aro de goma espuma ya que disminuye la perfusión en la zona central y aumenta el riesgo de desarrollo de lesiones por presión en la zona de apoyo del mismo.
- En el caso de la silla de rueda, reposicionar al paciente cada 30 minutos para evitar el desarrollo de lesiones en las tuberosidades isquiáticas. El uso de asiento/colchón aliviadores de la presión no evita la necesidad de reposicionar y rotar al paciente.

Los colchones se dividen en estáticos (sin movimiento) y dinámicos. Los estáticos se utilizaran en los pacientes que tienen cierto grado movilidad propia. Los materiales pueden ser goma espuma, siliconas, aire. Los dinámicos (aire o agua) tienen un sistema cíclico de distribución de su contenido aliviando la presión en forma alternante, llevan adicionado un compresor de aire.

➤ Factores intrínsecos:

- Monitorear el estado general del paciente y control de las enfermedades asociadas (diabetes, insuficiencia cardiaca, etc.)
- Especial importancia se debe tener en el control del estado nutricional. Se considera desnutrición en casos de albúmina sérica menor a 3.5mg/dl, conteo de linfocitos menor a 1800/mm³, disminución de un 15% del peso corporal.

- Se recomienda situar al paciente en un balance de nitrógeno positivo: 30-35 calorías /kg peso/día, 1.25-1.50-2.0g proteínas /kg peso/día, vitamina C 100 a 300 mg /día, 220mg de sulfato de zinc una o dos veces por día, hierro, ácido fólico, vitamina B 12.
- Aporte hídrico adecuado.

➤ Tratamiento de la herida:

- Evaluación medica periódica.
- Cuidados generales de la herida de acuerdo al estadio de la lesión.
- Eventual tratamiento quirúrgico.

ÚLCERAS VENOSAS

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es una enfermedad multifactorial y progresiva con la influencia de factores genéticos y ambientales. Su causa es la incompetencia de las válvulas venosas de tipo funcional (determinado por distrofia elástico-conjuntiva hereditaria) o anatómico (daño consecutivo a un proceso de flebotrombosis). Se origina entonces el *reflujo sanguíneo* el cual provoca *hipertensión venosa*. Esta hipertensión permite la extravasación de plasma y proteínas hacia el espacio intersticial dando lugar a la aparición de edema veno-linfático, induración y fibrosis, pérdida de anexos cutáneos, pigmentación por capilaritis hemosiderótica, y finalmente necrosis cutánea y úlcera. El proceso es lento y progresivo, afectando la hemodinamia microcirculatoria del miembro inferior y de los sistemas venosos, capilares y linfáticos. Aparecen entonces trastornos concomitantes:

1. Disminución del volumen plasmático debido a la fuga de líquido hacia el intersticio, sobre todo en posición de pie (edema ortostático).
2. Aumento de fibrinógeno y del volumen corpuscular facilitando la hiperviscosidad y riesgo de trombosis.
3. Acumulación de proteínas en el espacio extravascular favoreciendo la aparición de procesos inflamatorios.
4. Atrapamiento de glóbulos blancos.

Estos factores influyen en que ante un mínimo traumatismo se produzca una herida sin tendencia al cierre, dando origen a la ULCERA.

Otros factores predisponentes son: obesidad, prolongado estado de pie, trabajo cotidiano con sobrecarga, fuentes de calor permanentes (trabajos cerca de hornos, calderas).

La prevalencia de las enfermedades venosas está en constante aumento, ya que están directamente relacionadas con la mayor tasa de vida y el creciente sedentarismo. Las úlceras se presentan en el 1-1,5% de los pacientes con insuficiencia venosa crónica. Afectan principalmente al sexo femenino en la edad media de la vida.

Clasificación

1) ***Insuficiencia venosa superficial:***

Asienta sobre piernas con el llamado *Complejo Varicoso* (várices, edema y pigmentación ocre). Cuando la úlcera se localiza en la región maleolar interna, uni o bilateral, sugiere insuficiencia de la safena interna o sus perforantes, si se encuentra en la cara externa, se pensará en la incompetencia de la safena externa.

2) ***Síndrome post -trombótico:***

Hay antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP), edema importante, dermatoesclerosis, anquilosis de articulación tibio-astragalina. La úlcera es maleolar interna o circunferencial, grande, dolorosa y con abundante secreción serohemática. La pierna

presenta corona plantar fleboestática, gran flebedema y su aspecto morfológico es en botella de champagne invertida.

3) **Comunicación arterio-venosa:**

Presencia de shunts arterio-venosos congénitos en piernas y dorso de pies.

Anamnesis

Antecedentes familiares: enfermedades venosas.

Antecedentes personales: várices, varicocele, hemorroides, TVP, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, traumatismos en miembros inferiores, enfermedades concomitantes.

Antecedentes quirúrgicos: complicación tromboembólica.

Antecedentes quirúrgicos vasculares: esclerosantes, safenectomía, injertos.

Actividad laboral: estado de pie prolongado, fuentes de calor próximas, sobrecarga de peso, etc.

Lugar de residencia: identificar zona endémicas: lepra, leishmaniasis.

Semiología

De la piel de miembros inferiores: várices, linfedema, dermatitis ocre purpúrica y pigmentaria, dermatoesclerosis, atrofia blanca de Millian, pérdida de vello, eccema varicoso, dermatitis de contacto, intertrigo micótico, onicomiosis, xerosis, fisuras de talón, queratodermia plantar.

De la úlcera:

- *Modo de aparición:* post-traumática, espontánea.
- *Tiempo de evolución:* días, semanas, meses, años.
- *Localización:* maleolar interna, maleolar externa, circunferencial, tendón de Aquiles, distal, talón.
- *Distribución:* unilateral, bilateral,
- *Cantidad:* única, múltiple.
- *Profundidad:*
 - espesor parcial: epidermis y dermis; anexos cutáneos remanentes
 - espesor completo: pérdida de epidermis, dermis e hipodermis.
- *Forma:* redondeada, en sacabocado, irregular.
- *Lecho:* granulante (rojo), fibrinoso (amarillo), necrótico (negro), fibrino-necrótico.
- *Bordes:* en suave pendiente, eritemato-violáceos, etc.
- *Dolor:* generalmente indolora. A veces ardor, quemazón.
- *Olor:* variable.
- *Exudado:* seroso, sero-hemático, linfático, purulento.

Exploración del sistema circulatorio:

- Venoso: buscar presencia de várices en el trayecto de las venas safena interna y externa. Eco doppler color venoso: evalúa el grado de insuficiencia del sistema venoso profundo, superficial y de perforantes o comunicantes. La presencia de trombosis venosa profunda no recanalizada contraindica el uso de vendaje elastocompresivo.
- Arterial: palpar pulsos periféricos (pedio y tibial posterior). Eco doppler color arterial. Índice brazo /tobillo. El vendaje compresivo se contraindica si el índice es menor de 0,5.

Estudio histopatológico: solamente en aquellas úlceras que no responden a tratamientos habituales, ante la sospecha de fenómeno de vasculitis o proceso neoplásico. Se realizan 2-3 tomas por lesión: zona más friable, más reciente y más vegetante.

Estudio bacteriológico: la toma de la muestra debe ser por punch, quirúrgica o por punción aspiración por piel sana. Solicitar el cultivo por gramo de tejido que debe ser mayor de 10 x 6 colonias para ser considerado infección.

Complicaciones de la úlcera venosa

- *Varicorragia*: espontánea o por traumatismos.
- *Infección*: puede ser superficial o profunda. Lo más frecuente es la erisipela simple o recidivante, celulitis de partes blandas, sobreinfección de la herida. Menos frecuentes son miasis y tétanos (indicar vacuna antitetánica a todos los pacientes).
- *Lipodermatoesclerosis*: después del síndrome post-trombótico puede aparecer una progresiva infiltración de la hipodermis para dar lugar a una verdadera vaina esclerosa. La piel se torna dura a la palpación y difícil de plegar, toma aspecto y consistencia de piel de cera. Tiende a evolucionar con brotes inflamatorios y dolorosos que muchas veces se confunde con erisipela.
- *Calcificaciones subcutáneas*: pueden asentar en el lecho de una úlcera o en la piel circundante, lo que impide su cierre, no existe ningún trastorno fosfocálcico asociado.
- *Atrofia blanca de Milian*: no está asociada obligatoriamente a la IVC. Se ve frecuentemente en las colagenopatías, y se pueden identificar 3 formas:
 - idiopática relacionada con la hipertensión venosa.
 - relacionada a un livedo inflamatorio.
 - dependiente de un proceso sistémico (colagenosis).
- *Hiperplasia pseudoepiteliomatosa*: manifestación histológica de lesión benigna que presenta bordes elevados que semejan cambios neoplásicos.
- *Degeneración neoplásica*: hacia carcinoma epidermoide, en las úlceras de larga evolución. Es aconsejable realizar estudio histopatológico en todas las úlceras que no responden al tratamiento.

Tratamiento

- Investigar y corregir los factores desencadenantes y causales de la úlcera.
- Mejorar el retorno venoso con el uso de vendaje elasto-compresivo desde la base de los dedos hasta el borde inferior de la rodilla. Se debe colocar por la mañana después de realizar la curación de la herida y antes de levantarse de la cama para evitar el edema ortostático. Se debe retirar para dormir.
- Es recomendable la deambulación con compresión elástica para favorecer la bomba periférica y evitar el reposo en cama ya que este puede favorecer la flebotrombosis.
- Se indican flebotónicos como la diosmina micronizada.
- Controlar las posibles puertas de entrada en especial la micosis interdigitoplantar.
- Tratar las dermatitis de contacto perilesional para favorecer la fase de reepitelización y cierre de la herida.
- Se indica tratamiento general y particular para cada etapa de la úlcera. “*Úlcera cerrada no es pierna curada*”, siempre complementar con el tratamiento flebológico para evitar recidivas. La úlcera es parte de un todo. Pueden darse buenas condiciones locales para su cierre pero es fundamental el entorno del enfermo dado que factores como obesidad, sedentarismo, dificultad ambulatoria, fleboartrosis, dolor crónico y dependencia de la familia los predispone a tener trastornos psicológicos, pérdida de la autoestima, del contacto social y familiar, abandono y temores.

ÚLCERAS ARTERIALES

Fisiopatología:

La enfermedad arterial periférica es una patología que se produce por una disminución lenta y progresiva del flujo sanguíneo y por ende del aporte de oxígeno a los tejidos de los miembros

inferiores. La isquemia provoca que la piel del territorio afectado se haga vulnerable a la ulceración y que ante pequeños traumatismos aparezca una lesión.

La hipoxia es la que actúa como estímulo para el desarrollo de la circulación colateral que permite que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la luz del vaso se encuentre ocluida en un 70%. Aparece entonces el síntoma cardinal de esta patología que es la claudicación intermitente, que se define como dolor muscular que se manifiesta al caminar y cede con el reposo y está presente entre el 15 y 40 % de los pacientes que presentan enfermedad arterial periférica.

Comprenden entre el 10 y el 25 % de todas las úlceras vasculares. Afectan sobre todo a hombres mayores de 45 años y a mujeres que superan los 55 años.

Los factores de riesgo de padecer enfermedad vascular periférica incluyen la hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad, tabaquismo y sedentarismo.

Clasificación:

Úlceras que comprometen la macrocirculación:

- **Arteriopatía obliterante ateromatosa:** Se produce por acumulación progresiva de placas de colesterol que van reduciendo el diámetro de los vasos llegando a producir una trombosis con su completa obturación.
Afecta alrededor del 1 % de la población general de más de 35 años. Aproximadamente el 50 % de los pacientes presentan hiperlipidemia e hipertensión arterial. Predomina en hombres. El síntoma principal es la sensación de fatiga y cansancio en los músculos distales durante la marcha (claudicación intermitente). Los individuos con circulación colateral insuficiente manifiestan disminución de la temperatura local, hiperestésias y dolor en reposo. Este puede ser de tal magnitud que obliga al paciente a dormir con la extremidad en declive, lo que lleva a la formación de edema en la porción distal empeorando el cuadro. Los pulsos distales del área afectada se encuentran disminuidos o ausentes y pueden auscultarse soplos.
- **Tromboangeítis obliterante o enfermedad de Buerger:** Es una enfermedad obstructiva inflamatoria que afecta a arterias y venas de pequeño y mediano calibre de las extremidades, secundaria a la formación de trombos. Es más frecuente en hombres aunque la incidencia en mujeres va en aumento y se presenta exclusivamente en fumadores. Durante los episodios de enfermedad activa hay aumento muy pronunciado de los títulos séricos de anticuerpos contra las células endoteliales y una disminución de la respuesta vasodilatadora a la acetil colina, aun en las extremidades no afectadas. Se manifiesta por cianosis o gangrena y dolor muy intenso. Si bien es más frecuente en las extremidades inferiores, se puede observar también en las superiores. Los pulsos suelen estar ausentes. La exposición al frío puede desencadenar un síndrome de Raynaud.

Úlceras que comprometen la microcirculación:

- **Isquemia hipertensiva (Úlcera Hipertensiva de Martorell):** Debido a la hipertensión arterial diastólica severa. Es una úlcera muy dolorosa, afecta el 1/3 distal de la pierna, en especial cara externa o posterior. Comienza como un infarto cutáneo rodeado de un halo isquémico con aspecto purpúrico e irregulares lesiones satelitales. Además se observa en el resto de los miembros inferiores livedo reticularis. Es más frecuente en la edad media de la vida.
- **Fenómeno de Raynaud:** Es la aparición de ataques súbitos y episódicos de cianosis o blanqueamiento bien delimitados de uno o más dedos después de la exposición al frío. Produce ulceraciones de pequeño tamaño que se localizan generalmente en las extremidades de los dedos.
- **Criofibrinogenemia–crioglobulinemia:** Son úlceras dolorosas, pequeñas, bilaterales que se producen por la precipitación de crioglobulinas dentro de los

capilares de la piel y suelen manifestarse por exposición a bajas temperaturas. Son precedidas por Síndrome de Raynaud, luego gangrena de los extremos distales de miembros superiores e inferiores, finalizando con la aparición de ulceraciones. En las crioglobulinemias mixtas esenciales se observa asociación del virus de la Hepatitis C.

Características de las úlceras arteriales:

Es una de las úlceras más dolorosas y puede presentarse luego de un traumatismo o espontáneamente. Al principio es de pequeño tamaño, con bordes bien delimitados y excavados en sacabocado, con costra necrótica seca en la superficie. Cuando se desbrida puede observarse un fondo atrófico, fibrinoso y poco sangrante. Es una herida seca. Cuando presenta un exudado abundante pensar en úlcera mixta (arterio-venosa). Generalmente se localizan en las zonas distales de los miembros inferiores: por ejemplo caras antero externas de las piernas, sobre prominencias ósea, punta de los dedos, talones y cabezas de metatarsianos.

La piel perilesional puede observarse rosada, pálida o cianótica de acuerdo al grado de obstrucción. Generalmente se torna fría, seca, delgada, lisa, brillante, atrófica. Hay pérdida de faneras, disminución del crecimiento de las uñas y enlentecimiento del relleno capilar.

La localización del dolor (muslos, pantorrillas, bóveda plantar) nos está indicando la arteria obstruida. Cuando hay síntomas de impotencia sexual está afectada la aorta y las ilíacas. (Síndrome de Leriche).

Sintomatología:

El síntoma cardinal es el dolor: presencia de claudicación intermitente que se intensifica con el frío, caminar en subida y anemia. Cuando la insuficiencia circulatoria es muy extensa, el dolor aparece en zonas más distales: dedos, maléolo, talón. Esto obliga al paciente a colocar la pierna en declive fuera de la cama durante el reposo con la consecuente producción de edema ortoestático que altera más el cuadro circulatorio ya que colapsa la microcirculación. Es la antesala de la formación de necrosis y gangrena.

Semiología

El examen de los pulsos periféricos es el de mayor importancia. Se pueden clasificar entre: 0 y 6, por ejemplo: 0/6 ausencia de pulso o 6/6 pulso normal. Los pulsos examinados de rutina son: femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio. En líneas generales, la presencia de pulsos distales (pedio y/o tibial posterior) normales o levemente disminuidos son compatibles con perfusión suficiente para cicatrizar una lesión. La ausencia de pulsos no significa necesariamente perfusión insuficiente, esto puede ocurrir en pacientes con calcificación vascular, en los cuales la onda de pulso no se transmite por rigidez de la pared arterial. Puede observarse por ejemplo en la diabetes.

Medición del relleno capilar: Normal: hasta 2 segundos

Dudoso: entre 2 y 4 segundos

Patológico: Mayor de 4 segundos.

Estudios complementarios

1) Ecografía Doppler color: permiten perfilar la anatomía vascular, ver trombos y ateromas, valorar el grado de estenosis de un vaso. La imagen en color y la cantidad del mismo refleja el volumen de sangre en movimiento en las estructuras examinadas. Mide los cambios de velocidad. Debe pedirse en posición decúbito y de pie.

La onda trifásica evidencia circulación normal. Si la onda es bifásica la isquemia es moderada. Ante una onda monofásica hay sospecha de oclusión severa y es indicación de revascularización.

2) Medición de los índices tobillo/brazo (T/B): Es el cociente entre el valor de la presión sistólica máxima de la extremidad inferior (arteria pedia o tibial posterior) y el valor máximo determinado en

extremidades superiores. Su utilidad reside en la indicación de revascularización y de elastocompresión que está contraindicada cuando el valor es menor de 0,5 y.

Índice normal = 1

Sin isquemia clínica = 0.9

Con isquemia clínica = 0.9 a 0.5

Isquemia grave = < 0.5

3) Otras pruebas: Angioresonancia o Resonancia Magnética nuclear, Angiotomografía computada, Retinofluoresceinografía (este es un estudio pronóstico de la enfermedad arterial periférica).

Tratamiento: El tratamiento de las úlceras arteriales debe ser multidisciplinario

- El objetivo más importante del tratamiento de las úlceras arteriales es el incremento del suministro de sangre en el área afectada. Simples medidas pueden ayudar a su restablecimiento. El paciente debe dejar de fumar, controlar su diabetes e hipertensión. Los ejercicios pueden favorecer la aparición de la circulación colateral, las extremidades deben ser mantenidas calientes y proteger las prominencias óseas.
- La principal causa de dolor es la isquemia, pero se debe tener en cuenta el resto de factores que contribuyen al mismo como la infección aguda, celulitis, linfangitis deben ser tratados con antibióticoterapia sistémica. Recordar que no es aconsejable el desbridamiento quirúrgico pues puede aumentar el área de isquemia. Si bien los analgésicos retardan la cicatrización y el dolor ulceroso va ir disminuyendo con el avance del tratamiento, muchas veces hay que indicarlos pero se debe ser cauteloso en la prescripción.
- Tratamiento médico: *Vasodilatadores:* Nimodipina, Blufomedil, Pentoxifilina, Cilostazol. *Antiagregantes plaquetarios:* AAS, Dipyridamol, Clopidogrel, Cilostazol
- Tratamiento quirúrgico: La reconstrucción arterial debe considerarse sobre todo si hay un lecho distal competente. Comprenden la endarterectomía, angioplastia, colocación de Stent, bypass quirúrgico.

Cuidados preventivos:

Estos cuidados están destinados a controlar los factores de riesgo, evitar la aparición de úlceras y disminuir el tiempo de curación.

- Control de enfermedades asociadas y factores de riesgo: diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemias, obesidad, etc.
- Realizar dieta equilibrada, aumentado, si es necesario, la ingesta de proteínas, y vitamina C.
- Realizar ejercicio físico diario, el mejor es caminar.
- Inspeccionar los pies diariamente. Las micosis superficiales son muy frecuentes.
- Procurar mantener calientes los MMII, usando medias de lana, evitando las fuentes directas y extremas de calor.
- Mantener una higiene adecuada de los pies, usar un jabón de pH similar al de la piel y secado minucioso sin frotar.
- Si la piel esta seca, aplicar crema hidratante.
- No caminar descalzos.
- No usar calzado apretado o demasiado grande.
- Cuidado de las uñas, cortarlas con tijera de punta roma o limarlas con lima de cartón..
- No usar prendas ajustadas de la cintura hacia abajo.
- Acudir al médico en caso de dolor al caminar o aparición de lesiones.

ÚLCERAS NEUROPÁTICAS

El aspecto clínico más frecuente de las úlceras de origen neurológico es el *mal perforante plantar*. El mecanismo fisiopatológico común es una alteración neurogénica a nivel del esfínter

precapilar con apertura de shunts arterio-venosos que causan estasis con isquemia relativa a nivel capilar.

Se localiza en el pie a nivel de los puntos de apoyo (talón, primera y quinta articulaciones metatarsofalángicas). Se trata de una callosidad que aparece luego de una fase flictenular, que al excoriarse por el apoyo, da lugar progresivamente a una ulceración indolora, con fondo átono y bordes hiperqueratósicos pigmentados. En su evolución se va socavando a medida que se extiende, pudiendo comprometer el hueso e infectarse.

Otros trastornos tróficos asociados son los vasomotores (edema, calor local, vasodilatación cutánea e hiperhidrosis), osteoartropatías nerviosas, anomalías cutáneas (hiperqueratosis, hiperpigmentación o máculas acrómicas) y alteración de faneras (alteraciones ungueales y pérdida de vello).

En el grupo de las úlceras neuropáticas se incluyen las siguientes:

- **Acropatía úlcero-mutilante:** agrupa a aquellas afecciones que tienen en común trastornos tróficos (cutáneos y óseos) y signos de neuropatía periférica sensitiva, tales como la acropatía úlcero-mutilante familiar de Thevenard (tipo I), la neuropatía hereditaria sensitiva (tipo II), la analgesia congénita con o sin anhidrosis, la acropatía úlcero-mutilante adquirida de Bureau y Barrière y la sintomática (síndrome de la cola de caballo).
- **Patología medular:** También puede provocar úlceras de pierna, tal es el caso de la siringomielia, la paraplejía espasmódica familiar con neuropatía sensitiva y la tabes.

ÚLCERAS SISTÉMICAS

Las úlceras pueden ser reveladoras de una enfermedad interna o por el contrario aparecer durante el curso de una enfermedad ya conocida y en tratamiento. Son importantes el modo de aparición y la fisiopatología de la úlcera que permiten una orientación diagnóstica.

Dentro de las enfermedades sistémicas los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diversos: vasculitis, trombosis, calcificaciones, etc. Se describen a continuación las úlceras que con más frecuencia se ven en un consultorio de heridas.

Vasculíticas

Por su frecuencia se destaca la **vasculitis leucocitoclástica** de origen multifactorial producida por la presencia de complejos inmunocirculantes y activación local del complemento generando una angéitis alérgica de vasos de pequeño y mediano calibre, que puede ser desencadenada por múltiples causas (fármacos, infecciones, enfermedades autoinmunes, linfomas, etc.). Se trata de un brote agudo de púrpura palpable, generalmente localizado en ambos miembros inferiores. Algunas de las lesiones presentan una ampolla o una costra necrótica central y pueden acompañarse de pequeñas ulceraciones dolorosas. La biopsia de piel es imprescindible para el diagnóstico: muestra tumefacción endotelial, necrosis fibrinoide de la pared de los vasos, extravasación eritrocitaria, leucocitoclasia (polvillo nuclear por ruptura del núcleo del neutrófilo), trombos e infiltrado mononuclear.

La úlcera del **pioderma gangrenoso** tiene características clínicas distintivas: la lesión inicial es una pústula muy dolorosa rodeada de una areola eritemato-violácea que rápidamente evoluciona a una ulceración por coalescencia. Son superficiales al inicio pero pueden llegar al plano tendinoso, de forma redondeada u oval, fondo sanioso, borde regular y sobreelevado. La evolución es por extensión centrífuga rápida. Cuando se estabiliza, el rodete inflamatorio se atenúa. Puede localizarse en cualquier sitio de la piel pero es más frecuente en miembros inferiores. Puede afectar mucosas (ocular, bucal y nasal). Responde al fenómeno de patergia.

Está frecuentemente asociado con enfermedades del tubo digestivo, en aproximadamente un 2% con la colitis ulcerosa y en un 1% con la **Enfermedad de Crohn**. También se observa en el curso de afecciones hematológicas malignas (**mieloma múltiple, leucemias agudas mieloides y/o**

linfoides, leucemia mieloide crónica y la Enfermedad de Váquez) donde se presenta con características clínicas especiales ya que debuta con ampollas, de aparición explosiva y en correlación con una quimiorresistencia. En un 20 % de los casos es primario. El estudio histopatológico no es específico; se encuentran infiltrados neutrofilicos perivasculares y puede verse leucocitoclasia.

Colagenopatías

Entre un 20 y un 70 % de los paciente con **LES** presentan una vasculitis trombótica y/o leucocitoclástica de los vasos de pequeño y mediano calibre, la cual es responsable de lesiones purpúricas y úlceras superficiales extensas, con borde telangiectásico y muy dolorosas. Dejan cicatriz de color nacarado. Se deben investigar también los anticuerpos antifosfolípidicos como factor causal. Esta diferencia es importante por la terapéutica a indicar.

En la **artritis reumatoidea** las úlceras suceden como complicación de un cuadro de vasculitis, siendo esta la forma mas severa de la enfermedad (1%). Son poco profundas, irregulares, con fondo sanioso y muy dolorosas, semejantes al pioderma gangrenoso. Múltiples y aisladas, hay formas necróticas y extensas. Generalmente asientan en regiones maleolares y tercio inferior de piernas, son menos frecuentes en dedos. Los miembros inferiores y superiores se observan deformados por presencia de nódulos y rigidez articular.

La **esclerodermia sistémica** presenta úlceras acrales en un 30-40% y se dan como parte del S. de Raynaud, debido a una isquemia distal con ulceraciones puntiformes, posteriores a escaras y flictenas en pulpejos de dedos. Son precedidas de púrpura, dolorosas, frecuentemente sobreinfectadas y rebeldes para cicatrizar. Las calcificaciones subcutáneas (10-25%) se muestran como depósitos cálcicos firmes, irregulares (hidroxiapatita) y cubiertos de piel normal. La fisiopatogenia estaría dada por anomalías endoteliales primitivas, hiperagregabilidad plaquetaria y disfunción fibroblástica.

En el **síndrome antifosfolípido** las lesiones oclusivas vasculares son de naturaleza trombótica y no inflamatoria (vasculitis). Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: púrpura necrótica, necrosis cutánea extensa y lesiones de atrofia blanca, similares a las del LES. Se acompañan de livedo reticularis, úlceras en miembros inferiores y hemorragias en astilla. Existe una forma primaria (sin enfermedad autoinmune asociada) y una forma secundaria asociada a LES y otras colagenopatías.

Paniculitis

Calcinosis: son depósitos cálcicos en piel, músculo o articulaciones. Pueden ser metabólicas (Hiperparatiroidismo) o distróficas (Dermatomiositis, Esclerodermia).

Vasculitis nodular y el eritema indurado de Bazin: son consideradas actualmente como una sola entidad. En general se utiliza el término de Vasculitis nodular si la causa es desconocida, y si está relacionada con la tuberculosis se denomina Eritema indurado de Bazin. Se caracteriza por una induración subcutánea no dolorosa con formación de nódulos o placas que a menudo se ulceran, localizadas en la cara posterior de las extremidades inferiores, sobre todo en mujeres jóvenes, cuyo patrón histopatológico es el de una paniculitis lobulillar con vasculitis y presencia de granulomas tuberculoides

Paniculitis esclerosante o lipodermatoesclerosis: se describe como una esclerosis de miembros inferiores, con aspecto de "botella de champaña invertida". Inicialmente se engrosa el septo panicular, con inflamación discreta y necrosis de adipocitos en el centro del lóbulo graso; progresando a la fibrosis septal que se extiende al lóbulo. Finalmente los adipocitos son reemplazados por una pseudomembrana fibrosa. Se inicia con cambios de la microcirculación y depósitos de fibrina alrededor de la pared de los vasos. La mayoría son mujeres obesas con incompetencia venosa.

Paniculitis pancreática: nódulos subcutáneos dolorosos eritematovioláceos de tamaño variable. Se localizan en piernas, con frecuencia en región maleolar, muslos o nalgas. A veces pueden localizarse en tronco y extremidades superiores. Los casos más graves se ulceran drenando un material cremoso. Se resuelven dejando atrofia y una hiperpigmentación residual. Es el signo de presentación de la enfermedad pancreática o carcinoma de páncreas en un 40% de los casos.

Paniculitis por déficit de α 1-antitripsina: nódulos profundos, dolorosos, múltiples con tendencia a la ulceración con drenaje de un fluido serosanguinolento. Las lesiones se localizan sobre todo en parte proximal de extremidades y tronco y se acompañan de afectación del estado general (fiebre, náuseas, vómitos). También puede aparecer urticaria y angioedema.

Metabólicas

El **pie diabético** merece un apartado especial ya que se trata de un problema de salud pública por su frecuencia y el elevado costo sanitario y social, lo que se pone de manifiesto en el incremento del número de ingresos hospitalarios, las internaciones prolongadas, la mayor demanda de atención médica y la incapacidad laboral del paciente.

La prevalencia de diabetes en Argentina es del 6 al 7 % (2.000.000 de personas), pero solo un 50% conoce y trata su enfermedad. Dos tercios de estos pacientes padecen complicaciones crónicas, tales como el pie diabético. La diabetes es causa del 48 % de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y responsable de la ocupación del 8% de camas de hospitales públicos.

Es el resultado de la interacción compleja de diferentes factores, principalmente metabólicos. La OMS define al síndrome de pie diabético como la ulceración, infección y/o gangrena del pie asociados a neuropatía diabética y a diferentes grados de enfermedad arterial periférica.

Según el International Consensus on Diabetic Foot, en febrero de 2005, la incidencia mundial de pie diabético oscila del 1 - 4.1 % y la prevalencia mundial es del 4 – 10 %. El 15% de pacientes DBT desarrollará una úlcera a lo largo de su vida. La edad mas frecuente de aparición de úlceras en los pies es entre los 45 y 64 años y la menos frecuente es por debajo de los 45 años. La frecuencia es proporcionalmente superior en el sexo masculino respecto del femenino a la misma edad.

Los principales factores implicados en la aparición de lesiones en los pies son la neuropatía sensitivo-motora(55 %), la isquemia (10 %) y la interrelación entre ambos o neuro-isquemia (35 %).

La **neuropatía** puede ser:

Focal: a) Isquémica (mononeuropatías, neuropatía femoral, neuropatía craneal, etc.)

b) Entrampamiento nervioso (sind. del túnel carpiano y sind. del túnel tarsal)

Difusa: a) Polineuropatía simétrica distal (de pequeñas fibras y/o de gruesa fibras)

b) Neuropatía autonómica (apertura de shunts A-V)

La **isquemia** puede ser por:

Macroangiopatía: a) Afecta a vasos de mediano y gran calibre

b) Bilateral, difusa, a predominio distal

c) Con anomalía en las lipoproteínas, en la hemostasia y en la estructura arterial

Microangiopatía: a) Favorecida por la neuropatía autonómica

b) Con apertura de shunts A-V

Desde el punto de vista clínico el paciente con pie diabético puede mostrar una signo-sintomatología vinculada a la:

- **Vasculopatía:** ausencia de pulsos pedios, palidez de piel de piernas, pies fríos, alteraciones ungueales, edema de piernas y pies, disminución de vello en las extremidades inferiores
- **Neuropatía:**

- función autónoma: piel seca (sudoración disminuida o ausente), formación de callos, pies tibios y dilatación venosa.
- función motora: reflejos del tobillo disminuidos o ausentes, debilidad y/o dolor muscular, rigidez de los dedos, aplanamiento de los arcos, prominencia de las cabezas de los metatarsianos, hallux valgus y pie cavo o pie equino.
- Función sensorial: incapacidad para percibir 10 g. de fuerza (prueba del filamento), umbral de percepción de vibración disminuido, percepción térmica reducida, disminución de la sensibilidad táctil y alteración de la sensibilidad al dolor.

El siguiente cuadro resume las diferencias clínicas de ambos tipos de úlceras a nivel de los pies.

	U. NEUROPÁTICAS	U. ISQUÉMICAS
Edad	50-60 años	60-70 años
Morfología del pie	Dedos martillo / Deformidad de Charcot	Normal
Piel	Caliente y color normal	Fría
Formación de callo	Grueso, en periúlceras	Mínima
Base de la úlcera	Aparentemente sana	Necrótica
Localización	Sitios de presión, cabeza de metatarsianos	Distal (dedos)
Pulsos	Presentes	Ausentes / Disminuidos
Sensibilidad	Disminuida a la presión (propioceptiva)	Conservada
Dolor	Ausente	Intenso
Pronóstico	Bueno con tratamiento precoz	Poco favorable

La *CLASIFICACIÓN de WAGNER* es la universalmente aceptada para designar el grado de compromiso lesional del pie diabético según la profundidad alcanzada en los tejidos:

- Grado 0: Piel intacta, úlcera curada, hiperqueratosis, deformidades óseas
- Grado 1: Úlcera superficial (epidermis y dermis), generalmente sin infección
- Grado 2: Compromete hasta el tejido celular subcutáneo y/o exposición ósea, tendinosa o articular. Generalmente con infección de partes blandas.
- Grado 3: Osteítis, absceso u osteomielitis
- Grado 4: Gangrena de un dedo
- Grado 5: Gangrena del pie

El *PIE de ALTO RIESGO* es aquel que presenta al menos uno de los siguientes ítems:

- Pérdida de la sensibilidad propioceptiva.
- Ausencia de pulsos pedios.
- Deformidad del pie.
- Historia de úlcera previa.
- Amputación previa.

El tratamiento del pie diabético debe ser multidisciplinario y se divide en:

a) General:

- Educación diabetológica.
- Adecuado control metabólico y control optimizado de la glucemia.
- Cumplimiento de la dieta para alcanzar un estado nutricional adecuado.
- Identificación y corrección precoz de los *factores de riesgo*.
- Óptimo cuidado de los pies.
- Tratamiento de las complicaciones.

b) Específico:

- Sintomático: analgésicos, antiarrítmicos, antidepresivos y anticonvulsivantes
- Etiopatogénico: inhibidores de la aldolasa reductasa, factores de crecimiento nervioso, aminoguanidina, ácido gamma linolénico (mejora la velocidad de conducción motora y sensitiva), el ácido alfa lipoico (aprobado para la neuropatía hiperalgésica, disminuye el stress oxidativo), cilostazol, pentoxifilina.
- Medidas protectoras: para plantas (plantillas), de dedos (siliconas, tutores o dedales), calzado adecuado (zapatilla deportiva, zapato ancho y profundo o a medida), control del edema (medias especiales de color blanco) e hidratación de la piel.
- Medidas correctoras: para plantas (plantillas), de dedos (cincha metatarsal, siliconas, capuchones), cirugía profiláctica (tenectomía, elongación del Tendón de Aquiles, resección de metatarsianos), calzado adecuado (según pirámide) y bastón.

c) Local:

- Tratamiento de la herida.

Calcifilaxia es la necrosis isquémica y la ulceración de la piel que se produce por una calcificación de la capa media vascular, hiperplasia de la íntima y oclusión de las arteriolas de pequeño calibre. La causa más frecuente es la insuficiencia renal crónica terminal asociada a un hiperparatiroidismo secundario y el aumento concomitante del producto fosfo-cálcico.

Son factores desencadenantes la hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, terapia corticoidea prolongada, inmunosupresión, alcalosis metabólica post hemodiálisis y estados de hipercoagulación. Las lesiones comienzan como placas reticuladas de color violáceo que tienden a necrosarse y formar úlceras extensas y profundas, muy dolorosas cubiertas de escara negra.

Afecta a las extremidades inferiores (muslo, pantorrillas, talones) pero también puede presentarse en extremidades superiores, tronco y genitales.

ÚLCERAS INFECCIOSAS

Generalmente por gérmenes comunes, como es el caso del *ectima*, por *Streptococo del grupo A* o por *Stafilococo*. Comienza con una ampolla o pústula sobre una base eritematosa, que posteriormente se cubre de costra. Al extraerla se evidencia una ulceración cubierta por exudado purulento. Son factores predisponentes la falta de higiene y la desnutrición. Otros gérmenes causales dentro del grupo de las bacterias son los *anaerobios*, la *Pasteurella Multocida* (enfermedad por arañazo de gato) y las *Mycobacteriosis* (atípicas, tuberculosis, lepra, sífilis).

También se incluyen en la causa infecciosa a la *leishmaniasis* y las *micosis profundas*.

Las *virosis* como el **Herpes** y **Citomegalovirus** excepcionalmente producen úlceras a menos que haya inmunodepresión.

ÚLCERAS NEOPLASICAS

Los tumores cutáneos pueden ulcerarse en alguna etapa de su evolución. Además debe tenerse en cuenta la posibilidad del desarrollo de un carcinoma espinocelular sobre una úlcera vascular crónica, osteomielitis fistulizada, úlcera crónica por quemadura o radiodermatitis. Se la denomina úlcera de Marjolin y el diagnóstico es histopatológico. Por lo tanto es imprescindible el estudio histopatológico en una úlcera crónica que no ha respondido a los tratamientos habituales; deben realizarse varias tomas y en diferentes sitios (en la zona más friable, en la más reciente, en la más vegetante, etc.).

TRATAMIENTO GENERAL DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

Las heridas crónicas no siguen el patrón normal de reparación. La clave para que el tratamiento sea efectivo consiste en corregir el problema médico específico que originó la herida y tratar localmente el lecho de modo adecuado.

TRATAMIENTO LOCAL DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

La preparación del lecho consiste en una serie de procedimientos destinados a reparar el microambiente alterado de la herida crónica optimizando la formación de tejido de granulación sano.

Tiene como objetivo remover los factores y barreras que retardan e impiden la normal cicatrización. Estos procedimientos son:

- a) Limpieza de la herida
- b) Desbridamiento del tejido necrótico
- c) Reducción de la carga bacteriana
- d) Control del exudado
- e) Cicatrización húmeda
- f) Granulación
- g) Reepitelización

a) Limpieza de la herida

La limpieza apropiada de la herida puede remover bacterias, detritos celulares, restos de otras curaciones y reducir el exceso de exudado. Utilizar solución fisiológica con una presión de lavado efectivo que facilite el arrastre de dichos elementos cuidando de no dañar el tejido sano.

El uso de antisépticos en heridas crónicas es controvertido. Está bien establecido que las infecciones provocan el deterioro de la herida alterando la cicatrización. La principal razón para la utilización de antisépticos en heridas abiertas es la prevención y el tratamiento de la infección acortando el tiempo de cicatrización. Los estudios in-vitro demuestran que los antisépticos pueden ser citotóxicos contra fibroblastos, queratinocitos y leucocitos retardando así la cicatrización. Sin embargo, la citotoxicidad parece ser dependiente de la concentración. Por ejemplo, la *iodo povidona* puede retardar la cicatrización e irritar la piel. En cuanto a la *clorhexidina* los resultados son insuficientes para emitir conclusiones acerca de su utilización en heridas abiertas y puede utilizarse diluida al 0.5% con enjuague. El *peróxido de hidrógeno* parece no tener una influencia negativa en la cicatrización, pero no resulta eficaz en la reducción de la cantidad de bacterias.

b) Desbridamiento del tejido necrótico

La presencia en la herida de tejido necrótico, seco o húmedo, impide el proceso de cicatrización.

El desbridamiento es la remoción del tejido muerto, desvitalizado, contaminado o cualquier material extraño de la herida, ayudando de ese modo a reducir el número de microbios, toxinas y otras sustancias que inhiban la reparación. Las heridas crónicas acumulan continuamente carga necrótica, es por ello que deben realizarse desbridamientos en forma regular.

Existen varios métodos de desbridamiento (quirúrgico, autolítico, enzimático, mecánico y bioquirúrgico) y la elección del mismo dependerá de diversos factores como el tamaño, localización, tipo de herida, dolor, nivel de exudado, riesgo de infección, estado general del paciente y costo del procedimiento. En algunos casos resulta apropiado combinar los diferentes métodos.

1. Desbridamiento quirúrgico:

Es el método más rápido para remover el tejido muerto. Es doloroso aunque puede hacerse más tolerable utilizando anestésicos tópicos antes del procedimiento. A pesar de ser selectivo, puede dañar el tejido viable y provocar sangrado. Esto último puede ser útil al colaborar revitalizando la herida, inundando el lecho con factores de crecimiento y citoquinas. El sangrado puede ser controlado con apósitos de alginato de calcio y compresión directa.

2. Desbridamiento autolítico:

Consiste en favorecer la eliminación fisiológica del material necrótico del lecho. Se basa en el principio de cura húmeda (cuidado avanzado de heridas). Es el método más recomendable porque no daña el tejido viable subyacente.

Todas las heridas experimentan algún nivel de desbridamiento autolítico, que es un proceso natural y altamente selectivo a través del cual las enzimas proteolíticas endógenas degradan el tejido necrótico.

Es lento pero el uso de apósitos oclusivos puede optimizarlo manteniendo el lecho húmedo y manejando el exceso de exudado. Es indoloro, selectivo y promueve la formación de tejido de granulación. En general se utiliza un hidrogel para ablandar el tejido necrótico, cubierto con un apósito oclusivo.

3. Desbridamiento enzimático:

Es altamente selectivo y consiste en la aplicación de enzimas proteolíticas en la herida. Incluyen: colagenasa, papaína/urea, hialuronidasa y fibrinolisisina.

4. Desbridamiento mecánico:

Es un método no selectivo que utiliza la fuerza mecánica a través de diferentes técnicas. Es más rápido que el autolítico y el enzimático; además puede dañar el tejido de granulación del lecho y causar disconfort. Hay diferentes formas de efectuar un desbridamiento mecánico:

- a) Gasa húmeda a seca: La gasa húmeda se coloca sobre la herida, se deja secar durante algunas horas y se extrae por tracción. Método doloroso y no recomendable.
- b) Irrigación presurizada: Una corriente de solución salina puede remover el tejido aunque si la presión es muy elevada existe el riesgo de desbridar tejidos profundos y dañar el viable.
- c) Vacuum: Es un desbridamiento mecánico no invasivo que expone la herida a una presión negativa mediante un sistema cerrado. Reduce el exudado, minimiza el edema e incrementa el flujo sanguíneo periférico, mejorando la oxigenación local, promoviendo la angiogénesis optimizando de esta forma la producción de tejido de granulación de alta calidad.

5. Desbridamiento bioquirúrgico:

Esta técnica utiliza larvas estériles de la mosca verde *Phaenicia sericata* que digieren el tejido necrótico de la herida sin dañar el tejido sano. Pueden provocar un incremento del dolor y no debe ignorarse que puede ser displacentero y afectar psicológicamente al paciente.

c) Reducción de la carga bacteriana

Todas las heridas crónicas contienen bacterias pero no es dicha presencia el único factor que interfiere en la cicatrización, sino la interacción que tengan con el huésped. Existe un delicado equilibrio entre la resistencia del huésped y las distintas bacterias que determina la posibilidad de cicatrización de una herida.

La presencia de bacterias en el lecho de una herida puede manifestarse en cuatro categorías basándose en la respuesta que inducen en el huésped. Ellas son:

1. Contaminación: presencia en la herida de microorganismos incapaces de replicarse, por lo tanto las defensas del huésped rápidamente los eliminan. La mayoría de los microorganismos del lecho están en este estado.

2. *Colonización*: los microorganismos adheridos a la superficie de la herida se replican aunque no causan daño celular en el huésped, sino que funcionan como comensales sin alterar el proceso de cicatrización.
3. *Infección local o colonización crítica (Bioburden)*: categoría intermedia entre colonización e infección. Durante esta fase solamente tenues síntomas de infección local pueden aparecer. Los signos y síntomas de esta etapa son: retardo en la cicatrización, dolor, incremento del exudado seroso, cambios en el color del lecho y tejido de granulación friable.
4. *Infección*: Tiene lugar cuando se rompe el equilibrio entre la resistencia del huésped y las bacterias presentes en la herida. No solamente es necesaria la existencia de microorganismos sino que resulta crucial la virulencia de los mismos y la inmunocompetencia del huésped.

Hay factores sistémicos del huésped que incrementan el riesgo de infección: trastornos vasculares, diabetes, inmunodepresión, edema, nutrición inadecuada, corticoides e inmunosupresores, radioterapia y abuso de alcohol.

El diagnóstico de infección puede ser clínico. Los signos y síntomas locales de infección son eritema, calor, edema, dolor, olor y supuración. Pueden cursar con fiebre, leucocitosis y/o neutrofilia. Sin tratamiento puede desencadenar sepsis con falla multiorgánica y muerte.

Los cultivos bacteriológicos cuantitativos permiten diferenciar entre colonización e infección de la herida: para ello se debe limpiar la superficie, tomar una biopsia profunda del lecho y hacer un recuento del número de bacterias por gramo de tejido. Un recuento superior a 100.000 colonias por gramo de tejido indica infección. Los cultivos deben realizarse tanto en medios aerobios como anaerobios para identificar la especie bacteriana con el correspondiente antibiograma. El hisopado de superficie carece de valor ya que siempre se encuentra contaminado por flora cutánea y enterobacterias propias del paciente.

En caso de infección debe indicarse antibioticoterapia sistémica, desbridamiento y reposo. Pueden ser de utilidad los apósitos con carbón activado y plata o bien cremas con sulfadiazina de plata.

d) Control del exudado

Las heridas crónicas suelen producir cantidades importantes de exudado que se incrementa en las altamente colonizadas o infectadas. La cantidad de fluido de una herida crónica puede representar una barrera en la cicatrización.

Controlar el nivel de exudado es un aspecto importante en el manejo de las heridas crónicas. Hay apósitos con diferentes capacidades de absorción para reducir el volumen del mismo. Se debe adecuar el tipo de apósito al exudado que produzca la herida. En general la capacidad de absorción de los hidrocoloides es suficiente para la mayoría de las heridas. Sin embargo en caso de úlceras muy exudativas son preferibles los alginatos. La cantidad de exudado determina la frecuencia del recambio de los apósitos. No debe retrasarse el recambio ya que provoca irritación en la piel sana circundante pudiendo favorecer el sobrecrecimiento bacteriano. El cambio de vendaje debe ser atraumático y sin dolor para el paciente. Si está adherido a la herida la irrigación con suero salino ayuda a despegarlo. Cuando el exceso de exudado resulta del edema local, la terapia compresiva es el tratamiento de elección. El manejo eficaz del fluido crónico es un elemento esencial en la preparación del lecho.

e) Cura húmeda

Cuando la herida se encuentra en un medio húmedo mejora la síntesis de colágeno y la formación de tejido de granulación. Además disminuye la formación de detritos en el lecho, acelerándose la migración celular y la reepitelización. Las curaciones se deben realizar cada 1-3 o 7 días de acuerdo a la cantidad de secreción presente en la herida. Los agentes antisépticos ejercen un efecto nocivo al agredir y dañar las nuevas células enlenteciendo el proceso de reparación tisular.

Actualmente se recomienda el uso de solución fisiológica o de sustancias surfactantes no iónicos para realizar la limpieza de la herida. Varios estudios compararon el uso de diferentes sustancias tópicas en relación a la exposición al aire en heridas provocadas en el dorso de cerdos de laboratorio. Estos estudios demostraron que la sulfadiazina de plata al 1% en crema acelera un 28% la velocidad de cicatrización, el peróxido de benzoílo al 20% un 31% y el ungüento de triple antibiótico un 25%. Las gasas embebidas en nitrofurazona ungüento retrasan un 30% y la crema a base de acetona de triamcinolona un 60%.

Basándose en el principio de cura húmeda se ha desarrollado el cuidado avanzado de heridas con el uso de diferentes tipos de membranas, sustancias interactivas y vendajes.

Se clasifican en ocho categorías o familias:

1) **Films**

Presentación: lámina.

Composición: poliuretano.

Indicaciones: heridas superficiales agudas y crónicas, heridas quirúrgicas, quemaduras de 1er y 2do grado, úlceras por decúbito estadio 1, fijación de vías intravenosas y drenajes, zonas dadoras de injertos.

Ventajas: transparentes, estériles, flexibles, impermeables al agua, permiten el baño diario, permeables al O₂ y CO₂, microambiente húmedo, adherentes, barrera contra contaminantes externos, reducen el dolor.

Desventajas: no son absorbentes, no usar durante infección, existen alergias al adhesivo.

Sugerencias: secar bien la piel circundante para evitar su despegamiento. En heridas con secreción leve, usar variantes que incluyen gasa absorbente no adherente.

2) **Hidrocoloides**

Presentación: plancha, pasta, polvo o gel.

Composición: carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina.

Indicaciones: heridas hasta dermis profunda, úlceras venosas y arteriales, úlceras por decúbito estadio II y III, heridas crónicas.

Ventajas: microclima húmedo, reduce el dolor, barrera mecánica, capacidad de absorción, adhesividad, desbridamiento autolítico, estimula granulación.

Desventajas: impermeable al O₂, favorece el crecimiento de flora anaeróbica, produce olor característico desagradable, no usar otra medicación tópica, contraindicado en infección.

Sugerencias: Es normal la formación de secreción amarillo-amarronada maloliente. Puede aumentar el dolor, en estos casos reemplazar por esponja de poliuretano. La fuga de exudado es un indicador de recambio en la forma de plancha.

3) **Hidrogel**

Presentación: membrana y gel amorfo en pomo.

Composición: polímeros hidrofílicos con elevado porcentaje de agua.

Indicaciones: quemaduras, peelings, dermoabrasión, úlceras venosas y arteriales, heridas necróticas, zonas dadoras de injertos, úlceras por presión II y III, radiodermatitis.

Ventajas: son fríos, disminuyen la temperatura local hasta 5 °C, absorbentes, potentes desbridantes, permiten el paso de O₂ y alivian el dolor.

Desventajas: necesita vendaje secundario para fijarlo, porque no es adherente.

Sugerencias: Estimulan el desbridamiento autolítico. Es normal la coloración amarillo verdosa de la membrana al degradarse.

4) **Esponjas hidrofílicas**

Presentación: membrana de espuma.

Composición: poliuretano o hidropolímero.

Indicaciones: heridas profundas, úlceras por decúbito estadio III, úlceras venosas y arteriales que no toleran la oclusión húmeda, heridas hipergranuladas, alrededor de ostomías.

Ventajas: moderadamente absorbentes, reducen dolor, estimulan la reepitelización, permeables al O₂.

Desventajas: no desbridan, necesitan secreción para crear microclima, contraindicadas en infección.

Sugerencias: usar en lesiones que presenten lecho granulante y limpio. La aparición de secreción amarillo-verdosa es normal.

5) **Alginato de Calcio**

Presentación: plancha o mecha.

Composición: fibras de alginato de calcio extraído de algas marinas.

Indicaciones: heridas profundas hasta hueso, úlceras por presión IV, fístulas, relleno de cavidades, heridas infectadas, heridas exudativas, heridas quirúrgicas dehiscentes.

Ventajas: altamente absorbentes, permeables al O₂, bacteriostáticas, hemostáticas, estimulan regeneración tisular.

Desventajas: no en heridas sin exudado, no en pacientes con hipercalcemia.

Sugerencias: rellenar solo el 50% de la cavidad. Aplicar vendaje secundario para favorecer la acción de las fibras. En heridas extensas y/o profundas realizar curaciones cada 48 hs o según la saturación.

6) **Apósitos bactericidas**

Esta familia reúne los distintos apósitos oclusivos o no que tienen por efecto controlar o tratar las heridas infectadas. Si bien su acción final no es la de generar la cicatrización, se utilizan como primer paso para desbridar (limpiar) el lecho de la herida y disminuir la colonización o infección bacteriana de la misma.

El apósito se compone de una malla central de carbón activado y óxido de plata al 25% cubierta de una tela sintética a ambos lados. El carbón activado actuaría absorbiendo los malos olores y el ión plata como bactericida. El apósito se coloca en contacto con la herida (apósito primario) y se cubre con apósito absorbente (apósito secundario) el cual se recambia 1 o 2 veces al día según saturación sin retirar el apósito primario, el cual debe removerse antes de los 7 días.

Para utilizar la terapia oclusiva se debe comenzar por la limpieza de la lesión, descartar la presencia de infección, desbridar restos de tejido necrótico, evaluar la cantidad de fibrina y exudado presentes, estimular la granulación y finalmente la reepitelización.

7) **Matrices**

Son membranas que poseen una combinación de celulosa oxidada (ORC) y colágeno. Esta combinación inactiva las metaloproteasas (MMP's), creando un ambiente protector de los factores de crecimiento y estimulante de la granulación.

Dado que el exceso de MMP's degrada las proteínas de la MEC e inactiva los factores de crecimiento, estas nuevas membranas acortan la fase inflamatoria protegiendo así a los factores de crecimiento facilitando la granulación.

8) **Gasas no adherentes**

Las gasas no adherentes pueden ser secas y húmedas.

Las secas son apósitos pasivos no adherentes que evitan el traumatismo del lecho en cada curación. En heridas con exudado leve, absorben el exceso de exudado sin alterar el proceso de cicatrización. Se componen de un suave material no tejido; algunas pueden presentar una almohadilla central con mayor capacidad de absorción (para heridas quirúrgicas) y también pueden contener un antimicrobiano del grupo de las clorhexidinas (polihexamethylene biguanida al 0.2%) que evitaría la contaminación.

Las húmedas se presentan impregnadas en vaselina o en solución salina al 20%. Las primeras se usan en heridas con el lecho seco o con mínima cantidad de exudado, y las salinadas son potentes como desbridantes.

f) Granulación

Existen varios compuestos que aplicados sobre el lecho de la herida pueden estimular la síntesis de colágeno y neovascularización. Las membranas hidrocoloides son consideradas las más específicas para esta etapa luego le siguen los alginatos y los hidrogeles. Sin embargo hay situaciones donde no es conveniente su uso y debemos recurrir a tratamientos alternativos. Se pueden utilizar ciertas cremas o ungüentos, debemos recordar que según su componente activo acelerarán, retrasarán o serán indiferentes al proceso de cicatrización.

g) Reepitelización

Esta etapa se lleva a cabo en forma lenta, muchas veces es la más prolongada y dificultosa. Se utilizan distintas modalidades terapéuticas como las membranas (films, hidrocoloides, esponjas hidrofílicas), el autoinjerto, el heteroinjerto con piel porcina, cadavérica, sustitutos de piel o plasma rico en plaquetas (PRP), ingeniería de tejidos (cultivo de fibroblastos y queratinocitos autólogos).

TRATAMIENTOS DE HERIDAS CRÓNICAS DE DIFÍCIL CIERRE

Cámara hiperbárica

Consiste en la introducción del paciente en una cámara hermética con oxígeno a presión mayor de 1 atmósfera. Desde los años 70 se conoce el papel central del oxígeno en el proceso de cicatrización. Su suministro en heridas crónicas puede acelerar el cierre y prevenir las complicaciones.

Numerosos estudios clínicos y experimentales demostraron que con la oxigenoterapia hiperbárica aumenta la presión parcial de oxígeno (PO₂) en sangre por arriba de 1.000 mm de Hg, aumenta la distancia de difusión de oxígeno de los capilares y aumenta la PO₂ en el tejido hipóxico e infectado por arriba de 30-40 mmHg.

Con 30-40 mmHg de oxígeno en los tejidos se estimula la cicatrización (aumentan la angiogénesis, la actividad fibroblástica y la síntesis de colágeno) y también mejoran la defensas del huésped contra la infección (aumenta la actividad fagocitaria de los leucocitos e inhibe el crecimiento de anaerobios). Se indican como mínimo 20 sesiones de oxigenoterapia hiperbárica para empezar a ver cambios positivos.

Indicaciones: Pié diabético, úlceras arteriales, radionecrosis.

Contraindicaciones: *Absolutas:* pacientes en quimioterapia, neumotórax no tratado, hipertermia. *Relativas:* sinusitis activa, enfisema con retención de CO₂, neumotórax espontáneo, antecedentes de cirugía torácica, antecedente cirugía de oído.

Cierre de heridas asistido por vacío

Se basa en la aplicación de presión negativa en el lecho de la herida permitiendo así eliminar el líquido extravascular generado por la lesión tisular, como consecuencia disminuye la carga post capilar y con ella el edema, mejorando la perfusión y disminuyendo la carga bacteriana. Este mecanismo propicia la llegada de mayor volumen de oxígeno y de factores de crecimiento al lecho, lo que estimula el desbridamiento y acelera el proceso de cicatrización.

El procedimiento consiste en colocar una esponja de poliuretano reticulado estéril cubriendo toda la superficie de la herida y unida a un tubo de aspiración conectado a una bomba de vacío. La esponja y la salida del tubo aspirador se sellan y aíslan del exterior mediante una film adhesivo que crea un sistema cerrado con la piel circundante. Se pueden alcanzar presiones entre - 50 y - 200 mm de Hg. Es aplicable a diversos tipos de heridas: complejas, vasculares, vasculíticas y para consolidar injertos de piel autólogos.

Plasma rico en plaquetas (PRP)

El PRP es un producto autólogo, atóxico y no inmunorreactivo que se obtiene de la sangre del propio paciente. Ha sido una innovación en la estimulación y aceleración de la cicatrización de hueso y tejidos blandos a través de mecanismos que en su conjunto se denominan *bioestimulación*, los cuales implican la activación biológica de las funciones anabólicas de células y tejidos. En la matriz extracelular el PRP estimula la síntesis de colágeno II, III y IV, de elastina y ácido hialurónico.

Los factores de crecimiento que provienen de los gránulos alfa plaquetarios contribuyen en forma preponderante al proceso de cicatrización y de epitelización. Ellos son: PDGF, TGF- β beta, FGF, KGF, IGF-I y VEGF.

La obtención del PRP se realiza a través de un proceso de separación celular por centrifugación diferencial en el cual se extrae sangre del paciente, se separan las distintas fases y se utilizan las más concentradas. Es importante para el éxito de este procedimiento que las plaquetas presenten calidad y cantidad suficientes para que el PRP sea terapéuticamente útil.

Normalmente el recuento de plaquetas en sangre total varía en un rango entre 150.000 a 350.000/ml. El concentrado de plaquetas debe contener entre 500.000 y 1.000.000/microlitro.

El éxito del tratamiento depende del procedimiento utilizado. El óptimo es la doble centrifugación. Se extraen entre 20 y 60 cc de sangre venosa según la superficie a reparar, con citrato de sodio como anticoagulante. Se realiza una primera centrifugación rápida (8 minutos a 1.200 rpm) que permite separar el plasma de los elementos formes de la sangre, y una segunda centrifugación rápida, más veloz, que separa el plasma rico del plasma pobre en plaquetas.

Obtenido este gel de PRP, se coloca sobre la herida a tratar y se realiza una cura oclusiva destapándose a los 4-5 días. Se continúa posteriormente con cuidado avanzado de heridas. Este procedimiento puede repetirse en el curso del tratamiento. También puede usarse conjuntamente con el injerto de piel y/o pinch graft para asegurar la viabilidad del mismo.

Este procedimiento estaría contraindicado en presencia de infección y/o colonización bacteriana.

Ingeniería de tejidos - Bioingeniería

La ingeniería de tejidos ha surgido en los últimos años como una nueva disciplina, que se nutre del conocimiento de otras ciencias como la medicina, la biología, la química, la ingeniería, la física y la ciencia de los materiales, entre otras. Su objetivo es la búsqueda de sustitutos que *reemplacen, mejoren o restauren la función de un órgano o tejido* dañado por distintas causas. Los pilares de la ingeniería de tejido son dos: por un lado las células, que serán las responsables de cumplir las funciones específicas, y por otro los biomateriales, que brindarán a las células el microambiente adecuado que les permita llevar adelante dichas funciones.

La piel ha sido quizás la primera aplicación práctica de la ingeniería de tejidos, a través del desarrollo de técnicas de cultivo de epidermis *in vitro*. Si bien desde mediados del siglo pasado diversos autores han intentado obtener sustitutos cutáneos, es en 1975 con los trabajos de Rheinwald y Green, que el cultivo *in vitro* de epidermis se llevó a cabo con posibilidades reales de aplicación clínica. Sin embargo, las láminas de queratinocitos obtenidas tenían como principal limitación su fragilidad, ya que carecían de un soporte dérmico adecuado. Desde entonces, uno de los mayores desafíos de la ingeniería de tejidos ha sido obtener sustitutos cutáneos con células de dermis y epidermis en una estructura de soporte que permita la regeneración completa del tejido dañado.

Las células de la dermis (fibroblastos) y de la epidermis (queratinocitos) deben obtenerse por separado para que puedan ser cultivadas y amplificadas *in vitro*. En condiciones de esterilidad se toma una pequeña muestra de piel (epidermis y dermis) que se obtiene de tejido sano del paciente a tratar. Luego se envía al laboratorio y bajo gabinete de flujo laminar la muestra es tratada enzimáticamente para obtenerlas (dermis y epidermis) por separado. Cada una de estas capas se

trata en forma aislada y el resultado final es la obtención de suspensiones de fibroblastos y de queratinocitos.

Ambos tipos celulares son *cultivados* in vitro, con el objeto de aumentar su número y de este modo cubrir la superficie a tratar. En esta instancia cada tipo celular es sembrado sobre un soporte biológico biodegradable, que posteriormente será colocado sobre la herida del paciente. Debe aplicarse bajo estrictas normas de higiene y se cubre en forma oclusiva. El paciente debe estar inmobilizado total o parcialmente y al cabo de 5 días se remueve el vendaje para monitorizar la evolución del tratamiento. Este paso se repite hasta que las células se hayan integrado al tejido subyacente y cerrado la herida completamente. Los resultados obtenidos muestran una cicatrización estética, sin la presencia de hipertrofias o queloides.

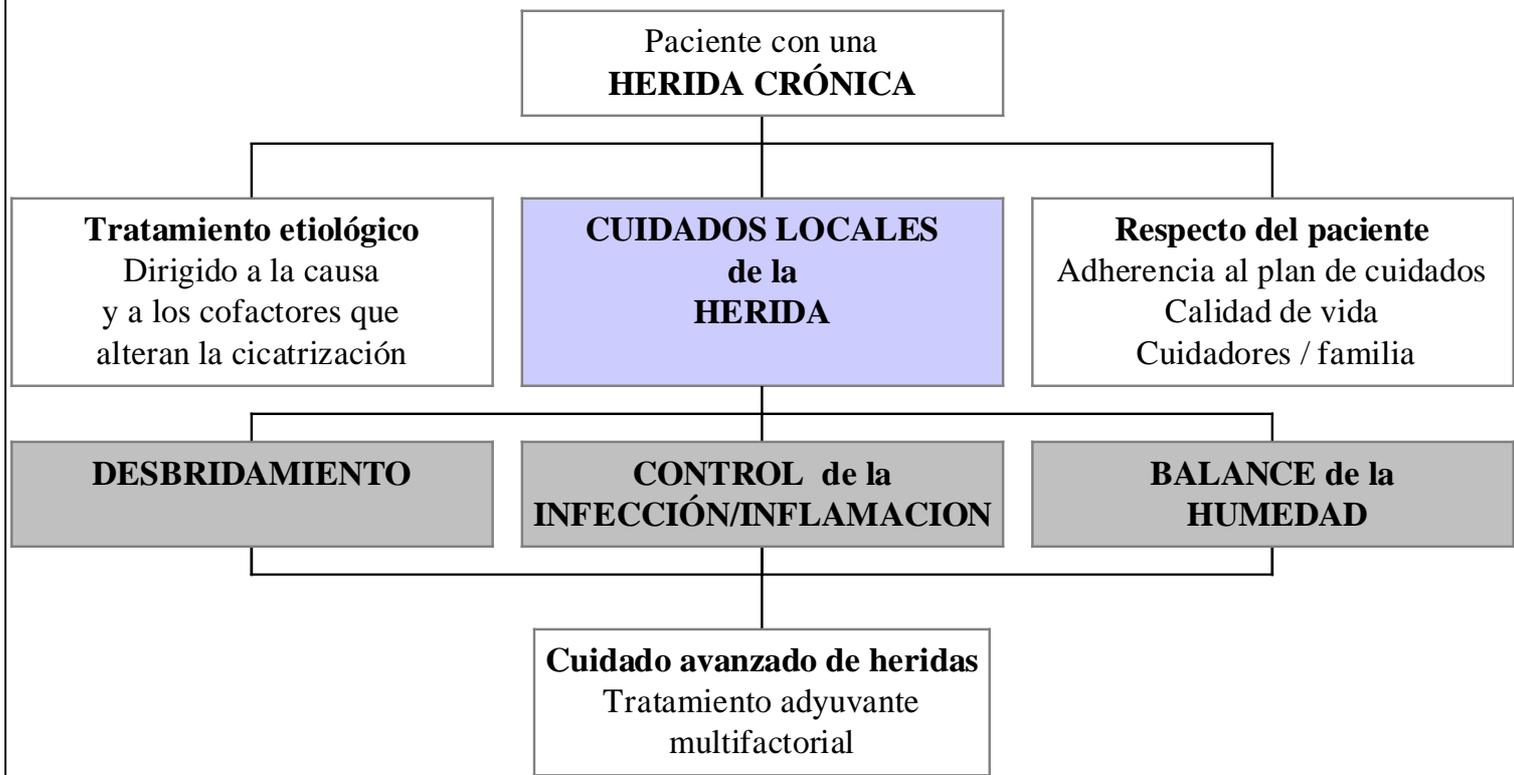
CONCLUSIONES GENERALES

- 1) Prevenir y controlar la infección.
- 2) Mantener la integridad de la piel peri- úlcera.
- 3) Tratar los factores asociados: edema, isquemia, insuficiencia venosa, diabetes, anemia.
- 4) Prevenir y/o tratar la malnutrición y el déficit vitamínico.
- 5) Respetar y dirigir las tres etapas terapéuticas :
 - a) Limpieza y/oDesbridamiento
 - b) Granulación
 - c) Reepitelización

*El profesional debe SABER ESCUCHAR
y dar apoyo psicológico constante.
Tener una ACTITUD HUMANA Y CÁLIDA, enérgica a veces.
EDUCAR concientizando sobre los factores de riesgo*

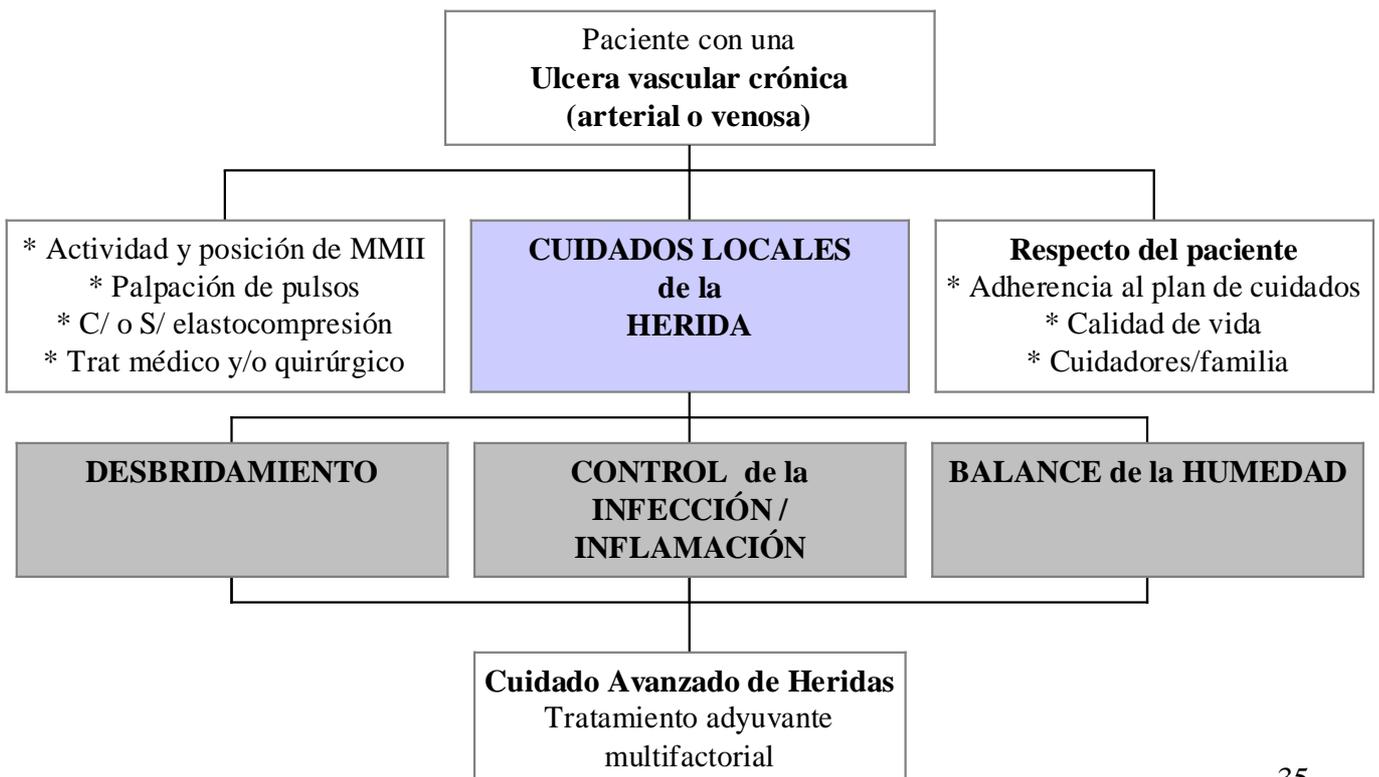
ETAPA	OBJETIVO	MODALIDAD	ALTERNATIVAS
Desbridamiento	<i>Limpieza de la herida y remoción de tejido necrótico</i>	Quirúrgico	Toilette c/ instrumental
		Autolítico	Cuidado avanzado de heridas
		Enzimática	Colagenasa, fibrinolisisina, hialuronidasa, papaína/urea
		Mecánica	Gasa, irrigación presurizada, Bomba de aspiración neg., curetaje, hidrolavado
		Bioquirúrgico	Larvas
Granulación	<i>Control de infecciones</i>	Bactericida	Ión plata
	<i>Estimular la síntesis de colágeno y la neovascularización</i>	Membranas	Hidrocoloides, alginato de Ca, hidropolímeros, colágeno + alginato, alginato con plata, matriz moduladora de proteasas + plata.
		Cremas	Sulfadiazina de plata, Peroxido de benzoilo 10%
		Ungüentos	Ac. fusídico, mupirocina
	<i>Control de infecciones</i>	Polvos	Azúcar, dextranómero
		Oxígeno	Cámara hiperbárica sistém.
		Vacío	Bomba de aspiración neg.
Bioestimulación		PRP	
Reepitelización	<i>Cierre completo de la herida</i>	Bactericida	Ión Plata
		Ungüentos	Ac. fusídico, mupirocina
		Membranas	Films de poliuretano, hidrocoloide extrafino
		Quirúrgica	Injerto libre de piel
		Bioingeniería	Cultivos celulares

PREPARACION DEL LECHO DE LA HERIDA

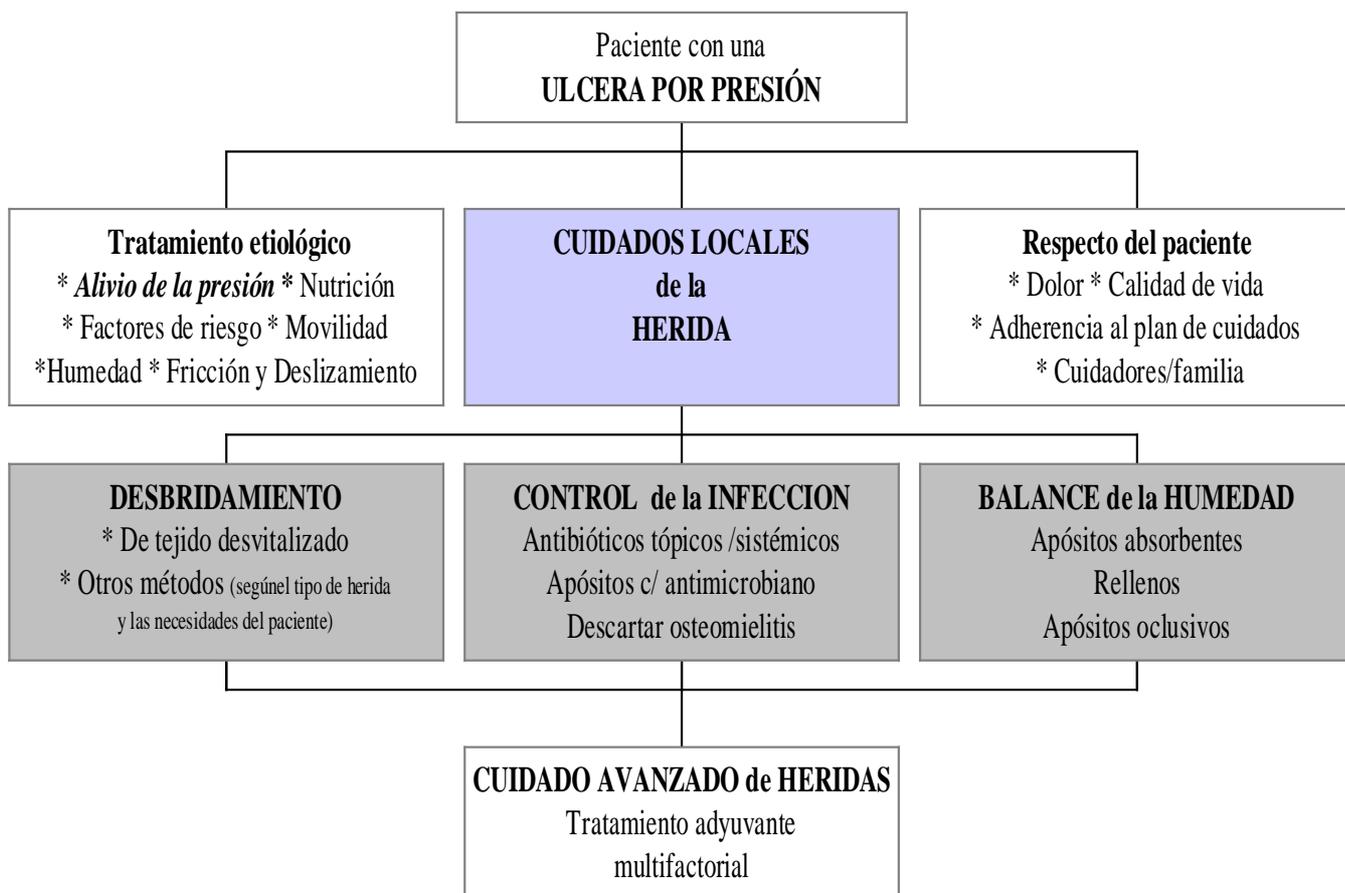


Adaptado de Sibbald RG, Orsted HL, Schultz GS y cols.

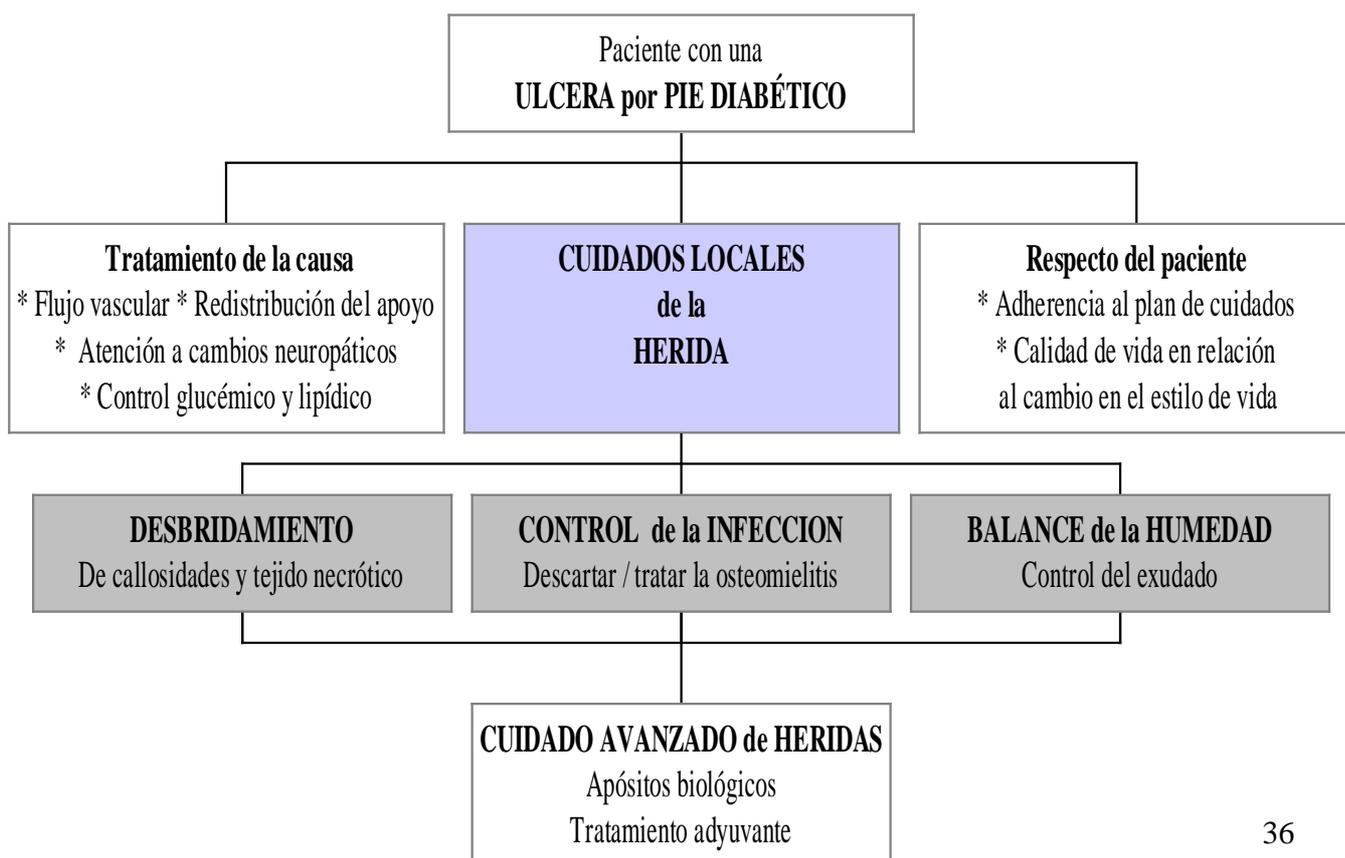
MANEJO DE ULCERA VASCULAR DE PIERNA



EVALUACION Y TRATAMIENTO de las ULCERAS POR PRESION



EVALUACION Y TRATAMIENTO de las ULCERAS POR PIE DIABÉTICO



Bibliografía

1. Alarcón Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid síndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1778-1781.
2. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelman RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol* 1989; 120: 419-429.
3. Alvarez , O; Hefton , J; Eaglstein, W. Healing Wounds: Occlusion or Exposure. *Infections in Surgery*. Mar 1984; 2, 173-181.
4. Andersen CA. The Diabetic Foot. In: *Surg Clin North Am* 2007; 87(5): 1149-1177.
5. Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: Controlling the necrotic/celular burden. *Adv skin wound care* 2004; 17(2): 66-75.
6. Berk, A ; Welch, R; Brooks,B. Controversial Issues in Clinical Managment of the simple wound. *Annals of Emergency Medicine*. 1992; 21: 1, 72-80.
7. Bishop S, Walker M. Importance of moisture balance at the wound dressing interface. *J Wound Care*. 2003;12(14):125-128.
8. Boulton AJ et al. Diabetic foot ulcers: a framework for prevention and care. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 7-16.
9. Bucalo B, Eaglstein W, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993;1:181-186.
10. Cabo H. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Piel* 1997; 11: 32-38.
11. Carreras MC, Converso D, Lorenti A, Barbich M, Levisman DM, Jaitovich A, Antico Arciuch VG, Galli S, Poderoso JJ. Mitochondrial nitric oxide synthase drives redox signals for proliferation and quiescence in rat liver development. *Hepatology* 2004; 40(1): 157-66.
12. Cavanagh P, Ulbrecht J, Caputo M. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus. In Bowker J, Pfeifer M. Levin and O'Neal's. *The diabetic foot*. Ed Mosby, St. Louis, 2001;125-196.
13. Chevrant Breton J, Logeais B, Pibouin M. Pyoderma gangrenosum (pyodermite phagédénique). *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 577-579.
14. Clark R. Biología de la reparación de heridas dérmicas. *Clínicas Dermatológicas*. Ed. Interamericana, Madrid, 1993; 11: 673-689.
15. Clayton R. Nodular vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(6): 761-762.
16. Colwell J, Lyons T, Klein R, Lopes Virela M and Jokl R. Atherosclerosis and thrombosis in Diabetes Mellitus: New aspects of Pathogenesis. In Bowker J, Pfeifer M. Levin and O'Neal's. *The diabetic foot*. Ed Mosby, St. Louis, 2001; 65-106.
17. Colwell JC. Selecting support surfaces. In Krasner D, Kane D. *Chronic Wound Care*. Health Management Publications, Inc., Wayne 1997; 34: 276-283.
18. Cooper ML, Laxer JA, Hansbrough JF. The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblasts and keratinocytes. *J Trauma* 1991; 31(6):775-784.
20. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compresión para las úlceras venosas de las piernas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
21. Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: Epidemiology and aetiology. *Br Medical J* 1986; 73: 693-696.
22. Cox N, White S, Walton S, Wyatt E, Morley W. Pyoderma gangrenosum associated with polycythaemia rubra vera. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:375-377.
23. Cruz A. Biología de la cicatrización. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2003; 11(1): 45-62.
24. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994;3(4):198-201.

25. de Benito–Fernández L. Exploración arterial de los miembros inferiores. *Angiología* 2004; 56 (3): 287-293.
26. De Franzo AJ, Argenta LC, Marks MW et al. The use of vacuum-assisted closure therapy for the treatment of lower-extremity wounds with exposed bone. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108(5): 1184–1191.
27. De Haan B, Ellis H, Wilks M. The role of infection in wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138: 693-700.
28. Destée A. Maladies Neurologiques. In: *L'Ulcer de jambe*. Ed Masson, Paris. 1995; 174-177.
29. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: Controversies in diagnosis and treatment. *Ost Wound Manag* 1999; 45(8): 23–40.
30. Drosuo MD, Falabella A, Kirsner R Antiseptics on Wounds: An Area of Controversy. *Wounds* 2003,15(5): 149-166.
31. Dyson, M ; Stephen, R; Young, J. Comparison of effects of moist and dry conditions on the process of angiogenesis during dermal repair. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1992; 99(6): 729-733.
32. Eaglstein, W.; Mertz, P. and Alvoy on: Effect of topically applied agents on healing wounds. *Concern in derm*. 1984; 2(3): 112-115.
33. Eaglstein,W; Mertz, P; Falanga, V. Wound Dressings: current and future. *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair*. 1991; 257-265.
34. Eaglstein W, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 689–700.
35. Ebdá, P. Wound healing, growth factors and domestic pigs. *Dermatology Focus*. 1991; 9: 12-16.
36. Falanga V. Venous ulceration: Assessment, classification and management.In Krasner D, Kane D. *Chronic Wound Care*. Health Management Publications, Inc.,Wayne1997; 20: 165-177.
37. Falanga V. Wound bed preparation and the role of enzymes: A case for multiple actions of therapeutic agents. *Wounds* 2002; 14(2): 47–57.
38. Falanga V. The Chronic Wound: Impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 88-94.
39. Falanga,V; Eaglstein, W. Wounds healing: practical aspects. *Prog Dermatol* 1988; 22(3): 1-12.
40. Falanga V. Mecanismos de reparación de las heridas cutáneas, en Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ y col. *Dermatología en Medicina General*. Ed Panamericana, Buenos Aires. 2005; 275-276.
41. Falanga V, Kirsner R, Katz MH, Gould E, Eaglstein W, McFalls S. Pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration. Persistence with treatment and during ulcer healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 409-414.
42. Falanga V, Grinnell F, Gilchrest B et al. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994;102:125–127.
43. Fleischer W, Reimer K. Povidone-iodine in antisepsis: State of the art. *Dermatology* 1997; 195(Suppl 2): 3–9.
44. Flipo RM, Delcambre B. Maladies rheumatologiques: Vascularite rheumatoïde. In: *L'Ulcer de jambe*. Ed Masson, Paris. 1995; 178-179.
45. Fowler E. Instrument/sharp debridement on non-viable tissue in wounds. *Ost Wound Manag* 1992; 38: 26, 28–30, 32–33.
46. Fowler E, van Rijswijk L. Using wound debridement to help achieve the goals of care. *Ost Wound Manag* 1995;41(7A Suppl): 23S–35S.
47. Frikberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv Wound Care* 1999; 12: 139-141.

48. Garber SL, Krouskop TA. The role of technology in pressure ulcer prevention. In Krasner D, Kane D. *Chronic Wound Care*. Health Management Publications, Inc., Wayne 1997; 35: 284-292.
49. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized wound infection. *Wound Repair Regen* 2001;9(3):178-186.
50. Goslen JB. Autoimmune ulceration of the leg. In Parish LC. Textbook *Clinics in Dermatology*, Elsevier, New York, 1990; 8(3/4): 92-117.
51. Grey J, Enoch S, Harding K. ABC of wound healing venous and arterial leg ulcers. *BMJ* 2006; 332: 347-350.
52. Goigia, P. The biology of wound healing. *Ost Wound Manag* 1992; 38(9):12-22.
53. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present and future. *Advances in Skin and Wound Care* 2004; 17: 24-35.
54. Guillot B. Ulcérations dermatologiques: Ulcérations d'origine infectieuse. In: *L'Ulcer de jambe*. Ed Masson, Paris. 1995; 142-144.
55. Guillot B. Ulcérations dermatologiques: Ulcérations d'origine tumorale. In: *L'Ulcer de jambe*. Ed Masson, Paris. 1995; 145-146.
56. Hafner J, Schaad I, Schneider E, Seifert B, Burg G, et al. Leg ulcers in peripheral arterial disease (arterial leg ulcers): Impaired wound healing above the threshold of chronic critical limb ischemia. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(6): 1001-1008.
57. Hartoch RS. Emergency management of chronic wounds. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(1): 203-221.
58. http://escuela.med.puc.cl/deptos/CxVascular/Publicxvascular/CirVasc_079.html(Consulta 10 de octubre 2005)
59. Kanj LF, Van B, Wilking S, Phillips TJ. Continuing Medical Education. Pressure Ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(4): 517- 536.
60. Keast DH, Parslow N, Houghton PE, Norton L, Fraser C. Best practice recommendations for the prevention and treatment of pressure ulcers: update 2006. *Adv Skin Wound Care* 2008; 20(8): 447-460.
61. Kerstein MD. Wound infection: Assessment and management. *Wounds* 1996; 8:141-143.
62. Kirsner R, Eaglstein W. El proceso de curación de las heridas. *Clínicas Dermatológicas*. Ed. Interamericana, Madrid, 1993; 11: 653-662.
63. Krasner D. Resolving the dressing dilemma: Selecting wound dressings by category . *Ost Wound Manag* 1991; 35: 62-69.
64. Krasner D. Painful venous ulcers: themes and stories about their impact on quality of life. *Ost Wound Manag* 1988; 44: 38-42.
65. Krasner D. Pressure ulcers: Assessment, classification and management. In Krasner D, Kane D. *Chronic Wound Care*. Health Management Publications, Inc., Wayne 1997; 18:152-157.
66. Lineaweaver W, Howard R, Soucy D, et al. Topical antimicrobial toxicity. *Arch Surg* 1985;120(3):267-70
67. London N, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Ulcerated lower limb. *BMJ* 2000; 320: 1589-91.
68. Lorenti A, Hidalgo A, Barbich M, Torres J, Batalle J, Izaguirre M, Fiorucci M, Casco V, Gadano A, Argibay P. Análisis de la polaridad estructural y funcional de estructuras tridimensionales (esferoides) de células hepáticas porcinas cultivadas in vitro. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2006, 36(2): 66-75.
69. Lotti T, Ghersetich J, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous small vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 667-687.
70. Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS* 1996; 104: 895-899.

71. Majithia V. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *Am J Med* 2007; 120(11): 936-939.
72. Marrón B, Coronel F, López Bran E, Barrientos A. Calcifilaxia: una patogenia incierta y un tratamiento controvertido. *Nefrología* 2001; 6: 596-600.
73. Marquina J, Anaya O, Torrico R y cols. Prevención del pié diabético. *Rev Boliv Dermatol* 2005; 1(3): 20-23.
74. Marquina J, Anaya O, Torrico R et al. Pié diabético desde el punto de vista dermatológico. *Rev Boliv Dermatol* 2005; 1(3): 44-46.
75. Mekkes JR, Loots MAM, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 2003; 148: 388-401.
76. Mertz, P; Hebda, P ; Eaglstein , W. A porcine model for evaluating epidermal wound healing, in Tumbleson (ed): *Swine in Biomedical Research*. Plenum Press, New York. 1986: 291-302.
77. Mills JL et al. The diabetes foot: consequences of delayed treatment end referral. *South Med J* 1991; 84: 970-974.
78. Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(4): 219-227.
79. Munavalli G, Reisenauer A, Moses M, Kilroy S, Arbiser JL. Weight loss-induced calciphylaxis: potential role of matrix metalloproteinases. *J Dermatol* 2003; 30: 915-919.
80. Naldi L, Marchesi L, Finazzi G et al. Antiphospholipid antibodies and necrotizing purpura. *Dermatologica* 1990; 180: 272-275.
81. Nemeth AJ, Eaglstein WH. Wound dressings and local treatment in leg ulcers: Diagnosis and treatment. In Westerhof W (ed): *Leg Ulcers: Diagnosis and Treatment*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.1993: 325-333.
82. Norton WL, Nardo JM. Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1970; 73: 317-324.
83. Ollert MW, Thomas P, Korting HC et al. Erythema induratum of Bazin. Evidence of T-lymphocyte hyperresponsiveness to purified protein derivative of tuberculin: report of two cases and treatment. *Arch Dermatol* 1993; 129: 469-473.
84. Orsted HL, Searles GE, Trowell H, Shapera L. Best practice recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of diabetic foot ulcers: update 2006. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20(12) 655-669.
85. Phillips T, Dover J. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 965-87.
86. Piette F, Colombel JF, Delaporte E. Manifestations dermatologiques des maladies inflammatoires du tube digestif. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 297-306.
87. Rodeheaver G. Controversies in topical wound management. *Wounds: A Compendium of clinical research and practice* 1989; 19-27.
88. Rodeheaver GT. Wound cleansing, wound irrigation, wound disinfection. In: Krasner D, Kane D. *Chronic Wound Care*. Health Management Publications, Inc., Wayne. 1997: 13: 97-108.
89. Roldan Valenzuela A, Gonzalez Gomez A, Armans Moreno E, Serra Perucho N. Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético de la Asociación Española de Enfermería Vasculard, formato de archivo PDF / Adobe Acrobat versión en Html, Asociación Española de EnfermeriaVascular, Mayo 2004, 1º edición, www.minsa.gob.ni/enfermeria/doc_inter/consensoulceras2004.pdf [consulta 16 de julio de 2008].
90. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes* 1997; 46 (2): 58-61.

91. Shea C. y Prieto V. Lesiones fibrosas de la dermis y los tejidos blandos, en Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ y col. *Dermatología en Medicina General* Ed Panamericana, Buenos Aires. 2005: 1111-1113.
92. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL et al. Preparing the wound bed debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ost Wound Manag* 2000; 46: 14–35.
93. Sibbald RG, Orsted HL, Coutts PM, Keast DH. Best practice recommendations for preparing the wound bed: Update 2006. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20(7): 390-405.
94. Sinclair RD, Ryan TJ. Types of chronic wounds: Indications for enzymatic debridement. In Westerhof W, Vanscheidt W (eds): *Proteolytic Enzymes and Wound Healing*. New York, Springer-Verlag, 1994; 7–20.
95. Sieggreen MY, Kline RA. Recognizing and managing venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17(6): 302-313.
96. Sieggreen MY, Kline RA. Arterial insufficiency and ulceration: diagnosis and treatment options. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17(5): 242-253.
97. Soldevilla Agreda JJ. *Guía Práctica en la atención de las úlceras de piel*. 1998; 49-82.
98. Subbotina N. Cicatrización en lesiones refractarias. Subbotina N. *Medicina Hiperbárica*, Altuna Impresores, Buenos Aires 2006. 91-111.
99. Tatsioni A. - Usual Care in the Management of Chronic Wounds: A Review of the Recent Literature. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4): 617-624e57.
100. Tanenberg R, Schumer M, Greene D and Pfeifer M. Neuropathic problems of the lower extremities in diabetic patients. In Bowker J, Pfeifer M. Levin and O'Neal's. *The diabetic foot*. Ed Mosby, St. Louis, 2001: 33-64.
101. Teme A, Badra M. Pie diabético en riesgo, en Teme A. *Pie diabético en riesgo* Ed Recursos Fotográficos, Córdoba, 2005: 3-17.
102. Unger J. Recognition and management of diabetic neuropathy. *Prim Care* 2007; 34(4): 887-913.
103. Valdés Echenique F. Temas de semiología vascular. Insuficiencia arterial periférica. Cirugía vascular: Publicaciones. Pontificia Universidad Católica de Chile. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Sección de Cirugía Vascular, 1997.
104. Voinchet V, Magalon G. Vacuum assisted closure. Wound healing by negative pressure. *Ann Chir Plast Esthet* 1996; 41(5): 583–539.
105. Webb LX. New techniques in wound management: Vacuum-assisted wound closure. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10(5): 303–311.
106. Woscoff A; Troielli P; Bilevich E; Curación de heridas. *Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas* 1995; 18: 43-51.

Agradecimiento: agradecemos a la Dra. Alicia S. Lorenti por su aporte en ingeniería de tejidos, cultivo de fibroblastos y queratinocitos autólogos.