



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**REGENERACIÓN TISULAR (ANTIFIBRÓTICO
Y FIBROLÍTICO) EN RESPUESTA A LA
CICATRIZACIÓN HIPERTRÓFICA,
QUELOIDE Y ADHERENCIAS
SUBCUTÁNEAS**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

PÉREZ PÉREZ SANDRA NORELLY

Rocio G. Fernández López

DIRECTORA: C.D. ROCIO G. FERNÁNDEZ LÓPEZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

UNAM

*Por la formación profesional que me ha
brindado*

Facultad de Odontología

*Por los días agradables y los no tan
agradables que viví en la facultad.*

C. D. Rocío G. Fernández López

*Gracias por todo su apoyo, y guía para hacer
posible el último paso del principio de mi
carrera profesional.*

Dedicatorias

A Dios

*Por darme la oportunidad de vivir cada día y
por estar siempre de buen humor, para
ponerme retos fáciles y difíciles que cumplir.*

A mis papas

*Por darme su apoyo incondicional y estar en
cada momento de mi vida, al frente y al lado
mío guiando mi camino, con su luz, su amor,
sus regaños y sus enseñanzas.
"El amor puede todo lo que se atreve a intentar"*

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	3
HIPÓTESIS	3
OBJETIVOS	4
Objetivos generales	4
Objetivos Específicos	4
METODOLOGÍA	5
Metodología y Método	5
MATERIAL Y METODOS	6
ANTECEDENTES	7
1. Piel	7
1.1 Epidermis	8
1.2 Dermis	13
2. Regeneración Tisular	14
2.1 Curación	14
2.2 Resolución	14
2.3 Regeneración	14
2.4 Reparación	15
2.5 Factores que controlan la proliferación celular durante la curación	19
3. Cicatrización	21
3.1 Cicatrización aguda:	21
3.2 Cicatrización Crónica	24
3.2.1 Cierre primario tardío	24
3.2.2 Cierre secundario o unión por segunda intención	24
3.3 <i>Formación deficiente de la cicatriz</i>	25

3.3.1	<i>Dehiscencia</i>	25
3.3.2	<i>Ulceración</i>	25
3.4	<i>Formación excesiva de los componentes de la reparación</i>	26
3.4.1	<i>Cicatriz queloide o hipertrófica</i>	26
3.4.2	<i>Granulación exuberante</i>	26
3.4.3	<i>Desmoide o fibromatosis agresiva</i>	26
3.5	<i>Aparición de contracturas</i>	26
4.	Factores generales que influyeri en la curación de las heridas	28
5.	Factores locales que influyen en la curación de las heridas	29
6.	Adherencias subcutáneas	30
7.	Colágena	32
8.	Fibrolíticos y Antifibróticos	35
8.1	Colciquina	36
8.2	Betametasona	39
8.3	Hidrocortisona	40
8.4	Mometasona	42
8.5	Triamcinolona	43
8.6	Ácido épsilon aminocaproico y ácido tranexámico	45
8.7	Aprotinina	47
8.8	interferones	50
8.9	Vitamina D	51
8.10	Colágena polivinilpirrolidona	52
9.	Fibroquel	53
9.1	Indicaciones Terapéuticas	53

9.2	Presentación	54
9.3	Dosis y Vías de administración	54
9.4	Farmacocinética en humanos	55
9.5	Farmacodinamia en humanos	56
9.6	Contraindicaciones	57
9.7	Precauciones	57
9.8	Reacciones secundarias	58
9.9	Interacciones con otros medicamentos	58
9.10	Alteraciones en pruebas de laboratorio	58
9.11	Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.	58
9.12	Sobre dosificación o ingesta accidental	59
9.13	Advertencias y recomendaciones para el almacenamiento	59
10.	CASO CLÍNICO	60
	RESULTADOS	61
	CONCLUSIONES	62
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, se han logrado grandes avances en el cuidado de las heridas, estos mecanismos de reparación se definen en niveles anatómicos, bioquímicos y moleculares, así mismo se han desarrollado investigaciones en biología molecular para apoyar y mejorar la cicatrización de heridas agudas y crónicas.

Parte del objetivo de la investigación de esta Tesina es ver de manera objetiva los resultados y beneficios que pueden brindarle a nuestros pacientes un tratamiento que les permita y les ayude a retirar o a disminuir las dimensiones de las cicatrices queloides, hipertróficas o de las adherencias subcutáneas, en la región de cara, cuello y dentro de la cavidad oral.

Sin olvidar de antemano que en muchas ocasiones estas cicatrices en la región de la cara, se vuelven parte de la identidad y de la personalidad de las personas, por lo cual es difícil e incluso dudoso el aceptar y confiar en un tratamiento que les prometa retirar estas marcas que pensamos que van a ser ya de por vida, aunque estéticamente y en el área de la cosmetología se han revelado grandes avances que permiten a las personas enormes beneficios, como lo son tratamientos terapéuticos a base de corticoesteroides, vitaminas, cirugía plástica, láser, terapia criogénica, entre muchas otras, las cuales, les brindan la oportunidad de tener una mejor calidad de salud y/o incluso de vida.

En esta Tesina también haremos una breve revisión bibliográfica de la regeneración tisular enfocada específicamente a la cicatrización y a los medicamentos antifibróticos y fibrolíticos como es el caso de el colágeno tipo I Polivinilpirrolidona que ayuda a contrarrestar este fenómeno de las cicatrices hipertróficas, las cicatrices queloides y de las adherencias subcutáneas.

"Qué una herida cure por primera o segunda intención depende de la naturaleza de la herida, y no del propio proceso de curación."

Robbins 1990.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Uno de los problemas que se presenta dentro de la población son las cicatrices hipertróficas, queloides y las adherencias subcutáneas, porque suelen ser antiestéticas, retráctiles, rugosas, elevadas y de diversas características que provocan incluso un impacto psicológico fuerte en las personas que por varias circunstancias, ya sean cicatrices posquirúrgicas, por procesos patológicos o procesos físico-mecánicos, como los son los traumatismos o accidentes, poseen este tipo de marcas que se vuelven parte de la personalidad e identidad de las personas que tienen cicatrices.

Por esta situación que atañe a gran parte de nuestra población es interesante el saber que esta disponible a la sociedad un tratamiento que puede prevenir antes y después las cicatrices de tipo hipertróficas, queloides y de las adherencias subcutáneas (asociada a la dermatitis ampollar, mucosinequante), que es además de un costo accesible, y que puede rendir beneficios absolutamente positivos a la remodelación, disminución, reducción y/o desaparición parcial, de las cicatrices.

HIPÓTESIS

Si se aplica el colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel) que es un material que actúa como cicatrizante por sus propiedades antifibróticas y fibrolíticas, entonces las cicatrices de tipo hipertróficas y queloides pueden reducirse en la región de la cara, el cuello y de la cavidad oral.

OBJETIVOS

Objetivos generales

Valorar el colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel), como material cicatrizante, para la reducción de las cicatrices.

Objetivos Específicos

☆ Determinar que el colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel) promueve la remodelación del tejido disminuyendo la fibrosis y normalizando la zona previamente dañada.

☆ Determinar que el colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel), como material cicatrizante, actúa en la reducción de las cicatrices hipertróficas, y queloides.

METODOLOGÍA

Metodología y Método

La exploración de la piel equivale a leer, identificar y describir las lesiones que constituyen cada dermatosis.

Para poder identificar el objetivo de nuestro estudio vamos a clasificar los diferentes tipos de lesiones en;

☆ Lesiones primarias: que son las que aparecen sobre la piel previamente sana.

☆ Lesiones secundarias: que son las que se producen por una agresión externa sobre la piel, como consecuencia de la evolución de las primarias.

La metodología a seguir de acuerdo a las lesiones elementales primarias y secundarias, es de acuerdo a los distintos patrones de disposición denominados también de agrupación. Entre los que cabe destacar a los más importantes, son el lineal, el circular y la formación de grupos.

Así mismo vamos a identificar de acuerdo a las características clínicas, las cicatrices de tipo hipertrófica y las cicatrices de tipo queloide.

Posterior a esta identificación clínica y para el desarrollo del caso clínico se tiene contemplada la utilización de colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel de Aspid División)

En la investigación de este proyecto se cubre desde la investigación preclínica a partir de biología celular hasta investigación clínica fase IV en humanos.

MATERIAL Y METODOS

Anestesia

Jeringa de anestesia

Jeringa de 1 ml

Algodón

Fotografías clínicas

Colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel)

El procedimiento que se llevo a cabo durante las sesiones es el siguiente:

Se realiza la asepsia de la zona donde se localiza la cicatriz

Se aplica anestesia local, por el pH tan ácido del Fibroquel.

Se aplica la inyección de manera intradérmica en la cicatriz, la dosis para el tratamiento de la cicatriz depende del tamaño de la cicatriz, considerando la longitud en base a las especificaciones dadas por el fabricante de Fibroquel:

- ☆ **Hasta 5 cm de longitud, se aplica 0.2 ml una vez por semana.**
- ☆ **De 5 a 10 cm de longitud, se aplica 0.4 ml repartidos en dos dosis de 0.2 ml una vez por semana**
- ☆ **Más de 10 cm de longitud, se aplica entre 0.6 y hasta 1,5 ml.**

El periodo de tratamiento usualmente es de 12 semanas en las cicatrices queloides o hipertroóficas extensas.

ANTECEDENTES

1. Piel

Hace más de 100 años, Virchow describió la piel como una cubierta protectora de otras vísceras internas más delicadas y de función más sofisticada ⁽¹⁾. En aquella época se creía que la piel era, fundamentalmente, una barrera pasiva contra la pérdida de líquidos y las agresiones mecánicas.

Sin embargo, durante los tres últimos decenios, la enorme producción de la investigación científica ha demostrado que la piel es un órgano complejo en que las interacciones celulares y moleculares controlan muchas respuestas importantes frente a nuestro medio ambiente y además desempeña una amplia variedad de funciones, incluyendo la protección frente a las agresiones externas, la termorregulación, la percepción táctil, la secreción de sudor, la impermeabilización, la absorción de radiaciones ultravioleta, la producción de vitamina D, la protección contra los organismos patógenos de la defensa inmunológica del organismo y la detección de estímulos sensoriales^(2, 3). La tensión y la elasticidad son las principales propiedades físicas de la piel. La primera es la característica por la cual la piel puede resistir el estiramiento; es más marcada cuando la piel contiene fibras elásticas muy densas, sobre todo si es delgada. Las líneas anatómicas de tensión reciben el nombre de líneas de Langer. La elasticidad es la capacidad de la piel para recobrar su forma original después de que se aplicó una fuerza externa.

La fuerza tensil es la resistencia de la piel al desgarro bajo la tensión. La fuerza promedio es de 1.8 kg/m^2 . ⁽³⁾.

La piel esta formada por diversos tipos y estructuras celulares interdependientes que actúan en conjunto por un mismo objetivo protector, desde el punto de vista embriológico la piel se compone de dos capas, la *epidermis* y los anexos cutáneos –derivados del ectodermo- y la *dermis* con la grasa subcutánea –derivados del mesodermo-; los nervios y los melanocitos son de origen neuroectodérmico⁽²⁾.

1.1 Epidermis

La epidermis está compuesta por un epitelio poliestratificado queratinizante del que surgen los folículos pilosebáceos, las glándulas apocrinas, las glándulas sudoríparas ecrinas y las uñas⁽⁴⁾.

Presenta entonces cuatro capas: Basal, espinosa, granulosa y córnea.

La capa basal esta formada por una sola hilera de células cuboidales, unidas entre sí, por desmosomas, sobre los que se insertan los tonofilamentos de queratina. Por su parte interior esta provista sólo de hemidesmosomas y reposa sobre la membrana basal. La capa de células basales constituye el estrato germinativo de la epidermis en condiciones normales, y después de cada división un 50% de la población celular resultante contribuye al desarrollo de la epidermis. Las células germinativas tardan 30 días en desprenderse de la epidermis en forma de escamas⁽⁴⁾.

La capa espinosa, esta formada por células poliédricas unidas entre sí por desmosomas. También llamada capa de Malpigio, tiene de tres a diez hileras de células poligonales que se aplanan paulatinamente hacia la superficie, se le da este nombre por que representa un artefacto histológico que se produce por la retracción del borde celular, manteniéndose la cohesión celular por las uniones intercelulares por medio de desmosomas, además contiene estructuras ovales laminadas que son gránulos lamelares

o cuerpos de Odland, recubiertos con una membrana bicapa y que contienen láminas paralelas orientadas siguiendo el eje menor del gránulo ⁽⁴⁾.

La capa granulosa, se compone de 1 a 4 hileras de células aplanadas que contienen gránulos densos de queratohialina, que consisten en partículas amorfas no recubiertas de membrana ⁽⁴⁾.

La capa córnea, constituye la principal barrera frente al exterior, las células de la capa córnea, se descaman de forma continua. Esta formada de 15 a 25 células aplanadas, desprovistas de núcleos, que contienen tonofibrillas embebidas en una matriz amorfa y se caracterizan por el engrosamiento de la membrana citoplásmica. La capa córnea impide la pérdida de líquidos orgánicos, así como la entrada de agua a través de la piel ⁽⁴⁾.

También habitualmente se presentan otros tipos celulares en la epidermis como son:

Las *células epiteliales escamosas* (queratinocitos) son localizaciones fundamentales de la biosíntesis de moléculas solubles (citocinas), importantes para la regulación de las células epidérmicas adyacentes y de las células de la dermis ⁽²⁾.

Los espacios intercelulares contienen un material lipídico, derivado de los cuerpos de Odland, que funciona como cemento intercelular. Los tonofilamentos y los gránulos de queratohialina están compuestos en su mayor parte por proteínas, mientras que los cuerpos de Odland contienen grandes cantidades de lípidos y enzimas hidrolíticos.

En este proceso de la queratinización o diferenciación del queratinocito epidérmico se produce un aumento en el número de tonofibrillas y el contenido de queratina. Conforme se produce la diferenciación y migración

de las células a partir de la capa basal, se sintetizan queratinas de peso molecular creciente, que se agrupan formando pares constituidos por una queratina ácida y una queratina básica. Los gránulos de queratohialina están formados por una proteína rica en histidina denominada filagrina, que se convierte enzimáticamente en filagrina en la capa córnea, y determina la agregación de los filamentos de queratina ⁽⁴⁾.

Los *melanocitos* de la epidermis son las células responsables de la producción de un pigmento marrón (melanina) que constituye una importante barrera endógena frente a los nocivos rayos ultravioleta de la luz solar ⁽²⁾. Derivan de la cresta neural, que se localizan exclusivamente de la capa basal de la epidermis en una proporción de ¼ a 1/10 en relación con los queratinocitos. Los melanocitos aparecen como células claras a la tinción con hematoxilina-eosina y su citoplasma contiene melanina. Los gránulos de melanina se transfieren mediante los procesos dendríticos a los queratinocitos adyacentes, donde son fagocitados activamente.

Al microscopio electrónico el melanocito carece de tonofilamentos y desmosomas, y su citoplasma contiene gránulos electrodensos llamados melanosomas. Estos gránulos son ricos en tirosinasa, son originados en el aparato de Golgi, y tienen una morfología oval y una estructura interna laminada en las primeras fases de su formación ⁽⁴⁾.

Las *células de Langherhans* son células epidérmicas dendríticas que captan y procesan las señales antigénicas y comunican esta información a las células linfoides ⁽²⁾. Tienen su origen en la médula ósea, al microscopio electrónico, las células de Langherhans pueden distinguirse de los queratinocitos por carecer de desmosomas y tonofilamentos, y de los melanocitos por la ausencia de melanosomas. Las células de Langherhans presentan típicamente un núcleo lobulado y un citoplasma claro, que

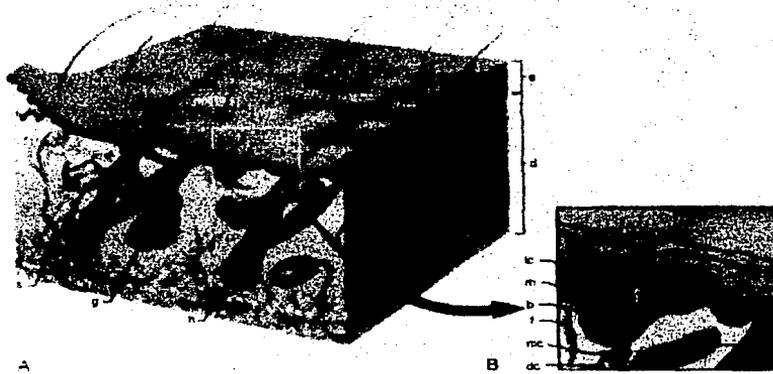
contiene los característicos gránulos de Birbeck en forma de bastón o de raqueta ⁽⁴⁾.

Las *células de Merkel* se encuentran presentes en la capa basal de la epidermis, especialmente en los labios, la cavidad oral, la vaina epitelial externa del folículo piloso, el pulpejo de los dedos y formando parte de los llamados discos táctiles de las dermis, las células de Merkel contienen filamentos de citoqueratina, y gránulos rodeados de membrana localizados en la región nuclear opuesta al aparato de Golgi, que contienen diferentes neuropéptidos. En la epidermis se asocian con terminaciones nerviosas intraepidérmicas, mientras que en la dermis se encuentran asociados a las células de Schwann correspondientes a fibras mielínicas implicadas en la recepción táctil ^(2, 4).

Las *terminaciones nerviosas* y los *procesos axonales* alertan contra los posibles factores dañinos del entorno, y, contribuyen a la regulación de la células inmunocompetentes ⁽²⁾.

Las *glándulas sudoríparas* protegen frente a las variaciones lesivas de la temperatura corporal, y los *folículos pilosos* contienen depósitos protegidos de células epiteliales primordiales capaces de regenerar las capas superficiales de la piel alteradas por los distintos agentes hostiles internos y externos ⁽²⁾.

La función de las células especializadas de la dermis (*células dendríticas* o *dendrocitos*) consiste en presentar los antígenos y en producir moléculas, (como por ejemplo, al factor XIIIa) que intervienen en la coordinación del ensamblaje de los complejos macromoleculares involucrados en los primeros estadios de la curación de las heridas de las capas cutáneas más profundas ⁽²⁾.



A La piel esta formada por una capa epidérmica (e) desde la que descienden hacia la dermis subyacente los anexos especializados (folículos pilosos, (h); glándulas sudoríparas, (g); glándulas sebáceas, (s)).

B Proyección de la capa epidérmica (e), y de la dermis superficial subyacente, donde se muestra la maduración ascendente progresiva de las células basales (b), que se convierten en células epiteliales escamosas del estrato córneo (sc).

Existen también melanocitos dendríticos que contienen melanina (m) y células de Langherhans (lc) dendríticas en la parte media de la epidermis.

En la dermis subyacente se encuentran pequeños vasos sanguíneos (v), fibroblastos (f), mastocitos perivascuales (mc) y dendrocitos (dc), importantes para la inmunidad y la reparación dérmica.

1.2 Dermis

La dermis constituye el sostén de la epidermis y está formada por un componente fibroso (colágeno y elastina) más la sustancia fundamental, compuesta básicamente por mucopolisacáridos hidratados, y que contienen un componente celular en que se incluyen fibroblastos y diversas células inflamatorias, así como los anexos epidérmicos y las estructuras vasculo-nerviosas. Microscópicamente se distinguen dos capas: la dermis papilar, con un componente periaxial, que limita superiormente con la epidermis, y la dermis reticular, formada por haces de colágeno más gruesos que los de la dermis papilar, que discurren paralelos a la superficie epidérmica⁽⁴⁾.

En la dermis papilar las fibras elásticas son delgadas y corren perpendiculares a la superficie cutánea, mientras que las fibras de la dermis reticular son más gruesas y discurren paralelas a la superficie cutánea.

La sustancia fundamental esta compuesta principalmente por un gel de glucosaminoglucanos, ácido hialurónico, condroitín-sulfato y dermatán-sulfato, que retienen grandes cantidades de agua⁽⁴⁾.

Está constituida por sustancia fundamental más un componente fibroso, formado principalmente por colágeno y elastina, en el que se encuentran inmerso los elementos celulares, constituyentes de la misma, así como los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios⁽⁴⁾.

2. Regeneración Tisular

2.1 Curación

Las lesiones tisulares asociadas a la inflamación son seguidas por un proceso de curación que va precedida por la eliminación de los desechos inflamatorios y de necrosis celular. La curación se procede con rapidez después de las lesiones transitorias, también es rápida si el agente lesivo se inactiva rápidamente por la respuesta del huésped, ya sea inflamatoria o inmunitaria ^(5, 6).

2.2 Resolución.

Es el resultado de la curación ideal, y se produce en las respuestas inflamatorias agudas a lesiones menores o aquellas con necrosis mínimas de células parenquimatosas. El tejido, es restaurado al estado en que se encontraba antes de que se produjera la lesión.

El exudado inflamatorio fibrinoso y los restos tisulares derivados del agente nocivo inactivado o de las células necróticas del huésped (neutrófilos, unas cuantas células parenquimatosas) son licuados por enzimas lisosómicas liberadas por neutrófilos y luego retirados por los linfáticos. Los restos son fagocitados por los macrófagos que penetran el área durante las etapas finales de la respuesta inflamatoria ^(5, 6).

2.3 Regeneración

Es el reemplazo de las células parenquimatosas perdidas mediante la división de las células parenquimatosas adyacentes que han sobrevivido, también es posible que restauren al tejido lesionado hasta la normalidad. Cuando se produce la regeneración, depende de:

- ★ La capacidad de regeneración de las células afectadas (su capacidad de dividirse)
- ★ El número de células viables sobrevivientes.

- ☆ La presencia de un **almacén de tejido conectivo** que proporciona una base para la restauración de la estructura tisular normal.

Antes de que pueda ocurrir la regeneración se deben de eliminar las células necróticas. Esto involucra una respuesta inflamatoria aguda, lise de células por enzimas neutrófilas, retiro de los restos por los linfáticos y macrófagos. Las células del cuerpo se dividen en células lábiles, estables y permanentes, cada una con una diferente capacidad e regeneración tisular.

2.4 Reparación

Muchas heridas curan a pesar del balance nitrogenado y de energía negativos, así como la reducción de las concentraciones séricas e históricas de zinc, tiamina, riboflavina y de las vitaminas C y A. Schwartz (1990), cita a Moore quien denomina este principio como "prioridad biológica de la cicatrización", que permite que la cicatrización se de en presencia y ausencia de sustratos abundantes ⁽³⁾.

Parakrama (1995), refiere que una cicatriz es una masa de colágena que representa el resultado final de la reparación por organización y fibrosis ⁽⁵⁾.

La reparación por formación cicatrizal se produce:

- ☆ Cuando no se produce resolución de un proceso inflamatorio agudo.
- ☆ Cuando hay necrosis tisular en evolución de inflamación crónica.
- ☆ Cuando no es posible reparar la necrosis de células parenquimatosas por regeneración ⁽⁶⁾.

Entonces, la regeneración falla cuando las células necróticas permanentes, cuando el almacén de tejido conectivo de un tejido constituido por células estables se han destruido, o cuando la necrosis es tan extensa que no se dispone de células para la regeneración.

Parakrama en 1995, divide este proceso de cicatrización en varias fases que se superponen entre sí:

1. Preparación

El área de la cicatrización se prepara mediante la eliminación del exudado inflamatorio; incluyen fibrina, sangre, cualquier tejido necrótico. Estos desechos son licuados por enzimas lisosómicas derivadas de los neutrófilos que han emigrado al área. El material licuado se elimina a través de los linfáticos; cualquier residuo de partículas se retira por fagocitosis de los macrófagos. Este proceso de preparación es similar al que se origina en la resolución y regeneración ⁽⁶⁾.

2. Crecimiento con penetración del tejido de granulación

El tejido de granulación forma y llena el área lesionada mientras se eliminan los restos necróticos. El tejido de granulación es conectivo sumamente vascularizado, constituido por los capilares de nueva formación, fibroblastos en proliferación y células inflamatorias residuales. Los capilares se derivan de la proliferación vascular en el tejido sano de la periferia del área afectada. Los fibroblastos emigran con los capilares al área lesionada. La proliferación de capilares, fibroblastos y otras células, en el proceso de reparación, es controlada por diversos factores estimulantes e inhibidores del crecimiento. En el examen macroscópico, se observa que el tejido de granulación es suave, de color rose, debido a los capilares, mientras que en el examen microscópico muestra capilares de pared delgada recubiertos por endotelio y rodeados de fibroblastos. Tanto las células endoteliales, como los fibroblastos son muy activos metabólicamente, con núcleos grandes y nucléolos prominentes; es posible observar figuras mitóticas. La microscopia electrónica muestra retículo endoplásmico rugoso, prominente en el citoplasma de los fibroblastos, que es indicador de la síntesis proteínica activa.

Con el transcurso del tiempo, la totalidad del área de reparación es sustituida por el tejido de granulación en penetración (organización) ⁽⁵⁾.

3. Producción de fibronectina

La fibronectina es una glucoproteína (PM 44 000) que desempeña una función fundamental en la formación de tejido de granulación, esta presente en cantidades abundantes durante la curación de las heridas. En las fases iniciales deriva del plasma, pero más adelante es sintetizada por los fibroblastos, macrófagos y células endoteliales en el tejido de granulación. La fibronectina es quimiotáctica para fibroblastos, y promueve la organización de las células endoteliales al interior de los vasos capilares ⁽⁵⁾.

4. Colagenización

El tejido cicatrizal no se activa; la eliminación de la colágena continua lenta en la cicatriz, por la enzima colagenasa, equilibrada por la síntesis de nueva colágena del fibroblasto. Aun las cicatrices muy antiguas pueden debilitarse cuando la actividad normal de los fibroblastos esta deteriorada como sucede en la deficiencia de la vitamina C o con la administración de corticosteroides ^(2, 5).

5. Maduración

El contenido de colágena en el tejido de granulación aumenta de manera progresiva con el paso del tiempo. Una cicatriz joven esta constituida por un tejido de granulación y abundante colágena, junto con un numero moderado de fibroblastos. Al madurar la cicatriz, la cantidad de colágena se incrementa y la cicatriz se vuelve menos celular y vascular. La cicatriz madura esta constituida por una base de colágena avascular, muy poco celular y es blanca en el examen macroscópico ⁽⁵⁾.

a. Contracción y reforzamiento.

La contracción y reforzamiento. Integran la fase final, y más importante, de la reparación por formación cicatrizal.

La contracción disminuye el tamaño de la cicatriz y permite que funcionen con eficacia máxima las células supervivientes.

Esta contracción se inicia de modo temprano en el proceso de reparación y continúa después de que la cicatriz ha madurado. La contracción temprana se debe al acortamiento activo de los filamentos de actomiosina en ciertas miofibrillas especializadas, las cuales contienen fibroblastos. La contracción ulterior es una propiedad de la molécula de colágeno.

La fuerza de tensión de una cicatriz depende de la cantidad de colágeno, y aumenta de manera progresiva, desde cerca del 10 % de lo normal al final de la primera semana, a cerca del 80 % de lo normal con el transcurso de varios meses. La fuerza de tensión creciente se debe a un incremento en la cantidad de colágeno (del tipo III al tipo I), y aun incremento en los enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno. La cicatriz completamente formada es una estructura firme inelástica y flexible ⁽⁵⁾.

No obstante, no es suficiente reconocer el mecanismo de la regeneración tisular, para comprender este proceso de la cicatrización de las heridas, sino que también es importante observar los factores que controlan la proliferación celular durante la reparación de los tejidos, o en sí la curación.

2. 5 Factores que controlan la proliferación celular durante la curación		
Factores estimulantes del crecimiento		
Factor	Origen	Efecto
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Plaquetas, células endoteliales, macrófagos.	Quimiotáctico para los neutrofilos y macrófagos. Estimula la proliferación de capilares fibroblastos.
Factor de crecimiento epidérmico	Múltiples tejidos glandulares	Estimula las células epidérmicas, células sanguíneas y fibroblastos.
Citocinas. Especialmente IL-1 y FCT beta	Células T activadas.	Estimula el desarrollo de capilares y fibroblastos. Reclutamiento de macrófagos.
Factor del crecimiento del fibroblasto	Macrófagos.	Estimula fibroblastos y células endoteliales.
Fibrina	Proteínas del plasma.	Estimula el engrosamiento del tejido de granulación.
Fibronectina	Plasma, fibroblasto.	Estimula la formación de capilares; quimiotáctica para fibroblastos.
Vitamina C*	Plasma.	Requerida para la síntesis de colágeno.
Estrógeno*	Plasma, ovario	Requerida para la reparación de tejidos dependiente de estrógeno, como el endometrio, mama.
Hormona del crecimiento*	Plasma, hipófisis.	Su ausencia demora la curación.

Factores Inhibidores del Crecimiento		
Factor	Origen	Efecto
Chalonas	Leucocitos.	Liberadas por células maduras; inhibe la división células de células vecinas.
Inhibición por contactos	Todas las células.	Suspende el crecimiento cuando se logra el contacto mutuo entre células; mecanismos desconocidos.

Son esenciales para el mecanismo de reparación normal, las hormonas y factores nutricionales, pero no son verdaderos reguladores del proceso de regeneración tisular.

3. Cicatrización

3.1 Cicatrización aguda

Cuando se aproximan los tejidos alterados por medio de suturas, grapas, o cintas adhesivas. Con el tiempo, la síntesis, depósito y enlace transversal de colágena le proporciona fuerza e integridad. También es denominada como Cierre primario o unión por primera intención ^(5, 6).

El caso más común es la curación de una incisión quirúrgica limpia y aséptica, con bordes aproximados por la sutura quirúrgica.

Entonces, la incisión provoca la muerte de un pequeño número de células epiteliales y del tejido conjuntivo además de la pérdida de la continuidad de la membrana basal epitelial. El estrecho surco de la incisión se llena inmediatamente de sangre coagulada que contiene fibrina y hemafes; la deshidratación de los coágulos superficiales forma una costra que cubre la herida.

- ☆ 24 Horas: aparecen neutrófilos en los bordes de la incisión que se dirigen hacia el coagulo de fibrina. Los rebordes epidérmicos seccionados se engruesan al *multiplicarse las células basales*, y al cabo de 24 a 48 horas. Los espolones de células epiteliales de los bordes migran y proliferan en los bordes dérmicos de la incisión, depositando los elementos de la membrana basal; conforme se desplazan. Finalmente, se fusionan en la línea media, por debajo de la costra superficial, produciéndose así una capa epitelial continua pero delgada (2).

☆ *72 horas:* los neutrofilos han sido sustituidos en gran parte por macrófagos. El *tejido de granulación* invade progresivamente el espacio vacío creado por la incisión.

Los bordes de la misma contienen ya fibras colágenas, pero al principio esas fibras están dispuestas verticalmente y no mantienen unidos los bordes de la herida. Las células epiteliales siguen proliferando y engrosando la capa que cubre la epidermis ⁽²⁾.

☆ *Al quinto día:* el espacio de la incisión esta repleto de tejido de granulación y la neovascularización es máxima. Las fibrillas de colágeno se vuelven más abundantes y comienzan a soldarse los bordes de la incisión. La epidermis recupera su espesor normal y, al diferenciarse las células epiteliales se obtiene una arquitectura epidérmica bien desarrollada con una superficie queratinizada ⁽²⁾.

☆ *En la segunda semana:* se deposita colágeno continuamente y hay proliferación de fibroblastos. El infiltrado leucocitario, el edema y la riqueza vascular han desaparecido gran parte. En este momento, comienza a palidecer la herida, un largo proceso que se produce gracias a la creciente acumulación de colágeno en la cicatriz de la incisión y que se acompaña de la desaparición progresiva de los conductos vasculares ⁽²⁾.

☆ *Al final del primer mes:* La cicatriz esta formada por un tejido conjuntivo celular sin infiltrado inflamatorio, y cubierto ahora por una epidermis íntegra. Los anexos de la epidermis se destruyeron en la línea de incisión

pierden definitivamente. A partir de ese momento, aumenta la resistencia elástica de a herida, pero pueden necesitarse meses para que la zona herida consiga su resistencia máxima. Aunque la mayoría de las lesiones cutáneas curan completamente, el resultado final puede que no sea perfecto desde el punto de vista funcional. Los anexos epidérmicos no se regeneran y en la malla de colágeno mecánicamente eficiente, situada en la zona dérmica no lesionada, persiste una cicatriz densa de tejido conjuntivo ⁽²⁾

3.2 Cicatrización Crónica

3.2.1 Cierre primario tardío

Dorland (1997), refiere que en este caso la aproximación de los tejidos se pospone días después de la lesión, con el propósito de prevenir infecciones cuando existe la presencia de bacterias, cuerpos extraños o un traumatismo tisular extenso. También es denominado como ^(5,6).

3.2.2 Cierre secundario o unión por segunda intención

Mientras que en la clasificación de Robbins (1990), se observa que refiere que se dejan abiertos los bordes y se aproximan entre sí por el proceso biológico de contracción de la herida misma ⁽²⁾.

Cuando la destrucción de la célula y tejidos es mayor, como ocurre en un infarto, úlceras inflamatorias, abscesos y heridas que dejan grandes defectos, el proceso de reparación es más complicado. *El denominador común de todos estos casos es un gran defecto tisular que es necesario rellenar.* La regeneración de las células parenquimatosas no es suficiente para reconstruir del todo la arquitectura inicial.

Para conseguir la reparación completa es necesario que en los bordes se forme un tejido de granulación abundante. Esta cicatrización se distingue de la primaria por lo siguiente:

- ★ Inevitablemente, los grandes defectos tisulares tienen al principio fibrina y más residuos necróticos y exudados, que debe ser eliminados. Por lo tanto, *la reacción inflamatoria es más intensa.*
- ★ *Se forman cantidades mucho mayores de tejido de granulación.* Cuando se produce un gran defecto en los tejidos profundos, es una víscera, el tejido de granulación, con sus numerosos leucocitos depuradores de residuos, se encarga totalmente del cierre de la herida, por que el drenaje superficial es imposible.

☆ Quizá el hecho que distingue más claramente a la curación primaria de la secundaria es el fenómeno de *retracción de la herida*, que ocurre en las grandes herida superficiales.

La retracción se ha adscrito parcialmente al menos, a la presencia de *miofibroblastos* (fibroblastos alterados que poseen las características ultraestructurales de las fibras musculares lisas ⁽⁶⁾.

La curación de las heridas puede complicarse si se producen alteraciones en cualquiera de los procesos básicos de la reparación, de acuerdo a Robbins, Estas anomalías se dividen en tres grupos:

3.3 Formación deficiente de la cicatriz

3.3.1 Dehiscencia

3.3.1 Ulceración

3.4 Formación excesiva de los componentes de la reparación

3.4.1 Cicatriz queloides o hipertrófica

3.4.2 Granulación exuberante

3.4.3 Desmoide o fibromatosis agresiva

3.4 Aparición de contracturas

La formación *insuficiente de tejido de granulación* puede causar dos clases de complicaciones la dehiscencia de la herida y la ulceración de la misma. La dehiscencia, o separación de los bordes de la herida es más frecuente después de intervenciones quirúrgicas.

Las heridas pueden ulcerarse por falta de vascularización suficiente durante la reparación ⁽²⁾.

La formación *excesiva* de los elementos que intervienen en el proceso de la reparación también puede causar complicaciones en la curación de las heridas. Pueden seguir problemas al crecimiento incluso en lo que

inicialmente puede comenzar como una curación aparentemente normal. Así si se acumulan cantidades excesivas de colágeno, pueden formarse cicatrices excesivas de colágeno, pueden formarse cicatrices excesivas de aspecto tumoral, llamadas *queloides* o *cicatrices hipertróficas*. La formación de queloides, depende, al parecer, de una predisposición individual, y por razones desconocidas es una anomalía muy frecuente entre los sujetos de raza negra ⁽²⁾.

La *Granulación exuberante* es una formación excesiva de tejido de granulación, que sobresale sobre la piel circundante e impide realmente la reepitelización. Esta se elimina por cauterización o extirpándola quirúrgicamente, para que el epitelio recupere su continuidad ⁽²⁾.

Las lesiones *desmoldes* o *fibromatosis agresivas* son lesiones traumáticas o cicatrices de una incisión que van seguidas de una proliferación exuberante de fibroblastos y otros elementos del tejido conjuntivo que, de hecho, pueden reaparecer después de su extirpación. Estas lesiones ocupan un lugar intermedio entre las proliferaciones benignas y los tumores de bajo grado de malignidad. La frontera que separa las hiperplasias benignas características de la reparación y las verdaderas neoplasias es, con frecuencia, una línea no muy bien delimitada ⁽²⁾.

«La *contractura* es la retracción del tamaño de una herida es una parte importante del proceso de la curación normal. Cuando se presenta una exageración de este proceso se habla entonces de, una contractura, que acaba produciendo deformidades de la herida y los tejidos circundantes. Estas contracturas tienden a aparecer especialmente en las palmas de las manos, plantas de los pies y cara anterior del tórax. Generalmente se

observa después de sufrir quemaduras graves y pueden llegar a comprometer el movimiento de las articulaciones ⁽²⁾.

Los mecanismos que subyacen a la fibroplasia durante la reparación de las heridas (proliferación celular, interacciones célula - célula, célula - matriz, y depósito de matriz extracelular) se parecen a las que ocurren en la fibrosis inflamatoria crónica de algunas enfermedades, como la artritis reumatoide, la fibrosis pulmonar y la cirrosis hepática. Sin embargo, y a diferencia de la ordenada curación de las heridas, en los casos de enfermedad persisten los estímulos que pusieron en marcha la fibroplasia o se desarrollan reacciones inmunitarias. En esas reacciones, las interacciones linfocito - monocito mantienen la síntesis y secreción de los factores de crecimiento y de las citocinas fibrogénicas, de las enzimas proteolíticas y de otras moléculas biológicamente activas. La degradación del colágeno por acción de las collagenasas. Por ejemplo, que es importante para la remodelación normal de las heridas que están curando, produce una gran parte de las destrucciones articulares que se observan en la artritis reumatoide ^(2, 5, 6).

4. Factores Generales que influyen en la curación de las heridas

Existen procesos que alteran la curación de las heridas cuando actúan varios factores que deterioran la calidad y eficacia de la inflamación y la reparación^(2, 5).

FACTORES GENERALES	
Nutrición	Déficit de proteínas Deficiencia de la vitamina C, inhiben la síntesis de colágeno y retrasan la curación) Deficiencia de cinc
Estado metabólico	Diabetes mellitus (existe un retraso de la curación de las heridas)
Estado circulatorio	Riego sanguíneo insuficiente (arteriosclerosis o por alteraciones de las venas que entorpecen el drenaje venoso) Disminución en el número de neutrófilos o macrófagos Anemia intensa Trastornos hemorrágicos
Hormonas	Glucocorticoides (efecto antiinflamatorio que influye sobre varios componentes de la inflamación y la fibroplasia, además de inhibir la síntesis de colágeno)

5. Factores Locales que influyen en la curación de las heridas

A continuación se mencionan factores locales importante que ocasionan la curación defectuosa de las heridas (2,5):

FACTORES LOCALES	
Infección	Causa aislada más importante del retraso de una herida
Factores mecánicos	Movilización precoz de las heridas Tensión en el área lesionada
Cuerpos extraños	Suturas innecesarias, fragmentos de acero, vidrio, incluso hueso, presencia de tejido necrótico.
Tamaño, localización y la clase de herida	Heridas de áreas muy vascularizadas (cara) curan más rápido que las de regiones poco vascularizadas, (pies)
Riego sanguíneo anormal	Isquemia provocada por enfermedades arteriales y deterioro del drenaje venoso.
Disminución de la viabilidad de las células	Irradiación de un tejido o la administración de fármacos antimicóticos en la quimioterapia, están asociadas con la curación deficiente de la herida.

6. Adherencias subcutáneas

Es la sustitución por tejido conectivo de una destrucción dérmica o epidérmica por un proceso ulcerativo o inflamatorio. Subsigue por lo general a una ulceración. Úlcera, fístula, etc. Anatómicamente está formada por tejido conectivo fibroso. Las fibras elásticas y los anexos glandulares desaparecen o disminuyen ⁽⁹⁾.

Pueden ser estéticas (lisas o adheridas); viciosas; irregulares, retráctiles, queloides, hipertróficas, atróficas y anetodérmicas. Otros ejemplos son las cicatrices radiadas periorales (ragadías), cicatrices de la esclerodermia, y las sinequias palpebrales y orales en la dermatitis ampollar mucosinequiante de Lortat Jacob, también denominada como, Penfigoide Cicatricial, Penfigoide de las Mucosas, Penfigoide Cicatricial Localizado, de Brunsting Perry, Penfigoide de Leve, Dermatitis Ampollosa Atrofiante de Lortat Jacob ^(4, 8, 16).

Su histopatología e inmunohistopatología se caracteriza respectivamente por una ampolla de localización subepidérmica y depósitos de IgG y C3 en la membrana basal.

La lesión histológica que es la ampolla subepidérmica, se forma en la lámina lucida, por lo que el suelo esta formado por la lámina basal, por lo que se el suelo de la ampolla conserva el festoneado de las papilas dérmicas. En la dermis superficial hay un infiltrado formado por los linfocitos, histiocitos y eosinófilos.

Dentro de sus manifestaciones clínicas, afecta amuchas personas de edad avanzada, sin predisposición inmunogenética y con predominio en las mujeres.

Existe una importante afectación de las mucosas, así como de lesiones cutáneas localizadas en un área próxima a la mucosa. Las lesiones son pequeñas ampollas tensas que acaba erosionándose, siendo las principales

características de la enfermedad su cronicidad, fijeza(nuevos brotes en puntos ya curados) y la tendencia de las lesiones a curar, entre los brotes, con cicatriz, lo que da lugar a adherencias, sinequias y estenosis.

Las mucosas oral y conjuntival son las que se afectan con mayor frecuencia y de una forma precoz. En la mucosa oral se afecta la mucosa yugal en forma de erosiones y ampollas, y las encías con erosiones dolorosas, dando lugar a la "gingivitis descamativa".

La afectación a la mucosa ocular se acompaña de sensación de calor, lagrimeo y fotofobia. Con el brote repetido de ampollas y subsiguientes cicatrices se establecen sinequias que dan lugar a simblefaron y anquiloblefaron, que provocan la inmovilidad del globo ocular.

Otras complicaciones incluyen ectropion, queratitis ulcerosa y opacidades corneales que pueden acabar en la pérdida de la visión.

La afectación de la mucosa genital puede dar lugar a adherencias entre el prepucio y el glande en el caso del hombre y entre los labios vulvares en el caso de la mujer, además de afectar a la vagina, el ano, el esófago y la laringe, donde se pueden formar importantes estenosis.

El tratamiento esta dado en base a corticoides para el control de la enfermedad (4, 9, 16).

7. Colágeno

El colágeno es la principal proteína fibrilar más abundante del tejido conjuntivo y del reino animal, y forma el armazón extracelular de todos los organismos pluricelulares (2, 5).

Sin colágeno, un ser humano quedaría reducido a un montón de células unidas por unas pocas neuronas. Los colágenos están formados por una triple espiral de cadenas α de tres polipéptidos, que tienen una secuencia repetida de glu - x - y¹⁰. Unas 30 cadenas α forman al menos 14 clases distintas de colágeno.

Los tipos I, II, y III son los *colágenos intersticiales o fibrilares*, que son los más abundantes.

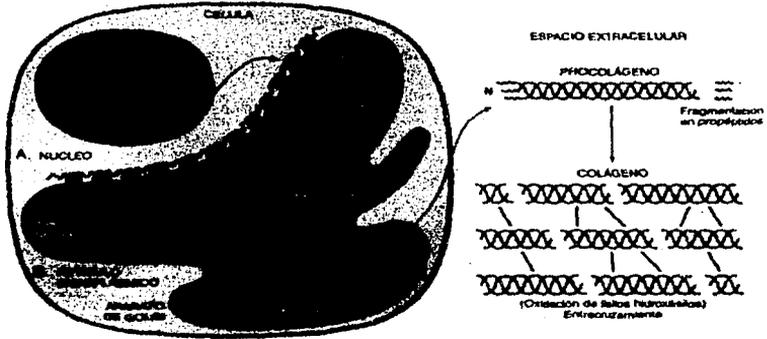
Los tipos IV, V, y VI son formas no fibrilares (o amorfas) y se encuentran en el tejido intersticial y en la membrana basal.

Las cadenas α se sintetizan en los ribosomas y seguidamente sufren varias modificaciones enzimáticas, como la hidroxilación de los residuos de prolina y lisina, formándose colágeno con su contenido característicamente elevado en hidroxiprolina (10 %). Para la hidroxilación del propéptido del colágeno se necesita vitamina C, un requisito que explica la insuficiente curación de las heridas que se observa en la carencia de la vitamina C. Después de estas modificaciones, las cadenas de procolágeno se alinean y forman la triple espiral. En esta fase la molécula de procolágeno todavía es soluble y contiene propéptidos con grupos aminoterminales y carboxiterminales. En este momento de su secreción por la célula o poco después, las peptidasas de procolágeno cortan y separan al propéptido terminal, favoreciendo así la formación de fibrillas que suelen llamarse de *tropocolágeno*. Si existe un defecto en la estructura de colágeno, la aminoproteasa puede dejar de escindir al procolágeno, dando lugar a la formación de fibras defectuosas. La formación de fibrillas se acompaña de la oxidación de ciertos residuos de lisina e hidrolisina, por acción de la enzima extracelular lisil oxidasa. Esto

hace que aparezcan entrecruzamientos entre las cadenas α de las moléculas próximas que, de esa forma, ayudan a que se forme y consolide la característica arquitectura del colágeno. *Los enlaces entrecruzados son el principal factor que favorece la resistencia a la tensión del colágeno.*

Robbins (1990), clasificó a los principales tipos de colágeno de acuerdo al siguiente cuadro:

Principales tipos de colágeno		
Tipo	Características	Distribución
I	Haces de fibras agrupadas de gran resistencia elástica	Piel (80%), hueso (90%), tendones, la mayoría de otros órganos
II	Fibrillas delgadas; proteína estructural	Cartilago (50 %); humor vítreo
II	Fibrillas delgadas; plegables	Vasos sanguíneos, útero, piel (10%)
IV	Amorfo	Todas las membranas basales
V	Amorfo / Fibrillas finas	Un 2 - 5 % de los tejidos intersticiales, vasos sanguíneos
VI	Amorfo / Fibrillas finas	Tejidos intersticiales
VII	Filamento de anclaje	Unión dermoepidérmica
VIII	Amorfo probablemente	Endotelio-membrana de Descemet
IX	Posiblemente involucrado en el desarrollo del cartilago.	Cartilago



Síntesis de Colágeno

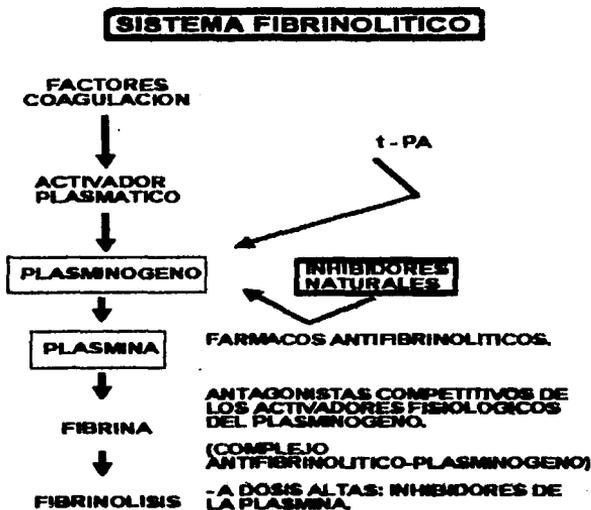
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

8. Fibrólíticos y Antifibróticos

De acuerdo a Dorland un. Fibrólítico es un medicamento que promueve el reblandecimiento y absorción de tejido fibroso patológico. Mientras que un antifibrótico: va a provocar la regresión de la fibrosis, es decir, que actuará como agente que provoca la regresión de la fibrosis⁽⁶⁾.

Como concepto general se puede manejar que los fibrólíticos y antifibróticos tienen la tarea de inhibir la fibrinólisis normal, a una fibrinólisis aumentada, y así mismo la persistencia de la fibrina va a dar tiempo a la regeneración tisular.

A continuación en base al esquema, realizado por el Dr. Roberto Saucedo (2002), se analiza el sistema Fibrinolítico⁽¹⁵⁾:



8.1 Colchicina

Se utiliza en diversas indicaciones no aprobadas en dermatología, en gran parte cuando los polimorfos nucleares forman parte de la patogenia de la enfermedad. Estas incluyen vasculitis leucocitoclástica cutánea, enfermedad de Behçet, y enfermedad de Sweet. Se han emitido pocos informes en cuanto a su empleo en epidermiolisis ampollosa adquirida y estomatitis aftosa recurrente ^(13, 18).

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la colchicina es eficaz contra la gota, aunque se sabe que ocasiona una disminución de la producción de ácido láctico por los leucocitos lo que traduce en una reducción en la deposición de ácido úrico y una reducción de la fagocitosis lo que, a su vez, supone una menor respuesta inflamatoria.

La colchicina no es analgésica aunque alivia el dolor en los ataques de gota. No es uricosúrico y por lo tanto no previene la progresión de la gota a artritis gotosa. Sin embargo, tiene unos efectos profilácticos reduciendo la incidencia de ataques agudos de gota.

Tanto en el hombre como en los animales de laboratorio, la colchicina puede ocasionar un leucopenia temporal seguida de leucocitosis. Además, aumenta la actividad gastrointestinal a través de una estimulación neurogénica, incrementa la sensibilidad a los depresivos centrales, intensifica la respuesta a los productos simpaticomiméticos, deprime el centro respiratorio, tiene un efecto vasoconstrictor y disminuye la temperatura corporal.

La colchicina se absorbe rápidamente después de la administración oral. Una gran parte del fármaco y sus metabolitos penetran en el tracto digestivo y se encuentran presentes en la bilis, hígado, riñón y bazo. La colchicina no se une fuertemente a las proteínas plasmáticas por lo que el fármaco es rápidamente aclarado de la circulación sanguínea. La eliminación es sobre todo por vía renal y biliar.

Los efectos secundarios por orden de severidad decreciente son:

- ☆ Depresión de la médula ósea con anemia aplásica, con agranulocitosis y/o trombocitopenia en pacientes bajo tratamientos crónicos
- ☆ Neuritis periférica, púrpura, miopatía, pérdida del cabello y azoospermia reversible
- ☆ Pueden producirse náuseas, vómitos y diarrea cuando se administran las dosis máximas necesarias para obtener un efecto terapéutico. En caso de aparición de estos síntomas, fármaco debe ser discontinuado
- ☆ Se han observado también dermatosis y, muy raramente, reacciones de hipersensibilidad.

Los efectos de la colchicina son inhibidos por los agentes acidificantes y potenciados por los agentes alcalinizantes. La colchicina puede aumentar la sensibilidad a los fármacos depresivos del sistema nervioso central y aumentar la respuesta a los agentes simpaticomiméticos.

La colchicina interrumpe la división celular en animales y plantas. Bajo algunas condiciones afecta adversamente la espermatogénesis en el hombre y en los animales.

Dentro de sus reacciones adversas se indica que el comienzo de los síntomas tóxicos suele retrasarse varias horas después de ingestión de una sobredosis. En primer lugar se producen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La diarrea puede ser hemorrágica debido a una gastroenteritis hemorrágica. Otros síntomas son ardor de estómago y una sensación de quemazón en la garganta y en la piel. Las lesiones renales se manifiestan por hematuria y oliguria y seguidamente aparecen convulsiones y delirio. Se han producido muertes con dosis tan pequeñas como 7 mg, aunque también ha habido supervivientes con dosis mucho mayores.

En caso de intoxicación accidental por ingestión de un número elevado de gránulos o comprimidos, proceder a un lavado gástrico y realizar una reposición de agua y electrolitos por vía intravenosa. Estudios recientes apoyan la realización de hemodiálisis o diálisis peritoneal además del lavado gástrico. El tratamiento sintomático se lleva a cabo con atropina y morfina para aliviar el dolor intestinal y respiración artificial para combatir la insuficiencia respiratoria. No se conocen antídotos específicos ⁽¹⁴⁾

8. 2 Betametasona

Es un análogo sintético de la prednisolona. Es un glucocorticoide con propiedades antiinflamatorias, antialérgicas y antirreumáticas. Los glucocorticoides como la betametasona, causan efectos metabólicos profundos y variados y modifican la respuesta inmune del organismo ante diversos estímulos.

Está indicado para el tratamiento de varias enfermedades endocrinas, osteomusculares, de la colágena, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratorias, hematológicas, neoplásicas y de otras enfermedades, con respuesta conocida al tratamiento corticoesteroide. El tratamiento con corticosteroides se considera un coadyuvante a la terapéutica convencional dirigida a cada una de las enfermedades

Dentro de las indicaciones terapéuticas se encuentran las:

Enfermedades de la colágena: Durante una exacerbación o como tratamiento de mantenimiento en casos determinados de lupus eritematoso generalizado, carditis reumática aguda, escleroderma y dermatomiositis.

Enfermedades dermatológicas: Pénfigo; dermatitis herpetiforme bullosa; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatitis exfoliativa; micosis fungoide; psoriasis grave; eccema alérgico (dermatitis crónica), y urticaria ^(13, 18).

8.3 Hidrocortisona

Está indicado en el tratamiento del shock de diversos orígenes tales como: Traumático, operatorio, endotóxico, anafiláctico.

Asimismo está indicado como terapia de apoyo inicial en las siguientes condiciones:

Trastornos endocrinos, por ejemplo: Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria.

Enfermedades reumáticas, tales como: Artritis reumatoide, epicondilitis, tenosinovitis aguda no específica.

Enfermedades de la colágena: Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica, carditis reumática aguda.

Enfermedades dermatológicas como: Pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson. Dermatitis atópica, dermatitis por contacto, eccema de pies y manos, eccema numular, neurodermatitis, liquen plano y dermatitis por éxtasis.

Estados alérgicos, por ejemplo: Asma bronquial, reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Enfermedades hematológicas: Anemia hemolítica adquirida (autoinmune).

Como manejo paliativo en algunas enfermedades neoplásicas, ejemplo: Leucemias y linfomas.

La hidrocortisona, como los esteroides adrenocorticales, modifica la respuesta inmune corporal a diversos estímulos. Además, tiene un potente efecto antiinflamatorio y puede causar profundos y variados efectos metabólicos.

Posteriormente a la aplicación intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona hay efectos farmacológicos evidentes en la primera hora, los cuales persisten por un periodo variable, alcanzándose en breve, elevadas concentraciones en los líquidos corporales.

Cuando la aplicación es intramuscular se obtienen efectos más prolongados. En el plasma, el 90% de la hidrocortisona administrada, se liga en forma reversible a proteínas. El fármaco es metabolizado principalmente en hígado y en cierto grado en el riñón por medio de reacciones de conjugación, tiene una vida media plasmática de 1.5 horas.

La excreción cercana a la dosis total administrada se logra aproximadamente a las 12 horas después de su aplicación ^(13, 18).

8.4 Mometasona

Esta indicado para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis corticosusceptibles, como psoriasis y dermatitis atópica.

El furoato de mometasona aplicado percutáneamente ha demostrado que alrededor de 0.7% del esteroide es absorbido sistémicamente después de 8 horas de contacto directo sin técnica oclusiva.

Una vez absorbido a través de la piel, el furoato de mometasona es conducido farmacocinéticamente de manera similar a la administración sistémica de los corticosteroides.

El furoato de mometasona se une a las proteínas plasmáticas en diferentes grados. Es metabolizado primeramente en el hígado y se excreta a través del riñón.

Al igual que algunos corticosteroides tópicos sus metabolitos también se excretan en la bilis.

La mometasona está contraindicada en pacientes sensibles al furoato de mometasona, a otros corticosteroides o a cualquier componente de la fórmula.

Las reacciones adversas locales comunicadas con el uso del furoato de mometasona al 0.1% son muy raras; incluyen: parestesia, prurito y signos de atrofia cutánea. Otras reacciones adversas locales han sido comunicadas con una baja frecuencia: irritación, hipertricosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis de contacto alérgica, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria ^(13, 18).

8.5 Triamcinolona

El acetónido de triamcinolona es el derivado más potente de la triamcinolona. Aunque la triamcinolona por sí misma es aproximadamente de una a dos veces tan potente como la prednisona, en modelos animales de inflamación el acetónido de triamcinolona es aproximadamente 8 veces más potente que la prednisona.

El mecanismo de acción preciso de los glucocorticoides en asma se desconoce. Sin embargo, la vía por inhalación hace posible que proporcione actividad efectiva local con efectos corticosteroides sistémicos mínimos. Si bien son altamente efectivos para el asma, los glucocorticoides no afectan inmediatamente los síntomas de la misma. Aunque la mejoría puede presentarse una semana después de iniciada la terapia, el máximo de eficacia no puede alcanzarse antes de 2 semanas o más tiempo.

En base a la dosificación intravenosa del éster fosfato de acetónido de triamcinolona, se reportó la vida media del acetónido de triamcinolona en 88 minutos. El volumen de distribución reportado fue de 99.5l (DE \pm 27.5) y el aclaramiento fue de 445.2 l/hora (DE \pm 9.1). La vida media plasmática de los glucocorticoides no se correlaciona bien con la vida media biológica.

La farmacocinética del acetónido de triamcinolona fue evaluada después de administrar una dosis oral de 800 mcg a voluntarios masculinos sanos, encontrándose que su absorción es relativamente rápida, con un máximo plasmático entre 1.5 y 2 horas. La unión a proteínas parece ser relativamente baja y consistente con una amplia concentración plasmática de acetónido de triamcinolona en función del tiempo. La media total de la fracción porcentual de unión fue aproximadamente 68%.

El metabolismo y excreción del acetónido de triamcinolona fue rápido y extensivo a los componentes no iniciales, detectados en el plasma después de 24 horas y en un rango bajo (10.6%) de los compuestos iniciales. Más del 90% de la dosis oral radiactiva fue recuperada en los primeros 5 días

después de la administración en 5 de 6 sujetos reclutados en el estudio. Se recuperó aproximadamente 40 y 60% en la orina y las heces, respectivamente.

Tres metabolitos del acetónido de triamcinolona fueron identificados. Ellos son: acetónido de 6b-hidroxitriamcinolona, acetónido de 21-carboxytriamcinolona y acetónido de 21-carboxy-6b-hidroxitriamcinolona. Se espera que estos tres metabolitos sean sustancialmente menos activos que los componentes originales debido a la dependencia de la actividad antiinflamatoria en la presencia de un grupo 21-hidroxilo. La disminución de la actividad observada sobre la 6-hidroxilación y el marcado incremento de la solubilidad en agua favorece la rápida eliminación. Al parecer hay algunas diferencias cuantitativas en los metabolitos entre especies. No se detectaron diferencias en el modelo metabólico como una función de la vía de administración ^(13, 17, 18).

8.6 Ácido épsilon aminocaproico y ácido tranexámico

Estos agentes antifibrinolíticos son moléculas pequeñas, con pesos de 131 y 157 *daltons* respectivamente ⁽²¹⁾. La comparación entre ellos ha aportado resultados semejantes, la diferencia más significativa es que el ácido tranexámico es 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico, pero ambos tienen similares propiedades farmacológicas. Su mecanismo de acción es bloquear la fibrinólisis al impedir la unión del plasminógeno con la fibrina, pues forman un complejo reversible con el plasminógeno o la plasmina y saturan el sitio de unión de la lisina. Estas drogas bloquean la disolución del coágulo prematuramente, por lo que serán inefectivas cuando la coagulación ha ocurrido ⁽²²⁾.

La vida media plasmática de ambas drogas es aproximadamente de 80 a 120 minutos y se excretan rápidamente en orina en su forma activa.

Algunos estudios han demostrado la eficacia del ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico administrados profilácticamente antes de realizarse la incisión de piel, esto parece estar relacionado con la preservación de la función plaquetaria por reducción del efecto de la plasmina sobre los receptores plaquetarios Gp Ib.

El ácido épsilon aminocaproico también tiene efecto antiplasmático directo, lo cual inhibe la liberación de plasmina, además bloquea el aumento de los niveles de betaglucoronidasa, enzima liberada por los lisosomas durante la CEC como resultado del daño celular que se produce.

Con relación al potencial de riesgo de los antifibrinolíticos sintéticos para inducir complicaciones trombóticas, han existido algunas inquietudes. Basado en los fenómenos adversos reportados en la literatura médica los riesgos son menores que con la aprotinina y se piensa que se deba a los limitados sitios de acción del ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico y a su menor grado de actividad protrombótica; sin embargo, los estudios realizados en adultos y niños mayores no pueden ser aplicados a los neonatos, porque su sistema fibrinolítico es significativamente diferente:

los niveles de plasminógeno son menores y presentan una elevación del activador hístico del plasminógeno en relación con el inhibidor del activador hístico del plasminógeno, lo cual conduce a un estado hiperfibrinolítico ⁽²²⁾

El esquema de dosificación para el ácido épsilon aminocaproico incluye una dosis de carga de 50 a 250 mg/kg de peso seguido por una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg/h y aproximadamente la décima parte de este esquema cuando se utiliza el ácido tranexámico ^(13, 18, 22).

8.7 Aprotinina

La aprotinina es un polipéptido natural, aislado del tejido pulmonar bovino con peso molecular de 6512 *daltons*, compuesto por 58 aminoácidos ⁽²¹⁾. Tiene actividad efectiva contra la tripsina, la plasmina, el complejo plasma estreptoquinasa, la calicreína hística y la plasmática. La inhibición enzimática es dependiente de la concentración de aprotinina y por ejemplo, la inhibición efectiva de la plasmina requiere de 125 unidades inhibitorias de calicreína (UIC)/mL, mientras la inhibición de la calicreína plasmática necesita una concentración de 250 a 500 UIC/mL de aprotinina ⁽²²⁾.

Parece ser que los diferentes efectos de la aprotinina están estrechamente relacionados. La inhibición de la plasmina manifiesta su acción antifibrinolítica y también la preservación de las funciones plaquetarias por bloqueo de la hidrólisis de los receptores glicoproteicos, para contribuir de este modo a su actividad hemostática. Esta inhibición es la que apoya principalmente una potencial actividad protrombótica. La actividad anticalicreínica plasmática y la inhibición de la activación del factor XII contribuyen a bloquear la fase de contacto de la hemostasis, a disminuir la generación de trombina y así ejercer una actividad antiagregante y protectora plaquetaria.

La implicación del factor XII en la fibrinólisis hace pensar que su bloqueo reduciría el potencial fibrinolítico. La inhibición de la calicreína reduce la respuesta del organismo a la agresión quirúrgica al reducir la cascada del complemento, inhibir la formación de quinina y disminuir la estimulación y activación de los neutrófilos polimorfonucleares con la consecuente inhibición de la respuesta inflamatoria sistémica. Finalmente la inhibición de la proteína C activada favorecería, más bien el carácter protrombótico de la aprotinina.

Esta droga tiene una vida media de eliminación caracterizada por 2 fases, una inicial de 0,7 horas (distribución al espacio extracelular), y una final de 7 horas (acumulación en cartílagos y riñones). Los efectos renales atribuidos a

la droga parecen corresponder a la gran avidéz de los túbulo renales proximales por ella.

Por otra parte se ha comprobado la capacidad de la aprotinina para prolongar el tiempo de coagulación activado (TCA) y la mala interpretación de sus resultados al tener en cuenta que es el método más generalizado de monitoreo de la coagulación durante la CEC. Inicialmente se pensó que este efecto se debía a propiedades anticoagulantes de la aprotinina; sin embargo se ha demostrado que el fenómeno es un artefacto resultante de la interacción de la aprotinina con la celite usada como activador de la prueba de TCA (Hemochron), por ello se recomienda monitorear con caolín en presencia de aprotinina.

En cirugía cardiovascular pediátrica la aprotinina ayuda a prevenir los trastornos hemostáticos y la respuesta inflamatoria asociada con la CEC, que en estos pacientes es más pronunciada, pues los niveles de tromboxano durante la derivación cardiopulmonar están inversamente relacionados con la edad. No obstante, resulta imposible presentar una línea definitiva y concluyente relacionada con la disminución del sangrado y la reposición de 4 hemoderivados, debido a los resultados contradictorios reportados en la literatura médica. Dependiendo de la dosis administrada, diferentes mecanismos predominan y determinan los efectos de esta droga, lo que ha originado múltiples estudios en busca de dosis adecuadas con menor repercusión económica y menos efectos adversos, porque si bien, es a la que más beneficios se le ha adjudicado en relación con su efecto hemostático, es también la que más se ha relacionado con reacciones anafilácticas, procesos tromboembólicos y disfunción renal postoperatoria.

La aprotinina se ha administrado con diferentes esquemas de tratamiento:

- **Altas dosis:** 30 000 UIC/kg durante 30 minutos tras la inducción de la anestesia, seguido de una infusión continua de 10 000 UIC/kg/min

hasta el final de la operación y 30 000 UIC/kg en el cebado de la máquina de CEC.

- Bajas dosis: La mitad de las dosis descritas anteriormente.
- Dosis única en el cebado de la máquina de CEC: 30 000 UIC/kg.
- Dosis única en el posoperatorio: 30 000 UIC/kg al concluir el acto quirúrgico. (13, 18, 22)

8.8 Interferones

Los interferones son citoquinas que tienen un importante rol en la regulación del crecimiento celular y en la modulación del sistema inmune. Hay 2 clases de interferones: los de clase I (interferón alfa y beta) pueden ser producidos por casi todos los tipos celulares en respuesta a infecciones como las virales; y los de clase II (interferón gamma) son producidos por linfocitos T y "natural killer", y a diferencia de los anteriores producen un fuerte efecto estimulante sobre el sistema inmune ^(3, 23).

Los interferones han sido utilizados para tratar un amplio rango de enfermedades. Con respecto a la fibrosis pulmonar, los interferones beta y gamma han mostrado en estudios humanos y animales capacidad para inhibir la proliferación de fibroblastos y suprimir la producción de proteína matriz del tejido conectivo, y estarían aparentemente comprometidos en la fisiopatogenia de la enfermedad ^(3, 23).

8.9 Vitamina D

Esta indicada para el tratamiento de las deficiencias vitamínicas de la fórmula: raquitismo, hemeralopia, coadyuvante en la regeneración normal de los epitelios en las queratosis, úlceras corneales y afecciones respiratorias.

Ingerida en la dieta o sintetizada en la piel, es hidroxilada en el hígado para formar 25-hidroxicolecalciferol que aumenta el transporte de calcio intestinal y movilización de calcio del hueso.

El aumento de la concentración del calcio en el plasma promueve la deposición de hueso que es regulada también por la hormona paratiroidea y la calcitonina. La vitamina D se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. La presencia de bilis es esencial para una absorción intestinal adecuada; la absorción puede estar disminuida en pacientes con mal absorción a la grasa ⁽⁶⁾.

La vitamina D y sus metabolitos circulan en sangre unidos a una α -globulina específica. La vitamina D puede estar almacenada en tejido adiposo y muscular por largos periodos. Los compuestos de la vitamina D generalmente tienen un inicio lento y una acción de larga duración; los nuevos análogos y metabolitos, sin embargo, tienen una acción más rápida y vida media más corta. Los compuestos de la vitamina D y sus metabolitos son excretados principalmente en bilis y heces, y solamente una pequeña cantidad por orina ⁽⁶⁾.

8.10 Colágeno polivinilpirrolidona

El colágeno tipo I polivinilpirrolidona es un polímero inerte prácticamente no metabolizable que se excreta principalmente por vía urinaria (95%) en un periodo menor de 24 horas ^(12, 13, 24).

El colágeno tipo I polivinilpirrolidona el proceso inflamatorio crónico de la fibrosis al disminuir factores proinflamatorios como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β), así como moléculas de adhesión celular que favorecen la diapédesis leucocitaria, como son la molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio (ELAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), hasta alcanzar niveles semejantes a los normales, lo que favorece el recambio de los componentes del tejido conjuntivo con la consecuente eliminación del exceso de proteínas fibrosas ^(12, 13, 24).

9. Fibroquel

"FIBROQUEL es un líquido viscoso preparado basándose en colágeno "nativo" obtenido de la piel de porcino, en solución amortiguadora de citratos que estabiliza el pH y polivinilpirrolidona que potencializa su efecto."⁽¹²⁾

9.1 Indicaciones terapéuticas

Hemostático, cicatrizante y antifibrótico, osteorreparador.

9.2 Presentación

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada ml de SOLUCIÓN INYECTABLE contiene:

Colágeno-polivinilpirrolidona 141.3 mg
equivalente a 8.3 mg de colágeno.

Vehículo, c.b.p. 1 ml.

PRESENTACIONES:

Caja con 1 frasco ampula de 1.5 ml.

Caja con 1 frasco ampula de 4.0 ml.

Caja con 1 frasco ampula de 15.0 ml.

- ☆ El Fibroquel está indicado en las pérdidas cutáneas, úlceras, quemaduras de segundo y tercer grado, áreas donadoras de injertos, heridas accidentales, raspones y abrasiones, así como en los sitios de sutura, debido a sus propiedades hemostáticas y cicatrizantes.
- ☆ Puede administrarse junto con antibióticos en caso de infección.
- ☆ Sirve para la prevención de la recidiva de las cicatrices hipertróficas y queloides posterior a la resección, debido a sus efectos antifibróticos.

- ★ Funciona como un tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides y fibrosis localizadas por su participación en la eliminación del exceso de colágena depositada y la remodelación del tejido conjuntivo relacionado.
- ★ Dadas sus características moduladoras en los procesos de reparación, el Fibroquel está indicado como un estimulador de la consolidación ósea en fracturas y pseudoartrosis.

9.3 Dosis y vías de administración

Es utilizado como cicatrizante en heridas expuestas, se efectúa el lavado adecuado del área, retirar tejido necrótico y material purulento. Se coloca con una jeringa o aplicador una capa de Fibroquel de 1 mm sobre toda la superficie a tratar. Se cubre con una gasa u organdí, posteriormente efectuar vendaje, y en las áreas de poca movilidad se puede dejar descubierto. La frecuencia de las curaciones dependerá del aspecto del área tratada y la evolución propia de la lesión, no se debe movilizar el Fibroquel del área tratada, sólo se lavará suavemente alrededor y en el sitio de la lesión y se colocará una nueva aplicación sobre la capa anterior. En caso de infección se recomienda efectuar cultivo y antibiograma e iniciar la antibióticoterapia.

Puede usarse internamente en lechos sangrantes como hemostático y cicatrizante.

En sitios de sutura se debe aplicar antes de efectuar los puntos de sutura en la piel quedando intralesional, siendo hemostático favorece a una rápida epitelización.

Para el tratamiento de la cicatriz hipertrófica y/o queloides y padecimientos fibrosantes localizados, se anestesia la zona y se aplica el Fibroquel subcutáneamente (intralesional) con una aguja de calibre fino (27-29), la aplicación se realiza central a la lesión, si es menor a 5 cm² se aplican 0.2 ml de Fibroquel, si la lesión es de 5 a 10 cm² se aplican 0.4 ml de Fibroquel

los cuales pueden ser distribuidos en diferentes puntos de la misma; si la lesión es mayor a 10 cm² se aplican de 0.6 ml hasta 1.5 ml de Fibroquel por sesión, los cuales pueden ser distribuidos en diferentes puntos de la(s) lesión(es). La frecuencia de aplicación se sugiere semanal, y, se debe evaluar la respuesta en las primeras 8 a 12 semanas y si la lesión no se resuelve por completo continuar el tratamiento por 8 semanas más y hacer una reevaluación.

En los casos en donde la lesión no se resuelva por completo y se desea eliminar la marca de la lesión o la cicatriz, se realizan 3 aplicaciones previas a la cirugía, una por semana, posteriormente efectuar la resección de la cicatriz y después se realizan 3 aplicaciones más con la misma frecuencia de las anteriores.

Para favorecer el tratamiento de las fracturas en agudo aplicar intralesionalmente en el foco de fractura 1 ml de Fibroquel más 0.5 ml de lidocaína simple al 2% una vez por semana durante cuatro semanas. Por otro lado, para el tratamiento de la pseudoartrosis se aplica intralesionalmente 1 ml de Fibroquel más 0.5 ml de lidocaína simple al 2% 1 vez por semana durante 6 semanas.

La administración de Fibroquel como osteorreparador disminuye el dolor en el sitio de la fractura y acelera el proceso de consolidación. Lo anterior se basa en su capacidad para estimular la producción local de proteínas de reparación temprana durante la osteogénesis, como son la osteopontina y la osteonectina; así como la fosfatasa alcalina.

9.4 Farmacocinética en humanos

El colágeno administrado por vía intramuscular, cutánea o subcutánea se metaboliza de la misma manera que el colágeno endógeno, degradándose en el espacio extracelular principalmente por medio de las colagenasas intersticiales y los péptidos de degradación generados son rápidamente metabolizados por las enzimas gelatinasas y posteriormente por otras

enzimas inespecíficas, dando como subproductos oligopéptidos y aminoácidos libres. Dada la fuente de obtención de la colágena empleada en Fibroquel y su antigenicidad característicamente baja, se considera un material prácticamente inocuo, excepto en pacientes que manifiesten hipersensibilidad a ella. Por su parte, la polivinilpirrolidona es un polímero inerte prácticamente no metabolizable que se excreta principalmente por vía urinaria (95%) en un periodo menor de 24 horas

9.5 Farmacodinamia en humanos

Los datos generados de los estudios *in vitro* sugieren que el Fibroquel actúa a nivel de fibroblastos y macrófagos modulando el metabolismo de el colágeno, de tal forma que dicha regulación participa en los procesos reparativos con una mejor calidad y tiempo de la respuesta en la cicatrización. Por su parte, los estudios *in vivo* han mostrado que el Fibroquel modula el proceso inflamatorio crónico de la fibrosis al disminuir factores proinflamatorios como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β), así como moléculas de adhesión celular que favorecen la diapédesis leucocitaria, como son la molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio (ELAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), hasta alcanzar niveles semejantes a los normales, lo que favorece el recambio de los componentes del tejido conjuntivo con la consecuente eliminación del exceso de proteínas fibrosas.

Al ponerse en contacto con los tejidos, el Fibroquel crea una capa protectora sobre áreas cruentas, siendo hemostático e inductor de la cicatrización, favorece una rápida epitelización. Si se coloca intralesional en el sitio de la sutura provoca hemostasia y una rápida epitelización. Puede aplicarse internamente en áreas de sangrado en capas donde efectúa una hemostasia adecuada.

Cuando se aplica en regiones fibrosas, el Fibroquel promueve la remodelación del tejido disminuyendo la fibrosis y normalizando la zona previamente dañada. Tal es el caso de las cicatrices hipertroóficas y queloides, en donde se ha demostrado su participación en el control del proceso inflamatorio crónico asociado a la patología, lo que conlleva a la remodelación de la zona afectada para su posterior "normalización"; esto implica la eliminación de signos y síntomas patognomónicos de estos padecimientos. Utilizado post resección de la cicatriz queloide impide la recidiva de la misma. En algunos tipos de fibrosis internas, como las que se presentan en el tendón de Aquiles asociadas a las contracturas, el Fibroquel reduce la fibrosis y permite la movilidad de la articulación, además de favorecer la elasticidad del tendón.

9.6 Contraindicaciones

El Fibroquel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la colágena o al medicamento.

9.7 Precauciones

En los casos donde se conozcan o se sospechen alergias, deberá realizarse prueba de intradermoreacción a 48 horas, aplicando 0.1 ml de el Fibroquel en la cara anterior del antebrazo.

Debe valorarse el uso de el Fibroquel sobre áreas de infección, en caso de hacerlo se sugiere previa antibióticoterapia vía sistémica de 24 a 48 horas.

Debido a la acidez intrínseca de el Fibroquel se recomienda el uso de anestésico local para evitar el dolor ocasionado durante y algunos minutos después de la aplicación.

No existe hasta el momento precaución o restricción alguna para su uso durante el embarazo y la lactancia, de tal forma que la administración del medicamento queda a criterio del médico

9.8 Reacciones secundarias y Adversas

No se han reportado reacciones colaterales indeseables hasta el momento, excepto por el ardor señalado por los pacientes durante y algunos minutos después de la aplicación

9.9 Interacciones con otros medicamentos

Por la naturaleza misma de los componentes de el Fibroquel no existe interacción con otros medicamentos.

9.10 Alteraciones en pruebas de laboratorio

En las pruebas de laboratorio realizadas en pacientes que han recibido aplicaciones de Fibroquel hasta por 12 meses no se han reportado anomalías en los controles sanguíneos ni hepáticos.

9.11 Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.

Los estudios realizados con los componentes y el medicamento no han reportado carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni efectos sobre la fertilidad.

9.12 Sobredosificación o Ingesta accidental manifestaciones y manejo (antídotos)

No existe experiencia de sobre dosificación deliberada. La máxima cantidad de el Fibroquel que puede ser administrada sin causar trastornos en dosis única o múltiple, aún no ha sido determinada.

9.13 Advertencias y recomendaciones para el almacenamiento

De acuerdo a las especificaciones del fabricante el Fibroquel no debe ser reesterilizado por calor o medios químicos. Se recomienda mantener el producto a una temperatura menor de 20° C.

El Fibroquel es un biocompuesto completamente absorbible, metabolizable ya que a la fecha no se han reportado efectos colaterales adversos por su administración.

Además, se han realizado ensayos específicos para corroborar su seguridad, estas pruebas comprenden:

ensayos toxicológicos agudos, evaluaciones séricas agudas y crónicas, parámetros hematológicos y hepáticos agudos o genotoxicidad por electroforesis unicelular

10. CASO CLINICO

Paciente: Elthon Olivares

Edad: 27 años de edad

Lugar de residencia: México D.,F.

Referido por: la clínica de Láser de la Facultad de Odontología

Antecedentes: sin antecedentes sistémicos.

Motivo de la consulta:

Cicatriz en el área de la de frente, por arriba de la ceja, del lado derecho

Cicatriz en el área de la de cara, en el mentón del lado izquierdo.

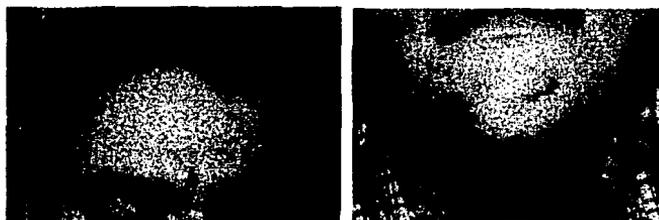
Diagnostico:

Cicatriz queloide en el tercio superior de la cara, por arriba de la ceja, del lado derecho.

Cicatriz queloide en el tercio inferior de la cara, en el menton. del lado izquierdo.

Tratamiento:

Aplicaciones semanales por un lapso de 10 sesiones con colágeno tipo I polivinilpirrolidona.(Fibroquel), para la reducción de las cicatrices queloides.



RESULTADOS

En base al estudio realizado se ha podido valorar que el colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel), como material cicatrizante, ayuda a la reducción de las cicatrices, así mismo promueve la remodelación del tejido disminuyendo la fibrosis y normalizando la zona previamente dañada, y de manera específica como material cicatrizante, ayuda a la reducción de las cicatrices hipertróficas y queloides.

CONCLUSIONES

En base a la investigación realizada se puede comprobar que:

Al aplicarse el colágeno tipo I polivinilpirrolidona (Fibroquel) que es un material que actúa como cicatrizante por sus propiedades antifibróticas y fibrolíticas, las cicatrices de tipo hipertróficas, queloides se redujeron de manera parcial en la región de la cara.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virchow R. Cellular Pathology. London Churchill, 1860,p 33.
2. Robbins y cols. Patología estructural y funcional. 6° edición, Mc Graw-Hill Interamericana, 2000. Pp 95- 120, 1215 -1259.
3. Schwartz, Seymour I.; Principios de Cirugía. Respuestas endócrinas y metabólicas a la lesión; Editorial Interamericana; Quinta Edición; 1990; 1-59
4. Fernández Carlos, Dermatología Clínica. Mosby, 1998. Pp 1-8.
5. Parakrama, Chandrasoma. Patología General 2° edición, Manual Moderno, 1998.
6. Dorland. Diccionario Enciclopédico Ilustrado De Medicina. 28° edición,Mc Graw-Hill Interamericana, 1997. Volumen I y II.
7. Bagán, S. José, V. y cols. Medicina Oral. Masson,1995 Pp.69 – 75.
8. Rubin and Farber. Patología Fundamentos. Panamericana, Pp 36 – 51
9. Arenas Roberto, Dermatología Atlas, Diagnostico y Tratamiento. 2° edición. Mac Graw-Hill Interamericana. Health Care Group. 1996. Pp. 9, 439.
10. Ruiz, Arguelles, G. J. Fundamentos de Hematología. 2° edición. Médica Panamericana, 1998. Pp 264 – 288.
11. Seidel, Henry M. y cols. Manual Mosby de Exploración Física. 3° edición. Harcourt Brace, 1998. Pp 137- 192.
12. www.fibroquel.com
13. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas – PLM-Thomson, 2002.
14. Chappay O, Schermann JM. Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Rev Med Interne* 1995 18:10 782-9

15. Saucedo; Roberto. Síndrome Hemorrágico. Fármacos Hemostáticos Facultad de Medicina Universidad de Granada España. Enero del 2002.
16. Bagán Sebastián José V. Atlas Clínico De Medicina Oral. Universidad De Valencia. Syntex Latino, S.A. 1995
17. A.Lahiri, D. y N.R. Gaze. Experience whit difficult keloids. British Journal of Surgery 2001. 54. 633 – 635.
18. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9º edición. McGraw-Hill. Interamericana, 1996.
19. Las células involucradas en la cicatrización queloide presentan mutaciones en el gen p53, lo cual podría explicar la desregulación del crecimiento celular. Archives of Dermatology 134: 963-967, ago 1998]
20. Chimal-Monroy J,y cols Implantes de Fibroquel^{MR} aceleran la formación de hueso nuevo en defectos óseos inducidos experimentalmente en cráneos de rata: un estudio histológico. Rev Biomed 1997; 8(2)
21. Levy JH. Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Vol1 N2:
22. Dr.Peña Bazain, Nelson y cols. Antifibrinolíticos. Uso en cirugía cardiovascular pediátrica. Rev Cubana Pediatr 2000;72(1):47-53
23. A preliminary study of long-term treatment whit interferon gamma 1b and low dose prednisolona in patient whit idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1999;341:1264-9.
24. Arnold William Klein MD Skin filling. Collagen and Other Injactables of the Skin Dermatologic Clinics Volume 19 - Number 3 - July 2001
25. Bruce H. Thiers y cols Use of skin substitutes in dermatology. Dermatologic Clinics Volume 19 - Number 3 - July 2001