



ISSSTE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.



ESTUDIO PILOTO DE TRATAMIENTO DE LAS ESCARAS CON
COLÁGENA-POLIVINILPIRROLIDONA

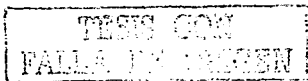
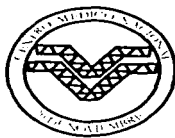
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. HUGO MENDIETA ZERÓN

ASESOR DE TESIS:

DR. FERNANDO EDGAR KRÖTZSCH GÓMEZ



México D.F. 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

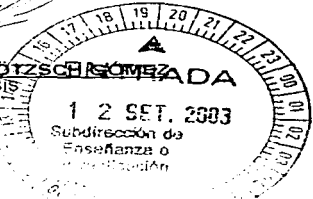
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Dr. ARMANDO TOVAR MILLAN
PROFESOR TITULAR

Dr. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO
PROFESOR ADJUNTO

Dr. MARIO GASTON COLINABARRANGO GONZALEZ
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Dr. FERNANDO EDGAR KRÖTZSCH SCHUMBERG
ASESOR DE TESIS



Dr. HUGO MENDIETA ZERÓN
MEDICO RESIDENTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

★ ISET. 11. 2003 ★

Dr. ROBERTO CRUZ PONCE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

★
DR. DARIO FERNANDEZ F
JEFATURA DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTO

A mi familia.

A mis amigos.

A los pacientes.

A mis proyectos de vida.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo de tesis doctoral.

NOMBRE: Hugo Mendieta Zerón

FECHA: 22 - septiembre - 2013

FIRMA: Hugo M

TESIS CON
TALIA DE CINCEN

Definiciones:

Antifibrosis: Acción por medio de la cual se evita la formación de tejido fibroso desordenado durante el mecanismo de reepitelización.

Cicatrización: Proceso biológico de los seres vivos que consiste en reparar un tejido dañado. Se denomina inmediata o mediata, según la reparación se haya llevado a cabo por primera o segunda intención.

Colágena: Principal constituyente orgánico del tejido conjuntivo y de la sustancia orgánica de los huesos y cartilagos.

Colágena-polivinilpirrolidona (clg-pvp -Fibroquel^{MR}): Fármaco con actividad antifibrótica, fibrolítica, inductora de la cicatrización, osteoestimuladora, osteorreparadora y hemostática. Su administración local disminuye algunas citocinas proinflamatorias y fibrogénicas, como IL-1 β , TGF- β 2, TNF- α , PDGF, así como algunas moléculas de adhesión celular, como VCAM-1 y ELAM-1.

Costo: Inversión económica que se requiere para pagar una actividad o insumo.

Fibrolisis: Destrucción del tejido fibroso. Entiéndase como acción fibrolítica que posee la colágena-polivinilpirrolidona.

Fibrosis: Desarrollo de tejido fibroso en sustitución del tejido sano.

Herida: Solución de continuidad de la superficie de un tejido.

Matriz extracelular: Materia básica que sirve de sostén para las células y que puede influir en su diferenciación.

Polivinilpirrolidona: Nombre genérico del homopolímero de la N-vinil-2-pirrolidona, desarrollada en la década de los treinta. Se usa en la actualidad en la industria de alimentos, farmacéutica, de bebidas, de limpieza, cosmética y fotográfica.

TESIS CON
FALLA DE FUENTE

Queloides: Hipertrófia con trasfondo genético del tejido cicatrizal, que algunas veces se observa en las quemaduras, amputaciones, etc., formando verdaderos tumores sésiles o pediculados.

Reepitelización: Formación de nuevo epitelio después de haberse presentado una solución de continuidad (herida).

Úlcera: Herida crónica no reparada, de etiología vascular, diabética o traumática.

TESTES CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE**PÁGINA**

INDICE	1
RESUMEN	2
1. Introducción	3
1.1. Escaras sacras	3
1.1.1. Patofisiología de la isquemia	3
1.1.2. Clasificación	5
1.1.3. Complicaciones	6
1.2. Proceso de cicatrización	7
1.3. Alternativas de manejo para las escaras	9
1.4. Colágena-polivinilpirrolidona	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. OBJETIVOS	15
5. HIPÓTESIS	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS	16
7. RESULTADOS	19
8. ANALISIS	23
9. CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS	25
ANEXO 1	27
ANEXO 2	28
ANEXO 3	29
ANEXO 4	30



RESUMEN

INTRODUCCION:

Las úlceras crónicas de presión constituyen complicaciones desastrosas de la inmovilización, que se desarrollan por limitación de la circulación sanguínea. Existen diferentes alternativas para su manejo, sin embargo la búsqueda de una opción eficaz y económica continúa, una opción pudiera ser la colágena-polivinilpirrolidona (clg-pvp).

JUSTIFICACION

La presencia de escaras sacras en los pacientes hospitalizados constituye un problema médico frecuente y de difícil manejo que puede ser una vía de entrada para infecciones. Asimismo, la restitución de la solución de continuidad dérmica constituye una medida para mejorar la calidad de vida

OBJETIVO:

Analizar si se presenta una cicatrización más rápida con la aplicación de clg-pvp de las escaras sacras, en comparación con medidas convencionales de curaciones y aplicación de pasta lassar.

METODOLOGÍA:

Tipo de estudio clínico, comparativo, prospectivo, longitudinal, aleatorizado.

Se codificaron los frascos con clg-pvp y aquellos con placebo, haciendo la determinación del orden para los pacientes de acuerdo a la tabla de números aleatorios.

Durante los meses de julio 2002 a abril 2003 se aplicó clg-pvp o placebo a los pacientes, en cantidad de 1.5 ml por vía intradérmica y en cuatro puntos con 90 grados entre cada uno.

Se midió el diámetro de las escaras al inicio y cada semana posterior, hasta un periodo de tres semanas

El análisis se hizo con la prueba de t de Student en el programa SPSS 10.

RESULTADOS:

El grupo sometido a clg-pvp redujo en promedio de 3.4 a 1.41 cm de diámetro, mientras que en el grupo testigo la reducción fue de 2.9 a 1.58 cm.

Haciendo la prueba de t para las dos medias, nuestro valor para una confianza del 95% y a dos colas es de ± 2.201 .

El valor que se obtiene al comparar las dos medias es de -0.276 . Como este valor no es menor que -2.201 encontramos que no hay diferencia significativa en los dos grupos de este estudio piloto.

Pese a que se aprecia mayor reducción del diámetro de la escara sacra con clg-pvp, la falta de diferencia estadísticamente significativa se podría deber al corto tiempo de seguimiento y al tamaño de la muestra.

Palabras clave:

Cicatrización, colágena-polivinilpirrolidona, pasta lassar, úlcera.



1. Introducción

1.1. Escaras sacras

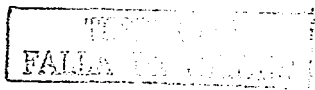
Las úlceras crónicas por presión, vasculares y diabéticas úlceras se deben principalmente a la isquemia localizada y constituyen complicaciones desastrosas de la inmovilización. Los principales factores predisponentes para su desarrollo son desnutrición, las inyecciones irritantes o contaminadas, así como el contacto prolongado con humedad, orina y heces.

Las úlceras varían en profundidad y a menudo se extienden desde la piel hasta algún punto de presión como el trocánter mayor o el sacro, denominándose de manera general con el término de escara a las úlceras crónicas de decúbito. Al respecto es importante mencionar que la mayoría de las escaras de este tipo pueden prevenirse con movilización constante del paciente y adecuada nutrición, sin embargo, cuando se forman, el tratamiento es difícil y a menudo prolongado.

La prevalencia de las úlceras de presión reportada entre pacientes hospitalizados varía entre 3 al 14% dependiendo de la fuente de los datos, de la inclusión del estadio I y la muestra poblacional. La incidencia se ha reportado entre 1 y 5% (1); aproximadamente el 70% de ellas úlceras de presión se desarrollan en personas mayores de 70 años de edad (2).

El primer paso en el tratamiento consiste en el debridamiento de tejido muerto hasta que las superficies expuestas sean viables y muestren vascularidad.

1.1.1. Patofisiología de la isquemia



Existen distintos estudios que explican el proceso de formación de las úlceras. Un sistema histopatológico descriptivo de utilidad ha sido propuesto por Witkowski y Parish (3).

En la primera etapa de eritema, hay dilatación de los capilares superficiales, con un leve infiltrado linfocitario perivascular y un edema leve a moderado en la dermis papilar.

En la etapa de entema que no palidece a la digitopresión, hay capilares y vénulas llenos de eritrocitos, principalmente en la dermis papilar, con trombos plaquetarios y hemorragia. Se presenta degeneración de las glándulas sudoríparas y del tejido celular subcutáneo. La epidermis parece ser normal.

Antes de que aparezca la ulceración epidérmica, se presentan eosinofilia, erosiones, necrosis y separación subepidérmica.

En la ulceración temprana se pierde la epidermis y se encuentra una inflamación aguda de la dermis papilar y reticular. Más tarde, las úlceras crónicas muestran una dermis con fibrosis difusa y pérdida de los apéndices dérmicos.

En la etapa de escara hay una destrucción completa de todo el grosor de la piel.

Las etapas descritas demuestran que el daño por presión parece afectar primero a las estructuras más profundas, por lo que, al ver una zona con entema, sólo apreciamos la parte más superficial de todo un daño estructural que ya se ha presentado.

Los factores etiológicos para el desarrollo de úlceras por presión son: a) presión, que es la fuerza por unidad de área, y es el factor más importante para el desarrollo de escaras. La presión capilar normal oscila entre 12 y 32 mm Hg (4), y cuando un paciente permanece en una cama de hospital, se llegan a desarrollar fácilmente presiones superiores a 150 mm Hg. Tanto el grado de presión, como su duración, son parámetros que influyen en el daño tisular. Si la presión se cambia de manera intermitente, ocurre un daño mínimo; b) fuerzas de deslizamiento, que son los contribuyentes principales al tamaño y grado de las úlceras de presión; c) fricción, que es la fuerza que resiste el



movimiento relativo entre dos superficies en contacto. Afecta al estrato córneo, y su ejemplo más común de su formación es cuando se desplaza a los pacientes sobre las sábanas; y d) humedad, que resulta por la transpiración normal de la piel, y por excreciones urinarias y fecales, estas incrementan cinco veces el riesgo de formación de úlceras por presión (5).

Además de los factores señalados existen otros que predispone a una persona a la formación de úlceras: inmovilización, déficit sensorial, alteraciones circulatorias y malnutrición.

1.1.2. Clasificación

Existen distintas clasificaciones para las escaras (Tabla 1) (6), la de Darrell Shea de 1975 que estableció los siguientes grados: I.- eritema, induración, inflamación, calor, con o sin daño de la epidermis, II.- úlcera que abarca todo el grosor de la piel limitada por el tejido celular subcutáneo, III.- pérdida completa de la integridad de la piel que abarca tejido celular subcutáneo con posibilidad de extenderse más profundamente pero sin abarcar la fascia, IV.- pérdida completa de la integridad de la piel que se extiende a músculo, hueso o estructuras de soporte como tendones o cápsulas articulares. Posteriormente en 1989 se presentó una clasificación por The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), que consideró los grados: I.- eritema en una piel intacta, II.- daño que incluye a la epidermis y que puede incluir o no a la dermis, III.- afección que llega al tejido celular subcutáneo, IV.- se presenta daño del músculo, hueso y articulaciones.

En 1990, se introdujo el sistema de clasificación de Yarkony y Kirk que demostró mayor validez interobservador.

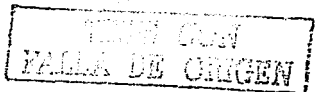


Tabla 1. Clasificaciones para las escaras

Grado	Shea	Yarkony-Kirk	NPUPAP
I	Entema con afección o no de la epidermis	Entema Se subdivide por el periodo aproximado de su formación en: A. 30 min a 24 hrs B. más de 24 hrs	Entema en piel intacta
II	Epidermis con afección o no de la dermis	Epidermis con afección o no de la dermis	Epidermis con afección o no de la dermis
III	Tejido celular subcutáneo	Tejido celular subcutáneo	Tejido celular subcutáneo
IV	Músculo, hueso, articulaciones	Músculo con daño o no a la fascia	Músculo, hueso, articulaciones
V	Cavidades muy extensas	Hueso	
VI		Articulaciones	

1.1.3. Complicaciones

Las principales complicaciones que se presentan y que pueden comprometer la vida son: infección local, sepsis, osteomielitis, fistulas y carcinoma (8).

Los cultivos obtenidos de úlceras por presión revelan un crecimiento polimicrobial. Los organismos aeróbicos más comunes son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidemidis*, *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providentia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus sp* (7). También se pueden encontrar organismos anaeróbicos.



Es importante diferenciar entre colonización e infección; colonización es la presencia de bacterias en la úlcera sin presentar daño, la infección se acompaña de datos de agresión local o sistémica. La mayoría de las úlceras de decúbito están colonizadas y no obstante pueden cicatrizar. En caso de bacteremia el pronóstico se ensombrece porque los pacientes pueden cursar con endocarditis, sepsis y muerte. La mortalidad es del 50 al 70%.

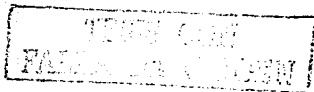
En las úlceras de presión que no presentan cicatrización se puede desarrollar osteomielitis hasta en un tercio de los casos, y ésta es por extensión directa o por diseminación hematogena (8).

1.2. Proceso de Cicatrización

La reparación tisular depende de varios mecanismos interrelacionados que generan fenómenos como la liberación de factores solubles que median la migración celular, la activación de algunos tipos celulares, la proliferación, la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular (MEC), siendo todos ellos cruciales para la reparación adecuada del tejido dañado (9).

El daño a la dermis y a la mayoría de los tejidos incluye ruptura de varias estructuras matriciales deben ser restituidas para obtener una reparación funcional. Estas estructuras incluyen tejido conjuntivo denso intersticial, membranas basales y matrices pericelulares muy finas (10).

Después de una lesión se presenta un depósito rápido de tejido conjuntivo en el tejido dañado. Las células son expuestas a múltiples influencias que predisponen a la expresión de productos génicos, usualmente ausentes en tejido sano. Además, después de una lesión, el depósito de colágena en la piel excede a la cantidad presente antes de la agresión, resultando en una cicatriz.



Dentro de las estructuras que contienen colágena en la piel, la más substanciosa en términos de volumen o masa es la dermis, particularmente la capa reticular, proporcionando la fuerza mecánica a la piel.

La zona papilar o de frontera incluye a los queratinocitos y fibras de anclaje que conectan a la membrana basal con la dermis papilar.

Los tipos predominantes de colágena en la piel son el I y el III. El tejido conjuntivo denso de la dermis tiene principalmente la tipo I y cantidades menores de tipo VI que rodea a las primeras.

La formación de nueva MEC posterior a una lesión, depende de células de diferente linaje, residentes del tejido dañado, así como de células reclutadas hacia la lesión; al respecto se considera que tres tipos celulares en la piel son capaces de sintetizar los tipos de colágena requeridas para reparar las estructuras dañadas: las células epiteliales, endoteliales y fibroblastos.

Las células epiteliales sintetizan colágena tipo V y VII durante el proceso de migración celular para cubrir un área denudada de la dermis (11), además, por medio del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) también son capaces de sintetizar componentes individuales de la membrana basal, incluyendo fibronectina, colágena tipo IV y laminina (12). La neovascularización de un sitio dañado requiere de la proliferación, migración y organización de las células endoteliales, las cuales son capaces de sintetizar colágena tipo VIII. Los fibroblastos por su parte, que son considerados el prototipo de las células de tejido conjuntivo, posterior a una lesión dérmica son capaces de sintetizar de manera significativamente mayor colágena tipo I y III (13), atribuyéndoseles el depósito en exceso de colágena que resulta en una cicatriz.

No obstante lo que ya se ha señalado, la interacción entre respuestas celulares y señales es muy compleja, por ejemplo, el TGF- β estimula la transcripción de colágena por



los fibroblastos y otras células (14), a su vez, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimula la proliferación de fibroblastos (15).

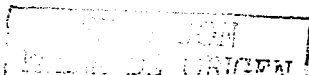
También se ha planteado que células mesenquimáticas de origen hematológico que son atraídas al sitio de lesión sean capaces de diferenciarse en células productoras de MEC. Al respecto tenemos que el macrófago es un componente celular integral del proceso de reparación tisular debido a la elaboración de numerosos mediadores solubles y se ha relacionado con la biosíntesis de matriz extracelular aunque de manera discreta. De hecho, se ha demostrado la presencia de prolil-hidroxilasa en células de origen hematógeno (16), y los estudios bioquímicos, inmunológicos y moleculares demuestran que los monocitos activados expresan colágena tipo I.

Por otro lado, se ha comprobado que el uso de la colágena heteróloga (de cerdo y ovino), puede ser eficaz en diversas áreas de la medicina, como en el tratamiento de las heridas, en donde es difícil que el organismo se repare por sí solo en un período breve, dada la disposición y extensión de la lesión (17). Asimismo, un polímero inerte, la polivinilpirrolidona (pvp), ha mostrado tener participación en la inducción de la cicatrización (18).

1.3. Alternativas de manejo para las escaras

Cuando un tejido no se repara de manera espontánea, este proceso se puede intentar mediante una inducción *in vivo*. Esto se llama medicina regenerativa.

Se puede inducir la regeneración celular mediante factores de crecimiento, péptidos o ácido desoxirribonucleico. En el caso de heridas de la piel se ha experimentado más con el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y en el caso de células autólogas se ha experimentado ampliamente con los queratinocitos para tratar quemaduras y úlceras crónicas.



La biotecnología desarrolla técnicas para estimular el crecimiento y diferenciación celular, así como el desarrollo y viabilidad de tejidos humanos funcionales. En relación a la reparación de heridas, se ha considerado el cultivo y trasplante de células en sitios dañados con la experimentación a través de la bioingeniería de tejidos para su implante en algún organismo. Las líneas más recientes incluyen la inducción *in vivo* de los componentes tisulares, a base de células, matrices histoconducativas, histoinductivas, factores de crecimiento y terapia génica. La biomatriz es un elemento crucial para el crecimiento de tejido nuevo porque actúa como una matriz extracelular temporal.

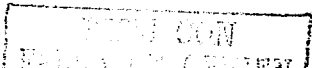
Existen varios compuestos que se usan como matrices, la mayoría son polímeros, que pueden ser naturales (colágena, fibrina, alginato) o sintéticos (ácido poliglicólico). Todos los biomateriales deben reunir las siguientes características: estructura tridimensional, maleabilidad, adaptabilidad, estabilidad química y estructural, absorción y metabolismo o eliminación, bioactividad, versatilidad y eficiencia.

Los biomateriales con los que actualmente se dispone, poseen algunas desventajas como: posible inmunogenicidad, adherencia celular variable al polímero, degradación lenta que predispone a la formación de cicatriz o reacción a cuerpo extraño, y desarrollo inadecuado de una irrigación sanguínea local.

El desarrollo más alto de la biotecnología sería el contar con órganos artificiales para implante, y quizás la clonación de órganos heterólogos o autólogos de cadáver. En el caso de quemaduras extensas o úlceras crónicas se han intentado con éxito relativo productos de reemplazo tisular.

No obstante estos avances, en nuestro medio el acceso a estos desarrollos es limitado, por lo que se debe insistir en la búsqueda de tratamientos más económicos e igualmente eficaces.

En la búsqueda de una cubierta para las heridas que sea económica, de fácil colocación y retiro, adherente, con ausencia de antigenicidad y toxicidad, antiséptico, que se



constituya como una barrera antibacteriana, y hemostática, desde hace varias décadas se ha intentado el alotransplante cadavérico (19).

En un estudio de 10 años Zaroff *et al* (20) reportaron los beneficios con el alotransplante cadavérico: limita la infección, disminuye la pérdida de agua, electrolitos y proteínas, disminuye los requerimientos calóricos, disminuye el dolor, y mejora el estado psicológico.

El transplante cadavérico de piel no se intenta como tratamiento permanente y usualmente se aplica por 2 a 5 días, siendo más útil donde se expone el hueso o tendón.

Este manejo es difícil de llevar a cabo en México debido a la limitación de acceso a tejidos y recepción cadavérica.

1.4. Colágena-polivinilpirrolidona (clg-pvp)

La administración local de clg-pvp disminuye algunas citocinas proinflamatorias y fibrogénicas, como IL-1 β , TNF- α , PDGF, así como algunas moléculas de adhesión celular, como VCAM-1 y ELAM-1.

La clg-pvp presenta actividad antifibrótica, fibrolítica, inductora de la cicatrización y hemostática (9). Esto se ha demostrado en estudios *in vitro* cultivando fibroblastos o macrófagos (P388), con concentraciones diferentes de clg-pvp, colágeno o PVP. La actividad colagenolítica del sustrato se evaluó mediante la degradación de colágena radiactiva. Se demostró que la clg-pvp inhibe la síntesis de colágena en cultivos de fibroblastos. Por esta razón, se sugirió que clg-pvp tenía influencia positiva en el metabolismo de la colágena, favoreciendo una cicatrización ordenada (21).

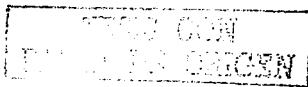
La clg-pvp aumenta la velocidad del proceso de cicatrización y mejora la calidad del tejido en heridas quirúrgicas, de acuerdo a un modelo en rata (9). Profundizando en estos análisis se aplicó clg-pvp de manera intradérmica antes de suturar heridas quirúrgicas inducidas en ratas. Los estudios morfológicos se realizaron a los 5, 7, 14 y 21 días

TIENE CON
FALLA DE ORIGEN

después de la cirugía. Los resultados obtenidos mostraron que las heridas tratadas con clg-pvp comparadas con los grupos control, presentaron mejor arquitectura y menos colágena estructural, junto con cantidades aumentadas de tejido de la granulación (días 5o y 7o). En los días 14° y 21°, la presencia de colágena III era evidente, aunque los anexos dérmicos (glándulas sebáceas y folículos pilosos) estaban presentes. Los resultados obtenidos sugirieron que clg-pvp modificaba el metabolismo y producción de colágena durante la curación de la herida (22).

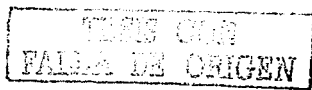
Otro modelo para estudiar los efectos de medicamentos cicatrizantes es el de heridas de espesor total (HET). Las HET en piel se reparan siguiendo el mecanismo de cicatrización por segunda intención debido a que los bordes de la herida permanecen separados entre sí, imposibilitando su sutura. Este proceso involucra a la coagulación, inflamación, infiltración macrofágica, la formación de tejido de granulación, la contracción y la epitelización. Actualmente existe un gran interés en proporcionar las mejores alternativas en el tratamiento de este tipo de heridas.

En un estudio se analizó el efecto de diversos fármacos, clg-pvp/heparina, epidermic growing factor (EGF)/sulfadiacina de plata, clg-pvp esponja, alginato y cubierta semipermeable de celulosa, en la cicatrización de HET en un modelo porcino. En un cerdo Yorkshire de tres meses de edad se practicaron 20 heridas excisionales en el dorso del animal. Previa asepsia, se aplicaron aleatoriamente los distintos tratamientos cada tercer día durante 17 días y al cabo de 72 días se obtuvieron las biopsias finales que se procesaron mediante cortes por congelación, y éstos se prepararon con diversas técnicas histológicas para evidenciar la proporción y disposición de las fibras de colágena I y III, de elastina así como del infiltrado inflamatorio (Técnica de Herovici, de Verhoeff y de Massón, respectivamente). Los resultados mostraron que el arreglo fibrilar tanto de colágena I y III como de elastina es de muy buena calidad en el tratamiento con clg-pvp/heparina, donde se aprecia el restablecimiento de papilas dérmicas y anexos



cutáneos semejante al de la piel normal, mejor que el tratamiento con cubierta semipermeable de celulosa, clg-pvp/esponja y alginato, éstos con mayor efecto que el caso control. El infiltrado inflamatorio fue menor en los casos de clg-pvp/heparina y clg-pvp/esponja. Cabe indicar que la calidad en el tratamiento con epidermic growing factor (EGF)/sulfadiacina de plata, se asemeja mucho al efecto del caso control. De esta manera una de las mejores opciones en el tratamiento de HET resulta ser el empleo de clg-pvp/heparina (23).

Una vez que se tuvieron suficientes conocimientos a nivel celular y en modelos de rata, se estudió el efecto de clg-pvp en humanos, evaluando su aplicación durante la cicatrización de heridas incisionales. El procedimiento fue obtener biopsias de piel del brazo de 11 voluntarios sanos. Seis de estas heridas fueron tratadas con 0.2 ml de clg-pvp y las restantes con 0.2 ml de una solución amortiguadora de citratos (placebo), a los 7 y 28 días post-cirugía se tomaron las biopsias y los tejidos fueron procesados por congelación, evaluándose con técnicas histológicas los cortes obtenidos para evidenciar el arreglo de las fibras de colágena, elastina, así como el infiltrado inflamatorio. Por medio de técnicas inmunohistoquímicas se analizó el porcentaje de células reactivas a TNF- α , IL1 β , TGF- β , PDGF-AB, VCAM-1, VLA-4, colagenasa intersticial y su inhibidor, tanto en vasos sanguíneos como en células dispersas, observándose una disminución significativa de PDGF-AB, TGF- β 1 y TNF- α por células de los vasos sanguíneos, en los días 7 y 28 después de la cirugía. Por otro lado, a 7 días VLA-4 aumentó en vasos sanguíneos, mientras que VCAM-1 disminuyó en células dispersas, lo que correlaciona con una disminución de los infiltrados inflamatorios. La colagenasa y su inhibidor no mostraron cambio en su expresión. En contraste, los individuos no tratados presentaron un arreglo histológico semejante al de una cicatriz normal con infiltrado inflamatorio mayor y haces gruesos de componentes fibrilares. Estructuralmente, las fibras de colágena y de elastina



mostraron un mejor patrón de distribución en el grupo tratado con clg-pvp. En conclusión, la clg-pvp mejora la calidad y acelera el proceso de cicatrización (24).

Se han referido estudios de los beneficios de la aplicación de clg-pvp para mejorar fracturas (25, 26), su acción como inmunomodulador para la artritis reumatoide (27, 28), para prevenir adherencias peritoneales (29), y de manera experimental para tratar esclerosis sistémica (30).

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

2. Planteamiento del problema

¿Es posible acelerar el proceso de cicatrización de las escaras sacras con la aplicación intramuscular de ctg-pvp en los pacientes hospitalizados que presentan este tipo de complicaciones?

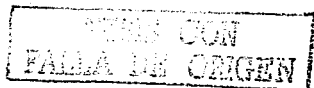
3. Justificación

La presencia de escaras sacras en los pacientes hospitalizados constituye un problema médico frecuente y de difícil manejo, que significa una vía de entrada constante para gérmenes patógenos que pueden contribuir al deterioro del estado de salud del enfermo al inducir infecciones.

La restitución de la solución de continuidad dérmica constituye una medida para prevenir infecciones severas y favorecer un mejor estado de salud de los pacientes.

4. Objetivos

Analizar si se presenta una cicatrización más rápida con la aplicación de ctg-pvp de las escaras sacras en comparación con medidas convencionales de curaciones y aplicación de pasta lassar.



5. Hipótesis

Con la aplicación de clg-pvp se logra una cicatrización más rápida de las escaras sacras, en comparación de aquellas tratadas con medidas convencionales de curaciones y aplicación de pasta lassar.

6. Material y métodos

Tipo de estudio: clínico, prospectivo, aleatorizado, comparativo.

Variable dependiente: cicatrización de escaras (diámetro).

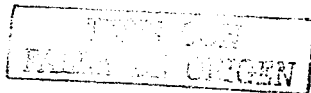
Variable independiente: aplicación de clg-pvp.

Límite de espacio: Servicios de Medicina Interna del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", y del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE.

Límite de Tiempo: Fecha de inicio: 01-julio-02, fecha de término: 01-septiembre-03.

Cronograma de actividades:

Actividad	Mes
Realización de protocolo	Abril-mayo 2002
Revisión del protocolo	Junio 2002
Autorización del protocolo	Julio 2002
Inicio de aplicación del medicamento	Julio 2002
Continúa aplicación del medicamento	Agosto 2002 a abril 2003



Recolección de datos	Mayo-junio 2003
Análisis estadístico	Julio 2003
Revisión final por tutores	Agosto 2003
Publicación del trabajo	Septiembre 2003

El estudio se basó en la Declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión

- Pacientes con escaras sacras
- Edad mayor de 65 años

Criterios de exclusión

- Haberse sometido a tratamiento quirúrgico previo de las escaras
- Estado séptico
- Apoyo mecánico ventilatorio
- Estado de coma o muerte cerebral
- Ingesta de esteroides
- Abandono familiar

Criterios de eliminación

- Falta de administración de la cig-pvp de acuerdo a la posología indicada
- Rechazo del paciente a continuar recibiendo el tratamiento

Costos



Tipo de gasto	Subtotal (pesos)	Proveedor
Medicamento (clg-pvp - Fibroquel ^{MR} -)	15,000	ASPID S A de C.V., división Pharma
Papelería	2,000	Testista
Total	17,000	

Análisis

Se hizo un estudio piloto con dos grupos de 12 pacientes cada uno.

De manera aleatoria se eligió al paciente para recibir clg-pvp de acuerdo a los criterios de inclusión, o bien se manejó únicamente con curaciones y pasta lassar. Se codificaron los frascos con clg-pvp y aquellos con placebo, haciendo la determinación del orden para los pacientes de acuerdo a la tabla de números aleatorios.

La técnica de aplicación de clg-pvp, o bien, placebo, es la siguiente: previa asepsia y antisepsia de la escara se inyecta por vía intramuscular un total de 1.5 ml del medicamento, procurando que sea en cuatro puntos equidistantes 90 grados en el borde de la herida. La frecuencia de aplicaciones fue semanal, con un total de tres aplicaciones.

Se recabaron los datos generales de cada paciente en una hoja de concentrado que incluyó número de caso, registro de la clave del producto administrado, género, edad, diámetro inicial de la escara, y diámetro de la escara a las tres semanas.

Con cinta métrica se midió el diámetro de las escaras, el día de ingreso y posteriormente con un seguimiento cada semana, con adiestramiento de los familiares para auxiliar en la medición semanal. Se consideró como diámetro final a las tres semanas, basándonos en un estudio previo que reportó un tiempo óptimo para evaluar respuesta a manejo cicatrizante en tres o cuatro semanas (31).



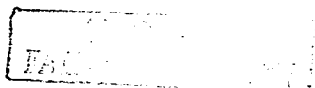
Considerando los diámetros promedio de inicio y final de cada grupo, se interpretó también el resultado como velocidad de cierre, es decir, mm/día de reducción de la herida.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 10. Al final del tiempo de evaluación, se realizó una prueba estadística de t de Student para comparar las medias de los diámetros de las escaras, considerándose con significancia estadística una $p < 0.05$.

7. Resultados

Tabla 2. Datos generales de los pacientes

Caso experimental (clg-pvp)	Género	Edad	Caso testigo	Género	Edad
1	F	65	1	F	78
2	F	74	2	F	77
3	F	80	3	M	65
4	F	90	4	F	68
5	F	88	5	F	88
6	M	88	6	M	84
7	F	72	7	M	92
8	F	90	8	F	71
9	F	88	9	F	69
10	M	67	10	F	73
11	F	67	11	F	90
12	F	89	12	F	85
Promedio		79.83			78.33



La tabla 3 muestra los cambios en el diámetro de las escaras en el grupo sometido a manejo con clg-pvp y la tabla 4 los del grupo control

Tabla 3. Grupo sometido a clg-pvp

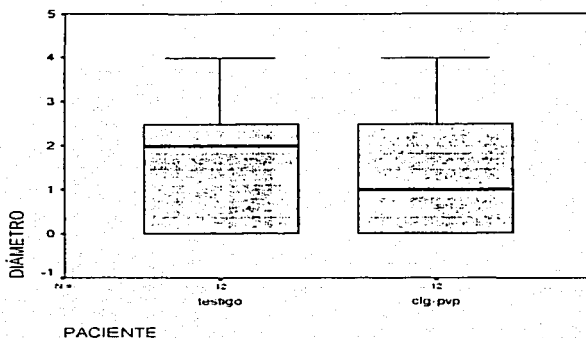
Número de caso	Diámetro inicial de la escara (cm)	Diámetro de la escara a las tres semanas (cm)
1	6	4
2	3	0
3	2	0
4	4	2
5	5	1
6	2	2
7	6	0
8	3.5	0
9	2.8	0
10	3.5	1
11	4	3
12	2	4
Promedio	3.4	1.41

Tabla 4 Grupo control

Número de caso	Diámetro inicial de la escara (cm)	Diámetro de la escara a las tres semanas (cm)
1	4.5	0
2	3	3
3	5	3
4	2	4
5	3	2
6	2	2
7	4	2
8	2.5	2
9	3	0
10	1	0
11	1	1
12	4	0
Promedio	2.9	1.58

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
FALLA DE CONTROL

La representación visual del promedio del diámetro final se hace con la siguiente gráfica de caja y bigotes.



Haciendo el intervalo con 95% de confianza, α de 0.05 con el grupo tratado con cig-pvp obtenemos, de acuerdo a la tabla para la prueba t con 11 grados de libertad (n-1 al ser muestra menor de 30):

$$IC = 1.5833 \pm 2.201(1.379/\sqrt{12})$$

$$= 0.7072 - 2.4594$$



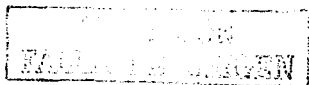
Haciendo la prueba de t para las dos medias, nuestro valor para una confianza del 95% y a dos colas es de ± 2.201 .

Análisis

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media
Diámetro				
clg-pvp	12	1.4167	1.5643	.4516
testigo	12	1.5833	1.3790	.3981

El valor que se obtiene al comparar las dos medias es de -0.276 , como este valor no es menor que -2.201 encontramos que no hay diferencia significativa en los dos grupos de este estudio piloto.

	Test de Levene para igualdad de varianzas		Prueba de t para igualdad de medias						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2 colas)	Diferencia de medias	Diferencia de errores estándar	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
								Inferior	Superior
Diámetro									
Se asume igualdad de varianzas	333	.569	-.277	22	.794	-.1667	.6020	-1.4151	1.0818
No se asume igualdad de varianzas			-.277	21.659	.785	-.1667	.6020	-1.4162	1.0829



8. Análisis

Encontramos que se atienden mas mujeres con escaras sacras que hombres.

Es importante recalcar que si bien no se alcanza significancia estadística con el tratamiento a base de clg-pvp, si hay mejoría clínica. De hecho, en el grupo tratado con clg-pvp el diámetro inicial (3.4 cm) fue, en promedio, mayor que aquel del grupo testigo (2.9 cm), aún así, el diámetro a las tres semanas fue menor en el grupo con clg-pvp que en el testigo, alcanzado un porcentaje de reducción del 58.52% versus 45.51% del grupo testigo.

La reducción en el diámetro con clg-pvp equivale a una disminución de 6.6 mm a la semana (0.66 cm).

El mayor éxito con clg-pvp se reporta a las seis u ocho semanas, sin embargo, ante la dificultad de llevar un seguimiento estrecho en nuestros pacientes por ser muchos de ellos foráneos, se redujo el tiempo de seguimiento a 3 semanas, lo que limita la posibilidad de hallar mayor diferencia en los diámetros de las escaras.

Un problema para la aceptación de la inyección de clg-pvp es su pH ácido que produce dolor en el sitio de aplicación.

Este estudio puede aportar bases para nuevos estudios, ya sea considerando la desviación estándar que obtuvimos para diseños con variables continuas o bien, considerando el porcentaje de cicatrización para diseños con variables cualitativas.

9. Conclusiones

Con la aplicación de clg-pvp encontramos al final del periodo de tres semanas un promedio de diámetro menor al del grupo tratado con curaciones y aplicación de pasta lassar, sin embargo, como se aprecia en el cálculo de la prueba de t de Student, esta

diferencia no es significativa. La explicación de esto último sería atribuible al corto tiempo de observación o/y al tamaño de la muestra. Sería necesario hacer estudios con un mayor seguimiento (seis a ocho semanas), y con más pacientes, para tener mayor impacto en los análisis estadísticos.

No obstante que la clg-pvp podría ser una alternativa eficaz, tiene la limitante de que como en el caso de la mayoría de los tratamientos existentes para el manejo de las escaras sacras, mucha parte del éxito en su manejo depende de la participación familiar, del estado nutricional, etc.

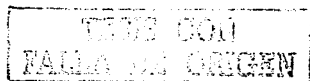
TRINIDAD
FALLA DE MANEJO

Referencias

1. The National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure ulcers prevalence, cost and risk assessment. consensus development conference statement *Decubitus* 1989,2(2):24-28.
2. Norton D, McClaren R, Exton-Smith AN An investigation of geriatric nursing problems in hospital Edinburgh Churchill-Livingstone. 1975 p 193-236
3. Witkowski JA, Parish LC Histopathology of the decubitus ulcer. *J Am Acad Dermatol* 1982,6:1014-1021
4. Kosiak M, Kubicek WG, Olson M, et al Evaluation of pressure as a factor in the production of ischial ulcers. *Arch Phys Med Rehabil* 1985. 39 623-629
5. Herman LE, Rothman KF Prevention, care and treatment of pressure (decubitus) ulcers in Intensive Care Unit patients. *J Intensive Care Med* 1989,4 117-123
6. Kanj LF, Wilking S'VB, Phillips TJ Pressure ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998. 38(4):517-538
7. Parish LC, Witowski JA The infected decubitus ulcer. *Int J Dermatol* 1989,28 643-647.
8. Sugarman M, Hawes S, Musher DM et al Osteomyelitis beneath pressure sores. *Arch Intern Med* 1983,143 633-688
9. Rodriguez Calderon Ricardo Analisis histologico e inmunohistoquimico del efecto de la colagena-polivinilpirrolidona en la cicatrizacion de heridas agudas en humanos. Tesis de Titulo de Biologo Facultad de Ciencias UNAM 2001
10. Lindblad WJ Collagen expression by novel cell populations in the dermal wound environment. *Wound repair and regeneration* 1998,6(3) 186-193
11. Stenn KS, Madri JA, Roll FJ Migrating epidermis produces AB2 collagen and requires continual collagen synthesis for movement. *Nature* 1979 277 229-232.
12. Vollberg TM Sr, George MD, Jettlen AM Induction of extracellular matrix gene expression in normal human keratinocytes by transforming growth factor beta is altered by cellular differentiation. *Exp Cell Res* 1991,193 93-100
13. Scharfetter K, Kulczik M, Stolz W, Lankat-Buttgereit B, Hatamochi A, Schönchen R, Krieg T. Localization of collagen $\alpha 1(I)$ gene expression during wound healing by in situ hybridization. *J Invest Dermatol* 1989 93 405-412
14. Roberts AB Transforming growth factor- β activity and efficacy in animal models of wound healing. *Wound Rep Reg* 1995 3 408-418
15. Scher CD, Stiles W, Antoniadou HN, Pledger WJ Regulation of the mammalian fibroblast cell cycle by a platelet-derived growth factor. *Prog Clin Biol Res* 1979,31 611-620
16. Lindblad WJ, French JA, Redford KS, Buenaventra SK, Cohen IK. Induction of prolyl hydroxylase activity in a nonadherent population of human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1987,147 486-493
17. Koehlein HE Effects of various hemostyptic drugs in rats. *Plast Reconstr Surg* 1972,50(5):319
18. Charles GG Advances in biomedical polymers USA. Plenum Press 1987. pp 21-29.
19. Snyder RJ, Simonson DA Cadaveric Allograft as Adjunct Therapy for Nonhealing Ulcers. *Foot and Ankle* 1999,38(2) 93-101
20. Zaroff LL, Mills W, Duckett JW, et al Multiple uses of viable cutaneous homografts in the burned patient. *Surgery* 1966,59 368.



21. Krotzsch-Gómez F.E. El efecto de fibroquelSM en el metabolismo del colágeno en los cultivos celulares. Tesis Maestría en Ciencias. 1995. Laboratorio de Tejido Conjuntivo. Departamento de Biología Celular. Instituto de Investigaciones Biomédicas. U N A M. Ciudad de México. México
22. Krotzsch-Gomez F.E., Guerrero-Padilla E., and Diaz de León L. Morphological Studies on the Effects of FibroquelSM During Wound Healing of Surgical Wounds in Rats. (abstract) *Journal of Cellular Biochemistry* 1993. 17E (supplement) R506
23. Krotzsch E., Rodríguez-Calderon R., DiSilvio M., Esperante S., Figueroa S., Padilla L. Pharmacological evaluation of porcine excisional full thickness wounds. *Proc. West Pharmacol Soc* 2002.45 261-262
24. Rodríguez-Calderon R., Furuzawa-Carballeda J., Corchado A., Krotzsch E. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cytokine downmodulation. *Wound Rep Reg* 2001.9(2) 166
25. Chimal-Monroy J., Bravo-Ruiz T., Furuzawa-Carballeda GJ., Lira JM., De la Cruz JC., Almazán A., Krotzsch Gomez FE., Arrellin RG and Diaz de León L. Collagen-PVP accelerates new bone formation of experimental induced bone defects in rat skull and promotes the expression of osteopontin and Sparc during bone repair of rat femora fractures. *Ann NY Acad Sci* 1998. 857 232-236
26. Chimal-Monroy J., Bravo-Ruiz T., Krotzsch Gomez FE y Diaz de León L. Implantes de Fibroquel aceleran la formación de hueso nuevo en defectos óseos inducidos experimentalmente en cráneos de rata un estudio histológico. *Rev Biomed* 1997. 8 81-88.
27. Furuzawa-Carballeda J., Alcocer-Varela J. Interleukin 8, interleukin 10, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 expression levels are higher in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis than in osteoarthritis. *Scand J Immunol* 1999. 50 215-222
28. Furuzawa-Carballeda J., Rodríguez Calderon R., Diaz de León L., Alcocer-Varela J. Mediators of inflammation are down-regulated while apoptosis is up-regulated in rheumatoid arthritis synovial tissue by polymerized collagen. *Clin Exp Immunol* 2002.130 140-149
29. Furuzawa-Carballeda J., Gonzalez-Jacome I., Corchado-Gomez A., Arrellin G y Krotzsch E. La colágena-polinilpirrolidona administrada localmente previene la formación de adherencias peritoneales en un modelo murino. *Rev Es. Med Quir* 2001; 6(2) 11-16
30. Bante L., Furuzawa-Carballeda J., Krotzsch-Gomez FE., Espinosa-Morales R., Alcalá M., Diaz de León L. Comparative study of collagen-polyvinylpyrrolidone vs triamcinolone acetate in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998.16 370
31. Alvarez OM., Fernández-Obregon A., Rogers RS., Bergamo L., Masso J., Black M. Chemical debridement of pressure ulcers: a prospective, randomized, comparative trials of collagenase and papain/urea formulations. *Wounds* 2000.12(2):15-25.



Anexo 1. Hoja de recolección individual de datos

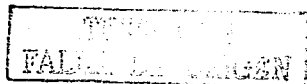
Nombre:

Expediente:

Género:

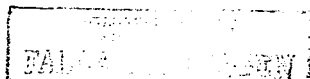
Edad:

Fecha de primera aplicación	
Clave de aplicación	
Diámetro inicial de la escara	
Diámetro a la primera semana	
Diámetro a la segunda semana	
Diámetro a la tercera semana	



Anexo 2. Hoja de recolección grupal de datos

Número de caso	Clave del producto	Genero	Edad	Diametro inicial de la escara	Diametro de la escara a las tres semanas
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					



Anexo 3. Hoja de consentimiento informado

México, D.F., a del mes de del año 200

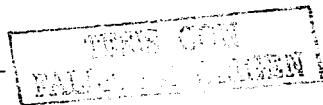
Comité de Bioética

PRESENTE

A quien corresponda:

Por medio de este conducto, y en pleno uso de mis facultades, manifiesto mi aceptación de participar como paciente en el trabajo de investigación titulado "Estudio piloto de tratamiento de las escaras sacras con colágena-polivinilpirrolidona", una vez que se me ha explicado la finalidad del mismo con sus riesgos y beneficios

Atte:



ESTA TESIS FUE APROBADA
DE LA FIDELIDAD

Anexo 4. Tabla de números aleatorios

927415	956121	168117	169280	325569	266541
926927	515107	014658	159444	821115	317592
867169	388242	832261	993050	639410	698969
867169	542747	032883	131188	926198	371071
512500	943384	085361	398488	774757	383837
062454	422050	570884	840940	845839	979662
906702	881309	772977	367506	729850	457758
837815	163631	622143	938278	231305	219737
926839	452853	757256	294716	918182	487113
854813	731620	978100	589512	147594	389180
851595	452454	252443	588990	461777	647487
449353	556695	806050	123754	722070	935916
169116	568665	756231	469231	258737	989450
139470	354095	528858	660128	342072	661203
433775	781461	107191	519960	759056	150326
221522	232624	398259	495004	881970	792001
740207	074043	854328	875553	246288	000144
525873	755998	866034	444933	785944	018015
734125	493711	254256	616625	243045	251928
773112	463857	781963	073184	389752	432215
638581	682155	747921	773020	694009	526828
863828	759241	477811	627714	256845	852454
611034	167842	701316	585251	330456	681722
379290	955292	664549	656401	320855	215201
411257	411484	088629	050150	106933	900095
407167	435509	578642	268724	368594	511815
895893	438644	330773	590505	820438	975891
686833	830515	284095	813310	554920	111395
335421	814351	508662	865401	365001	924418
927660	792888	507773	975109	625175	552278
957553	226000	471508	888883	146821	034687
564604	479954	360989	085327	352611	335624
863016	494925	371064	685892	076233	990558
873958	865759	482935	235335	541645	819733
919813	221175	370847	266925	705664	472934
476526	646911	337157	865652	195443	116729
578292	863854	145858	206557	430943	591126
286553	981699	232269	819556	967325	890737
419654	712344	033610	457019	478175	342104
383035	603078	201591	274241	771948	752990
873958	378496	198444	299028	493486	373769
924220	273258	851791	003514	885749	713570
502523	157212	472643	439301	718562	196269
815316	651530	080430	912535	802040	533626
914584	444954	053723	079387	530020	703312
312248	619263	715357	923412	252522	913980
026504	407877	418523	425527	665215	243717
870581	984043	445291	315827	651925	464440
820157	006091	570091	478357	490641	082559
519643	781245	781354	794513	330132	319843

Nota académica final:

Este estudio obtuvo un tercer lugar en las Jornadas Médicas del 45 aniversario del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Mayo 2003.

TIENE CON
FALLA DE ORIGEN