

11262

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Estudio comparativo de la cicatrización y niveles de interleucina 1 beta (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en escaras sacras tratadas con curaciones + pasta lassar + colágena-polivinilpirrolidona *versus* curaciones + pasta lassar + placebo

TESIS

Para obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas presenta:

Hugo Mendieta Zerón

Tutores:

Dr. Rolando Efraín Hernández Muñoz

Instituto de Fisiología Celular

UNAM

Dr. Fernando Edgar Kröttsch Gómez

Jefatura de Investigación Biomédica

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE.

m346062



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

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

NOMBRE: Hugo Mendieta Zeron

FECHA: 30-05-05

FIRMA: Hugo M

Dedicatorias

A mi familia, por el apoyo incondicional para poder concluir esta etapa de mi formación pese a haber estado en el extranjero.

Agradezco a las personas que me ayudaron para hacer unos trámites para el examen de grado y para CONACYT:

Brenda Marquina Castillo
Sergio Moreno

INDICE

INDICE	3
Resumen	4
Abstract	6
1. Introducción	8
1.1. Escaras sacras	8
1.1.1. Patofisiología de la isquemia de las escaras	8
1.1.2. Clasificación de las escaras	10
1.2. Complicaciones	13
1.3. Proceso de cicatrización	14
1.3.1. Cicatrización y colágena	18
1.3.2. Interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral α	20
1.3.3. Alternativas de manejo para las escaras	21
1.4. Colágena-polivinilpirrolidona	23
2. Planteamiento del problema	26
3. Justificación	27
4. Objetivos	28
4.1. General	
4.2. Específico	
5. Hipótesis	29
6. Material y métodos	29
7. Resultados	34
8. Discusión	67
9. Conclusiones	69
Referencias	71
Anexo 1. Hoja de recolección individual de datos	75
Anexo 2. Hoja de recolección grupal de datos	76
Anexo 3. Carta de consentimiento informado	77
Anexo 4. Modo de aplicación de clg-pvp	79
Anexo 5. Tabla de números aleatorios	80

Resumen

Introducción

Las úlceras crónicas constituyen complicaciones serias de la inmovilización y se deben principalmente a la presión mantenida por tiempo prolongado que impide la circulación sanguínea. La desnutrición, así como el contacto prolongado con la humedad, orina y heces desempeñan factores predisponentes.

La prevalencia de las úlceras de presión reportada entre pacientes hospitalizados varía entre 3 al 14%, con una incidencia entre 1 y 5% (1). Aproximadamente el 70% de las úlceras de presión se desarrollan en personas mayores de 70 años de edad (70). La unión de colágena-polivinilpirrolidona (clg-pvp), ha mostrado tener participación en la inducción de la cicatrización (12). Por otra parte, comparadas con las heridas agudas, las crónicas contienen niveles marcadamente elevados de citocinas proinflamatorias tales como interleucina 1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Objetivo

Analizar si se presenta un mayor porcentaje de cicatrización en las escaras sacras de un grupo con tratamiento a base de curaciones + pasta lassar + clg-pvp, en comparación con otro grupo con tratamiento de curaciones + pasta lassar + placebo, así como el determinar en los exudados de las escaras los niveles de IL-1 β y TNF- α para analizar si existen diferencias significativas ente ambos grupos.

Material y métodos

Tipo de estudio: ensayo clínico, bicéntrico, prospectivo, comparativo, longitudinal.

La edad de los pacientes fue a partir de los 65 años, distribuidos de manera aleatoria en dos grupos. Variable dependiente: cicatrización de escaras (diámetro y área). Maniobra: aplicación de clg-pvp. Para el cálculo de la muestra se utilizó la fórmula $N = [4S^2 (Z\alpha + Z\beta)] / D^2$. La medición de IL-1 β y TNF- α fue con kits comerciales de ELISA. El análisis estadístico fue con la prueba de Wilcoxon.

Resultados

En el grupo placebo (n=10) el diámetro promedio de la lesión disminuyó de 8.26 a 6.85 cm; la IL-1 β aumentó de 17.18 a 29.51 pg/mg; TNF- α aumentó de 47.23 a 56.75 pg/mg. En el grupo con clg-pvp (n=10) el diámetro promedio disminuyó de 5.58 a 4.34 cm aquí, la IL-1 β aumentó de 9.88 a 10.99 pg/mg y TNF- α disminuyó de 55.76 a 41.65 pg/mg. El área

en el grupo placebo aumentó de 59 a 62.6 cm² (p=0.213), en el grupo clg-pvp disminuyó de 44.9 a 33.7 cm² (p=0.005).

Conclusiones

En base a estos resultados se concluye que el grupo tratado con clg-pvp mostró una mayor reducción en el diámetro y en el área de las escaras, y aunque en ambos grupos aumentó IL-1 β , se encontró una franca disminución de TNF- α en el grupo tratado con clg-pvp.

El comportamiento que tuvieron las citocinas nos hace pensar que la elevación de la IL-1 β estaría influida por la multipatología de los pacientes y que en todo caso, la clg-pvp tiene más capacidad *in vivo* de inhibir la producción de TNF- α .

Palabras clave: cicatrización, clg-pvp, IL-1 β , TNF- α .

Abstract

Introduction

Chronic ulcers constitute disastrous complications with regard to immobilization and develop due to limitation of blood circulation. Malnutrition as well as prolonged contact with humidity are predisposing factors.

Prevalence of ulcers due to pressure reported among hospitalized patients varied between 3 and 14% depending on data source inclusion in site I, and population sample. Incidence was reported as between 1 and 5% (1); approximately 70% of these ulcers developed in persons > 70 years of age (2).

Collagen-polyvinylpyrrolidone (clg-pvp) has shown to participate in wound healing (12). By the other way, compared to acute wounds, chronic ulcers have higher levels of proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

Objective

To analyze if we find higher percentage of wound healing in sacral eschars of a group treated with curative measures + lassar ointment + clg-pvp *versus* curative measures + lassar ointment + placebo and to compare the levels of L-1 β and TNF- α of the exudates in both groups.

Material and methods

Type of study: clinical, bicentric, prospective, comparative, longitudinal.

Patients were \geq 65 years old, randomly distributed in two groups. Dependent variable: wound healing (diameter and area). Independent variable: clg-pvp. To obtain the number of patients we used the formula $N = [4S^2 (Z\alpha + Z\beta)] / D^2$. IL-1 β and TNF- α determinations were with commercial kits of ELISA. Statistical analysis was made with the Wilcoxon test of the SPSS program.

Results

In the placebo group (n=10), diameter decreased from 8.26 to 6.85 cm; IL-1 β increased from 17.18 to 29.51 pg/mg; TNF- α increased from 47.23 to 56.75 pg/mg. In the clg-pvp group (n=10) diameter decreased from 5.58 to 4.34 cm; IL-1 increased from 9.88 to 10.99 pg/mg; TNF- α decreased from 55.76 to 41.65 pg/mg. The area in the placebo group increased from 59 to 62.6 cm² (p=0.213), in the clg-pvp group the area decreased from 44.9 to 33.7 cm² (p=0.005).

Conclusions

Clg-pvp group shows higher reduction in diameter and area than placebo group. In both groups IL-1 β increased but TNF- α diminished with clg-pvp.

Cytokines levels make us believe that IL-1 β should be influenced by the multipathology of each patient and that by the other hand, clg-pvp has more *in vivo* capability to inhibit TNF- α production.

Key words: wound healing, clg-pvp, IL-1 β , TNF- α .

1. Introducción

1.1. Escaras sacras

Las úlceras crónicas constituyen complicaciones serias de la inmovilización. Estas se deben principalmente a la presión mantenida por tiempo prolongado que impide la circulación sanguínea. La desnutrición, las inyecciones muy irritantes o contaminadas, así como el contacto prolongado con humedad, orina y heces son factores predisponentes.

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. Generalmente se emplea el término escara para denotar las úlceras crónicas de decúbito.

La mayoría de las escaras 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 el 3 al 14%, con una incidencia entre 1 y el 5% dependiendo de la fuente de los datos, la clasificación empleada y la muestra poblacional (1). Aproximadamente el 70% de las úlceras de presión se desarrollan en personas mayores de 70 años de edad (2).

1.1.1. Patofisiología de la isquemia de las escaras

Un sistema histopatológico descriptivo útil de las úlceras de decúbito se ha propuesto por Witkowski y Parish (3). En la primera etapa de eritema, hay dilatación de los capilares de las vénulas superficiales, con un leve infiltrado linfocitario perivascular y un edema leve a moderado en la dermis papilar. En la etapa de eritema 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 histopatológicas descritas de las escaras demuestran que el daño por presión parece afectar primero a las estructuras más profundas, por lo que, al ver una zona con eritema, sólo apreciamos la parte más superficial de todo un daño estructural profundo.

Los factores etiológicos para el desarrollo de úlceras por presión son: a) presión, que es la fuerza por unidad de área; 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 (1); 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; ésta afecta al estrato córneo y ocurre por ejemplo, cuando se desplaza a los pacientes sobre las sábanas; d) humedad, que resulta por la transpiración normal de la piel y por excreciones urinarias y fecales; éstas incrementan cinco veces el riesgo de formación de úlceras por presión (5).

Además de los factores señalados existen otros que predisponen a una persona a la formación de úlceras: inmovilización, déficit sensorial, alteraciones circulatorias y malnutrición (6). De hecho, en relación a este último factor se ha demostrado que la

ingesta diaria de proteínas es el mejor predictor para la formación de escaras en pacientes de la tercera edad (7).

1.1.2. Clasificación de las escaras

Existen distintas clasificaciones para las escaras (Tabla 1) (8). Darrell Shea en 1975 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 *The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)*, clasificó a las escaras con la siguiente graduación: I.- Eritema en una piel intacta; II.- Pérdida parcial de la integridad de la piel, que puede incluir la epidermis o dermis y que se presenta clínicamente como abrasión, ampollas o ulceraciones poco profundas, los grados III y IV son semejantes a los descritos por Darrel Shea.

En 1990, se introdujo el sistema de clasificación de Yarkony y Kirk que demostró mayor validez interobservador (9).

Tabla 1. Clasificaciones de las escaras

Grado	Darrel Shea	Yarkony-Kirk	NPUAP
I	Eritema con afección o no de la epidermis	Eritema Se subdivide por el período aproximado de su formación en: A. 30 min a 24 hrs B. más de 24 hrs	Eritema 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	

A continuación ilustramos cómo consideramos el grado de las escaras descrito en la tabla 1 de acuerdo a Yarkony-Kirk.



Fig. 1. Escara Grado I
Eritema con más de 24 horas

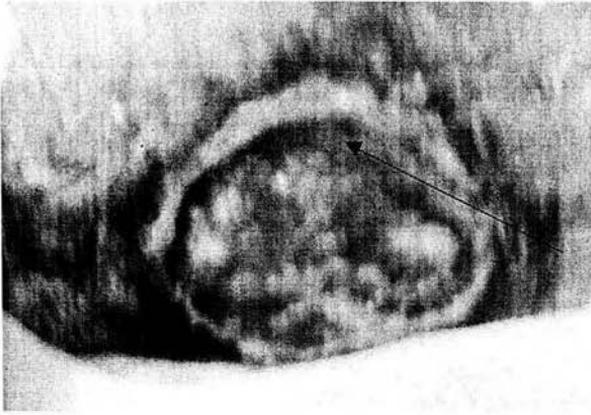


Fig. 2. Escara Grado IV
Afecta músculo

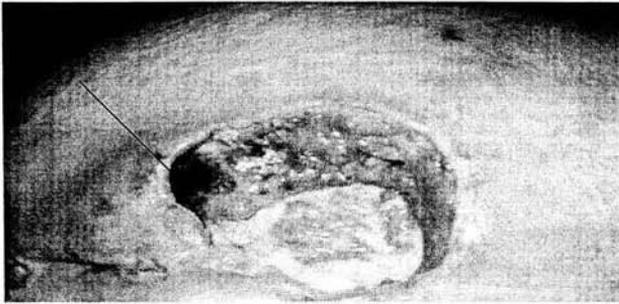


Fig. 3. Escara grado V
Afecta hueso

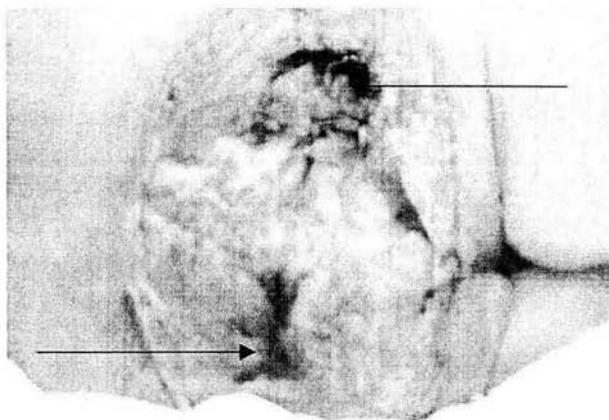


Fig. 4. Escara Grado VI
Afecta articulaciones

Fotografías tomadas con cámara digital Sony Concord Eye Q 2100, programada con flash para luz en interiores, a las 7 am, con el paciente en decúbito lateral y a 30 cm de distancia.

1.2. Complicaciones

Las principales complicaciones que se presentan y que pueden comprometer la vida son: infección local, sepsis, osteomielitis, fístulas y carcinoma (10-12). Los cultivos obtenidos de úlceras por presión revelan un crecimiento polimicrobial. Los organismos aeróbicos más comunes son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providentia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus* sp (10). 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, mientras que 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, de hecho 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 hematológica (11).

El carcinoma de células escamosas se ha reportado con una incidencia de 0.5% (12), pero cuando se diagnostica ya hay metástasis en aproximadamente 61% de los casos.

1.3. 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 (13,14), la activación de algunos tipos celulares (15), la proliferación, la síntesis (16) y la degradación de los componentes de la matriz extracelular (MEC) (17,18), siendo todos ellos cruciales para la reparación adecuada del tejido dañado.

De manera resumida se puede dividir el proceso de cicatrización en tres etapas (figuras 5 a 7, modificadas de Werner S, Grose R. *Physiol Rev* 2003), la primera que abarca una fase temprana y una tardía, la segunda que es de contracción y la tercera que es de acumulación de componentes de matriz.

Primera etapa:

Fase temprana. Si el daño involucra la ruptura de vasos sanguíneos, se produce extravasación de los componentes de la sangre, que al entrar en contacto con la pared arterial o venosa disparan el proceso de coagulación (19). Este proceso resulta de la activación del factor de Hageman superficial, el factor procoagulante tisular liberado por las células dañadas y los factores de coagulación de las superficies membranales, así como de los fosfolípidos producidos por las células endoteliales y las plaquetas.

La coagulación finaliza cuando los estímulos activadores se disipan y se ha formado un tapón de MEC transitoria y plaquetas. Esto se debe a la presencia de la prostaciclina y antitrombina III que inhiben la agregación plaquetaria. Asimismo, se presenta la lisis del coágulo cuando se libera el activador del plasminógeno que convierte el plasminógeno en plasmina y a su vez es ayudado por la degradación de los factores de coagulación V y VIII a través de la proteína C.

El mismo coágulo hemostático participa como una matriz provisional, la cual permite el reclutamiento de células en el sitio dañado, donde la fibrina y la fibronectina permiten el influjo de monocitos y fibroblastos a través de receptores específicos de membrana conocidos como integrinas.

Fase tardía. Comprende junto con la temprana, el proceso inflamatorio. Se generan fragmentos proteínicos como la bradícina y agentes vasoactivos; además, inician la cascada clásica y alterna del complemento, generando anafilotoxinas C3a y C5a. Estas últimas atraen neutrófilos y monocitos a los sitios dañados y estimulan la liberación de mediadores vasoactivos, como la histamina y los leucotrienos C₄ y D₄, así como derivados oxidantes biológicamente activos (O²⁻, OH⁻, H₂O₂) (20). También se liberan citocinas que actúan en concentraciones picomolares de forma autócrina, parácrina o endócrina.

La reepitelización de las heridas empieza unas cuantas horas después de la lesión. Las células de las estructuras epiteliales residuales se mueven rápidamente a través del sitio

dañado. En la piel, los queratinocitos epidérmicos estratificados o los del folículo piloso, se desplazan uno sobre el otro, formando grupos de células que a su vez se dividen primero horizontalmente con respecto al plano de la piel y luego se estratifican perpendicularmente.

El daño a la dermis y a la mayoría de los tejidos incluye disrupción de varias estructuras de colágena que deben ser reconstituídas para obtener una reparación funcional. Estas estructuras incluyen tejido conectivo denso intersticial, membranas basales y matrices pericelulares muy finas (21).

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

Si el daño incluye a la membrana basal, las células epidérmicas migran sobre una matriz provisional que consta de colágena tipo V, fibrina, fibronectina, tenascina, vitronectina, osteonectina y trombospondina, además de colágena tipo I y III. Si la lesión no incluye la membrana basal, la fibronectina se infiltra por esta.

Una vez reepitelizado el sitio dañado, reaparecen las proteínas de la membrana basal en una secuencia muy ordenada desde el margen de la herida hasta el centro.

El tejido de granulación o estroma nuevo, comienza a formarse aproximadamente 4 días después del daño. Para la inducción del tejido de granulación es necesaria la participación de citocinas proinflamatorias con actividades quimioatrayentes, mitogénicas y moduladoras del fenotipo entre otras. Dichas actividades dependen no solo del tipo de citocinas, sino de su concentración. Cabe señalar que ya en el plasma sanguíneo varias de estas citocinas se encuentran presentes; sin embargo, las plaquetas activadas liberan cantidades importantes de ellas en el área dañada, que con la llegada de monocitos de sangre periférica y su diferenciación a macrófagos establecen las condiciones para la síntesis continua de estos factores y su liberación.

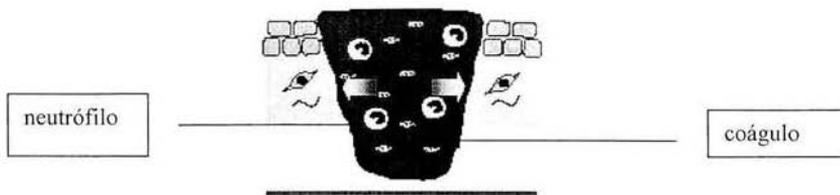


Fig. 5. 12-24 hrs después de una lesión, la herida se llena con un coágulo sanguíneo que es invadido por neutrófilos

Segunda etapa:

En esta etapa los neutrófilos presentan apoptosis, proliferan los macrófagos, células endoteliales que forman nuevos vasos sanguíneos, keratinocitos y fibroblastos. Estos últimos llevan a cabo la fibroplasia que consiste en la síntesis de los componentes del tejido de granulación (22). Existen proteínas fibrosas de dos tipos: las estructurales, principalmente como la colágena y la elastina y las que participan en la adhesión como la misma colágena, la fibronectina, la laminina y la tenascina. Las variaciones en la composición, la concentración y la manera en cómo están organizadas estas macromoléculas dan lugar a una diversidad de formas, cada una adaptada a los requerimientos particulares de cada tejido (19).

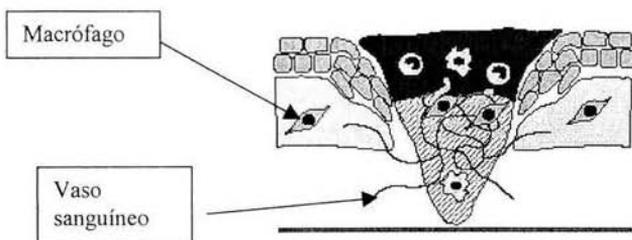


Fig. 6. Proliferan macrófagos, fibroblastos; las células endoteliales forman nuevos vasos sanguíneos

Tercera etapa:

1 a 2 semanas después de la lesión, la herida está completamente llena de tejido de granulación que se ha formado por la acumulación de componentes de matriz. Las proteínas de la MEC son parte estructural del tejido conjuntivo, aunque también tienen un papel informacional para las células adyacentes (genera señales para la migración y quimiotaxis, la reorganización del citoesqueleto y la forma celular, la regulación de la proliferación celular y la diferenciación, así como la síntesis y degradación de algunos de sus componentes proteínicos y no proteínicos) (19). Los fibroblastos se transforman en miofibroblastos produciendo contracción de la herida y depósito de colágeno, como resultado final se tiene una neoepidermis.

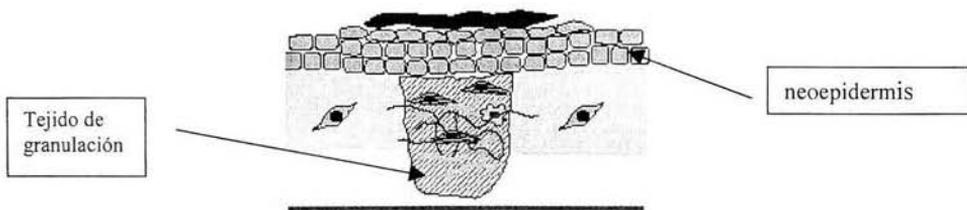


Fig. 7. La herida está llena de tejido de granulación y se forma la neoepidermis.

1.3.1. Cicatrización y colágeno

Después de una lesión se presenta un rápido depósito de tejido conectivo en el tejido dañado. Las células son expuestas a múltiples influencias que predisponen a la expresión

de genes (RNAm y proteínas) 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, que contiene fibras de colágena que corren paralelas a la superficie corporal y que proporciona la fuerza mecánica a la piel.

La colágena predominante en piel es la tipo I y III. El tejido conectivo denso de la dermis tiene principalmente 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, tres tipos celulares en la piel son capaces de sintetizar los tipos de colágena requeridas para reparar las estructuras dañadas: 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 (23) 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 (24). 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, considerados como el prototipo de las células del tejido conjuntivo, posterior a una lesión dérmica, son capaces de sintetizar de manera significativamente mayor colágena tipo I y III (25), atribuyéndoseles el depósito en exceso de colágena que resulta en una cicatriz.

No obstante lo ya 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 (26) y a su vez el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimula la proliferación de fibroblastos (27).

También se ha planteado que células de origen hematológico que son atraídas al sitio de lesión sean capaces de diferenciarse en células productoras de matriz extracelular. 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 ME. De hecho, se ha demostrado la presencia de prolil hidroxilasa en células de origen hematógeno (28) 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 (29). Asimismo, un polímero inerte, la polivinilpirrolidona (pvp), ha mostrado tener participación en la inducción de la cicatrización (30). También se han hecho estudios con otras sustancias como el interferón gamma (31), y el interferon alfa-2b (32) aplicados localmente en cicatrices queloides e hipertróficas con buenos resultados.

1.3.2. Interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral α

Comparadas con las heridas agudas, las crónicas contienen niveles marcadamente elevados de citocinas proinflamatorias tales como interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) así como de metaloproteinasas, mientras que los inhibidores de metaloproteinasas y la actividad de los factores de crecimiento están disminuidos (33).

El gen para la IL-1 se encuentra en el cromosoma 2 y contiene además tres genes relacionados en una región de 430 kilobases (IL1A, IL1B, e IL1RN), los cuales codifican para IL-1 α , IL-1 β , e IL-1ra (34). La IL-1 se identificó inicialmente como un producto macrófágico con actividad mitogénica, tanto en los linfocitos como en los timocitos y como pirógeno endógeno. La principal fuente de IL-1 son los monocitos y macrófagos, aunque otras células también la secretan, como es el caso de las células dendríticas, de Langerhans, células B y T, endoteliales, mesangiales, epiteliales, astrocitos, células de la microglia, fibroblastos, neutrófilos y hasta osteoblastos (35).

Tanto la IL-1 α como la β estimulan la síntesis de la procolágena tipo I y de sus mensajeros (RNAm) en fibroblastos humanos, lo cual sugiere un mecanismo pretraduccional para este efecto. Sin embargo, los efectos de esta interleucina parecen estar influenciados por la concentración de la citocina (36).

Existen reportes donde se menciona que la IL-1 β además de estimular la proliferación de las células endoteliales y liberar la actividad de los procoagulantes, incrementa la producción de la colágena tipo IV por las células epidérmicas (37), lo cual se puede relacionar con algunas alteraciones de la piel o bien con el proceso de reepitelización.

El TNF- α es uno de los productos de secreción de los macrófagos activados y también lo sintetizan otras células como los linfocitos, las células "asesinas naturales" (NK) y los mastocitos. Actualmente se le reconoce más por su actividad proinflamatoria que por sus efectos antitumorales. Comparte casi todas las acciones de la IL-1 β salvo la de activación linfocitaria (35).

1.3.3. Alternativas de manejo para las escaras

Las primeras medidas para tratar las escaras son movilización, limpieza y aporte nutricional, incluso con vitaminas y minerales si se sospecha o demuestra que hay

disminución de los mismos. En caso de que haya tejido muerto el primer paso consiste en el debridamiento hasta que las superficies expuestas sean viables y muestren tejido de granulación. De acuerdo a la clasificación de la NPUAP, las escaras en estadios I, II, y III se pueden curar con tratamiento local, la etapa IV requiere intervención quirúrgica (38).

Cuando un tejido no se regenera 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 o péptidos. En el caso de heridas de la piel se ha experimentado más con los factores de crecimiento de fibroblastos, principalmente el tipo 2 (FGF2) (39), y en el caso de células autólogas se ha experimentado ampliamente con los queratinocitos para tratar quemaduras y úlceras crónicas.

Por medio de la biotecnología se han desarrollado 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, ha intervenido con la experimentación *in vitro* de la creación de tejidos bioartificiales para implante en el organismo (40), el cultivo y trasplante de células en sitios dañados. Las líneas más recientes incluyen la inducción *in vivo* de tejido, a base de matrices histo-conductivas, histo-inductivas, factores de crecimiento, células madre y terapia génica (41). 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 para facilitar la cicatrización, la mayoría son polímeros, que pueden ser naturales (colágena, fibrina, alginato) (42) o sintéticos (ácido poliglicólico) (43). Todos los biomateriales deben reunir las siguientes características: estructura tridimensional, maleabilidad, adaptabilidad, estabilidad química y estructural, bioreabsorbilidad, bioactividad, versatilidad y eficiencia.

Los biomateriales con los que se dispone actualmente, para inducir cicatrización poseen algunas desventajas como: posible inmunogenicidad, adherencia celular variable al

polímero, degradación lenta (que predispone a la formación de cicatriz) y desarrollo inadecuado de una irrigación sanguínea local (44).

El desarrollo más alto de la biotecnología sería el contar con órganos bioartificiales para implante, y quizás la clonación de órganos. En el caso de quemaduras extensas o úlceras crónicas se ha intentado con relativo éxito 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 alotrasplante cadavérico (45). En un estudio de 10 años Zaroff y cols. (46) reportaron los beneficios con el alotrasplante 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 trasplante cadavérico de piel no se intenta como tratamiento permanente, sino que se aplica por 2 a 5 días, siendo más útil donde se expone el hueso o tendón.

En México este procedimiento no es viable debido a la limitación de acceso a trasplante cadavérico.

1.4. Colágena-polivinilpirrolidona

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, hemostática e inductora de la cicatrización (18, 47-49). Esto se ha demostrado en estudios de cultivos celulares donde para analizar el metabolismo de la colágena se llevó a cabo un estudio cultivando fibroblastos o macrófagos (P388), con concentraciones diferentes de clg-pvp, colágena o PVP. La actividad colagenolítica del sustrato se evaluó mediante la incorporación de prolina radiactiva. Se demostró que clg-pvp inhibe la síntesis de colágena en cultivos de fibroblastos. Por esta razón, se sugirió que clg-pvp debía tener una influencia positiva en el metabolismo de la colágena, favoreciendo una cicatrización ordenada (50).

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 (18). Profundizando en estos análisis se aplicó clg-pvp de manera intradérmica en heridas quirúrgicas inducidas en ratas, aplicándose antes de suturar. Los estudios morfológicos se realizaron a los 5, 7, 14 y 21 días después de la cirugía. Los resultados obtenidos mostraron que las heridas tratadas con clg-pvp comparadas con los grupos control, tuvieron menos colágena estructural, junto con cantidades aumentadas de tejido de la granulación (5o y 7o días). En los días 14o y 21o, la presencia de colágena inmadura era evidente, aunque los anexos dérmicos (glándulas sebáceas y folículos pilosos) estaban presentes. Los resultados obtenidos sugirieron que clg-pvp modificaba el metabolismo y la producción de colágena durante la curación de la herida (51).

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. En un estudio se analizó el efecto de diversos fármacos, clg-pvp/heparina, factor de crecimiento epidérmico (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 HET excisionales en el lomo. Previa asepsia, se les aplicó aleatoriamente los distintos tratamientos cada tercer día durante 3 semanas 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 de clg-pvp/heparina donde se aprecia el establecimiento de papilas dérmicas y anexos cutáneos semejante a los de la piel normal, mejor que el tratamiento con cubierta semipermeable de celulosa, clg-pvp/esponja y alginato, éstos con mayor o igual 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 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 (52).

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 de la parte anterior del brazo izquierdo 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. Los tejidos se procesaron por congelación y los cortes obtenidos se evaluaron por técnicas histológicas para evidenciar el arreglo de las fibras de colágena, elastina, así como el infiltrado inflamatorio. Por la técnica de la inmunoperoxidasa se analizó el porcentaje de células reactivas a TNF- α , IL-1 β , TGF- β , PDGF-AB, VCAM-1, VLA-4, colagenasa intersticial y su

inhibidor, tanto en vasos sanguíneos como en células dispersas. Se observó 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 los 7 días el VLA-4 aumentó en vasos sanguíneos, mientras que el 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 colágeno 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 (53).

Se han referido estudios de los beneficios de la aplicación de clg-pvp para mejorar fracturas (54,55), su acción como inmunomodulador para la artritis reumatoide (56,57), para prevenir adherencias peritoneales (58) y de manera experimental para tratar esclerosis sistémica (59).

2. Planteamiento del problema

Estamos buscando nuevas formas para tratar a pacientes con escaras que además de ofrecernos mejoría macroscópica se corelacionen con algún parámetro molecular, tal como son las citocinas, por lo tanto, nuestra pregunta de investigación fue si ¿existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-1 β y TNF- α del exudado de escaras sacras tratadas con curaciones + pasta lassar + clg-pvp en comparación de aquellas tratadas con curaciones + pasta lassar + placebo?

3. Justificación

La presencia de escaras sacras en los pacientes hospitalizados constituye un problema médico frecuente y de difícil manejo, que contribuye a deteriorar la calidad de vida. Como ya se ha mencionado, la prevalencia de las úlceras de presión reportada entre pacientes hospitalizados varía entre el 3 al 14%, con una incidencia entre el 1 y 5% dependiendo de la fuente de los datos, de la clasificación empleada y de la muestra poblacional (1). El porcentaje de la prevalencia e incidencia se incrementa conforme aumenta el promedio de edad de los pacientes.

En un estudio transversal (no publicado) en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", se encontró una prevalencia del 3% para escaras sacras en los pacientes hospitalizados.

Aprovechando el sistema de informática de la misma unidad médica, se intentó hacer un análisis de los pacientes hospitalizados de enero 2001 a enero 2003 con el diagnóstico de úlceras de decúbito, pero no fue útil ya que sólo se obtuvieron 8 registros, esto debido a que el sistema sólo ingresa un diagnóstico y es raro que se considere a las escaras como motivo único o principal de hospitalización.

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. Actualmente se cuenta con varias alternativas para el manejo de las escaras, sin embargo no se describe con precisión la relación de su aplicación con los cambios que inducen en el proceso de cicatrización.

El tratamiento más eficaz para las escaras es el injerto cutáneo, sin embargo esta opción no es factible en todos los pacientes. La clg-pvp podría ser una alternativa eficaz además de económica en la cicatrización de las escaras sacras.

Comprender los cambios biológicos como disminución de IL-1 β y TNF- α , que se sucedan mediante la aplicación de una sustancia que mejora la cicatrización de las escaras como la clg-pvp. De allí deriva nuestro interés en buscar una correlación entre el efecto macroscópico benéfico de la clg-pvp y los niveles de citocinas (IL-1 β y TNF- α), que pudiera normar alternativas de manejo más específicas y efectivas.

4. Objetivos

4.1. General

- Analizar si se presenta un mayor porcentaje de cicatrización en las escaras sacras con el tratamiento a base de curaciones + pasta lassar + clg-pvp, en comparación con el tratamiento de curaciones + pasta lassar + placebo y si los índices de cicatrización correlacionan con los niveles de IL-1 β y TNF- α en los exudados de las escaras en los dos grupos de pacientes.

4.2. Especificos

- Medición de escaras sacras.
- Medición de IL-1 β y de TNF- α empleando equipo comercial de ELISA.

5. Hipótesis

H1

Con el tratamiento de curaciones + pasta lassar + clg-pvp se logra una reducción 30% mayor en el diámetro de las escaras en comparación con el tratamiento a base de curaciones + pasta lassar + placebo.

H0

Con el tratamiento de curaciones + pasta lassar + clg-pvp no se logra una reducción 30% mayor en el diámetro de las escaras en comparación con el tratamiento a base de curaciones + pasta lassar + placebo.

6. Material y métodos

Fue un ensayo clínico, bicéntrico, prospectivo, comparativo, longitudinal, en el cual se estudiaron pacientes geriátricos de los servicios de Medicina Interna del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", y del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", del ISSSTE; en el período comprendido del 01 de marzo de 2003 al 28 de febrero de 2004. La variable dependiente fue la cicatrización de las escaras (diámetro y área) y la maniobra fue la aplicación de clg-pvp. Para el reclutamiento y tratamiento de los pacientes se consideró la Declaración de Helsinki, con los siguientes criterios:

De inclusión: a) pacientes con escaras sacras con grado II a IV en la escala de Yarkony-Kirk, b) paciente geriátrico [edad a partir de los 65 años que es el límite que toma en cuenta el ISSSTE para este grupo etáreo, siendo importante recalcar que aproximadamente 70% de las úlceras de presión se desarrollan en personas mayores de 70 años de edad (2)], c) estabilidad hemodinámica: frecuencia cardíaca entre 50 y 99

latidos por minuto; presión arterial media entre 80 y 99 mmHg, frecuencia respiratoria entre 14 y 24 por minuto, y temperatura entre 36 y 39.9 grados centígrados (60).

De exclusión: a) haberse sometido precisamente a tratamiento quirúrgico de las escaras, b) estado séptico, c) apoyo mecánico ventilatorio, d) estado de coma o muerte cerebral, e) administración de esteroides, f) abandono familiar, g) diagnóstico de cualquier neoplasia con sobrevida media menor a 50% a los 6 meses, h) que su lugar de residencia sea fuera del Distrito Federal (D. F.).

De eliminación: a) rechazo del paciente a continuar en el estudio, b) que posterior a su estancia hospitalaria su lugar de residencia hubiera sido fuera del D. F.

De los pacientes que reunieron los criterios de inclusión se registraron las variables de la Tabla 2.

Tabla 2. Variables registradas

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional
Género	Cualitativa dicotómica	Determinación del sexo masculino o femenino	La misma
Edad	Cuantitativa discreta	Edad en años	La misma
Albúmina	Cuantitativa continua racional	Gramos de albúmina por decilitro de sangre	La misma
Hemoglobina	Cuantitativa continua racional	Gramos de hemoglobina por decilitro de sangre	La misma
Grado de escara	Cuantitativa de escala	Determinación de la gravedad de la escara	Se utilizó la escala de Yarkony-Kirk
Diámetro de la escara	Cuantitativa continua	Determinación con regla del diámetro máximo de la escara	Se midió en centímetros y milímetros
Interleucina 1 β	Cuantitativa continua	Citocina relacionada con la inflamación	Se midió en picogramos por mililitro
Factor de necrosis tumoral α	Cuantitativa continua	Citocina relacionada con la inflamación	Se midió en picogramos por mililitro

Cálculo de tamaño de muestra

Para el cálculo de la muestra se ha considerado como una variable numérica y comparativa en porcentaje de éxito la siguiente fórmula: $N = [4S^2 (Z\alpha + Z\beta)] / D^2$ (61). Donde: N= tamaño de la muestra, S= desviación estándar, $Z\alpha$ = zeta de error alfa, $Z\beta$ = zeta de error beta, D= diferencia en milímetros a encontrar en ambos grupos.

La desviación estándar fue de 1.5 cm considerando un estudio piloto previo (62), nuestro valor de Z para un error alfa de 0.05 a dos colas es de 1.96, el valor de Z para un error beta del 20% a una cola inferior es de -0.842, se considerará una diferencia a encontrar en ambos grupos de 3 mm. Sustituyendo estos valores en la fórmula nos dio un resultado de 7.85 pacientes para cada grupo y considerando las pérdidas se aumentaron a 10.

De manera aleatoria se eligió al paciente para recibir curaciones + pasta lassar + clg-pvp de acuerdo a los criterios de inclusión, o bien curaciones + pasta lassar + placebo.

La aplicación de clg-pvp fue semanal, intradérmica, en los bordes de la escara, procurando que fuera en 4 puntos a 90° entre sí, en cantidad de 1.5 mL (8.3 mg de clg-pvp por mL).

Se recabaron los valores de las variables a estudiar de cada paciente en una hoja de concentrado que incluyó: el día de ingreso, número de caso, registro de la clave del producto administrado, diámetro inicial de la escara medida con cinta métrica y a las tres semanas de seguimiento.

Igualmente al momento de captar cada paciente se dibujó el contorno de la escara en un plástico de los usados para acetatos, para compararla de manera objetiva con los cambios sufridos en tres semanas.

Al captar al paciente para el estudio, se limpió por la mañana la escara y se colocó un parche estéril sin gel (Bioclusive, Johnson & Johnson)¹, para recolectar el exudado de 24 hrs. A la mañana siguiente se colocó al paciente en decúbito lateral y con una jeringa de 3 cc se recolectó el exudado; en caso de haber poco exudado se agregó solución salina (1 cc) y se recolectó la muestra en un tubo 1.5 cc para estudios enzimáticos. El tubo se puso en congelante y se almacenó después de centrifugar, en un congelador a -72°C en el laboratorio de investigación del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. El tiempo entre la toma del exudado y su almacenamiento fue menor a una hora para evitar la degradación de las citocinas

Se compararon en el exudado de las escaras los niveles séricos de los factores de inflamación IL-1 β y TNF- α , para determinar si existía diferencia entre los pacientes tratados con clg-pvp y aquellos con placebo.

Para conocer la concentración de IL-1 β y TNF- α , se necesitaron por lo menos 200 μl del exudado de la escara, recabados en una jeringa estéril. La medición de los niveles de estas citocinas se hizo por medio de ensayo inmunoenzimático de tipo ELISA (RandD Systems, Minneapolis MN, USA, sistema QuantikineIL-1b y sistema QuantikineTNF-a). Estas determinaciones identifican al factor cuando es captado por el receptor correspondiente que se encuentra adherido a la placa; su medición es en picogramos (pg) de citocina.

Se hizo una representación gráfica con scatter blot del diámetro de la escara y los niveles de IL-1 β y TNF- α .

Las variables cualitativas se reportaron en porcentajes y se representaron en gráficas de barras.

¹ Dirección de distribuidor en México: Pilares 231, interior 2. Entre Av. Coyacán y Amores. Col. Del Valle. México, D.F.

Las variables cuantitativas se reportaron con promedios \pm una desviación estándar y se representaron en histogramas.

Para comparar la reducción en el área de las escaras se aplicó la prueba de Wilcoxon, considerándose con significancia estadística una $p < 0.05$.

Los costos del proyecto se reportan en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos el proyecto:

Concepto	Subtotal (pesos)	Financiamiento
Estudios de laboratorio	15,000	ASPID, S.A.
Papelería	2,000	Tesista
Total	17,000	

7. Resultados

A continuación (Tabla 4) enlisto los nombres, género, edad y grupo al que pertenecieron los pacientes involucrados en nuestro estudio, donde apreciamos que predominaron las mujeres con 13, sobre los hombres con 7.

Tabla 4. Características de los pacientes

Paciente	Género	Edad	Grupo
Fernando Narváez	M	65	placebo
Catalina Peña	F	73	clg-pvp
Alfredo Lira	M	91	clg-pvp
Rosa María	F	74	placebo
Sara Morales	F	75	placebo
Margarita Alvarado	F	74	placebo
Cesáreo Espejel	M	63	clg-pvp
Nicolasa Alvarez	F	89	clg-pvp
Ponciano Rojas	M	72	clg-pvp
Morelos García	F	81	placebo
Angela Gómez	F	78	clg-pvp
Ma. Gómez Carbajal	F	74	clg-pvp
Ma. Silva González	F	65	placebo
Fernando Varela	M	65	clg-pvp
Florencio Soriano	M	69	placebo
Rosalio	M	72	placebo
María Godínez C.	F	90	placebo
Petra Medina	F	70	placebo
Socorro Cortés	F	68	clg-pvp
Balvina López V.	F	79	clg-pvp

En cuanto a la distribución de género, en el grupo placebo fueron siete mujeres y en el de clg-pvp seis, con 3 y 4 hombres respectivamente, siendo diferencias mínimas. El promedio de edad fue muy similar, 73.5 años para el grupo de placebo y 75.2 para el de clg-pvp.

En el grupo de placebo de los 10 pacientes, en siete el motivo principal de atención fue la diabetes mellitus tipo 2 descontrolada (DM2desc), seguida por dos casos de neumonía y 1 de acinesia. Como patología comórbida al motivo de ingreso se consideró a la hipertensión arterial sistémica en 4 (HAS), y con frecuencia de un caso a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, demencia, hipocalcemia, desnutrición, y fractura del calcáneo. Como tercera enfermedad agregada al motivo de ingreso se consideró escara en 3, infección de vías urinarias (IVU) en 2, y con frecuencia de un caso a HAS, aterosclerosis, insuficiencia renal, hipocalcemia y estancia post cirugía de cadera (Tabla 5).

Tabla 5. Datos generales y diagnósticos del grupo con placebo

Número	Género	Edad	Diagnóstico 1	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3
1	M	65	DM2desc	EPOC	IVU
2	F	74	Neumonía	Obesidad	HAS
3	F	75	DM2desc	HAS	IVU
4	F	74	Neumonía	HAS	Aterosclerosis
5	F	81	DM2desc	Demencia	IR
6	F	65	DM2desc	HAS	Hipocalcemia
7	M	69	DM2desc	Hipocalcemia	Escara
8	M	72	Acinesia	Desnutrición	Escara
9	F	90	DM2desc	HAS	Escara
10	F	70	DM2desc	Fx calcáneo	PosCxCadera
Promedio		73.5			

DM2desc: diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IVU: infección de vías urinarias, HAS: hipertensión arterial sistémica, IR: insuficiencia renal, Fx calcáneo: fractura de calcáneo, PosCxCadera: post cirugía de cadera

En el grupo placebo el diámetro final disminuyó en 7 casos, permaneció sin cambios en uno y aumentó en dos. La IL-1 β disminuyó en 3 casos, aumentó en 5 y en dos no se pudo procesar. El TNF- α disminuyó en 2, permaneció en cero en 4, aumentó en 2 y en 2 no se pudo procesar (Tabla 6).

Tabla 6. Diámetros y datos de laboratorio del grupo con placebo

Número	Diámetro inicial	Diámetro final	Albúmina	Hemoglobina	IL-1 β inicial (pg/mg)	IL-1 β final (pg/mg)	TNF- α inicial (pg/mg)	TNF- α final (pg/mg)
1	13.5	12.5	2.35	10.2	2.34	3.13	0	102.53
2	7	6.8	2.9	17.1	0.5	2.29	7.93	21.77
3	5.7	4.5	2.8	10.6	4.38	98.29	0	0
4	6.7	5.8	2.7	18.5	perdida	perdida	perdida	perdida
5	3.8	4	2.2	10.3	1.8	3.51	287.31	270.32
6	7.9	7.6	2.2	11.8	8.21	3.36	0	0
7	7.2	7.7	1.63	12.3	3.4	2.48	0	0
8	3.2	3.2	2.2	11	perdida	perdida	perdida	perdida
9	7.1	6.4	1.8	8.7	11.37	11.86	82.63	59.43
10	10.5	10	2.6	9.1	126.12	111.2	0	0
Promedio	7.26	6.85	2.33	11.96	17.18	29.51	47.23	56.75

IL-1 β : interleucina 1 beta, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

En el grupo de clg-pvp de los 10 pacientes, en tres el motivo principal de atención fue la DM2desc, seguida por evento vascular cerebral de tipo isquémico (EVCisq) con 2 y con un caso los siguientes: hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA), insuficiencia cardiaca clase funcional II (ICCFII), fractura de cadera, gastroenteritis probablemente infecciosa (GEPI) y lesión cervical. Como patología comórbida al motivo de ingreso se consideró a la HAS en 6 y con un caso los siguientes: hepatopatía, ICCFII, desnutrición e IVU. Como tercera enfermedad agregada al motivo de ingreso se consideró demencia en 2, y con frecuencia de un caso a EPOC, Hakin-Adams, aterosclerosis, Alzheimer, HTDA, GEPI y escara (Tabla 7).

Tabla 7. Datos generales y diagnósticos del grupo con clg-pvp

Número	Género	Edad	Diagnóstico 1	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3
1	F	73	DM2desc	HAS	EPOC
2	M	91	HTDA	hepatopatía	Hakin-Adams
3	M	63	ICCFII	HAS	DM2desc
4	F	89	EVCisq	ICCFII	Ateroesclerosis
5	M	72	Fx cadera	HAS	Demencia
6	F	78	EVCisq	HAS	Demencia
7	F	74	GEPI	Desnutrición	Alzheimer
8	M	65	Lesión cervical	HAS	HTDA
9	F	68	DM2desc	HAS	GEPI
10	F	79	DM2desc	IVU	Escara
Promedio		75.2			

DM2desc: diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, HAS: hipertensión arterial sistémica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTDA: hemorragia de tubo digestivo alto, ICCCFII: insuficiencia cardíaca clase funcional II, EVCisq: evento vascular cerebral de tipo isquémico, Fx cadera: fractura de cadera, GEPI: gastroenteritis probablemente infecciosa, IVU: infección de vías urinarias.

En el grupo de clg-pvp el diámetro disminuyó en los diez casos. La IL-1 β disminuyó en 5 y aumentó también en 5 casos. El TNF- α disminuyó en 4 casos, aumentó en 3 y se reportó en cero en dos casos (Tabla 8).

Tabla 8. Diámetros y datos de laboratorio del grupo con clg-pvp

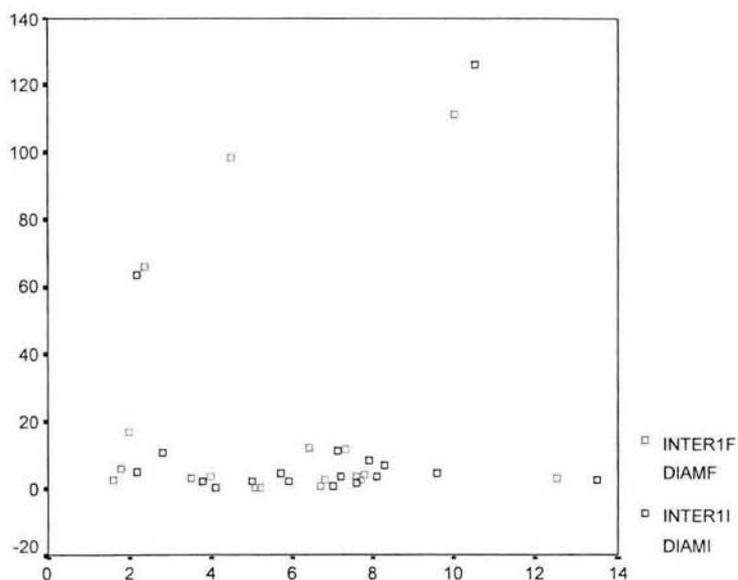
Número	Diámetro inicial	Diámetro final	Albúmina	Hemoglobina	IL-1 β inicial (pg/mg)	IL-1 β final (pg/mg)	TNF- α inicial (pg/mg)	TNF- α final (pg/mg)
1	5.9	5.2	1.94	9.3	1.87	0	45.48	0
2	8.1	6.7	2.47	10.8	3.55	0.79	0	34.49
3	5	3.5	2.7	16.3	2.02	2.98	16.89	221.21
4	7.6	5.1	2.8	18	1.51	0	21.14	0
5	2.2	1.6	2.2	7.9	63.47	2.54	15.16	0
6	2.2	1.8	2.4	10	4.72	5.78	268.57	0
7	9.6	7.8	2.4	11.3	4.39	3.87	116.27	160.85
8	2.8	2	2.3	12	10.6	16.66	0	0
9	4.1	2.4	3	9	0	65.52	0	0
10	8.3	7.3	3	10	6.68	11.78	74.15	0
Promedio	5.58	4.34	2.52	11.46	9.88	10.99	55.76	41.65

IL-1 β : interleucina 1 beta, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

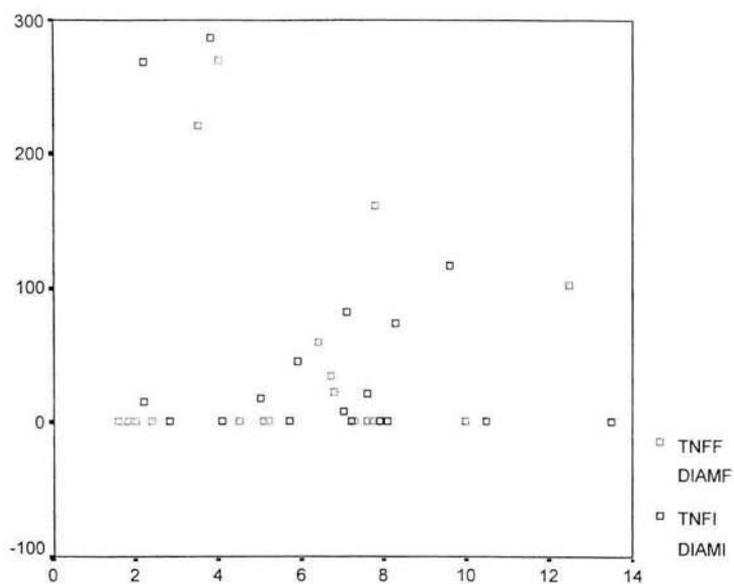
La reducción en el diámetro en el grupo placebo fue de 5.6%, mientras que en el de clg-pvp fue de 22.22%. Con respecto al área de la escara, en el grupo placebo disminuyó en 7 casos, aumentó en dos y en uno permaneció sin cambios, lográndose un porcentaje grupal de reducción del 3.47%; mientras que en el grupo de clg-pvp disminuyó en todos, alcanzándose un porcentaje de reducción del 28.61% (Tabla 9).

Tabla 9. Áreas de las escaras

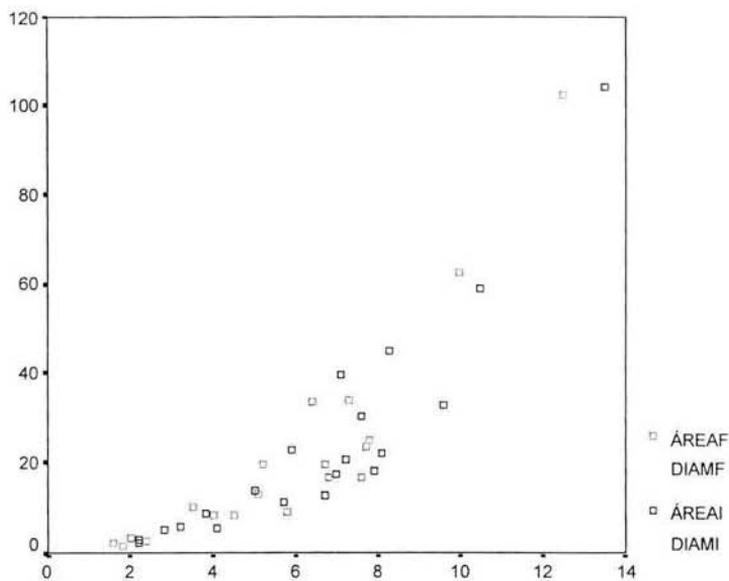
Número	Grupo con placebo			Grupo con clg-pvp		
	Area inicial (cm ²)	Area final (cm ²)	Diferencia	Area inicial (cm ²)	Area final (cm ²)	Diferencia
1	104.1	102.3	-1.8	22.8	19.5	-3.3
2	17.4	16.6	-0.8	21.8	19.4	-2.4
3	11.3	8.1	-3.2	13.6	10.2	-3.4
4	12.7	9.1	-3.6	30.3	12.8	-17.5
5	8.6	8.3	-0.3	2.8	2	-0.8
6	17.8	16.6	-1.2	2.2	1.4	-0.8
7	20.4	23.4	+3	32.6	24.8	-7.8
8	5.6	5.6	0	5.2	3.3	-1.9
9	39.5	33.5	-6	5.5	2.6	-2.9
10	59	62.6	+3.6	44.9	33.7	-11.2
Promedio	29.64	28.61	-1.03	18.17	12.97	-5.2
Porcentaje de reducción	3.47			28.61		



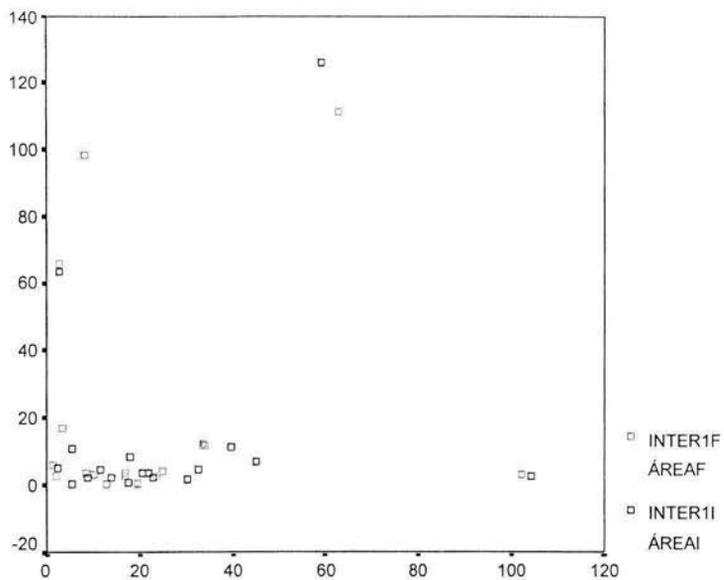
Gráfica 1. Scatter blot de interleucina 1 β inicial (INTER1I) con el diámetro inicial (DIAMI) e interleucina 1 β final (INTER1F) con el diámetro final (DIAMF).
Eje X: diámetro en cm; eje Y: interleucina 1 β en pg/mg

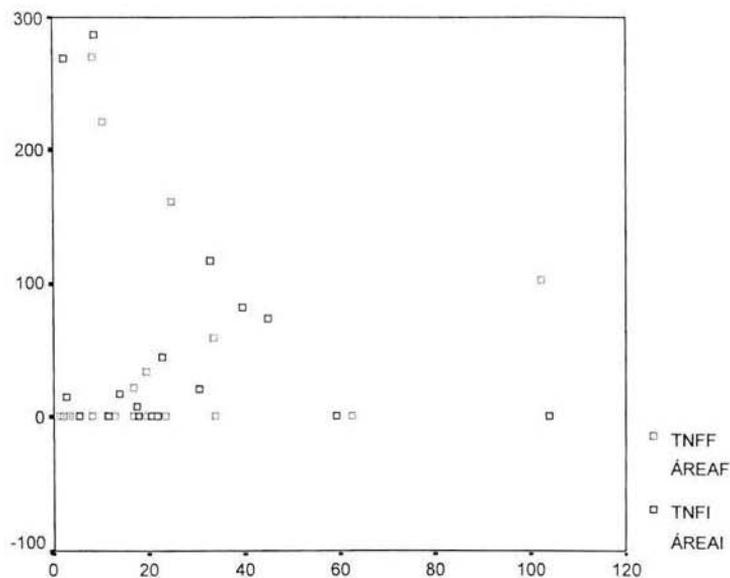


Gráfica 2. Scatter blot del factor de necrosis tumoral α inicial (TNFI) con el diámetro inicial (DIAMI) y del factor de necrosis tumoral α final (TNFF) con el diámetro final (DIAMF).
Eje X: diámetro en cm; eje Y: factor de necrosis tumoral α en



Gráfica 3. Scatter blot el área inicial (AREAI) con el diámetro inicial (DIAMI) y el área final (AREAF) con el diámetro final (DIAMF).
Eje X: diámetro en cm; eje Y: área en cm²





Gráfica 6. Scatter blot del factor de necrosis tumoral α inicial (TNFI) con el área inicial (AREAI) y del factor de necrosis tumoral α final (TNFF) con el área final (AREAF).
Eje X: área en cm^2 ; eje Y: factor de necrosis tumoral α en pg/mg .

Tabla 10. Correlación de Spearman

Variables	Placebo	Clg-pvp
Diámetro Inicial – Diámetro final	.976	.985
Diámetro inicial – IL-1 β	.405	-.267
Diámetro inicial – TNF α inicial	-.655	.240
Diámetro inicial – área inicial	.952	.948
Diámetro final – IL-1 β final	-.214	-.207
Diámetro final – TNF α final	-.254	.440
Diámetro final – área final	.912	.952
IL-1 β inicial – TNF α inicial	-.355	.104
IL-1 β inicial – área inicial	.452	-.285
IL-1 β final – TNF α final	-.055	-.157
IL-1 β final – área final	-.036	-.249
TNF α inicial – área inicial	-.436	.301
TNF α final – área final	.121	.306

En las páginas subsecuentes muestro las fotografías iniciales de las escaras de todos los pacientes, correlacionándose con el listado de la Tabla 4. Después de las fotos están los perímetros que fueron escaneados de inicio y a las tres semanas para el cálculo de las áreas, también con el orden de la Tabla 4.

Caso 1



Caso 2



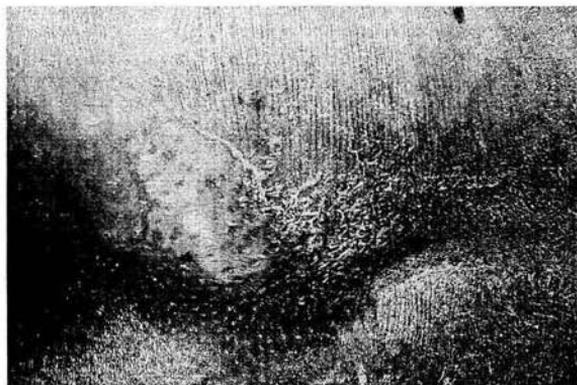
Caso 3



Caso 4



Caso 5



Caso 6



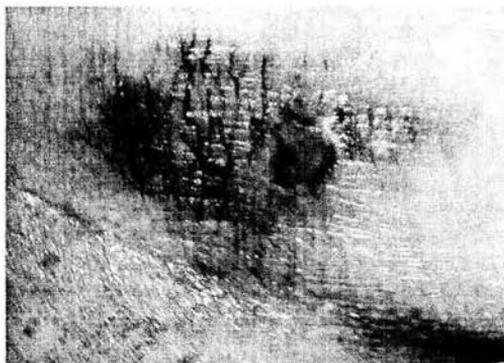
Caso 7



Caso 8



Caso 9



Caso 10



Caso 11



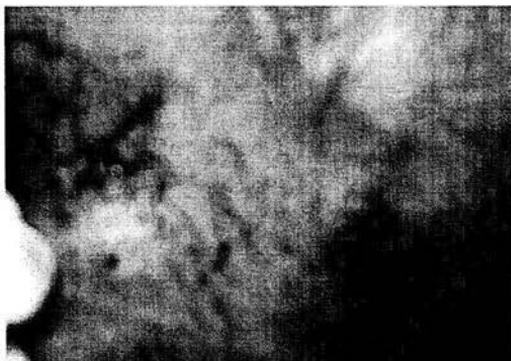
Caso 12



Caso 13



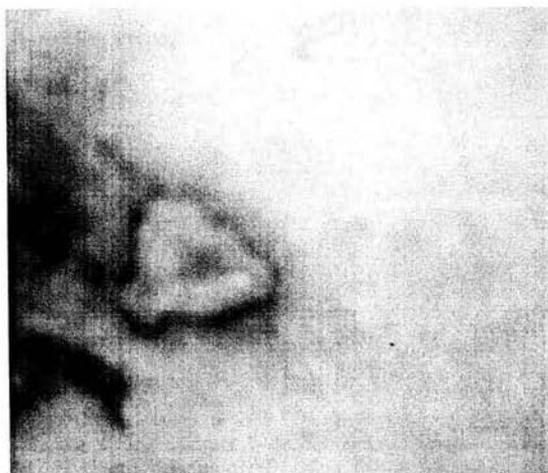
Caso 14



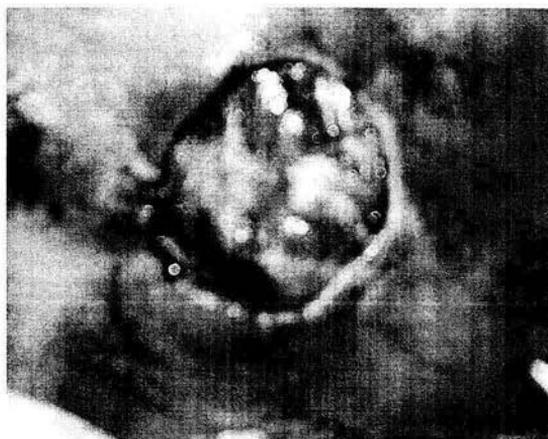
Caso 15



Caso 16



Caso 17



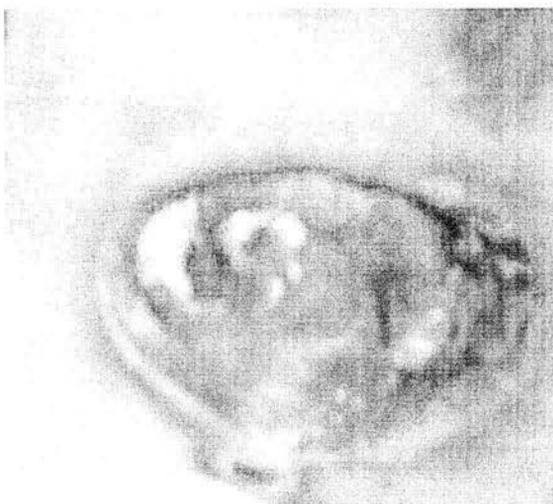
Caso 18



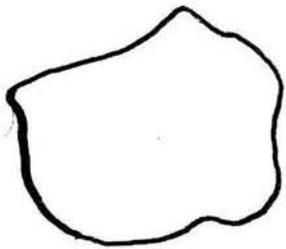
Caso 19



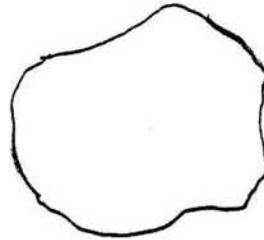
Caso 20



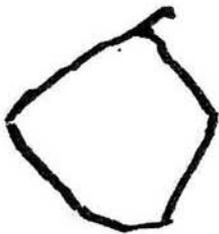
1A



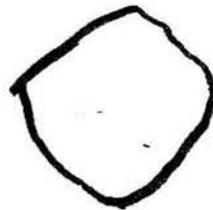
1B



2A



2B



3A



3B



4A



4B



5A



5B



6A



6B



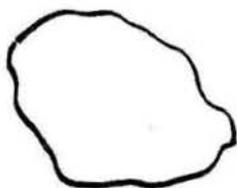
7A



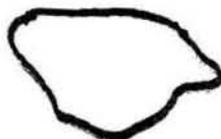
7B



8A



8B



9A



9B



10A



10B



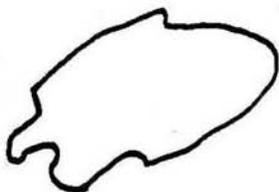
11A



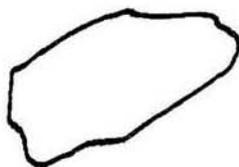
11B



12A



12B



13A



13B



14A



14B



15A



15B



16A



16B



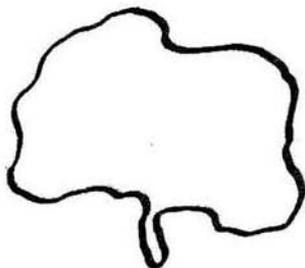
17A



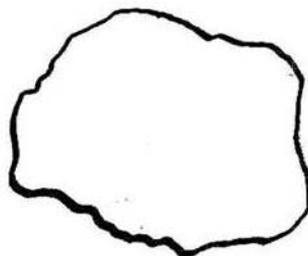
17B



18A



18B



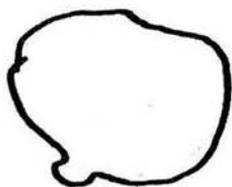
19A



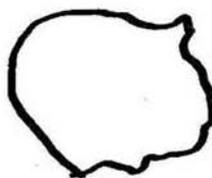
19B

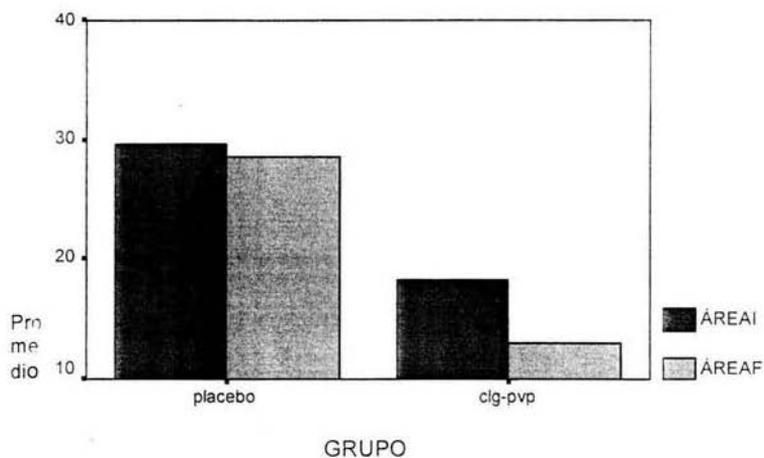


20A



20B





Gráfica 7. Áreas iniciales y finales por grupo (en cm²).
AREAI: área inicial; AREAF: área final.

Con relación a la reducción del área que para el grupo placebo fue de 3.47% y para el de clg-pvp 28.61%, se encontró diferencia estadísticamente significativa con la prueba de Wilcoxon (Cuadro 1).

	Z	p
Área inicial clg-pvp & Área final clg-pvp	2.803	0.005
Área inicial clg-pvp & Área inicial placebo	0.96	0.332
Área inicial placebo & Área final placebo	1.243	0.213

Cuadro 1. Prueba de Wilcoxon para diferencia en áreas

8. Discusión

En relación a la originalidad del estudio cabe mencionar que ya se han comparado los niveles de IL-1 β y TNF α en heridas, y piel sana, pero estas mediciones se reportaron en ratas (33).

La prevalencia de las escaras en mi reporte transversal no publicado fue menor a la descrita en otros hospitales de países en vías de desarrollo (63).

En nuestro trabajo no se encontró diferencia significativa en la edad ni en los valores de albúmina y hemoglobina entre el grupo tratado con placebo y el tratado con clg-pvp. Por otra parte, coincidimos con Brown (64) con respecto a las principales patologías asociadas a la presencia de escaras, tales como evento vascular cerebral, DM2, y cáncer, abarcando el 70% de los diagnósticos. Particularmente, en nuestro grupo placebo hubo siete pacientes con motivo principal de ingreso de DM2 descontrolada, en el de clg-pvp hubo tres. Como sabemos esta enfermedad ocasiona alteraciones en el proceso de cicatrización lo cual pudiera ser un factor de confusión para nuestros resultados. Por otra parte, en el grupo placebo hubo dos casos de neumonía y uno de acinesia y en el de clg-pvp ninguno de los dos. En el grupo de clg-pvp hubo dos casos de evento vascular cerebral isquémico, uno de fractura de cadera y uno de lesión cervical que dificultarían la cicatrización por la inmovilidad a la que se ven sometidos los pacientes. No podemos dejar pasar que en el mismo estudio de Brown, los pacientes que fallecieron en un lapso de 180 días desde el inicio de las úlceras de decúbito, éstas nunca curaron.

En el grupo placebo correspondió la disminución del diámetro con la disminución de IL-1 β en un caso, y la disminución de diámetro con la de TNF- α en otro; no se presentó el evento de que disminuyeran las tres. En el grupo de clg-pvp correspondió la disminución

del diámetro con la de IL-1 β en 5 casos y la disminución del diámetro con la de TNF- α también en 5. Además coincidió la disminución de diámetro, IL-1 β y TNF- α en tres.

Por otro lado, en el grupo placebo el área y la IL-1 β disminuyeron en un caso y el área y el TNF- α en dos. No se registró la situación de que disminuyeran las tres. Por el contrario, en el grupo clg-pvp coincidió la disminución del área con la de IL- β en cinco pacientes y la disminución del área con la de TNF- α en cuatro. Además, en tres individuos disminuyó el área, IL-1 β , TNF- α y diámetro.

Es de llamar la atención que en el grupo placebo, pese a la disminución, aunque sea discreta del diámetro mayor y del área, los niveles de IL-1 β y TNF- α aumentaron 71.76% y 20.15%. En el grupo de clg-pvp los niveles de IL-1 β aumentaron 11.23% pero los de TNF- α disminuyeron 25.3%. Para comentar más a profundidad lo relacionado con la calidad de la cicatrización lo más preciso hubiera sido comparar biopsias, pero esto no se consideró prudente en nuestro estudio al ser un procedimiento por medio del cual se retiraría una porción de un tejido difícilmente recuperado.

Es bien sabido que las curaciones son útiles para disminuir el tamaño de una escara, pero no producen cambios benéficos significativos en la secreción de las dos citocinas que hemos evaluado. Por el contrario, con clg-pvp es clara la disminución de TNF- α , y el incremento de IL-1 β fue muy discreto en comparación de placebo, lo cual quizás nos muestra utilidad del producto para bloquear una secreción aumentada de esta citocina, tal y como sucede en las heridas crónicas. Así como nosotros, otros grupos han encontrado mayor porcentaje de cicatrización con alguna maniobra intervencionista diferente a los cuidados tradicionales de curaciones y movilización pero sin significancia estadística, seguramente por poco número de pacientes (65); cuando en otros estudio el número de los mismos aumenta se alcanza la $p < 0.005$ (66).

Tomando como base que durante el proceso de cicatrización se requiere de interacciones epidermis-dermis que induzcan la diferenciación de queratinocitos, se ha

demostrado en cultivo que para que esto suceda interviene el factor de crecimiento transformante (TGF), y que a su vez, dicha diferenciación es inhibida o bloqueada por la IL-1 (67). En heridas dérmicas producidas en humanos se ha demostrado una pronta expresión de IL-1, IL-6 y TNF, que disminuyen conforme avanza la cicatrización, pero pueden mantenerse expresadas en el tejido de granulación (68), esto explicaría que en los casos en los que obtuvimos cuantificación de cero de IL-1 β y TNF- α en el exudado de las escaras, nos hablaría de ausencia de tejido de granulación y por ende de un tejido con mínimas posibilidades de resarcir la solución de continuidad.

Ahora bien, en caso de enfermedad se estimula la producción de citocinas proinflamatorias, y éstas a su vez llegan a superficies expuestas como las escaras, por lo que tenemos el inconveniente de que pese a que tuviéramos una alternativa terapéutica eficaz para la cicatrización, los niveles de IL-1 β y de TNF- α no disminuirían del todo.

No se puede pasar por alto que el tipo de población que desarrolla escaras sacras tiene multiplicidad de factores en contra de una evolución favorable tales como desnutrición, abandono familiar, enfermedades crónico-degenerativas agregadas, etc. En nuestro estudio, de los 20 pacientes captados, a la fecha han fallecido 9.

En relación a las citocinas estudiadas quedan aún muchas funciones por investigar a la luz de los nuevos descubrimientos que se presentan todos los días (69) y con búsqueda de aplicaciones de los conocimientos adquiridos (70).

9. Conclusiones

El tratamiento con curaciones + pasta lassar + clg-pvp mostró clara superioridad a curaciones + pasta lassar + placebo en la reducción de escaras sacras y disminución de niveles de TNF- α .

TNF- α parece clave en el cierre de las escaras independientemente de los niveles de IL-1.

Cuando el exudado fue mínimo no se detectó ninguna citocina quizás por dilución con la solución salina, ausencia o presencia muy escasa.

Es necesario llevar a cabo estudios con mayor número de pacientes y con más tiempo de seguimiento para evaluar con más precisión los cambios en niveles de citocinas proinflamatorias y su relación con el área de las escaras.

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. Hanan K, Scheela L. Albumin as a predictor of nutritional status on pressure ulcer development. *Ostomy/Wound Management* 1991;33:22-28.
7. Berstrom N, Braden B. A prospective study of pressure sore risk among institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:747-758.
8. Kanj LF, Wilking SVB, Phillips TJ. Pressure ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38(4):517-538.
9. Yarkony GM, Kirk PM, Carlson C, Roth EJ, Lovell L, Heinemann A, King R, Lee MY, Betts HB. Classification of pressure ulcers. *Arch Dermatol* 1990;126(9):1218-1219.
10. Parish Lc, Witowski JA. The infected decubitus ulcer. *Int J Dermatol* 1989;28:643-647.
11. Sugarman M, Hawes S, Musher DM, et al. Osteomyelitis beneath pressure sores. *Arch Intern Med* 1983;143:683-688.
12. Mustoe T, Upton J, Marcellino V, et al. Carcinoma in chronic pressure sores: a fulminant disease process. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:116-121.
13. Antoniadis HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiritsy CP, Lynch SE. Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:565-569.
14. Antoniadis HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiritsy CP, Lynch SE. Expression of growth factor and receptor mRNAs in skin epithelial cells following acute cutaneous injury. *Am J Pathol* 1993;142:1099-1110.
15. Ansel JC, Tiesman JP, Olerud JE, Krueger JG, Krane JF, Tara DC, et al. Human keratinocytes are a major source of cutaneous platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1993;92:671-678.
16. Abraham JA, Klagsbrun M. Modulation of wound repair by members of the fibroblast growth factor family. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (2nd ed.), edited by Clark RAF. New York: Plenum, 1996, p. 195-248.
17. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. (2nd ed.). edited by Clark RAF. New York: Plenum, 1996, p.3-50.
18. Rodríguez Calderón Ricardo. Análisis histológico e inmunohistoquímico del efecto de la colágena-polivinilpirrolidona en la cicatrización de heridas agudas en humanos. Tesis para obtener el grado de licenciado en biología. Facultad de Ciencias. UNAM. 2001.
19. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835-870.
20. Moseley R, Hilton JR, Waddington RJ, Harding KG, Stephens D, Thomas DW. Comparison of oxidative stress biomarker profiles between acute and chronic wound environments. *Wound Rep Reg* 2004;12:419-429.

21. Lindblad WJ. Collagen expression by novel cell populations in the dermal wound environment. *Wound Rep Reg* 1998;6(3):186-193.
22. Clark RA. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci* 1993;306:42-48.
23. Stenn KS, Madri JA, Roll FJ. Migrating epidermis produces AB2 collagen and requires continual collagen synthesis for movement. *Nature* 1979;277:229-232.
24. Vollberg TM Sr, George MD, Jetten 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.
25. Scharffetter K, Kulozik M, Stolz W, Lankat-Buttgereit B, Hatamochi A, Söhnchen R, Krieg T. Localization of collagen α_1 (I) gene expression during wound healing by in situ hybridization. *J Invest Dermatol* 1989;93:405-412.
26. Roberts AB. Transforming growth factor- β : activity and efficacy in animal models of wound healing. *Wound Rep Reg* 1995;3:408-418.
27. Scher CD, Stiles CD, Antoniades HN, Pledger WJ. Regulation of the mammalian fibroblast cell cycle by a platelet-derived growth factor. *Prog Clin Biol Res* 1979;31:611-620.
28. 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.
29. Koehlein HE. Effects of various hemostatic drugs in rats. *Plast Reconstr Surg* 1972;50(5):319.
30. Charles GG. Advances in biomedical polymers. USA. Plenum Press. 1987. pp. 21-29.
31. Larrabee WF Jr, East CA, Jaffe HS, Stephenson C, Peterson KE. Intralesional interferon gamma treatment for keloids and hypertrophic scars. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1159-1162.
32. Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment *in vivo* with human interferon alpha-2b in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production *in vitro*. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:694-702.
33. Chin C, Schultz GS, Bloch M, Edwards PD, Tebes S, Mast BA. Molecular and mechanistic validation of delayed healing rat wounds as a model for human chronic wounds. *Wound Rep Reg* 1999;7:486-494.
34. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 α , interleukin-1 β , and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994;19:382-384.
35. Alvaro-Gracia JM. Citocinas en la membrana sinovial de la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología* 1992;19(9):378-387.
36. Diegelman RF, Graham MF, Bryson GR. An *in vitro* microassay to quantitate collagen synthesis and its utility for analyzing the effects of defined inflammatory mediators. *Ann NY Acad Sci* 1990;580:514-517.
37. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK. There is more than one interleukin 1. *Immunol Today* 1986;7(2):45-56.
38. Staas WE, Lamantia G. Decubitus ulcers and rehabilitation medicine. *Int J Dermatol* 1982;21:437-444.
39. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res* 1990;2:71-79.
40. Chen CM, Yang CF, Huang IY, Shen YS, Shieh TY, Chen CH, et al. Clinical evaluation of a new bilayer artificial dermis for repair of oral mucosal defects: report of two cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2004;20(10):516-520.
41. Uzan G. Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem cells. *Rev Prat* 2004;54(14):1515-1527.

42. Ismarul IN, Ishak Y, Ismail Z, Mohd Shalihuddin WM. Characterization of collagen/chitosan films for skin regenerating scaffold. *Med J Malaysia* 2004;59(Suppl B):57-58.
43. Day RM, Boccaccini AR, Maquet V, Shurey S, Forbes A, Gabe SM, Jerome RJ. In vivo characterisation of a novel bioresorbable poly(lactide-co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications. *Mater Sci Mater Med* 2004;15(6):729-734.
44. Casasco A, Cornaglia AI, Riva F, Casasco M, Calligaro A Cell kinetic analysis in artificial skin using immunochemical methods. *Methods Mol Biol* 2005;289:229-238.
45. Snyder RJ, Simonson DA. Cadaveric Allograft as Adjunct Therapy for Nonhealing Ulcers. *Foot and Ankle* 1999;38(2):93-101.
46. Zaroff LL, Mills W, Duckett JW, et al. Multiple uses of viable cutaneous homografts in the burned patient. *Surgery* 1966;59:368.
47. Cervantes-Sanchez CR, Olaya E, Testas M, Garcia-Lopez N, Coste G, Arrellin G, Luna A, Krotzsch FE. Collagen-PVP, a collagen synthesis modulator, decreases intraperitoneal adhesions. *Journal of Surgical Research* 2003;110(1):207-210.
48. Furuzawa-Carballeda J, Cabral AR, Zapata-Zuniga M, Alcocer-Varela J. Subcutaneous administration of polymerized-type I collagen for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. An open-label pilot trial. *Journal of Rheumatology* 2003; 30(2):256-259.
49. Furuzawa-Carballeda J, Alcocer-Varela J, Diaz de Leon L. Collagen-PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;878:598-602.
50. Krötzsch-Gómez F.E. El efecto de fibroquel^{MR} en el metabolismo del colágeno en los cultivos celulares. Tesis Maestría en Ciencias. 1995. Laboratorio de Tejido Conectivo. Departamento de Biología Celular. Instituto de Investigaciones Biomédicas. U.N.A.M. Ciudad de México. México.
51. Krötzsch-Gómez F.E, Guerrero-Padilla E, and Díaz de León L. Morphological Studies on the Effects of Fibroquel^{RM} During Wound Healing of Surgical Wounds in Rats, (abstract). *Journal of Cellular Biochemistry* 1993, 17E (supplement):R506.
52. Krötzsch E, Rodríguez-Calderón 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.
53. Rodríguez-Calderón R, Furuzawa-Carballeda J, Corchado A, Krötzsch E. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cytokine downmodulation. *Wound Rep Reg* 2001;9(2):166.
54. Chimal-Monroy J, Bravo-Ruiz T, Furuzawa-Carballeda GJ, Lira JM, De la Cruz JC, Almazán A, Krötzsch Gómez FE, Arrellin RG and Díaz 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.
55. Chimal-Monroy J, Bravo-Ruiz T, Krötzsch Gómez FE y Díaz 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.
56. 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.
57. Furuzawa-Carballeda J, Rodríguez Calderón R, Díaz 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.
58. Furuzawa-Carballeda J, González-Jácome I, Corchado-Gómez A, Arrellín G y Krötzsch E. La colágena-polivinilpirrolidona administrada localmente previene la formación de adherencias peritoneales en un modelo murino. *Rev Esp. Med Quir* 2001; 6(2):11-16.
 59. Barile L, Furuzawa-Carballeda J, Krötzsch-Gómez FE, Espinosa-Morales R, Alcalá M, Díaz de León L. Comparative study of collagen-polyvinylpyrrolidone vs. triamcinolone acetate in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:370.
 60. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, et al. The APACHE III prognostic system. *Chest* 1991;100(6):1619-1636.
 61. www.math.ups.edu
 62. Mendieta ZH, Krötzsch GFE. Uso de colágena polivinilpirrolidona (clg-pvp) para la cicatrización. En: Mendieta ZH. Temas de vanguardia en medicina. México. Prado. 2004;187-193.
 63. Chauhan VS, Goel S, Kumar P, Srivastava S, Shukla VK. The prevalence of pressure ulcers in hospitalised patients in a university hospital in India. *J Wound Care* 2005;14(1):36-37.
 64. Brown G. Long-term outcomes of full-thickness pressure ulcers: healing and mortality. *Ostomy Wound Manage* 2003;49(10):42-50.
 65. Kaya AZ, Turani N, Akyuz M. The effectiveness of a hydrogel dressing compared with standard management of pressure ulcers. *J Wound Care* 2005;14(1):42-44.
 66. Hollisaz MT, Khedmat H, Yari F. A randomized clinical trial comparing hydrocolloid, phenytoin and simple dressings for the treatment of pressure ulcers. *BMC Dermatol* 2004 15;4(1):18.
 67. Shephard P, Martin G, Smola-Hess S, Brunner G, Krieg T, Smola H. Myofibroblast differentiation is induced in keratinocyte-fibroblast co-cultures and is antagonistically regulated by endogenous transforming growth factor-beta and interleukin-1. *Am J Pathol* 2004;164(6):2055-2066.
 68. Grellner W. Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci Int* 2002 4;130(2-3):90-96.
 69. Crist SA, Elzey BD, Ludwig AT, Griffith TS, Staack JB, Lentz SR, Ratliff TL. Expression of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in megakaryocytes and platelets. *Exp Hematol* 2004;32(11):1073-1081.
 70. Zhang X, Kohli M, Zhou Q, Graves DT, Amar S. Short- and long term effects of IL-1 and TNF antagonists on periodontal wound healing. *J Immunol* 2004;173(5):3514-23.

Anexo 1. Hoja de recolección individual de datos

Nombre:

Expediente:

Sexo:

Edad:

Estudios de laboratorio:

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	Sexo	Edad	Diámetro inicial de la escara	Diámetro a la primera semana	Diámetro de la escara a las 3 semanas
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

Anexo 3. Carta de consentimiento informado

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

Comité de Bioética del Centro Médico
Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE.

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 comparativo de la cicatrización y niveles de interleucina 1 beta (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en escaras sacras tratadas con curaciones + pasta lassar + colágena-polivinilpirrolidona *versus* curaciones + pasta lassar + placebo", una vez que se me ha explicado la finalidad del mismo con sus riesgos y beneficios; y bajo el entendido de que tengo la libertad de decidir en cualquier momento mi permanencia o exclusión del mismo.

Procedimiento: Después de la curación de la escara con agua y jabón se aplica pasta lassar, siendo éste el manejo médico de base para las escaras. En caso de aceptar participar entiendo que podré recibir clg-pvp o placebo intradérmico, en cantidad de 1.5 ml semanalmente.

Beneficios: Puede ser que no haya un beneficio directo inmediato para mí al participar en el estudio, sin embargo, podré ayudar a que se conozca más mi enfermedad y así poder mejorar el tratamiento en un futuro para muchos otros paciente.

Riesgos: Dolor al momento de la inyección, que se trata de prevenir incluyendo xilocaína.

Confidencialidad: Los resultados de los estudios que se me hagan serán anexados en el expediente y se me dará una copia en caso de así solicitarlo. Todos los datos serán manejados confidencialmente y serán usados con la finalidad de tratarme adecuadamente, además de la investigación. Mi identidad será confidencial hasta donde lo permite la ley.

Preguntas: El Dr. Hugo Mendieta Zerón me ha explicado la información contenida en esta carta y se ofreció a contestar cualquier pregunta que surja durante el estudio. En caso de tener más preguntas podré contactarlo en el teléfono 52005003 ext 14241.

Derecho a rechazar la participación en el estudio o abandonarlo: Mi participación en este estudio es totalmente voluntaria. Soy libre de rechazar tomar parte en el estudio o podré abandonarlo en cualquier momento que así lo decida, sin que esta decisión interfiera o afecte mi tratamiento en el ISSSTE.

Consentimiento: Yo acepto participar en este estudio. Se me entregó una copia de esta carta y me dieron tiempo para leerla.

Atte:

Paciente (nombre y firma)

Médico (nombre y firma)

Testigo (nombre y firma)

Lugar y fecha:

Anexo 4. Modo de aplicación del producto colágena-polivinilpirrolidona (fibroquel)

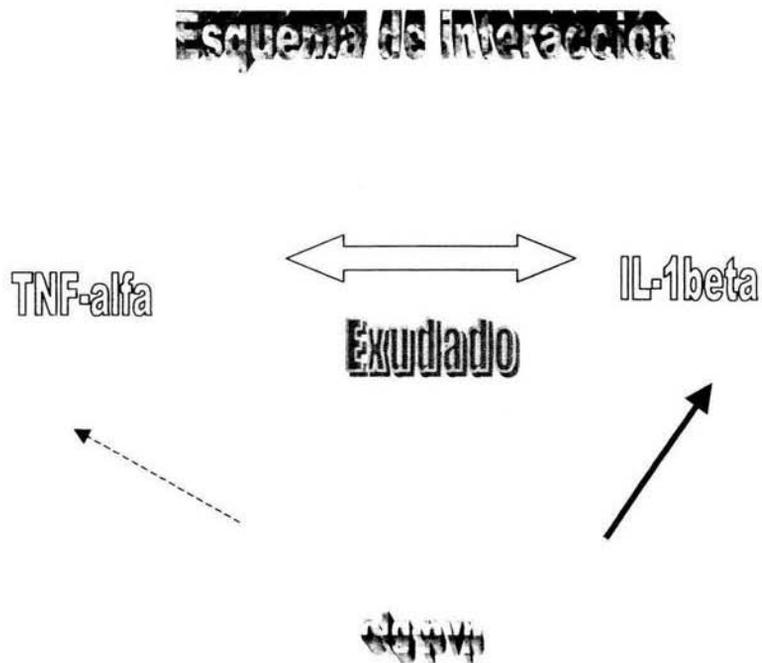
1. Realizar la curación respectiva de la escara con agua y jabón.
2. Cargar en una jeringa de 3 cc el equivalente a 1.5 cc de fibroquel, con 1 cc de xilocaína con epinefrina al 1%.
3. Inyectar la medicina de manera intradérmica en cuatro puntos en los bordes de la escara.
4. La aplicación será semanal.
5. Se deberá continuar con los cuidados básicos para cualquier herida (mantener limpieza a base de curaciones con agua y jabón y aplicación de crema cicatrizante).
6. Seguir las indicaciones del médico tratante al ser egresado de esta unidad hospitalaria.

Anexo 5. Tabla de números aleatorios

927415	956121	168117	169280	326569	266541
926937	515107	014658	159944	821115	317592
867169	388342	832261	993050	639410	698969
867169	542747	032683	131188	926198	371071
512500	843384	085361	398488	774767	383837
062454	423050	670884	840940	845839	979662
906702	881309	772977	367506	729850	457758
837815	163631	622143	938278	231305	219737
926839	453853	767825	284716	916182	467113
854813	731620	978100	589512	147694	389180
851595	452454	262448	688990	461777	647487
449353	556695	806050	123754	722070	935916
169116	586865	756231	469281	258737	989450
139470	358095	528858	660128	342072	681203
433775	761861	107191	515960	759056	150336
221922	232624	398839	495004	881970	792001
740207	078048	854928	875559	246288	000144
525873	755998	866034	444933	785944	018016
734185	499711	254256	616625	243045	251938
773112	463857	781983	078184	380752	492215
638951	982155	747821	773030	594005	526828
868888	769341	477611	628714	250645	853454
611034	167642	701316	589251	330456	681722
379290	955292	664549	656401	320855	215201
411257	411484	068629	050150	106933	900095
407167	435509	578642	268724	366564	511815
895893	438644	330273	590506	820439	976891
986683	830515	284065	813310	554920	111395
335421	814351	508062	663801	365001	924418
927660	793888	507773	975109	625175	552278
957559	236000	471608	888683	146821	034687
694904	499959	950969	085327	352611	335924
863016	494926	871064	665892	076333	990558
876958	865769	882966	236535	541645	819783
619813	221175	370697	566925	705564	472934
476626	646911	337167	865652	195448	116729
578292	863854	145858	206557	430943	591126
286553	981699	232269	819656	867825	890737
819064	712344	033613	457019	478176	342104
383035	043025	201591	127424	771948	762990
879392	378486	198814	928028	493486	373709
924020	273258	851781	003514	685749	713570
502523	157212	472643	439301	718562	196269
815316	651530	080430	912635	820240	533626
914984	444954	053723	079387	530020	703312
312248	619263	715357	923412	252522	913950

030964	407872	419563	426527	565215	243717
870561	984049	445361	315827	651925	464440
820157	006091	670091	478357	490641	082559
519649	761345	761354	794613	330132	319843

Anexo 6. Esquema de interacción



Flecha negra indica mayor capacidad de reducción