

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL**

**EFICACIA DEL OXIDO DE ZINC VS. KETANSERINA
EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS**

ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS

T E S I S

Q U E P R E S E N T A:

DR. SERGIO SALVADOR CHAVEZ ACEVEDO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
C I R U G I A G E N E R A L**

**TUTOR:
DR. RAUL SÁNCHEZ LOZADA**

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”



AGOSTO 2007



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.

Vo.Bo.

DR. CESAR ATHIE _____

Titular del Curso de Cirugía General

Hospital General de México

Vo.Bo.

DR. RAUL SÁNCHEZ LOZADA _____

Tutor de Tesis

Hospital General de México

DR. SERGIO SALVADOR CHAVEZ ACEVEDO _____

Residente de cuarto año de Cirugía General

Hospital General de México

DEDICATORIA

A Dios en quien confió y permitirme seguir siendo su instrumento

A mi esposa por su apoyo, generosa paciencia y por impulsarme a alcanzar mis metas

A mis padres por su amor y apoyo incondicional

A mi familia por ser apoyo y ejemplo en momentos difíciles.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Raúl Sánchez por la confianza y apoyo en este proyecto

Dr. Javier Rojero Vallejo

**Dra. Mercedes Hernández, Dra Guadalupe Rojas Dr. Ola Junco Sra. Leticia
Sr. José Luis Sr. Gabriel .**

A todos los cirujanos de este hospital que con tanta paciencia y dedicación me transmitieron sus conocimientos.

Amigos y compañeros de este gran hospital.

A los pacientes de este hospital, que fueron y serán la razón de todo mi trabajo.

El éxito es fácil de obtener. Lo difícil es merecerlo.

Albert Camus (1913-1960) Escritor francés.

INDICE

SECCION	PAGINA
INDICE.....	6
RESUMEN.....	8
INTRODUCCION.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
JUSTIFICACION.....	28
HIPOTESIS.....	29
OBJETIVOS	29
TIPO DE ESTUDIO.....	29
POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	30
CRITERIOS DE INCLUSION.....	30
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	30
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	30
VARIABLES DEPENDIENTES CATEGORICAS.....	31
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	31

MATERIAL Y METODOS.....	32
LUGAR Y TIEMPO.....	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	33
PRESENTACIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	34
CONSIDERACIONES ETICAS.....	34
RECURSOS DISPONIBLES.....	34
RESULTADOS.....	35
ANALISIS DE RESULTADOS.....	42
DISCUSION.....	43
CONCLUSIONES.....	46
REFERENCIAS.....	47

RESUMEN

INTRODUCCION: Se comparó la eficacia del óxido de zinc contra la ketanserina^{MR}, producto comercializado y de costo elevado, en la cicatrización de heridas. El óxido de zinc ha sido utilizado en muchos países como fórmula magistral para mejorar la cicatrización en heridas crónicas, especialmente en las lesiones de tipo ulceroso por estasis venosa. Sin embargo, en México es casi nula la experiencia sobre el uso del óxido de zinc para el tratamiento y la cicatrización de heridas, además de poco documentada. Tradicionalmente el uso del óxido de zinc en las heridas se acompaña del empleo conjunto con solución estéril, jabón y otras sustancias que pueden interferir en las diferentes fases de la cicatrización.

OBJETIVO: Comparar el efecto cicatrizante del óxido de zinc con el de la ketanserina^{MR} en heridas agudas en modelo experimental en ratas, determinando sus efectos desde el punto de vista macroscópico e histológico.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Estudio experimental en animales, con diseño longitudinal, prospectivo y comparativo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se emplearon 20 ratas wistar machos, con edades de entre 4 y 5 meses y peso mayor a 350 mg. Se les realizó una herida circular en la región dorsal de 1.5 cm centímetros de diámetro de espesor total. Los animales se dividieron en dos grupos con 10 cada uno. En ambos se realizaron curaciones cada 24 hrs. En el grupo A se empleó óxido de zinc y, en el grupo B ketanserina^{MR}. Se seleccionó al azar un espécimen de cada grupo los días 4, 8 y 12 para analizar macroscópicamente e histológicamente la cicatrización de las heridas.

RESULTADOS: La ratas del grupo A mostraron desde el día 4 granulación y retracción de la herida en comparación a las del grupo B en las que éste se presento hasta el día 8. Histológicamente también presentaron angiogénesis desde el día 4 con mayor infiltrado leucocitario y de polimorfonucleares respecto al grupo B. Para el día 12 del estudio, el proceso de cicatrización en ambos grupos fue similar.

ANÁLISIS DE RESULTADOS: El proceso de cicatrización se inicia de forma más temprana en la heridas curadas con oxido de zinc, en comparación con las manejadas con ketanserina^{MR} en ratas. Sin embargo, al concluir el estudio la cicatrización fue similar en ambos grupos.

DISCUSION: En este estudio el uso de oxido de zinc promueve un inicio más temprano de la cicatrización de las heridas que la ketanserina^{MR} al parecer por una mayor respuesta inflamatoria reflejada por un mayor infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos que a su vez generan una mayor angiogénesis y síntesis de tejido de granulación y colágena. El uso de ketanserina^{MR} tiene resultados similares pero el efecto inicia de forma más tardía.

CONCLUSIONES: El oxido de zinc y la ketanserina tienen resultados similares en la cicatrización de heridas en ratas en este estudio, aunque su mecanismo de acción es diferente. Es conveniente evaluar su efecto a largo plazo.

INTRODUCCION

La piel constituye una barrera protectora contra el medio externo, y ante cualquier daño o lesión producida en la misma busca alguna solución para ser reparada de forma inmediata. Los eventos de la cicatrización de heridas atraviesan por diferentes pasos, siendo el proceso central la inflamación.(1)

La herida se define como toda disrupción de estructuras anatómicas y funcionales normales. lo mas importante es saber si la herida es crónica o aguda basado en los conceptos de orden y temporalidad , siendo la aguda la que lleva un proceso de reparación ordenada dentro de un tiempo adecuado completando la integridad anatómica y funcional . La crónica no sigue un proceso ordenado llevando a la falta de integración normal de la función y anatomía. lo referente al orden son los eventos biológicos que siguen a la reparación de una herida y de tiempo lo que refiere a la duración de este proceso (2)

La respuesta del organismo vivo a una lesión se orienta a la restitución anatómica y funcional de los órganos y tejidos lesionados, la cual es casi completa cuando está conservado el estroma conectivo, como sucede en los traumatismos y abscesos hepáticos; en cambio la pérdida de células permanentes da lugar a sustitución del tejido especializado por tejido fibroso cicatrizal. En las heridas de partes blandas intervienen ambos mecanismos, el primero en piel y el segundo en músculo y fascia.

La cicatrización de una herida en sus fases inflamatoria, proliferativa o de maduración depende de factores generales como el

estado nutricional, respuesta neuroendocrina y los intermediarios de la inflamación, así como de factores locales como son la vascularización, infección o cuerpos extraños.(3)

Etapa de inflamación

La inflamación comienza inmediatamente después de que el tejido es lesionado y en ausencia de factores que la prolonguen, dura aproximadamente de 3 a 5 días. Existen dos fases en la inflamación: vascular y celular.

***La fase vascular* ocurre cuando empieza la inflamación, inicialmente con una vasoconstricción debido a la ruptura celular, con la finalidad de disminuir la pérdida de sangre en el área de la lesión, y a su vez promover la coagulación sanguínea. Pocos minutos después, la histamina y las prostaglandinas E1 y E2, elaboradas por los leucocitos causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad al crear pequeñas aberturas entre las células endoteliales, lo cual permite el escape de plasma y leucocitos que migran hacia los espacios intersticiales facilitando la dilución de los contaminantes y generando una colección de fluidos que es conocido como edema.**

***La fase celular* de la inflamación es disparada por la activación del sistema de complemento, un grupo de enzimas plasmáticas. Existen diversos tipos de enzimas pero las más importantes, son el C3 y C5, las cuales actúan como factores químicos, haciendo que los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) se dividan y se multipliquen en el lado de la lesión (marginación) y luego migren a través de las paredes de las células endoteliales (diapédesis). De la misma manera, ayudan a la**

opsonización de las bacterias facilitando su fagocitosis y provocan la lisis al insertar perforinas formadoras de poros en las membranas de bacterias y células extrañas.

Una vez en contacto con el material extraño (por ejemplo una bacteria) los neutrófilos liberan el contenido de sus lisosomas (desgranulación). Las enzimas lisosómicas (formadas fundamentalmente por proteasas y proteínas antimicrobianas llamadas defensinas) trabajan para destruir las bacterias y otros materiales extraños y para digerir tejido necrótico. Este proceso es también ayudado por los monocitos quienes de la sangre penetran en los tejidos transformándose en macrófagos tisulares, los cuales fagocitan cuerpos extraños y tejidos necróticos.(4)

Con el tiempo aparecen dos grupos de linfocitos: B y T. Los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral. Se encargan, además, de reconocer el material antigénico y producir anticuerpos a partir de las células plasmáticas. Participan en la formación de células de memoria para identificar materiales extraños e interactúan con el complemento para lisar células invasoras. Por su parte, los linfocitos T aparecen como tres grupos: los T ayudadores los cuales estimulan a las células B para su proliferación y diferenciación; los T supresores que trabajan para regular a los T ayudadores en su función; y los T citotóxicos, que lisan células que se presentan como extrañas. Durante la inflamación se provee de matriz extracelular formada principalmente por fibrina y fibronectina que son depositadas para permitir a la herida resistir ciertas fuerzas de tensión.(4)(5)

Etapa fibroblástica

Los fibroblastos comienzan con el depósito de grandes cantidades de fibrina y tropocolágeno, así como otras sustancias iniciando la fase fibroblástica en la reparación de la herida. Las sustancias consisten en diversos polisacáridos, los cuales actúan como fijadores de las fibras de colágeno. La fibrina forma una red que permite a los nuevos capilares atravesar la herida de un borde a otro. Los fibroblastos se originan localmente y a través de las células mesenquimáticas pluripotenciales, éstas comienzan con la producción de tropocolágeno al tercer o cuarto día después de la lesión. Los fibroblastos también secretan fibronectina, una proteína a la cual se le han encontrado diversas funciones, entre estas se encuentran ayudar a estabilizar la fibrina; permite el reconocimiento del material extraño que debe ser removido por el sistema inmunológico; participar como factor quimiotáctico de los fibroblastos, y ayudar a guiar a los macrófagos en su actividad fagocitaria a lo largo de la red de fibrina. La etapa fibroblástica continúa con el incremento y el aumento de nuevas células. La fibrinólisis ocurre causada por la plasmina, que aparece en los nuevos capilares y remueve la red de fibrina innecesariamente elaborada.(4)

Los fibroblastos depositan el tropocolágeno, precursor del colágeno comenzando por debajo y atravesando la herida. Inicialmente el colágeno es producido en exceso y puesto de una manera poco organizada, esta sobreabundancia de colágeno es necesaria para darle cierta fuerza al área de la herida. Debido a la deficiente orientación de las fibras de colágeno la herida no es capaz de resistir fuerzas de tensión durante esta fase, la cual dura de 2 a 3 semanas. Si la herida es

sometida a alguna tensión al comienzo de la fase fibroblástica, se tiende a maltratar la línea de la lesión. No obstante, si es sometida a una tensión cerca del final de esta etapa, ocurre una unión entre el viejo colágeno y el nuevo colágeno formado a nivel de la lesión. Clínicamente al final de este período la herida se presenta dura, debido al excesivo acumulo de colágeno y eritematosa por el alto grado de vascularización. La herida alcanza entre 70% y 80% de la resistencia a la tensión respecto al tejido antes de ser lesionado.

Etapa de remodelación

La remodelación constituye la etapa final del proceso de cicatrización, es también conocida con el término de "maduración de la herida". Durante esta fase muchas fibras de colágeno que fueron depositadas de manera desordenada son destruidas y remplazadas por nuevas fibras, las cuales se orientan de una manera más efectiva para soportar las fuerzas de tensión en el área de la herida. Entretanto, la resistencia de la herida aumenta lentamente, pero no en la magnitud en que se produjo durante la fase fibroblástica. La fuerza de la herida nunca alcanza el 80% u 85% de la resistencia que el tejido tenía previo a la lesión. Algunas fibras de colágeno son removidas para dar suavidad a la cicatriz. Como el metabolismo de la lesión se reduce, la vascularidad también disminuye y por ende el enrojecimiento de la herida. La elasticidad en ciertos tejidos como la piel y ligamentos no es recuperada durante la cicatrización, lo que genera pérdida de flexibilidad a lo largo de la cicatriz.

Por último, cerca del final de la etapa fibroblástica y al inicio de la remodelación la herida se contrae así como la formación de la cicatriz, en esta fase se reemplaza la granulación por la cicatriz que incluyen cambios en la matriz extracelular como el depósito de colágena de tipo I y su organización que refleja la contracción de la herida. Para que esta cicatrización sea normal requiere de las enzimas proteolíticas, metaloproteinasas de matriz que degradan los componentes de la matriz extracelular principalmente la colágena fragmentándola y estos son sintetizados a aminoácidos por otras enzimas inespecíficas. Las metaloproteinasas se encuentran inactivas y se activan por la plasmina y se inactivan con complejos de proteína plasmática y tisular macroglobulina 2, así como el complejo inhibidor de tejidos de metaloproteinasas. (4)(5)(6)

Hormonas en la cicatrización

Las citocinas son muy importantes en la comunicación celular para la cicatrización de las heridas, regulan la proliferación celular como factores de competencia llegando en la fase G1. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) estimulan la célula en el ciclo de proliferación. Además de ser quimiotácticas estimulan la migración celular al sitio de lesión y dirigen a la célula para reparar la matriz produciendo componentes específicos como proteínas, enzimas, proteoglucanos y glucoproteínas de fijación. El PDGF estimula la producción de fibronectina y ácido hialurónico.

El factor de transformación del crecimiento beta (TGFB) es una citosina importante ya que regula el depósito de colágena de las tres

isoformas de esta citosina la más frecuente es la TGFβ1. El Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) es angiogénico e incrementa la migración de células epiteliales y acelera la contracción. El factor de crecimiento epitelial (EGF) estimula la migración epitelial y la mitosis (6)(8).

La matriz extracelular

Esta formada por múltiples componentes siendo el principal la colágena que da fuerza y estructura para los tejidos, la colágena es la única proteína que contiene el aminoácido hidroxiprolina. Para formarlos es necesaria la hidroxilación de la prolina con cofactores y co-sustratos que estabilizan la molécula de colágena. Los más importantes son el ácido ascórbico, el oxígeno y el hierro. Si no se encuentran en adecuadas cantidades la colágena sintetizada no es estable y la herida tiene fuerza insuficiente.

La matriz tiene además glucosaminoglucanos y proteoglucanos que sirven para mantener un ambiente hidratado, absorben golpes y, secuestran citocinas. La fibronectina media la adhesión de la célula y la matriz. La laminina une células a colágena tipo IV que sirven para formación en estructuras en malla para filtración. La elastina permite la expansión y contracción de tejidos y estructuras (6)

La contracción de las heridas

La contracción es la unión de los bordes de la cicatriz y el acortamiento de la misma. Dos teorías explican este proceso: una afirma que son los miofibroblastos los que causan la contracción y, la

otra, afirma que son los fibroblastos los que remodelan la matriz y llevan a cabo la contracción (7). Los miofibroblastos son algunos fibroblastos que en heridas abiertas adquieren morfología y bioquímica similar a la del músculo liso. Estos son considerados un tipo celular depositado en la formación de matriz extracelular durante la curación de las heridas y se a visto en la etapa de formación de tejido de granulación y durante la etapa de remodelación estos decrecen su numero por apoptosis (6)(5)

Tipos de cicatrización

Cierre primario: Se produce cuando la herida se cierra dentro de las primeras horas tras su creación. Los bordes de la herida son aproximados directamente. El metabolismo del colágeno aporta fuerza tensional de la herida. Las enzimas de la matriz extracelular regulan la formación de colágeno y la degradación de la matriz y permiten la remodelación de la herida, dejando así una cicatriz estrecha. La epitelización cubre la superficie de la herida y actúa como barrera a la infección.

Cierre primario retrasado: Los bordes de la herida son aproximados varios días después del traumatismo, una vez solventado el riesgo de infección de la herida. Después de 3 o 4 días las células fagocíticas ya han entrado en la herida y la angiogénesis ha comenzado. Las células inflamatorias destruyen las bacterias contaminantes. El metabolismo del colágeno no se altera y la fuerza tensional que se obtiene es la misma que mediante el cierre primario.

Cierre secundario: El cierre secundario de una herida de espesor total se produce por contracción y epitelización. La herida disminuye de tamaño por la contracción producida por los miofiblastos. Estas células aparecen al tercer día, aumentan su número hasta los 20 días siguientes y desaparecen cuando la contracción se completa.

Cierre de heridas de espesor parcial: Las heridas que afectan al epitelio y a la capa superficial de la dermis cicatrizan mediante epitelización. Las células epiteliales de los folículos pilosos y glándulas sebáceas vecinas se dividen para cubrir toda la dermis expuesta. Hay una mínima formación de colágeno y no se produce contracción (9)

Factores relacionados con el proceso de curación de una herida

El proceso de curación de una herida es un proceso dinámico y expuesto a la influencia de diversos elementos que, potencialmente, pueden favorecerlo o perjudicarlo.

Generales:

- **Estado nutricional.** Aunque todas las formas de malnutrición retrasan el proceso de cicatrización, se consideran especialmente relacionadas con un deficiente proceso de reparación las situaciones de hipoproteinemia y las hipovitaminosis, en especial el déficit de vitaminas A, C y K.
- **Edad.** La edad avanzada influye en todas las fases de la curación ya que se reduce la capacidad de proliferación celular, la

neovascularización, la actividad celular, que conducen a la contracción de la herida y la epitelización.

- **Fármacos:** Los esteroides, inhiben la quimiotaxis de los macrófagos, la proliferación de fibroblastos, la formación del tejido de granulación y la regeneración epidérmica, activan la degradación del colágeno y tienen efectos inmunodepresores. La ciclosporina, que inhibe la síntesis de colágeno.
- **Procesos endocrinos:** como la obesidad, en la que los bordes están a mayor tensión y la oxigenación tisular está reducida. La diabetes, que se acompaña de alteraciones vasculares, aumentando el riesgo de hipoxia tisular y el desarrollo de infecciones locales y sistémicas. Procesos suprarrenales o hipofisarios, que cursan con sobreproducción de glucocorticoides.
- **Coagulopatías.** Especialmente las que afectan a la formación y estabilización de la fibrina.

Locales

- **Grado de humedad ambiental.** En un ambiente seco, las células en división localizadas en los bordes de la herida son incapaces de migrar hacia las zonas ocupadas por el material de la costra, mientras que el mantenimiento de un ambiente húmedo en la superficie de la herida favorece que se conserve la integridad celular y la puesta en marcha de los mecanismos de regeneración tisular.
- **Tensión de oxígeno.** La presencia de hipoxia tisular local favorece la regeneración de los fibroblastos, la angiogénesis y

acelera la síntesis del tejido de granulación y, por tanto, la curación de las heridas

- **pH tisular.** Algunos estudios han mostrado que la acidificación de la superficie de una herida acelera el proceso de cicatrización ya que el mantenimiento de un pH ácido tiene, in vitro, actividad antibacteriana. Sin embargo, no existen estudios clínicos bien controlados que examinen el efecto del pH sobre el proceso de curación y su importancia e influencia aún constituyen objeto de investigación.
- **Infección.** El efecto de la presencia de gérmenes en una herida continúa siendo objeto de intenso debate todas las heridas crónicas están colonizadas por gérmenes, lo que obliga a diferenciar claramente la colonización de una herida de su infección, que debe cursar con signos y síntomas clínicos específicos. Aunque la infección es una de las causas que más retrasan la curación, pues prolonga la fase catabólica e inhibe la formación de tejido conjuntivo, no se conocen bien los efectos de la colonización sobre el proceso de cicatrización.
- **Complejidad de la propia herida con trayectos anfractuados, restos necróticos, cuerpos extraños, etc.**
- **Deficiente técnica en la realización de la curación:** falta de asepsia, manipulación inadecuada, excesivo movimiento de los bordes, utilización incorrecta de fármacos, apósitos y otros productos tópicos.(10)

La cirugía siempre se acompaña de una herida con solución de continuidad entre las partes blandas provocadas por el médico para fines diagnósticos o de tratamiento. Las heridas son incisivas e

interrumpen la barrera defensiva del órgano. Por esto, parte de la cirugía se encaminado a tratar las heridas para que cicatricen con rapidez y evitar complicaciones y molestias para el enfermo. Además, en ciertas circunstancias la infección de la herida obliga al médico a abrirla parcialmente o totalmente para controlarla (11).

Por ese modo se han buscado materiales que combinados con esquemas terapéuticos promuevan la circulación venosa, mantengan la lesión aséptica y permitan la formación del tejido de granulación y la epitelización. Actualmente se cuenta con materiales terapéuticos que favorecen la captación excesiva del exudado, manteniendo una humedad residual previniendo la autólisis local. Estos materiales son los alginatos, apósitos de colágena, de carbón activado y plata, espumas poliméricas, hidrocoloides, hidrogeles y poliuretanos, entre otros.

Así, entre las fórmulas magistrales se encuentra la pasta de Lassar, que es un preparado frecuentemente usado como antiséptico y astringente cutáneo, cuya fórmula se compone de óxido de zinc, vaselina, lanolina y almidón, y su utilización en áreas cruentas está ampliamente difundida, ya que por su composición impide que la gasa se adhiera a la herida y como una reacción local contra sus componentes estimula la formación del tejido inflamatorio y la granulación en forma secundaria. (12)

Desde los tiempos de los antiguos egipcios se han usado formulaciones de zinc para acelerar la cicatrización de heridas. No obstante la utilidad de este alcance está tan sólo parcialmente confirmada por datos clínicos actuales. El zinc se caracteriza por ser un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, pero no es abundante, ya que representa sólo el 0,012% de la corteza terrestre. En los suelos su concentración media es de 50 mg/kg. Actualmente la

mayor parte del zinc producido se emplea en la galvanización del hierro y acero, así como en la manufacturación del latón. Los objetos galvanizados (alambres, clavos, láminas, etc.) se emplean en la industria del automóvil, la construcción, equipamientos de oficinas y utensilios de cocina, etc. También se utilizan grandes cantidades de zinc en la obtención de aleaciones, y en polvo se utiliza como agente reductor. Dentro de los compuestos, el óxido de zinc es el más importante cuali y cuantitativamente.(16)

El zinc es un cofactor para la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) y está presente en un número de reacciones enzimáticas que participan en el metabolismo de carbohidratos y proteínas. Entre las actividades inmunológicas del zinc se incluyen la regulación de los linfocitos T, CD4, células asesinas naturales e interleukina II. El zinc activa el factor Kappa B de las células T cooperadoras para expresar adecuadamente el gen de la interleukina 2 y su adecuada producción (13) (21)

El zinc ha demostrado un rol de importancia en la cicatrización de heridas, particularmente después de quemaduras o incisiones quirúrgicas. El zinc es necesario para la maduración del espermatozoide y el desarrollo normal del feto. El zinc participa en la percepción sensorial (gusto, olor y vista) y controla la liberación desde el hígado de la vitamina A almacenada. Al interior del sistema endocrino, se ha demostrado que el zinc regula la actividad de la insulina y promueve la conversión de hormonas tiroideas en triyodotironina (13)

A pesar de que el zinc no se ha reconocido ampliamente como un nutriente de la misma importancia del yodo y del hierro, este metal es indispensable como cofactor para la función de alrededor de más de 200 enzimas que participan en procesos metabólicos de síntesis y

degradación de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. En 1974 la Food and Nutrition Board de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos declaró que el zinc era un nutriente elemental y dio las recomendaciones diarias en la dieta de los humanos y más tarde lo incluiría en la nutrición parenteral total (21).

En tejidos de crecimiento rápido la deficiencia de zinc usualmente retarda la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Este elemento también tiene un papel fundamental en la acción de varias hormonas (probablemente todos los esteroides y tiroideos), y algunas de las vitaminas liposolubles (vitaminas A y D).

El zinc no tiene un sistema de reserva como tal y sin embargo las cantidades circulantes y la actividad de las enzimas que lo contienen se mantienen dentro de rangos normales por varios meses. El cuerpo del adulto posee alrededor de 2 gramos y está presente en casi todos los tejidos y fluidos, principalmente en hueso y músculo esquelético. La mayor parte del zinc es intracelular. El 90% se distribuye principalmente en los tejidos óseo y muscular y el resto se localiza en la piel, hígado, páncreas, retina, células hemáticas y los tejidos gonadales en el varón. El zinc contenido en los hematíes, músculo, pelo y testículos se intercambia más rápidamente que el contenido en el esqueleto y dientes. La sangre total contiene aproximadamente diez veces más zinc que el plasma, debido a la presencia de este catión en la enzima eritrocitaria anhidrasa carbónica.

El yeyuno parece ser el sitio de mayor absorción mientras que es muy poca en el intestino grueso. El transporte se efectúa por intermedio de un transportador que no se satura. Los estudios con isótopos en humanos han identificado tres factores dietarios importantes que tienen influencia sobre la absorción: el contenido de

fitatos (un compuesto orgánico que quela el zinc e inhibe su absorción), el nivel y fuente de la proteína, y el contenido total de zinc en la dieta (a mayor cantidad disminuye su absorción fraccional). La fuente principal de este metal son los alimentos de origen animal.

Se excreta por las heces a través de las secreciones pancreáticas e intestinales y en menos de un 2% por la orina, viéndose aumentadas las pérdidas renales en pacientes con nefrosis, alcoholismo, cirrosis hepática, y con estados de estrés metabólico. Otras vías de excreción de zinc son el sudor, el crecimiento del pelo y la descamación de la piel (16).

El papel del zinc y su metabolismo en función inmune ha llamado la atención los últimos años. Las evidencias indican que el zinc puede ejercer una influencia moduladora sobre aspectos específicos de respuesta inmune tanto *in vivo* como *in vitro*, además de su conocido papel en la cicatrización de las heridas. Se conoce que la deficiencia de zinc empeora la inmunidad celular tanto en animales de experimentación como en humanos y que está relacionada con una pobre cicatrización de las heridas. Efectos beneficiosos han sido reportados por diferentes autores, quienes han utilizado suplementos de zinc en pacientes deficientes en cisteína e histidina. (14)(15) (19).

El óxido de zinc se utiliza en múltiples lesiones de la piel en forma tópica y en varias presentaciones. Se ha visto que durante la curación de heridas el óxido de zinc tópico tiene efecto benéfico así como en el uso de heridas crónicas como úlceras de las piernas comparado con un placebo en estudios controlados doble ciego y al azar. El óxido de zinc tópico acelera la reepitelización de la herida por mecanismos aun no entendidos (18).

Se sabe que el zinc tiene efectos sobre el crecimiento bacteriano, de hongos y viral. Incluso las preparaciones oftálmicas con sulfato de zinc se recomendaron para queratitis herpética desde 1943, así como en las lesiones herpéticas labiales y genitales alterando irreversiblemente la síntesis del ADN viral. El uso tópico de sales de zinc en lesiones de la piel e infección está bien documentado (20). Se ha demostrado que en pacientes que se trataron en forma tópica con óxido de zinc en heridas secundarias a resección de enfermedad pilonidal se disminuyó el número de *staphylococcus aureus* en comparación al grupo placebo (31).

En pacientes tratados por úlceras varicosas en piernas con óxido de zinc tópico se inició la granulación a los 8 días para completarse a los 16 días del tratamiento demostrando haber en la biopsia inicial se observaron fibras de elastina pequeñas y escasas en la parte profunda de la zona de reparación que no cambiaron con los tratamientos siendo desde hace mucho el estándar para el tratamiento en lesiones ulcerosas de estasis venosa causando desbridamiento y granulación de las heridas (12)(20). Mientras que al inicio la colágena tipo I se observó como fibras gruesas dispuestas perpendicularmente en la parte superior de la zona de reparación y fibras más delgadas en el resto del tejido, mientras que la colágena III se apreciaba escasa. En las biopsias finales, en el tejido se observó presencia de colágena tipo I en la parte superior de la lesión y una mejor disposición de las fibras (12).

Debido a la cantidad de eventos en donde la piel está sujeta a heridas o alteraciones de su integridad hay interés en el estudio de sustancias que ayuden en su reparación o que aceleren y mejoren este proceso.

Otro de los productos en la practica medica para estimular la cicatrización es la ketanserina^{MR} (sufrexal, Janssen), que en forma comercial se encuentra en presentación de gel al 2% en un vehículo de polietilenglicol y combinada con benzocaina al 20% con efecto antipruriginoso y analgésico local de efecto leve en mucosas.

La ketanserina^{MR} es un compuesto sintético introducido inicialmente como un agente antihipertensivo y más tarde para el tratamiento de úlceras en diabéticos a través de administración sistémica. La ketanserina^{MR} antagoniza los receptores 5HT2 inhibiendo los eventos mediados por la serotonina (S2) como vasoconstricción, broncoconstricción y agregación plaquetaria, además restaura la deformidad eritrocitaria y mejora la perfusión tisular Además de sus propiedades antagonistas S2, la ketanserina^{MR} tiene una actividad bloqueadora alfa 1-adrenérgica, al combinarse ambos efectos se reducen las resistencias vasculares periféricas, dando como resultado el efecto antihipertensivo.

La vasodilatación tiene efectos benéficos en la hemodinamia de los capilares e incremento en el flujo sanguíneo en pacientes con úlceras en la piel también resulta interesante que estudios *in vitro* muestran estimulación en la diferenciación de fibroblastos por ketanserina^{MR}.

Por vía sistémica, la ketanserina^{MR} es metabolizada en hígado a ketanserinol y excretada por orina, estimándose su vida media en un rango de 10 a 18 horas. La ketanserina^{MR} es un medicamento que ha demostrado utilidad significativa en el tratamiento de úlceras de diversa etiología (22)(23)(25) .

En estudios controlados doble ciego donde la ketanserina^{MR} se comparo con un grupo placebo para el manejo de heridas

principalmente úlceras varicosas se demostró que es eficaz en la formación de tejido de granulación con mayor rapidez que el placebo (29). También se reportó que el uso de ketanserina^{MR} en pacientes diabéticas con úlceras en las piernas dio un buen resultado al ser tratadas por 8 semanas (30).

Se a utilizado en pie diabético de característica neuropatica con resultados perceptibles en la curación de heridas en estos pacientes (28). Se a demostrado que en pacientes tratados con ketanserina al 2% con heridas agudas por sacabocados en biopsias dermatológicas, extracción de uñas y dermoabrasion la sustancia tuvo un resultado optimo al reducir el tiempo de cicatrización y disminuir la morbilidad (27).

El proceso de cicatrización de una herida en la piel involucra la compleja interacción de muchos tipos de células y ocurre como una cascada secuencial de procesos solapados e íntimamente relacionados. Existen varios modelos farmacológicos experimentales que permiten evaluar la acción cicatrizante de un principio activo, profundizando en los eventos específicos de la cicatrización

Los estudios de cicatrización en humanos son difíciles por la variabilidad en las heridas de los pacientes. Sin embargo en modelo animal permite llevar a cabo un estudio experimental controlado. Existen varios modelos experimentales que permiten evaluar la acción cicatrizante de un principio activo, profundizando en los eventos específicos de la cicatrización. Estos ensayos posibilitan el estudio de múltiples elementos histológicos, bioquímicos, celulares y clínicos, característicos del proceso de cicatrización. (24)

Este estudio pretende comparar la eficacia del óxido de zinc en la cicatrización de heridas comparado con la ketanserina^{MR} producto comercializado y costo elevado. El óxido de zinc ha sido utilizado en muchos países, pero en México es poca la experiencia en el manejo de la cicatrización de heridas con este producto

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es mas eficaz el oxido de zinc tópico que la ketanserina^{MR} en la cicatrización de heridas?

JUSTIFICACION

Este estudio pretende comparar la eficacia del oxido de zinc en la cicatrización de heridas contra la ketanserina^{MR}, ya que el oxido de zinc a sido utilizado en muchos paises como formula magistral para el manejo de la cicatrización en heridas crónicas siendo su mayor uso en las de tipo ulcerosa por estasis venosa, sin embargo en México es casi nula la experiencia en el manejo de la cicatrización de heridas con oxido de zinc y poco documentada ya que la curación de estas se realiza con el método tradicional entendiendo este con el uso de solución estéril, jabón y otras sustancias que interfieren en las fases de la cicatrización.

HIPOTESIS

Si el oxido de zinc tópico es mejor que la ketanserina^{MR} en la cicatrización de las heridas, entonces las heridas manejadas con el mismo tendrán una resolución mas rápida

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

- 1. Comparar el efecto cicatrizante del oxido de zinc con el de la ketanserina^{MR} en heridas.**

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1. Describir el efecto del oxido de zinc en la cicatrización de heridas.**
- 2. Describir el efecto de la ketanserina^{MR} en la cicatrización de heridas.**
- 3. Comparar los efectos del oxido de zinc y la ketanserina^{MR} en la cicatrización de heridas.**

TIPO DE ESTUDIO

Modelo biológico experimental con animales, con diseño experimental, longitudinal, prospectivo y comparativo.

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se emplearon 20 ratas Wistar machos con edades de entre 4 y 5 meses y peso aproximado de mas 350 gr del bioterio del servicio de Cirugía Experimental del Hospital General de México

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1. Ratas Wistar en numero de 20**
- 2. Ratas Wistar con peso aproximado mas de 350 grs**
- 3. Ratas Wistar de edad entre 4 y 5 meses**
- 4. Ratas Wistar procedentes de la unidad 407 de cirugía experimental del Hospital General de México**
- 5. Ratas Wistar de sexo macho**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1. Ratas wistar con peso menor 350 gramos**
- 2. Ratas wistar no procedentes de la unidad cirugía experimental del Hospital General de México**
- 3. Ratas wistar sin cirugía previa**
- 4. Ratas wistar sanas**

CRITERIOS DE ELIMINACION

Fallecimiento del modelo animal en el tiempo del estudio sin causa al procedimiento quirúrgico

VARIABLES DEPENDIENTES CATEGORICAS

- 1. características microscópicas :**
 - a. Inflamación**
 - b. Exudado seroso**
 - c. Granulación**
 - d. Contracción**
 - e. Infección**
- 2. Alteraciones celulares que afectan la cicatrización (+++/>+++):**
 - a. Células endoteliales o capilares**
 - b. Células fibroblásticas**
 - c. Fibras de colágena**
 - d. Células inflamatorias: linfocitos polimorfonucleares, bacterias,**

VARIABLES INDEPENDIENTES

- 1. Uso de oxido de zinc en la cicatrización de heridas**
- 2. Uso de la ketanserina^{MR} en la cicatrización de heridas**

MATERIALES Y METODOS

Se emplearon 20 ratas wistar machos, con edades de entre 4 y 5 meses y peso mayor a 350 mg, las que se manejaron de acuerdo a las Normas internacionales para animales de laboratorio, en jaulas individuales con alimentación balanceada y agua a libre demanda. El estudio se realizo en las instalaciones del servicio de Cirugía Experimental del Hospital General de México, entre los meses de Julio y agosto de 2007.

En todos los especimenes se realizo bajo anestesia general con ketamina 50mg/kg por vía intramuscular, y xilacina a dosis 20mg/kg. con técnica aséptica , una herida circular en la región dorsal de 1.5 cm centímetros de diámetro con tijera y pinzas de disección a 3 cm del cuello ; resecando piel y grasa subcutánea hasta la fascia muscular, la cual se respeto . La herida se limpio con solución salina isotónica se dejo 24 hrs en observación. Durante este periodo a los animales se les indico alimentación balanceada y dieta a libre demanda sin uso de antibióticos

Posteriormente los animales se dividieron en dos grupos con 10 especimenes cada uno. En el grupo A, la herida se manejo con la administración tópica oxido de zinc en una base mezclada con vaselina, lanolina y almidón y cuya formula comercial es la pasta Lassar y cubierta con gasa estéril. En el grupo B la herida se cubrio con ketanserina^{MR} (sufrexal gel al 2%, Janssen-Cilag) , cubriéndola con gasa estériles En ambos grupos se continuo el manejo con dieta balanceada y agua a libre demanda sin uso de antibióticos.

Se tomaron biopsias de las heridas de una rata de cada grupo seleccionada al azar los días 4 , 8 y 12 del estudio, sacrificando al

espécimen para su estudio histopatológico así como la observación del estado clínico de las heridas de las restantes de ambos grupos en su evolución. Se emplearon secciones de tejido de 5 mm. Los tejidos se fijaron en buffer de fosfato e incluidos en parafina.

El proceso de cicatrización se revisó de forma microscópica e histológica por un experto en el Departamento de Patología del Hospital General de México (Dra. Mercedes Hernández González: Jefe de Servicio de Patología Quirúrgica), utilizando un microscopio de luz a 20 y 40 aumentos, previa fijación en formol al 10%, procesados en parafina y teñidos con hematoxilina y eosina de los cortes seleccionados.

LUGAR Y TIEMPO

Unidad de Cirugía Experimental del Hospital General de México de Junio a Agosto del 2007.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

31 Julio	Preparación, Resección de de piel de 20 ratas wistar
31 Julio- 12 Agosto	Resección de piel previa y aplicación de oxido de zinc y ketanserina en los grupos A y B respectivamente de 20 ratas wistar
20 Agosto	Recopilación de resultados, análisis histológico y estadístico.

ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados se presentaron e forma de tablas de dispersión y polígonos de frecuencia. El análisis estadístico fue de tipo descriptivo empleando promedios y medidas de tendencia central.

CONSIDERACIONES ETICAS

Cualquier estudio experimental con animales debe considerar los lineamientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio y los Códigos de Uso y Cuidado de Animales de laboratorio de Russell y Burch, el Reglamento Interno de Cirugía Experimental del Hospital General de México, Ley General de Salud ajustándose a la Declaración Mexicana de Principios Básicos de la Experimentación en Animales del Comité de Bioética, Investigación y Experimentación en Animales del Comité de Bioética de la Secretaria de Salud, La Ley de Protección Animal del Distrito Federal.

RECURSOS DISPONIBLES

El Hospital General de México cuenta con la Unidad de Cirugía Experimental, la cual proporcionó los especímenes para realizar nuestra investigación.

Médicos veterinarios especialistas en pequeñas especies, pasantes de medicina veterinaria y zootecnia, anestesiólogos especializados.

RESULTADOS

Se realizo el estudio empleando 20 ratas winstar divididas en dos grupos de trabajo, con 10 especimenes cada uno. Se procedió a realizar la herida de acuerdo al método ya descrito, sin incidentes. Durante el periodo del estudio solo se presento una defunción de un espécimen del grupo B debido a deshidratación reportado por el medico veterinario. Se obtuvieron las muestras de tejido los días 4, 8 y 12 del estudio, también sin incidentes. Las características de la cicatrización se determinaron desde un punto de vista macroscópico (presencia de inflamación, tejido de granulación, contracción de los bordes de la herida y presencia de exudado e infección) e histológico (fibras de colágena, células fibroblasticas, células endoteliales o capilares, células inflamatorias polimorfonucleares, leucocitos, bacterias y linfocitos).

Los resultados macroscópicos fueron los siguientes. En los especimenes del grupo A se encontró proceso inflamatorio moderado desde el día 4 (Fig. 1), con contracción leve de los bordes de la herida y formación de tejido de granulación. Al día 8 la contracción de los bordes de la herida era moderada, con granulación completa de los bordes y el fondo de la herida (Fig. 1, 3, 4). Para el día 8 la granulación era completa (Fig. 1, 2, 3, 4, 5). Para el día 12 la herida presentaba contracción superior al 70%, con granulación completa (fig. 3,5). En ninguna de las muestras se encontraron datos de infección.

En el grupo B se identifico al día 4 proceso inflamatorio moderado, con escaso tejido de granulación y sin contracción de la herida (Fig. 1, 2, 4). Para el día 8 se encontró tejido de granulación

moderado en bordes y fondo de la herida con contracción moderada de los bordes (Fig. 1, 2, 3, 4). Finalmente, en el día 12 se encontró contracción superior al 70% de los bordes de la herida, con granulación completa (Fig. 3,5). Al igual que en el grupo A en ninguna de las muestras se encontraron datos de infección.

Los resultados del análisis histopatológico fueron para el grupo A, la presencia en el día 4 de proliferación severa de fibroblastos y fibras de colágena con angiogenesis leve y escasos linfocitos. Al día 8 la angiogenesis fue importante, con infiltrado moderado de polimorfonucleares y linfocitos. En el día 12 la angiogenesis se volvió moderada al igual que la presencia de colágena y el infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos.

En el grupo B, al día 4 no se encontró evidencia de angiogenesis, con infiltrado leve de polimorfonucleares y linfocitos además de escasa colágena y fibroblastos. Al día 8 ya existió presencia de angiogenesis con infiltrado severo de polimorfonucleares y linfocitos, además de presencia importante de colágena y fibroblastos. Para el día 12 y, al igual que en grupo A, existió una cantidad moderada de infiltrado de linfocitos y polimorfonucleares con presencia moderada de colágena y fibroblastos.

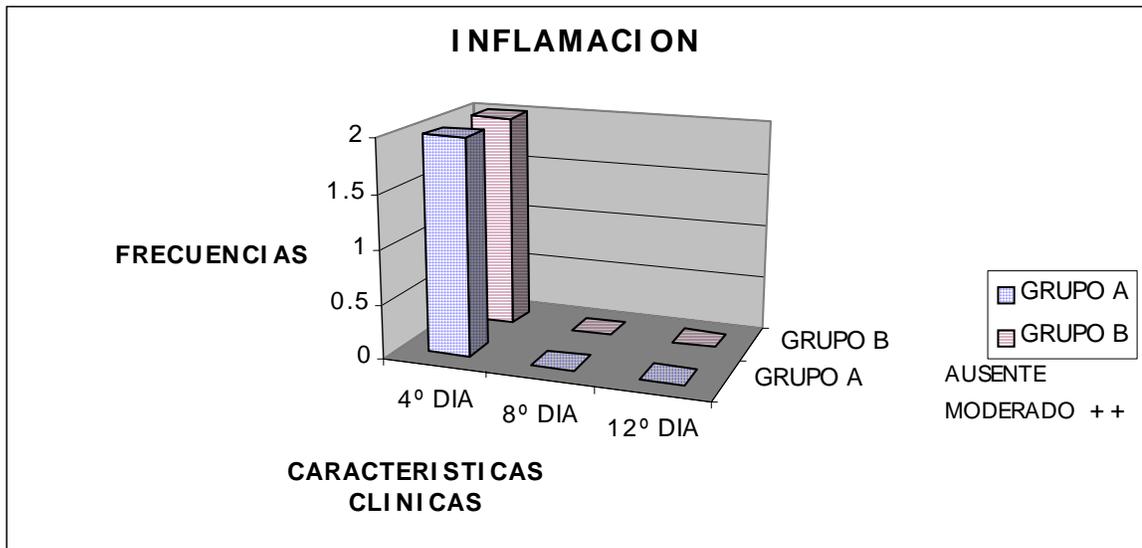


Figura. 1. – Característica respecto al edema y eritema

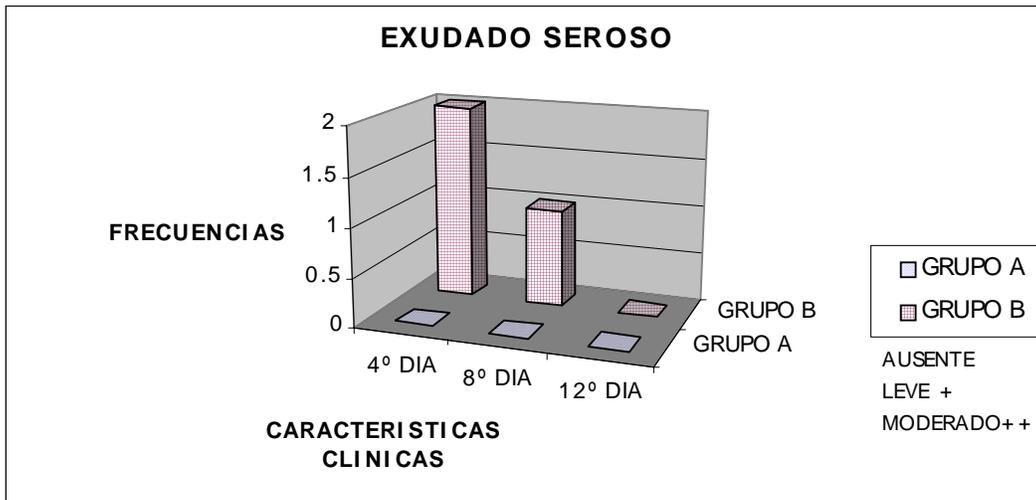


Figura. 2.- Demuestra la diferencia del estado húmedo de la herida correlacionada con el uso de la sustancia en estudio

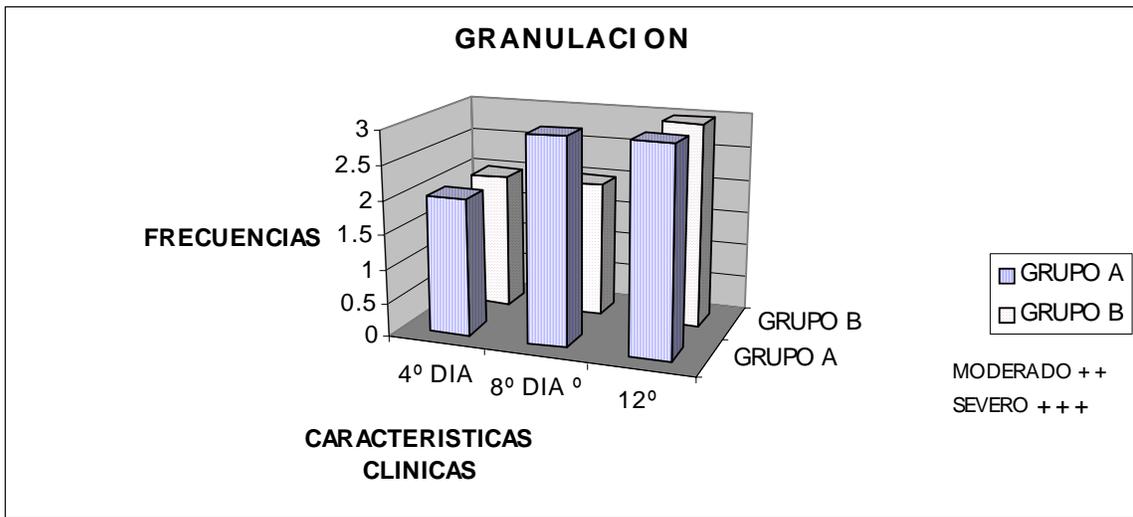


Figura. 3.- La granulación completa se observó más tempranamente en el grupo A aun que la granulación completa fue más retardada en el grupo B fue más organizada

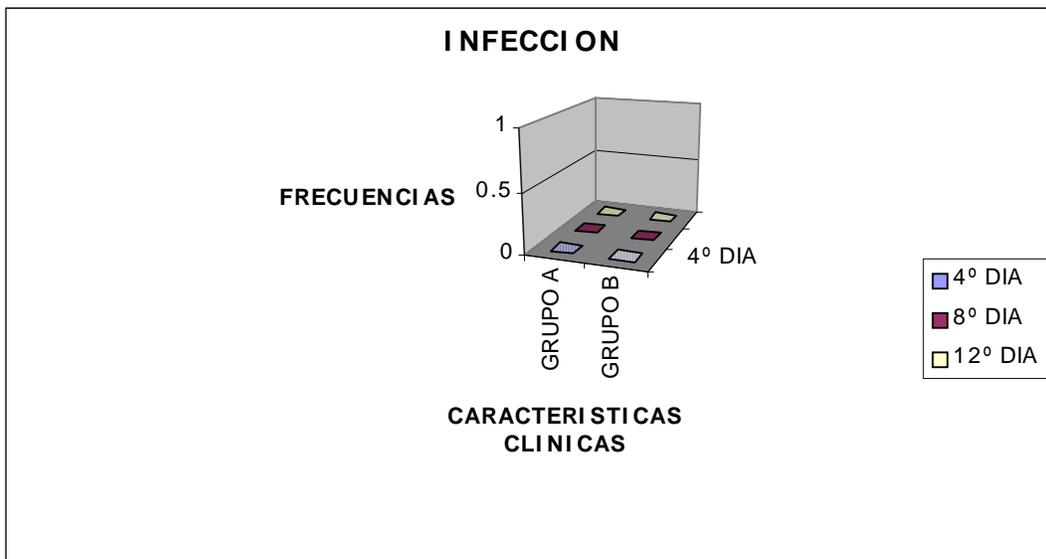


Figura. 4.- La presencia de infección en las heridas retarda la cicatrización sin embargo no se presentó en los especímenes

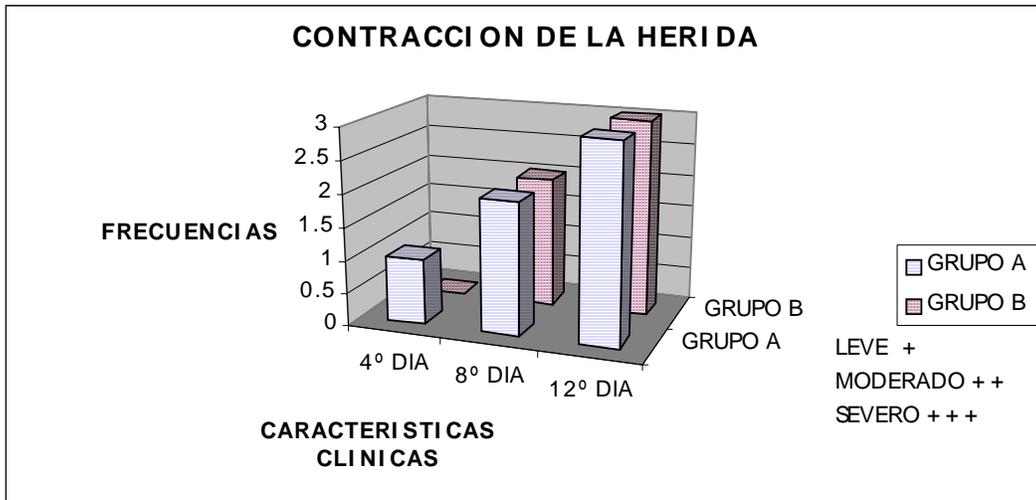


Figura. 5.- La contracción inicio mas tempranamente en el grupo A pero se mantuvo igual en las etapas finales de la cicatrización de manera intensa

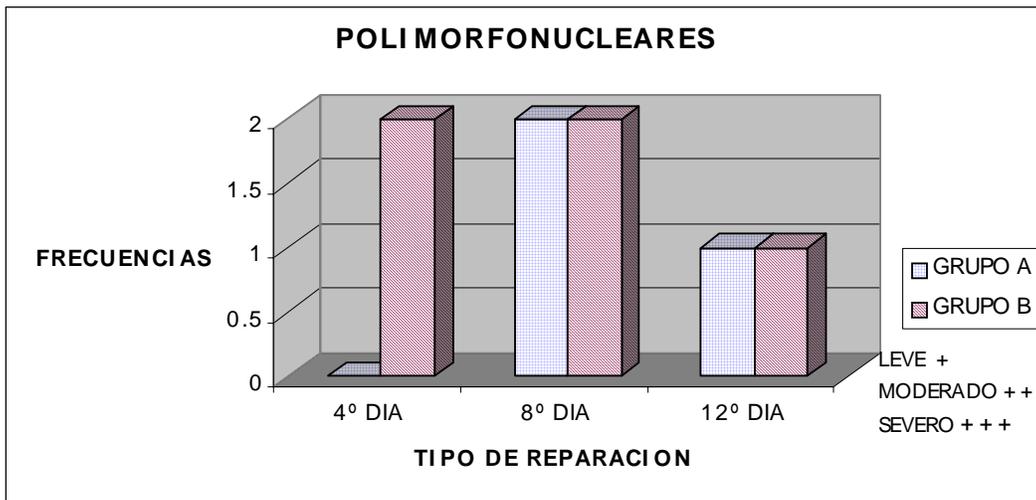


Figura. 6.- Solo demostró ausencia de PMN en los primeros días después no hubo diferencia

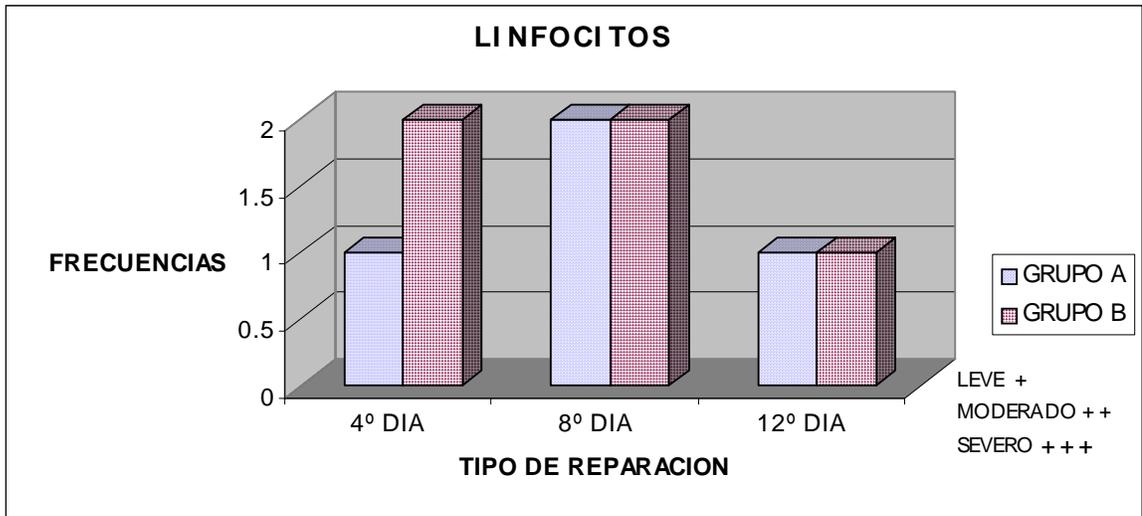


Figura. 7.- La presencia de Linfocitos se mantuvo al 50% en ambos grupos a partir del 8º día

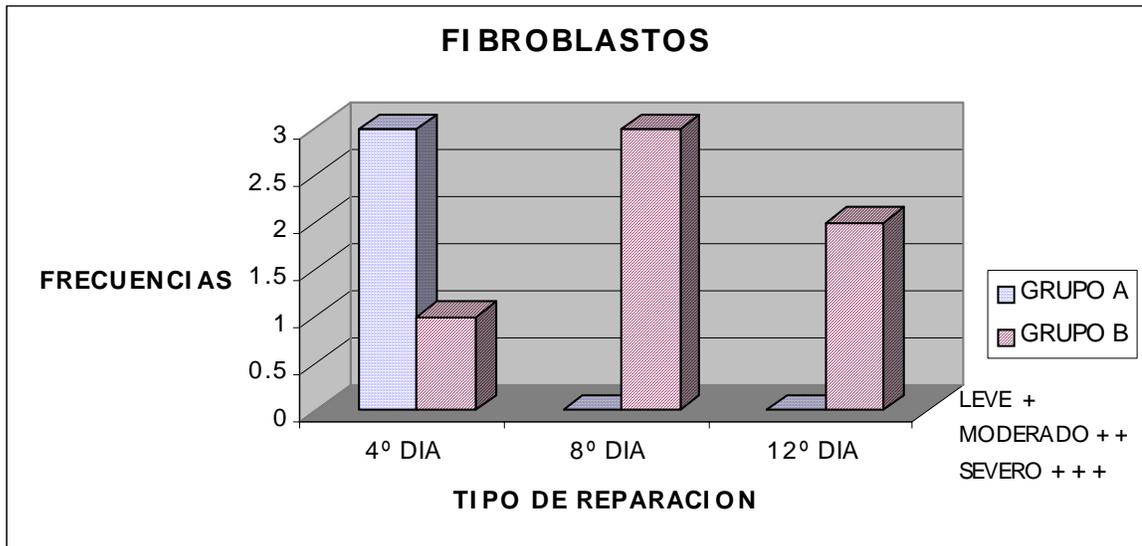


Figura. 8.- Los fibroblastos fueron mas notorios en las primeras fases de cicatrización sin embargo se mantuvieron estables en el grupo B

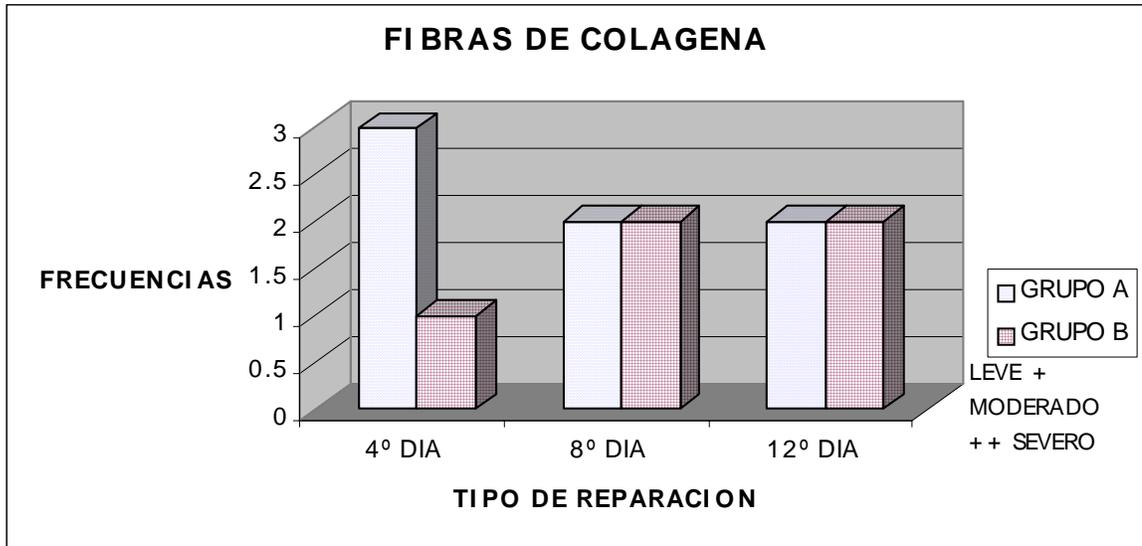


Figura. 9.- Las fibras de colágena se mantuvieron en gran cantidad en el grupo A aunque se mantuvo al 50% respecto al grupo B

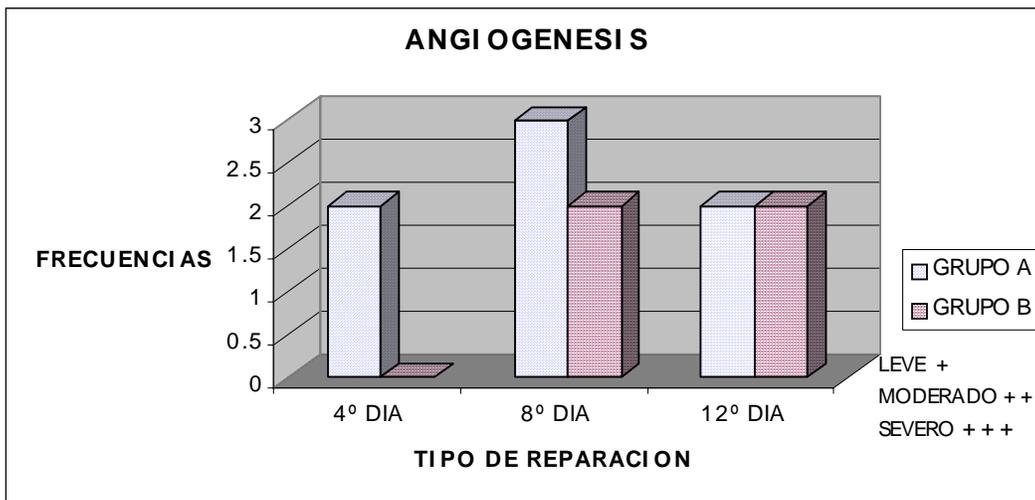


Figura. 10.- La angiogenesis se encontró más notable en las primeras fases con el grupo A respecto al grupo B

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados del presente trabajo, las heridas tratadas con oxido de zinc, desde el punto de vista macroscópico, tienen un proceso de cicatrización más acelerado en comparación a las heridas manejadas con ketanserina^{MR}, como se demuestra por una presentación más temprana (desde el día 4) de tejido de granulación y el inicio de la retracción de los bordes de la herida. Sin embargo, a pesar de un inicio más lento, el grupo manejado con ketanserina^{MR} tuvo resultados similares hacia el día 12 del estudio.

El análisis histopatológico encontró datos similares, siendo que en el grupo manejado con oxido de zinc se encontró evidencia de angiogenesis de forma más temprana, con un máximo hacia el día 8 del estudio tras lo cual decae. Al parecer esta angiogenesis temprana y más intensa tiene una relación directa con el mayor infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos de este grupo de trabajo.

En el grupo manejado con ketanserina^{MR} la angiogenesis inicia propiamente hacia el día 8 de la herida y también esta relacionado directamente con el infiltrado linfocítico y de polimorfonucleares. Ambos grupos presentaron resultados similares para el día 12.

Destaco asimismo la ausencia de infección en ambos grupos de trabajo.

DISCUSION

El uso de oxido de zinc parece promover un inicio más temprano del proceso de cicatrización en comparación con la ketanserina^{MR}. Los datos del análisis histológico sugieren que esto puede deberse a un inicio más temprano de la angiogenesis y una mayor actividad inflamatoria temprana (reflejada por un mayor infiltrado de linfocitos y polimorfonucleares). Algunos autores sugirieron que el oxido de zinc tiene un factor proinflamatorio secundario a que actuaba como cuerpo extraño aunque el mecanismo preciso se desconoce.

El Dr. Mangus Agren y cols. en 1993 realizo un estudio sobre los efectos del oxido de zinc en la curación de heridas con modelo animal usando cerdos a los cuales les realizo múltiples heridas parciales y profundas comparando con un control en el que utilizo aposito hidrocoloide el midió el nivel serico del zinc sin detectar niveles también midió la fosfatasa alcaliza en las biopsias ya que este es un indicador indirecto de angiogenesis demostrando que en los primeros días se encontró significativamente elevado así como un pronunciado numero de células inflamatorias , las bacterias fueron menos de 10×5 en 20% aprox. en las tratadas con oxido de zinc que con el control donde fue mas significativo. (26)

Posteriormente en año 2001 Agren y cols. demostró en otro estudio con cerdos que el oxido de zinc aumenta factores de crecimiento y aumenta la actividad de las metaloproteinas de matriz(MMPS) . De esta forma demostró que hay una notable elevación de los niveles locales de factor de crecimiento similar a de insulina 1 (IGF-1) así como aumento de la actividad de las MMPs así como incremento de fibroblastos así demostró que los factores no son

tan desconocidos y que si tiene una acción al estimular los factores de crecimiento para la curación de heridas agudas principalmente en cierre segunda intención

La ketanserina^{MR} ha demostrado su utilidad para la cicatrización tanto en heridas crónicas como agudas. En este estudio se encontró clínicamente las heridas se comportaron con una granulación mas ordenada sin embargo el inicio del proceso de reparación fue un poco más tardío. El Dr Marc Engelen y cols, demostraron en 2004, con esta sustancia, el efecto sobre la hipergranulación en la curación de heridas en las piernas en 242 caballos estudiados, en donde solo el 4% presento hipergranulación. Se sabe que la ketanserina^{MR} tiene efecto en la microcirculación al ser antagonista de la 5-HT, causando vasodilatación local, disminuyendo los trombos y la isquemia así como estabiliza y activa fibroblastos (25).

El manejo de pacientes con heridas agudas es importante ya que representan un reto para el medico cuando se decide su cierre por segunda intención por diferentes patologías quirúrgicas. Sin embargo, esto representa más días de estancia hospitalaria, costos elevados para la institución de salud y paciente, así como un mal aspecto estético final que afecta su estado psicológico. Esto puede llevar al uso de infinidad de sustancias y materiales en el mercado para lograr una cicatrización. En el sector salud mas de la mitad de la población que se maneja es de un nivel socioeconómico bajo y muchas de las sustancias son de costo elevado.

En este trabajo se evaluó comparativamente la capacidad del oxido de zinc en pasta comparado con la ketanserina^{MR} en gel, para inducir la formación del tejido de granulación; demostrando que las dos tienen el mismo efecto al final, a pesar de las diferencias iniciales

en la cicatrización. Cabe destacar que la duración del estudio solo fue de 12 días, por lo que es necesario un seguimiento mayor para verificar si los efectos de ambas sustancias sobre la cicatrización siguen siendo similares a largo plazo. Esto no puede conducir a un estudio comparativo posterior sobre heridas crónicas.

Un aspecto importante de este trabajo es que al encontrar que el óxido de zinc y la ketanserina^{MR} tiene los mismos efectos, se fundamenta el uso de la primera sustancia con la finalidad de abatir los costos mucho mayores del uso de la ketanserina^{MR}.

CONCLUSIONES

- **El oxido de zinc parece promover un inicio más temprano de la cicatrización de las heridas.**
- **La curación con oxido de zinc en pasta en forma tópica en las heridas en forma inicial no tiene efectos perjudiciales en la misma (en este modelo animal).**
- **La utilidad del uso de oxido de zinc en la cicatrización de heridas es la misma que la de la ketanserina en etapas iniciales, pero tiene la ventaja significativa de una mejor relación costo-beneficio.**
- **El efecto del oxido de zinc parece relacionarse con la promoción de angiogénesis temprana a su vez relacionada con una mayor reacción inflamatoria.**

REFERENCIAS

1. Oruña-Sanchez L. Efecto del ácido hialurónico en la cicatrización de heridas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, Vol. 34, No. 2, 2003.
2. Andrade P. Sepúlveda S. Curación Avanzada de Heridas. *Rev. Chilena de Cirugía* Vol. 56 N 4 , junio 2004;Págs.396-403
3. Gutiérrez-Samperio C. Modelo para la valoración cuantitativa de la cicatrización. Estudio piloto con miel de abeja. *Cirujano General* Vol. 27 Núm. 2 – 2005.
4. Felzani R. Cicatrización de los tejidos con interés en cirugía bucal: revisión de la literatura. *Acta Odontológica Venezolana*. Volumen 43 N° 3 / 2005.
5. Porto A. Coulomb B. Cutaneous wound healing: Myofibroblastic Differentiation and In Vitro Models. *Lower extremity wound* 2(2); 2003 pp.60-68.
6. Cohen IK, Diegelman RF, Yager DR, Wormun IL, Gram. MF, Crossland MC. Cuidados y cicatrización de heridas. En : Schwartz SI, Shires GT, Fischer JE, Spencer FC, Galloway AC, Daly JM. *Principios de cirugía*. Vol. 1 séptima edición. Pags 289-323.
7. Can C , Bermúdez V. La fracción del aceite de oliva (FG-30), disminuye el área de la quemadura con costra hipotrófica, escasa secreción y analgesia en ratas con quemaduras de tercer grado. *AVFT* v.21 n.2 Caracas jul. 2002..
8. Cytokines in Wound Healing .First printed in R&D Systems' 2002 catalog.
9. López-Fernández S. La piel cicatrización cutánea. *Manual de cirugía plástica de la SECPRE* 2006.

10. Bouza- Álvarez C.,Sanz de León O. Efectividad de los Apósitos Especiales en el Tratamiento de las Úlceras por Presión y Vasculares. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 28 Madrid,, NOV. 2002; pags 1-105.
11. Rodríguez-Ramirez R.,Cabrera-Salazar J.,Peloidoterapia en heridas quirúrgicas infectadas .Medisan 2004;8(3):32-38.
12. Suárez CA y cols.: Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágena-polivinilpirrolidona MG. Cir Plast 2004;14 (1):5-13.
- 13.<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-zinc.html>
14. Gracia B , de Plata C, Efecto de la complementación con zinc en la velocidad de crecimiento en niños preescolares. Colombia Médica Vol. 36 N° 4 (Supl 3), 2005 (Octubre-Diciembre)
15. Mahía-Vilas M, Lima-Santana B. Efecto del sulfato de zinc sobre la inmunidad celular en diabéticos. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc 2002;2(2):91-6
16. Rubio C , González D, Weller, R, Martín-Izquierdo E. El zinc: oligoelemento esencial. Nutr Hosp. 2007;22:101-107
17. Piña-Barba MC, y cols. Cerámicas mexicanas para cicatrización de piel. Gac Méd Méx Vol. 140 No. 1, 2004.
18. Agren M. Stennfos H ., Tarnow P., Jansson J. Zinc Oxide. Augments endogenous expression of insulin-like growth factor-1 and activates matrix metalloproteinases in wound. EWMA Juornal 2002;vol 1 no 1 :15-17.
19. Torres-Acosta R., Bahr Pablo. Zinc la Chispa de la vida . Rev Cubana Pediatr v.76 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2004

20. Godfrey H. Topical zinc compositions and methods of use .United States Patent: US 6,558,710 B1 Mayo 6 2003:p 1-6
21. Prasad A. Zinc Deficiency BMJ 2003;326:409–10
22. Lopez-Contreras M. Comparación de la eficacia de dos esquemas de tratamiento utilizando Ketanserina o tritricum vulgare en pacientes tratados con asa diatermica en lesiones de cuello uterino. Rev Hosp. Jua Mex 2003 ;70(2): 54-57
23. Salazar J, León-Quintero G. Estudio comparativo entre ketanserina y dextranómero en el tratamiento de úlceras en enfermos de lepra.Leprologia. Vol. 3, Núm. 8. Noviembre 2000.
24. Gonzáles –Escobar R. Modelos experimentales para la evaluación de la acción cicatrizante de medicamentos. Rev Cubana Farm v.36 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2002.
25. Engelen M. Besche B. Effects of ketanserina on hypergranulation tissue farmation, infection, and healing of equine lower limb wounds. Can Vet J 2004 ;45:114-149.
26. Agren M ., Franzen L., Chvapil M., Effects on Wound healing of zinc oxide in a hydrocolloid dressind. Journal of the american academy of dermatology 1993;vol 29,Num 2,part 1:p221-227.
27. Piñeiro-Garza, U; González-González, S; Ocampo-Candiani, J. Ketanserina en el tratamiento de heridas provocadas quirúrgicamente Dermatol. rev. mex;38(5 supl):42-5, sept.-oct. 1994.
28. Martínez de Jesús F; Morales-Guzmán M; Castañeda M; Pérez-Morales Al; García-Alonso J; Mendiola-Segura I. Randomized single-blind trial of topical ketanserin for healing acceleration of diabetic foot ulcers . Arch. med. res;28(1):95-9, mar. 1997.

29. Roelens P. Double-blind placebo-controlled study with topical 2% ketanserin ointment in the treatment of venous ulcers. *Dermatologica*. 1989;178(2):98-102.
30. Quatresooz P, Kharfi M, Paquet P, Vroome V, Cauwenbergh G, Piérard GE. Healing effect of ketanserin on chronic leg ulcers in patients with diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Mar;20(3):277-81.
31. Agren MS, Ostenfeld U, Kallehave F, Gong Y, Raffn K, Crawford ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial evaluating topical zinc oxide for acute open wounds following pilonidal disease excision. *Wound Repair Regen*. 2006 Sep-Oct;14(5):526-35