

UNIVERSIDAD DE ELSALVADOR
FACULTAD MULTIDICPLINARIA DE OCCIDENTE
ESCUELA DE POSTGRADOS



PROYECTO DE INVESTIGACION:

“COMPARACION DE LA ESPECIFICIDAD PARA LA TOMA DE CULTIVO DE ULCERAS
INFECTADAS UTILIZANDO EL METODO TRADICIONAL POR HISOPADO Y EL
METODO DE ASPIRACION TISULAR HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE SANTA ANA
EN LOS SERVICIOS DE PRIMERA CIRUGÍA MUJERES Y PRIMERA CIRUGÍA
HOMBRES EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO A AGOSTO DE 2017”

PRESENTADO POR:

DR. EVER LEVY FIGUEROA SANDOVAL

DR. MARVIN IVAN MARTINEZ TRUJILLO

PARA OPTAR EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

ASESOR DE TESIS:

DR. FREDY RAFAEL MEDINA.

DICIEMBRE 2017

SANTA ANA, EL SALVADOR, CENTROAMÉRICA

UNIVERSIDAD DE ELSALVADOR
AUTORIDADES CENTRALES



MSC. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO
RECTOR

DR. MANUEL DE JESÚS JOYA ABREGO
VICE-RECTOR ACADEMICO

ING. NELSON BERNABÉ GRANADOS ÁLVAREZ
VICE-RECTOR ADMINISTRATIVO

LIC. CRISTOBAL HERNÁN RÍOS BENÍTEZ
SECRETARIO GENERAL

MSC. CLAUDIA MARÍA MELGAR DE ZAMBRANA
DEFENSORA DE LOS DERECHOS UNIVERSITARIOS

LIC. RAFAEL HUMBERTO PEÑA MARÍN
FISCAL GENERAL

FACULTAD MULTIDICPLINARIA DE OCCIDENTE
AUTORIDADES



DR. RAUL ERNESTO AZCÚNAGA LÓPEZ

DECANO

ING. ROBERTO CARLOS SIGÜENZA CAMPOS

VICE-DECANO

LIC. DAVID ALFONSO MATA ALDANA

SECRETARIO DE LA FACULTAD

MSC. RINA CLARIBEL BOLAÑOS DE ZOMETA

DIRECTORA DE LA ESCUELA DE POSGRADOS

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. JUSTIFICACION	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4. DELIMITACION DEL PROBLEMA	7
4.1 Delimitación espacial:.....	7
4.2 Delimitación del tiempo	7
4.3 Alcance del Problema	7
4.4 Limitaciones de la investigación.....	7
4.5 Formulación del Problema.....	8
4.6 Formulación de preguntas de Investigación	8
5. FORMULACION DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO	9
5.1 Objetivo General	9
5.2 Objetivos específicos	9
6. HIPOTESIS	9
7. MARCO TEORICO	10
7.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA PIEL.....	10
7.2 FASES DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS	20
7.3 CLASIFICACIÓN DE HERIDAS	29
7.4 FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS	30
7.5 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN	46
7.6 DEFINICIONES.....	47
7.7 MICROBIOLOGÍA DE LOS AGENTES INFECCIOSOS.....	48
7.8 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES QUIRÚRGICAS.....	51
7.9 INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDO BLANDO	57
7.10 MUESTRAS DE EXUDADO (PUS), ÚLCERAS CUTÁNEAS, HERIDAS OPERATORIAS Y PARA EXAMEN BACTERIOLÓGICO	59
7.11 TRATAMIENTO DE HERIDAS	62
8. METODOLOGIA	65
8.1 TIPO DE ESTUDIO	65
8.2 UNIVERSO	65
	1

8.3 MUESTRA	65
8.4 UNIDAD DE ESTUDIO	65
8.5 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	66
8.6 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	67
8.7 SELECCIÓN DE TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS.....	70
9. PROCESAMIENTO DE DATOS	70
10. PRESENTACION DE LA INFORMACION	70
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	70
12. ANALISIS DE RESULTADOS	71
13. CONCLUSIONES.....	81
14. RECOMENDACIONES	82
15. BIBLIOGRAFIA.....	83
16. ANEXOS.....	87
PRESUPUESTO.....	87
CRONOGRAMA DE LA INVESTIGACION	88
CONSENTIMIENTO INFORMADO	89
RESULTADOS DE CULTIVOS	90
Procedimiento toma de cultivo de exudados de ulceras por punción aspiración.....	91
Procedimiento toma de cultivo de exudados de ulceras por hisopado.....	92

1. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos han revolucionado la práctica de la medicina lo que permite avances en todo el espectro de la medicina clínica, incluyendo la mayor seguridad de los partos, procedimientos quirúrgicos, trasplante de órganos y regímenes de quimioterapia miel ablativa. Sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos amenaza con obstaculizar e incluso revertir algunos de estos avances. La resistencia a los antimicrobianos es responsable de un sin número de muertes y elevados costos económicos. El efecto de la resistencia a los antimicrobianos en muchos países puede ser calculado pero su efecto global es difícil de cuantificar, ya que los datos epidemiológicos son escasos en muchas áreas del mundo.

Sin embargo, los datos conocidos representan una preocupación considerable. En este sentido, la reciente aparición de factores de resistencia global que emanan de EE. UU. (*Klebsiella pneumoniae* resistente al carbapenem), India (bacterias con el gen bla_{NDM-1} mediado por plásmido que confiere resistencia a los carbapenems) y en otros lugares (el gen mcr-1 de *E. coli* mediado por plásmidos que confiere resistencia a la colistina, descrito originalmente en China) demuestra la naturaleza generalizada del problema y la importancia de mejorar la vigilancia mundial. La importancia de la resistencia a los antimicrobianos para la salud humana es clara. En el presente estudio se revisa los factores relacionados a la adecuada toma de cultivos, sus resultados y sus mecanismos de influencia en la práctica clínica.

Los programas actuales buscan optimizar la selección de antibióticos y reducir el uso inadecuado de los antibióticos de amplio espectro. (Lo que influye en la presión selectiva sobre las bacterias y promueve la aparición de resistencia a los antimicrobianos.

Si bien es muy necesario contar con opciones de antibióticos nuevas, también hay otros enfoques que tienen un papel importante. Tanto el uso cauteloso y preciso como el acortamiento de la duración del tratamiento, pueden reducir el uso de antimicrobianos y el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. Al abordar el problema de la resistencia bacteriana, remarcar la importancia del diagnóstico rápido para la administración óptima de antibióticos no es exagerado. Aunque la espectrometría de masa ha acelerado la identificación de bacterias y hongos, esta tecnología, así como las pruebas de sensibilidad antimicrobiana (que no está al alcance de los hospitales de nuestro medio) sigue dependiendo en gran medida de los cultivos. Por lo tanto, el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro suele iniciarse antes de contar con el resultado del

cultivo. Los requisitos para una prueba diagnóstica óptima difieren dependiendo del contexto clínico. (1)

En un paciente hospitalizado, la prueba puede contar con una espera de la respuesta de varios días. Por otra parte, distinguir la colonización de la infección en sitios no estériles presenta un problema técnico diferente. Por ejemplo, en los resultados de los cultivos, los organismos detectados pueden no ser los causantes de los síntomas del paciente, en ese momento se vuelve necesario la investigación sobre si la bacteria aislada corresponde a la que está invadiendo los tejidos o es solo una bacteria presente en los fluidos superficiales de la lesión. (2)

Es por eso que pretendemos estudiar los métodos de toma de cultivos en el Hospital San Juan de Dios, y establecer una comparación de los resultados de la toma de cultivo de úlceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular, ya que los resultados de estos nos ayudaran a establecer un tratamiento antimicrobiano adecuado.

2. JUSTIFICACION

Las úlceras cutáneas crónicas constituyen un problema importante para la salud de los pacientes y en muchos casos pueden agravar el pronóstico de las distintas patologías que padecen. El inicio de una úlcera cutánea crónica suele ir precedido de una enfermedad de base que puede producirse en algunos casos por una pérdida de la movilidad (ictus, caídas) y en otros debido a una enfermedad mal controlada (diabetes, hipertensión).

Las úlceras por presión habitualmente afectan a mayores de 65 años, con movilidad reducida y son más frecuentes en las mujeres. El aumento de la expectativa de vida ha contribuido a que este problema se haya incrementado en los últimos años.

Las úlceras vasculares y el pie diabético afectan fundamentalmente a pacientes más jóvenes, a partir de los 45 años, que suelen tener una enfermedad de base no controlada (diabetes, hipertensión, insuficiencia venosa).

La aparición de una úlcera cutánea crónica lleva consigo una serie de problemas añadidos para los pacientes, como problemas de movilidad o sociales. Para los familiares, la atención de estos pacientes requiere convertirse en cuidadores principales lo que conlleva una carga física y psicológica importante. Además, los costos del tratamiento de antibióticos para estos pacientes en los hospitales, otros niveles de atención en salud y para la comunidad de son altos; y además podría haber un mal uso de estos recursos al dirigir su tratamiento en base a cultivos que no representa la realidad de lo que pasa en los tejidos. (3)

Dada la resistencia microbiana, por el mal uso de antibióticos, y la contaminación de las muestras o de las úlceras, y la duda de si el microorganismo aislado en un cultivo es el que realmente está causando una infección, surge la necesidad del presente estudio para determinar la especificidad de la toma de cultivo de úlceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular en el Hospital Nacional San Juan de Dios de Santa Ana, suponiendo que este estudio servirá para establecer una nueva forma más segura y confiable de toma de cultivo que reducirá costos respecto al uso de antibióticos de amplio espectro y de la resistencia por mal uso de estos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El resultado de los cultivos en cuanto a microorganismos patógenos aislados y su sensibilidad según antibiograma marca la pauta para el establecimiento del tratamiento de la mayoría de úlceras a nivel mundial, influyendo de forma directa en el manejo ambulatorio, necesidad y tiempo de hospitalización, así como en la calidad de vida quienes las padecen.

Al mismo tiempo debe reconocerse que un resultado erróneo en los cultivos de dichas úlceras promoverá no solo gastos innecesarios, sino también una pérdida de tiempo para emprender el tratamiento adecuado, lo que termina en incremento del número de hospitalizaciones, reingresos innecesarios, imposibilidad para curación definitiva de las úlceras y en algunos casos amputaciones de extremidades, sepsis y muerte.

Es importante conocer la seguridad de los métodos aplicados para la toma de cultivos pues desconocemos si la bacteria aislada corresponde a la que en realidad invade los tejidos o es solo una bacteria que coloniza los tejidos superficiales de la úlcera, por lo que es necesario comparar la especificidad para la toma de cultivos de úlceras infectadas utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular.

4. DELIMITACION DEL PROBLEMA

4.1 Delimitación espacial:

La presente investigación se realizará en El Hospital Nacional San Juan de Dios de Santa Ana el cual se encuentra ubicado en Final 13 Av. Sur No.1 del departamento de Santa Ana. (4)

El Hospital San Juan de Dios de Santa Ana es un hospital regional que cuenta con especialidades y subespecialidades clínicas; (4) el presente estudio se realizara en los servicios de internación hospitalaria de primera cirugía mujeres y primera cirugía hombres

4.2 Delimitación del tiempo

El presente estudio se realizara en el periodo comprendido del 1 de junio de 2017 al 31 de agosto de 2017

4.3 Alcance del Problema

Hospital San Juan de Dios de Santa Ana en los servicios de internación hospitalaria de primera cirugía mujeres y primera cirugía hombres en pacientes que presenten el diagnostico de ulceras infectadas.

4.4 Limitaciones de la investigación

- Pacientes con ulceras infectadas que no acepten realización de procedimiento de aspiración tisular
- Falta de insumos adecuados para la toma de muestras
- Inicio de antibioticoterapia empírica previo a toma de cultivo
- Contaminación de cultivos en laboratorio
- No consentimiento del paciente para toma del cultivo por aspiración e hisopado

- Muestra de cultivo insuficiente o no representativas.
- Extravío de resultados de cultivos.
- Falta de método del laboratorio que demuestre si una muestra se contamina.

4.5 Formulación del Problema

¿Cuál es la importancia del conocimiento de la especificidad para la toma de cultivo de úlceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular hospital san juan de dios de Santa Ana en el área de cirugía general en los servicios de internación hospitalaria de primera cirugía mujeres y primera cirugía hombres?

4.6 Formulación de preguntas de Investigación

- ✓ ¿Hay diferencia en el resultado de toma de cultivos de úlceras por el método tradicional de hisopado con el tomado por aspiración?
- ✓ ¿Son las bacterias que se encuentran en la superficie de una úlcera, las mismas que residen en los tejidos sublesionales?
- ✓ ¿Son las Bacterias de los tejidos sublesionales las responsables de la infección de una úlcera?
- ✓ ¿Hay diferencia en la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas tanto por el método de hisopado como el de aspiración tisular?

5. FORMULACION DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5.1 Objetivo General

Comparar la especificidad de la toma de cultivo de úlceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular.

5.2 Objetivos específicos

1. Conocer la especificidad de los cultivos de úlceras infectadas tomados por el método tradicional de hisopado y por el método de aspiración tisular.
2. Determinar las bacterias que se encuentran en la superficie de una úlcera infectada por el método de hisopado y la que reside en los tejidos sublesionales por el método de aspiración.
3. Identificar la sensibilidad de las bacterias aisladas según el antibiograma de los dos métodos utilizados para la toma de cultivos.

6. HIPOTESIS

1. Los cultivos tomados de úlceras infectadas por el método tradicional de hisopado comparado con el método de aspiración tisular son menos específicos.
2. Las bacterias que se encuentran en la superficie de una úlcera infectada no es la misma que se encuentra en los tejidos sublesionales de la misma.
3. La sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos en un antibiograma es diferente si la toma de la muestra es realizada por los métodos de hisopado y aspiración.

7. MARCO TEORICO

7.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL

La piel es un órgano de protección que desempeña una amplia variedad de funciones, incluyendo la protección frente a las agresiones externas, la termorregulación, la impermeabilización, la absorción de las radiaciones ultravioleta, la producción de vitamina D, la protección contra los microorganismos patógenos, la defensa inmunológica del microorganismo y la detección de estímulos sensoriales. Desde un punto de vista embriológico, la piel se compone de dos capas: la epidermis y los anexos cutáneos, derivados del ectodermo; y la dermis y la grasa subcutánea, derivadas del mesodermo; los nervios y los melanocitos son de origen neuroectodérmico. La epidermis está compuesta por un epitelio poliestratificado queratinizante del que surgen los folículos pilosebáceos, las glándulas apócrinas, las glándulas sudoríparas ecrinas y las uñas. La dermis está compuesta por una sustancia fundamental más un componente fibroso, formado principalmente por colágeno y elastina, en el que se encuentran inmersos los elementos celulares, constituyentes de la propia dermis, así como los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios. La estructura de la piel presenta una variación regional marcada, y puede clasificarse en: lampiña (palmas y plantas) y pilosa (resto de la superficie cutánea). La densidad del pelo es máxima en la cabeza, las axilas y la región pubiana, así como en la cara de los varones. Las glándulas sebáceas son especialmente numerosas en la cara y en la nariz, mientras que las glándulas ecrinas presentan su máxima densidad por unidad de superficie en las palmas y las plantas. Macroscópicamente, la superficie de la piel presenta grandes pliegues situados en las regiones próximas a las grandes articulaciones, pequeños pliegues situados en las pequeñas articulaciones y alrededor de los orificios naturales y las uñas, y una serie de surcos y crestas, en las que se incluyen los dermatoglifos palmares y plantares. (5)

7.1.1 EPIDERMIS

Histológicamente, la epidermis consta de cuatro tipos celulares (queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans), y presenta cuatro capas claramente diferenciadas (la capa basal, la capa espinosa, la capa granulosa y la capa córnea), a las que puede añadirse en las palmas y las plantas la capa lúcida, situada entre la granulosa y la córnea; las mucosas se diferencian de la piel por la ausencia de estas dos últimas capas. La capa basal está formada por una sola hilera de células cuboidales, unidas entre sí por desmosomas, sobre los que se insertan los tonofilamentos de queratina. Por su parte inferior, está provista solo de hemidesmosomas y reposa sobre la membrana basal. La capa de células basales constituye el estrato germinativo de la epidermis en condiciones normales, y después de cada división, el 50% de la población celular resultante contribuye al desarrollo de la epidermis. En condiciones basales, los queratinocitos diferenciados tardan unas dos semanas en llegar a la capa córnea y otras dos semanas en desprenderse. Queratinocitos y diferenciación epidérmica El proceso de maduración o diferenciación del queratinocito basal consiste en la conversión de las células basales en células completamente queratinizadas (corneocitos) que constituyen la capa córnea. La capa espinosa, o capa de Malpigio, se compone de tres a diez hileras de células poligonales que se van aplanando paulatinamente hacia la superficie. Su denominación procede del aspecto espinoso de las células, que representa un artefacto histológico que se produce por la retracción del borde celular, manteniéndose la cohesión celular por las uniones intercelulares mediante desmosomas. Los queratinocitos también se comunican mediante las uniones adherentes y las uniones comunicantes. La capa espinosa contiene, además, estructuras ovoides laminadas (gránulos lamelares o cuerpos de Odland), recubiertas por una membrana bicapa y que contienen láminas paralelas orientadas siguiendo el eje menor del gránulo.

La capa granulosa se compone de una a cuatro hileras de células aplanadas que contienen gránulos de queratohialina, consistentes en partículas amorfas no recubiertas de membrana. La capa córnea se compone de 15 a 25 células aplanadas (hasta más de 100 en las palmas y las plantas), desprovistas de núcleos, que contienen tonofibrillas embebidas en una matriz amorfa y se caracterizan por el engrosamiento de la membrana citoplasmática. Los tonofilamentos y los gránulos de queratohialina están compuestos en su mayor parte por proteínas, mientras que los cuerpos de Odland contienen grandes cantidades de lípidos y enzimas hidrolíticas. En el proceso de queratinización o diferenciación del queratinocito epidérmico se produce un aumento en el número de tonofibrillas y el contenido de queratina. Conforme se produce la diferenciación y la migración de las células a partir de la capa basal, se sintetizan queratinas de peso molecular

creciente, que se agrupan, formando pares constituidos por una queratina ácida y una queratina básica. Los genes que codifican las queratinas ácidas y básicas se localizan en los cromosomas 17 y 12, respectivamente. La presencia de mutaciones en estos genes da lugar a diversas enfermedades agrupadas bajo el término de *enfermedades de las queratinas*. Los gránulos de queratohialina están formados por una proteína rica en histidina denominada *profilagrina*, que se convierte enzimáticamente en filagrina en la capa córnea, y determina la agregación de los filamentos de queratina; determinadas mutaciones del gen de la filagrina se asocian con la ictiosis vulgar y la susceptibilidad a la dermatitis atópica. (5)

Barrera epidérmica

Una de las funciones principales de la epidermis es formar una barrera contra el ambiente externo; a tal fin, la diferenciación terminal de los corneocitos conduce a la formación del envoltorio celular cornificado, compuesto por diversas proteínas, tales como loricina, involucrina, envoplaquina, periplaquina, queratinas y otras, así como diversos fosfolípidos y ceramidas. La formación de enlaces glutamil-lisil isodipéptido entre las proteínas del envoltorio determina su insolubilidad y es catalizada por las transglutaminasas, cuyas mutaciones dan lugar a trastornos de la cornificación, como la ictiosis laminar. (5)

Melanocitos

Son células dendríticas derivadas de la cresta neural que se encuentran en la piel, el oído interno, la coroides y el iris. Los melanocitos se identifican en la capa basal de la epidermis como células claras en la tinción con hematoxilina-eosina, y mediante técnicas de tinción argéntica (reacción de Fontana-Masson), o mediante la reacción de la DOP. Los melanocitos contienen diversos receptores incluyendo el de la melanocortina-1, y los gránulos de melaninase transfieren mediante los procesos dendríticos a los queratinocitos adyacentes. El conjunto de queratinocitos relacionados con un melanocito se denomina unidad melanocitaria epidérmica. Además de servir como colorante de la piel y del pelo, la melanina protege a los queratinocitos de la epidermis y a las estructuras subyacentes de la acción lesiva de la radiación ultravioleta. Al microscopio electrónico puede observarse que el melanocito carece de tonofilamentos y desmosomas, y su citoplasma contiene unos gránulos electrodensos característicos denominados *melanosomas*. Estas organelas, en las que se produce la síntesis de melanina, son ricas en tirosinasa y, presumiblemente, se originan en el aparato de Golgi. Los melanosomas tienen una morfología oval y una estructura interna laminada en las primeras fases de su formación, que en los melanosomas maduros deja de evidenciarse con la acumulación de pigmento. (5)

Células de Langerhans

Representan del 3 al 4% de las células de la epidermis. Son células dendríticas presentes en las capas suprabasales de la epidermis, aunque también pueden encontrarse presentes en la dermis. Desempeñan un papel fundamental como células presentadoras de antígeno en las respuestas inmunológicas cutáneas, y se identifican mediante técnicas inmunohistoquímicas por la presencia de proteína S-100 , HLA-DR, CD1a, CD83, langerina y receptores para el fragmento c de IgG y C3. Al microscopio electrónico pueden distinguirse de los queratinocitos por carecer de desmosomas y tonofilamentos, y de los melanocitos por la ausencia de melanosomas. La célula de Langerhans presenta clásicamente un núcleo lobulado y un citoplasma claro, que contiene los característicos gránulos de Birbeck en forma de bastón o raqueta. (5)

Células de Merkel

Se encuentran presentes en la capa basal de la epidermis, especialmente en los labios, la cavidad oral, la vaina epitelial externa del folículo piloso, el pulpejo de los dedos, y forman parte de los llamados discos táctiles de la dermis. Las células de Merkel contienen queratina 20, con distribución perinuclear y gránulos rodeados de membrana y localizados en la región nuclear opuesta al aparato de Golgi, que contienen diferentes neuropéptidos. En la epidermis se asocian con terminaciones nerviosas intraepidérmicas, mientras que en la dermis se encuentran asociados a las células de Schwann correspondientes a fibras mielínicas implicadas en la percepción táctil. (5)

7.1.2 ESTRUCTURAS DE UNIÓN

Desmosomas

La adhesión intercelular en la epidermis depende, en gran parte, de los desmosomas, cuya morfología distintiva fue definida originalmente mediante la microscopía electrónica. Las membranas plasmáticas de las células adyacentes están separadas por una estructura denominada *desmoglea*, mientras que en el lado citoplasmático de la membrana plasmática existen placas densas en las que se insertan los tonofilamentos, formando un asa que interconecta los desmosomas y contribuye a mantener la integridad estructural de los queratinocitos, pese a las agresiones mecánicas del medio ambiente. Hasta la fecha se han identificado varios componentes de los desmosomas, entre los que destacan las desmoplaquinas, la desmogleína, la placoglobina y

la desmocolina, que constituyen los antígenos contra los que van dirigidos los autoanticuerpos en diversas dermatosis ampollares autoinmunes. Otras formas de unión entre queratinocitos adyacentes son las zónulas adherens, formadas por complejos de cadherina y complejos nectinaafadina, las máculas ocludens (*tightjunctions*) formadas por claudinas, ocludinas, moléculas de adhesión juntural y diversas proteínas intracitosólicas, y las uniones comunicantes (*gap junctions*), que conectan directamente los citoplasmas de células adyacentes, y están formadas por conjuntos de seis conexinas ensambladas en el complejo de Golgi que son transportadas a la membrana plasmática y se asocian con sus homólogos. (5)

7.1.3 UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA

La unión dermoepidérmica, de 100 nm de espesor, constituye la región anatómica situada entre la epidermis y la dermis, determinando la cohesión dermoepidérmica y la resistencia a las fuerzas de tracción cutánea. Al microscopio electrónico aparece constituida por tres capas: a) la membrana celular del polo basal de los queratinocitos basales, con sus hemidesmosomas constituidos por una placa densa intracelular (placa de anclaje) sobre la que se apoyan los tonofilamentos de queratina; b) la membrana basal propiamente dicha, que se tiñe mediante la técnica de ácido peryódico de Schiff (PAS), lo que permite su visualización al microscopio óptico, y que al microscopio electrónico se aprecia como formada por dos láminas, la *lámina lúcida* y la *lámina densa*, que deben su nombre a la mayor o menor facilidad con que dejan pasar, respectivamente, los electrones, y c) la región situada por debajo de la lámina densa, que contiene las fibrillas de anclaje y los haces de microfibrillas de colágeno. Enfrente de esta placa y dentro de la lámina lúcida se encuentra la placa densa subbasal; ambas placas están unidas mediante los denominados *filamentos de anclaje*, algunos de los cuales se extienden hasta la lámina densa. En la unión dermoepidérmica se ha identificado, caracterizado y localizado en los últimos años un gran número de moléculas mediante inmunoelectromicroscopía y otras técnicas. Los componentes mejor conocidos de los hemidesmosomas son los antígenos del penfigoide ampollar BP230 (BPAG1, una plaquina) y BP180 (BPAG2, colágeno XVII), cuya interacción contribuye al anclaje del citoesqueleto de queratina a la superficie celular en el hemidesmosoma. La integrina $\alpha 6\beta 4$, específica de los epitelios, se expresa en el polo basal de los queratinocitos basales y forma anclajes estables para los queratinocitos con el BP230. La plectina es otra plaquina presente en la placa citoplasmática que se une a la integrina $\alpha 6\beta 4$ y al BP180. La composición de las estructuras extracelulares que se asocian con los hemidesmosomas es menos conocida, y se han identificado diversas proteínas asociadas con los filamentos de anclaje, que atraviesan la lámina lúcida: la laminina 5 (que se une a la integrina $\alpha 6\beta 4$), la laminina (íntimamente relacionada con la porción

extracitoplasmática del BP180), la unceína y la entactina/nidógeno. El armazón enrejado de la lámina densa está formado por colágeno de tipo IV, al que se unen diversos componentes (lamininas, proteoglucanos, entactina/nidógeno, fibronectina y diversas integrinas). El colágeno tipo VII sintetizado por los queratinocitos y los fibroblastos constituye el principal componente de las fibrillas de anclaje, y se une a la laminina. También forma parte de la lámina densa el colágeno tipo V. (5)

7.1.4 DERMIS

La dermis constituye el sostén de la epidermis, y está formada por un componente fibroso (colágeno y fibras elásticas) más la sustancia fundamental. El colágeno representa el 80-85% del peso en seco de la dermis y es el principal determinante de su resistencia tensional. Los principales tipos de colágeno presentes en la dermis intersticial son los tipos I y III, mientras que en la membrana basal predomina el colágeno IV. Las fibras elásticas representan el 2-4% de la matriz extracelular y están formadas por elastina y microfibrillas, que confieren elasticidad a la piel. La dermis también contiene diversas glucoproteínas, tales como fibronectinas, fibulinas e integrinas, que facilitan la adhesión y motilidad celulares. La sustancia fundamental está formada por diversas macromoléculas de glucosaminoglucanos/proteoglucanos, que tienen un papel fundamental en mantener la hidratación de la dermis, especialmente debido a la unión de agua (que representa un 60% del peso total de la dermis) al ácido hialurónico. El componente celular de la dermis está formado por fibroblastos y diversas células que intervienen en procesos inmunológicos e inflamatorios, así como los anexos epidérmicos y las estructuras vasculonerviosas. Desde un punto de vista microscópico, pueden distinguirse: la *dermis papilar*, que limita superiormente con la epidermis, y la *dermis reticular*, formada por haces de colágeno más gruesos que los de la dermis papilar, que discurren paralelos a la superficie epidérmica. En la dermis papilar las fibras elásticas son delgadas y discurren perpendiculares a la superficie cutánea, mientras que las fibras de la dermis reticular son más gruesas y discurren paralelas a la superficie cutánea. La dermis que rodea los anexos presenta características semejantes a la dermis papilar, pero presenta peculiaridades citológicas y estructurales. (5)

7.1.5 ANEXOS CUTÁNEOS

Se originan a partir de pequeñas yemas de células epidérmicas de la capa basal que se introducen en la dermis.

Existen dos tipos de gérmenes anexiales: El *germen epitelial primario*, que inicia su formación al tercer mes de gestación en las cejas, el labio superior y el cuero cabelludo, y que da origen al folículo piloso, la glándula sebácea y la glándula sudorípara apocrina, formando la unidad folicular pilosebáceo-apocrina. El *germen de las glándulas sudoríparas ecrinas*, que les da origen, y que puede observarse a partir del tercer mes de gestación en las palmas y en las plantas, y en el resto del cuerpo al quinto mes.

UNIDAD FOLICULAR PILOSEBÁCEO-APOCRINA

Pelo

El folículo piloso se desarrolla como una invaginación oblicua o curva de células epidérmicas hacia la dermis o la grasa subcutánea. En el desarrollo embrionario del folículo, en la dermis media, se forma un promontorio que sirve de anclaje al músculo erector pilar, en el que persiste una población de queratinocitos que actúan como células madre, permitiendo la renovación cíclica del epitelio folicular. Inmediatamente por encima del músculo se forma una glándula sebácea, y por encima de la desembocadura de ella, en determinadas áreas, una glándula apocrina. Cuando está totalmente formado, el folículo piloso se compone de tres regiones: el *folículo inferior o raíz*, que se extiende desde el bulbo a la inserción del músculo; el *istmo*, desde el músculo hasta el conducto sebáceo; y el *infundíbulo*, desde el conducto sebáceo hasta la superficie epidérmica. Todo el tegumento está recubierto de pelo, a excepción de las palmas, las plantas, la cara lateral de los dedos de las manos y los pies, y las semimucosas. En el cuero cabelludo, los folículos tienden a agruparse de formando unidades foliculares compuestas por entre dos y cuatro elementos. Desde un punto de vista morfológico, se distinguen fundamentalmente tres tipos de pelo: el lanugo, o vello fetal; el vello, fino y sin médula; y el pelo terminal, más grueso, pigmentado y con médula. En su fase de desarrollo completo, el pelo está rodeado por una vaina de tejido fibroso perianexial vascularizado e innervado que se especializa en la papila dérmica, por debajo del bulbo, determinando la inducción de estructuras foliculares en la embriogénesis y participando en el ciclo folicular. El folículo está compuesto por varios cilindros concéntricos que forman la vaina folicular externa, la vaina folicular interna y el tallo piloso propiamente dicho. La vaina folicular externa es la capa más superficial del folículo; su grosor es máximo en la porción más próxima a la superficie,

donde muestra características epidérmicas, y es más delgada en la base del folículo, en la que el epitelio contiene abundante glucógeno y se ha denominado tricolema. Las células del bulbo folicular forman el tallo piloso, que está compuesto por una médula central estrecha, un córtex grueso y una cutícula formada por una capa única de células yuxtapuestas. Conforme dejan la capa basal, las células corticales adquieren melanina sintetizada por los melanocitos residentes, que pigmentan el pelo. Las células corticales presentan una cornificación especial, con ausencia de capa granulosa, que se denomina *queratinización tricolemal*. La vaina folicular interna, que separa el tallo piloso de la vaina folicular externa, está formada por tres capas concéntricas de células, que son, de dentro afuera, la cutícula de la vaina folicular interna, la capa de Huxley y la capa de Henle. Las células de Henle son las primeras que se cornifican en el folículo piloso y moldean la formación del tallo piloso, permitiendo su desplazamiento. La capa de Huxley está formada por dos capas de células, que se queratinizan con formación de gránulos de trichialina. La cutícula del tallo, al igual que la de la vaina folicular interna, está formada por una sola capa de células aplanadas. Mientras que las células cuticulares del tallo se dirigen hacia abajo como las tejas de un tejado, las de la cutícula de la vaina se dirigen hacia arriba, y su oposición proporciona rigidez estructural al pelo.

El pelo está sometido a períodos cíclicos de crecimiento que se dividen en tres fases: *anágena*, caracterizada por el crecimiento activo del pelo; *catágena*, que se asocia con la involución capilar, y *telógena*, o fase de reposo. La duración del ciclo y el porcentaje de folículos que se encuentran en cada fase depende de las regiones corporales. Al principio de la fase anágena, y bajo estímulos que determinan un aumento en la expresión de la proteína *sonic hedgehog*, la activación de los queratinocitos situados en la zona del promontorio proporciona un compartimento proliferativo que permite la reconstitución del epitelio folicular. En los seres humanos, el pelo tiene cierta importancia como receptor táctil y como carácter sexual secundario, con importantes connotaciones estéticas. El epitelio folicular actúa como reserva de células basales para la regeneración epidérmica tras quemaduras o ulceraciones de otras causas.

Glándulas sebáceas

Surgen como prominencias laterales de la vaina externa de la raíz del folículo piloso en desarrollo. Después de permanecer en su mayor parte inactivas durante la vida prepuberal, se desarrollan y se hacen activas durante y después de la pubertad, en relación con estímulos hormonales. Las glándulas sebáceas se concentran en la cara, el cuero cabelludo y la línea media de la espalda, así como en el periné. Algunas glándulas sebáceas, como las de Meibomio y los tubérculos de Montgomery de la areola, drenan directamente a la superficie de la epidermis. Las glándulas

sebáceas están formadas por diversos lóbulos conectados a un folículo piloso; cada lóbulo consiste en una capa externa de células basófilas cuboides, a partir de las cuales surge la zona interna de células vacuoladas rellenas de lípidos, cuya secreción holocrina drena en el conducto sebáceo. El sebo es una mezcla compleja de lípidos que incluye triglicéridos, ásteres de las ceras y escualeno.

Glándulas apocrinas

Se localizan principalmente en las regiones anogenital, axilar y mamaria, y se desarrollan como una evaginación del epitelio folicular. Las glándulas apocrinas constan de un componente secretor, situado en la porción más profunda de la dermis (dermis reticular) o en la grasa subcutánea, y un conducto que une la glándula con el folículo pilosebáceo, por encima del conducto sebáceo. Microscópicamente, la porción secretora está formada por una capa externa de células mioepiteliales y una capa interna de células eosinofílicas caracterizadas por su forma de secreción (por decapitación).

Glándulas sudoríparas ecrinas

Se localizan de forma difusa por todo el tegumento, predominantemente en las plantas, las palmas, las axilas y la frente, pero no se encuentran en las mucosas. Histológicamente, puede distinguirse el ovillo secretor, el conducto dérmico enrollado, un conducto dérmico recto y un conducto intraepidérmico enrollado. El componente secretor consiste en una capa externa de células mioepiteliales y una capa interna de células secretoras formadas por células claras grandes y células más pequeñas de tinción oscura, que contienen mucopolisacáridos. Los componentes del conducto dérmico consisten en una capa doble de células basófilas cuboides. La función de la glándula ecrina se encuentra bajo el control de fibras nerviosas simpáticas posganglionares colinérgicas, y su actividad está sometida a estímulos térmicos, mentales y gustativos. (5)

7.1.6 UÑAS

Al igual que los folículos pilosebáceos, las uñas se forman por invaginación de la epidermis en la región dorsal de las últimas falanges, dando lugar a la formación de una estructura dura y muy adherente que se denomina *lámina ungueal*. La matriz ungueal está recubierta por el pliegue ungueal proximal, que se continúa en sus márgenes con los pliegues laterales. Por encima de la porción proximal de la lámina ungueal se localiza un delgado pliegue o *eponiquio* que tapa de forma parcial o total la lúnula; esta corresponde a la porción distal de la matriz ungueal. La cara

inferior del borde libre de la uña se continúa con el hiponiquio o epidermis engrosada subyacente. La lámina ungueal descansa sobre un lecho ungueal vascularizado que se continúa con la matriz ungueal. La queratinización de la matriz y el lecho ungueal se produce en ausencia de capa granulosa, al igual que ocurre en el pelo. (5)

7.1.7 VASCULATURA

La piel recibe su vascularización a partir de vasos sanguíneos localizados en la grasa subcutánea, de los que surgen dos plexos vasculares unidos por vasos intercomunicantes; el plexo vascular profundo se sitúa en la interfase entre la dermis y la grasa subcutánea, y el plexo vascular superficial se localiza en la cara superficial de la dermis reticular, dirigiéndose sus componentes hacia la dermis papilar mediante un sistema de asas capilares «en candelabro». En las regiones acras se encuentran anastomosis arteriovenosas especializadas (canales de Sucquet-Hoyer) que permiten la derivación del flujo sanguíneo de la dermis superficial. El flujo sanguíneo es extremadamente importante en la termorregulación; el panículo adiposo tiene una función aislante del frío, mientras que al aumentar la temperatura ambiente se produce una vasodilatación que da lugar a una pérdida de calor por radiación y a un aumento de secreción de las glándulas sudoríparas ecrinas, cuya evaporación enfría la superficie de la piel, con la consiguiente disminución de la temperatura de la sangre circulante. (5)

7.1.8 INERVACIÓN CUTÁNEA

La piel recibe una inervación compleja formada por un sistema eferente derivado de la porción simpática del sistema nervioso autónomo, que inerva la red vascular y los anexos cutáneos, y un sistema aferente, responsable de la sensibilidad cutánea, cuyos receptores son de tres tipos: terminaciones nerviosas libres, terminaciones nerviosas relacionadas con el pelo y terminaciones encapsuladas. Las terminaciones libres son responsables de la percepción de la temperatura, el prurito y el dolor. Los folículos pilosos están inervados por una red de fibras mielinizadas que se ramifican formando terminaciones nerviosas libres en el tejido perianexial o formando expansiones que se asocian con las células de Merkel de los discos táctiles, que funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta. Las terminaciones nerviosas encapsuladas incluyen los corpúsculos de Krause, Meissner, Pacini y Golgi-Mazzoni. Los corpúsculos de Krause se localizan en la dermis superficial. Los corpúsculos de Meissner tienen una función táctil, y se localizan en las

papilas dérmicas de las manos los pies. Los corpúsculos de Pacini son responsables de la percepción de la presión profunda y la vibración, y se localizan en la grasa subcutánea de las palmas, las plantas, las superficies dorsales de los dedos y la región perigenital. Los corpúsculos de Golgi-Mazzoni se encuentran en el tejido subcutáneo de los dedos. (5)

7.1.9 GRASA SUBCUTÁNEA

El panículo adiposo está dividido en lóbulos por diversos tabiques o septos fibrosos. Los adipocitos maduros son células de acumulación de lípidos cuyo núcleo se encuentra comprimido contra la membrana citoplasmática. La grasa subcutánea tiene fundamentalmente una función de aislamiento térmico y de reserva nutricional.

7.1.10 MANTENIMIENTO DE LA PIEL

Para mantener la homeostasis cutánea, regenerar los anexos y permitir la reparación tras las heridas, la piel contiene células madre que residen en el área del promontorio folicular, la capa basal de la epidermis interfolicular y la base de las glándulas sebáceas. También existen células precursoras en la dermis y el tejido subcutáneo que pueden diferenciarse dando lugar a una progenie neural y mesodérmica; los fibroblastos dérmicos son susceptibles de manipulación mediante la inserción de unos pocos factores de transcripción dando lugar a células madre con fenotipo embrionario pluripotencial. (5)

7.2 FASES DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Como lo señaló John Hunter (1728-1793), un observador perspicaz de fenómenos biológicos, "...la lesión sola tiene en todos los casos una tendencia a producir la disposición y los medios para su curación". (6) La cicatrización normal de una herida sigue un patrón predecible que puede dividirse en fases superpuestas definidas por las poblaciones celulares y las actividades bioquímicas: a) hemostasia e inflamación, b)

proliferación y c) maduración y remodelación. Esta secuencia es fluida y superpuesta, y en la mayor parte de las circunstancias abarca el tiempo desde la lesión hasta la resolución de heridas agudas. Todas las heridas necesitan progresar a través de esta serie de fenómenos celulares y bioquímicos que caracterizan las fases de la cicatrización a fin de restablecer de modo satisfactorio la integridad de los tejidos. (7)

Hemostasia e inflamación

La hemostasia precede e inicia la inflamación con la liberación subsiguiente de factores quimio tácticos del sitio de la herida. Por definición, una herida altera la integridad tisular y tiene como resultado el corte de vasos sanguíneos y la exposición directa de la matriz extracelular a las plaquetas. La exposición del colágeno subendotelial a estas últimas ocasiona agregación y desgranulación plaquetarias, y activación de la cascada de coagulación. Los gránulos alfa de las plaquetas liberan varias sustancias activas en la herida, como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), factor transformador de crecimiento beta (TGF β , *transforming growth factor beta*), factor activador de plaquetas, fibronectina y serotonina. Además de lograr la hemostasia, el coagulo de fibrina sirve como una estructura para la migración de células inflamatorias a la herida, como leucocitos polimorfonucleares (PMN, neutrófilos) y monocitos. La infiltración celular después de una lesión sigue una secuencia predeterminada característica. Los PMN son las primeras células infiltrantes que penetran en el sitio de la herida y alcanzan su máximo a las 24 a 48 h. El incremento de la permeabilidad vascular, la liberación local de prostaglandinas y la presencia de sustancias quimio tácticas, como factores de complemento, interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), TGF β , factor plaquetario 4, o productos bacterianos estimulan la migración de neutrófilos. (8)

La principal función propuesta para los neutrófilos es la fagocitosis de bacterias y desechos de tejidos. Los PMN también son una fuente importante de citocinas en etapas tempranas de la inflamación, en especial TNF- α , que puede tener una influencia destacada en la angiogénesis y la síntesis de colágeno subsecuente. Los PMN también liberan proteasas como colagenasas, que participan en la degradación de la matriz y la

sustancia fundamental en la fase inicial de la cicatrización de la herida. Además de su función para limitar infecciones, estas células no parecen participar en el depósito de colágeno o la adquisición de la fuerza mecánica de la herida. Por el contrario, los factores neutrófilos suelen implicarse en el retraso del cierre epitelial de heridas. (9)

La segunda población de células inflamatorias que invade la herida la constituyen macrófagos, se ha reconocido que son esenciales para el éxito en la cicatrización. (10) Los macrófagos, que se derivan de monocitos circulantes, alcanzan cifras importantes en la herida cerca de 48 a 96 h después de la lesión y permanecen en la misma hasta que la cicatrización de la herida termina. Los macrófagos, como los neutrófilos, participan en el desbridamiento de la herida por medio de fagocitosis y contribuyen a estasis microbiana mediante la síntesis del radical oxígeno y óxido nítrico. La principal función de los macrófagos es la activación e incorporación de otras células por la vía de mediadores, como citocinas y factores de crecimiento, y también en forma directa por interacción entre célula y célula y moléculas de adherencia intercelular. Mediante la liberación de mediadores como TGF β , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento epitelial, y lactato, los macrófagos regulan la proliferación celular, la síntesis de la matriz y la angiogénesis (11). Asimismo, los macrófagos desempeñan una función importante en la regulación de la angiogénesis y el depósito y la remodelación de la matriz. (12)

Los linfocitos T constituyen otra población de células inflamatorias/ inmunitarias que invaden de manera rutinaria la herida. Esta variedad de leucocitos, menos numerosos que los macrófagos, alcanzan sus cifras máximas alrededor de una semana después de la lesión y en realidad son un puente en la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa de la cicatrización. Aunque se sabe que los linfocitos son esenciales para la cicatrización de la herida, su función en la cicatrización de la herida aún no se define por completo. (13) Un gran cúmulo de datos apoya la hipótesis que sostiene que los linfocitos T tienen una participación activa en la modulación del ambiente de la herida. El agotamiento de la mayor parte de los linfocitos T de la herida disminuye la fuerza y el contenido de colágeno de la misma, (14) en tanto que la supresión selectiva del subgrupo supresor CD8 de linfocitos T incrementa la cicatrización de la herida. Sin embargo, el agotamiento del subgrupo colaborador CD4 no tiene efecto. (15) Los linfocitos también

ejercen un efecto de disminución en la síntesis de colágeno por fibroblastos mediante interferón γ , TNF- α e IL-1 relacionados con la célula. Este efecto se pierde si las células se separan físicamente, lo que sugiere que la síntesis de la matriz extracelular no solo está regulada por factores solubles sino también por el contacto directo célula-célula entre linfocitos y fibroblastos. (16)

Proliferación

La fase proliferativa es la segunda fase de la cicatrización de heridas y en general abarca de los días 4 a 12. Durante ella la continuidad del tejido se restablece. Los fibroblastos y las células endoteliales son las últimas poblaciones celulares que infiltran la herida en cicatrización y el factor quimio táctico más potente para fibroblastos es el PDGF. (17) Tras penetrar en el ambiente de la herida, los fibroblastos reclutados necesitan proliferar primero y luego activarse para realizar su principal función de síntesis y remodelación de la matriz. Esta acción es mediada en especial por las citocinas y los factores de crecimiento que los macrófagos de la herida liberan. (18)

Los fibroblastos aislados de heridas sintetizan más colágeno que los que no provienen de heridas, proliferan menos y efectúan de modo activo la contracción de la matriz. Aunque es claro que el ambiente de la herida abundante en citocina tiene una función importante en esta alteración y activación fenotípicas, los mediadores exactos solo están clasificados en parte. (19) Además, el lactato, que se acumula en cantidades importantes en el ambiente de la herida con el tiempo (~ 10 mmol), es un regulador potente de la síntesis de colágeno mediante un mecanismo que incluye adenosina 5'-difosfato-ribosilación. (20) Las células endoteliales también proliferan en forma extensa durante esta fase de la cicatrización. Estas células participan en la formación de nuevos capilares (angiogénesis), un proceso esencial para el éxito en la cicatrización de la herida. Las células endoteliales migran de vénulas intactas cerca de la herida. Su migración, replicación y nueva formación de túbulos capilares están influidas por citocinas y factores de crecimiento como TNF- α , TGF β y VEGF. (21)

Síntesis de matriz

Bioquímica del colágeno

El colágeno, la proteína más abundante en el cuerpo, tiene una función crítica en la conclusión satisfactoria de la cicatrización de heridas en adultos. Su depósito, maduración y remodelación subsecuente son esenciales para la integridad funcional de la herida. Aunque se describen cuando menos 18 tipos de colágeno, los de mayor interés para la reparación de la herida son los tipos I y III. El colágeno tipo I es el principal componente de la matriz extracelular en la piel. El tipo III, que también suele encontrarse en la piel, se torna más prominente e importante durante el proceso de reparación.

Desde el punto de vista bioquímico, cada cadena de colágeno se compone de un residuo de glicina en cada tercera posición. La segunda posición en este triplete está ocupada por prolina o lisina durante el proceso de traducción. La cadena polipéptido que se traduce del mRNA contiene cerca de 1 000 residuos de aminoácidos y se denomina *protocolágeno*. La liberación de este último hacia el retículo endoplásmico da por resultado la hidroxilación de prolina en hidroxiprolina y de lisina en hidroxilisina mediante hidroxilasas específicas. La hidroxilasa prolil requiere oxígeno y hierro como cofactores, cetoglutarato α como cosustrato y ácido ascórbico (vitamina C) como donante de electrones. En el retículoendoplásmico, la cadena de protocolágeno también se glucosila por el enlace de galactosa y glucosa a residuos específicos de hidroxilisina. Estos pasos de hidroxilación y glucosilación alteran las fuerzas de unión del hidrogeno dentro de la cadena e imponen cambios estéricos que fuerzan la cadena de protocolágeno para que asuma una configuración helicoidal α . Tres cadenas helicoidales α se entremezclan para formar una estructura superhelicoidal diestra llamada *procolágeno*. Esta estructura contiene, en ambos extremos, dominios de péptidos no helicoidales denominados *péptidos de registro*. Aunque al principio están unidas por enlaces iónicos débiles, la molécula de procolágeno se torna mucho más fuerte por el enlace cruzado covalente de residuos de lisina.

Fuera de la célula, los péptidos de registro no helicoidales son segmentados por una peptidasa de procolágeno y las cadenas de procolágeno se someten a polimerización y enlace cruzado adicionales. El monómero de colágeno resultante se polimeriza y establece aún más enlaces cruzados por la formación de enlaces covalentes intramoleculares e intermoleculares. Tanto la síntesis de colágeno como las modificaciones postraduccionales dependen mucho de factores sistémicos, como aporte adecuado de oxígeno, presencia de nutrientes (aminoácidos y carbohidratos) y cofactores (vitaminas y oligoelementos) suficientes, y el ambiente local de la

herida (aporte vascular y ausencia de infección). La influencia en estos factores y la reversión de las carencias nutricionales suelen optimar la síntesis y el depósito de colágeno. (7)

Síntesis de proteoglucano

Los glucosaminoglucanos comprenden una gran porción de la “sustancia fundamental” que compone el tejido de granulación. Rara vez se encuentran libres y se acoplan con proteínas para formar *proteoglucanos*. La cadena polisacárido está compuesta por unidades de disacáridos repetidas, constituidas por ácido glucurónico o idurónico y una hexosamina, que suele estar sulfatada. La composición de disacáridos de los proteoglucanos varía de alrededor de 10 unidades en el sulfato de heparán hasta tanto como 2 000 unidades en el ácido hialurónico. (7)

Los principales glucosaminoglucanos que se encuentran en heridas son el dermatán y el sulfato de condroitina. Estos compuestos son sintetizados por los fibroblastos y su concentración aumenta mucho durante las tres primeras semanas de la cicatrización. La interacción entre el colágeno y los proteoglucanos se estudia de manera activa. Se piensa que el ensamble de subunidades de colágeno en fibrillas y fibras depende del entramado que los proteoglucanos sulfatados proporcionan. Más aun, al parecer el grado de sulfatación es crítico para determinar la configuración de las fibrillas de colágeno. Conforme se deposita colágeno en la cicatriz, los proteoglucanos se incorporan en la estructura de colágeno. Sin embargo, el contenido de proteoglucanos disminuye en forma gradual con la maduración de la cicatriz y la remodelación del colágeno. (7)

Maduración y remodelación

La maduración y la remodelación de la cicatriz inician durante la fase fibroplástica y se caracterizan por una reorganización del colágeno sintetizado con anterioridad. El colágeno se cataboliza mediante metaloproteinasas de matriz y el contenido neto de colágeno de la herida es el resultado de un equilibrio entre la colagenólisis y la síntesis de colágeno. Ocurre un cambio neto hacia la síntesis de colágeno y por último al

restablecimiento de la matriz extracelular compuesta de una cicatriz rica en colágeno hasta cierto punto acelular.

Tanto la cantidad como la calidad del colágeno recién depositado determinan la fuerza y la integridad mecánica de una herida reciente. El depósito de matriz en el sitio de la herida sigue un patrón característico: la fibronectina y el colágeno tipo III constituyen la estructura temprana de la matriz; los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos representan los siguientes componentes importantes de la matriz, y el colágeno tipo I es la matriz final. La cantidad de colágeno en la herida llega a una meseta varias semanas después de la lesión, pero la fuerza de tensión continua en aumento durante varios meses más. La formación de fibrillas y el enlace cruzado de las mismas disminuye la solubilidad del colágeno e incrementa la fuerza y la resistencia a la degradación enzimática de la matriz de colágeno. (22)

La remodelación de la cicatriz continúa durante muchos meses (6 a 12) después de la lesión y tiene como resultado la formación gradual de una cicatriz madura, avascular y acelular. La fuerza mecánica de la cicatriz nunca iguala a la del tejido no lesionado. Ocurre un recambio constante de colágeno en la matriz extracelular, tanto en la herida en cicatrización como durante la homeostasia tisular normal. La colagenolisis se debe a la actividad de colagenasa, una clase de metaloproteinasa de matriz que requiere activarse. Tanto la síntesis como la lisis de colágeno están controladas de modo estricto por citocinas y factores de crecimiento. Algunos factores afectan ambos aspectos de la remodelación de colágeno. Por ejemplo, el TGF β aumenta la transcripción de nuevo colágeno y disminuye el metabolismo del mismo al estimular la síntesis de inhibidores tisulares de metaloproteinasa. Este equilibrio entre el depósito y la degradación de colágeno es el determinante final de la fuerza y la integridad de la herida. (23)

Epitelización

En tanto la integridad y la fuerza del tejido se restablecen, también la barrera externa debe hacerlo. Este proceso se caracteriza en particular por la proliferación y la migración de células epiteliales adyacentes a la herida. El proceso inicia en el transcurso de un día

de la lesión y se observa como un engrosamiento de la epidermis en el borde de la herida. Las células marginales del borde de la herida pierden sus inserciones firmes a la dermis subyacente, crecen y comienzan a migrar a través de la superficie de la matriz provisional. Las células basales fijas en una zona cercana al borde del corte experimentan una serie de divisiones mitóticas rápidas y parecen migrar moviéndose una sobre otra en forma de saltos hasta recubrir el defecto. (24) Una vez que el defecto se cubre, las células epiteliales en migración pierden su aspecto aplanado, adquieren una forma más cilíndrica e incrementan su actividad mitótica. Las capas del epitelio se restablecen y al final la capa superficial se queratiniza. (25)

La re epitelización se completa en menos de 48 h en heridas por corte aproximadas, pero tal vez sea mucho más prolongada en heridas más grandes, que presentan un defecto epidérmico/dérmico importante. Cuando solo el epitelio y la dermis superficial se dañan, como ocurre en los sitios donantes de injertos de piel de espesor parcial o en quemaduras de segundo grado superficiales, la reparación consiste sobre todo en re epitelización sin fibroplasia, o mínima, y formación de tejido de granulación.

Aunque los estímulos para la re epitelización aún no se definen por completo, al parecer el proceso es mediado por una combinación de pérdida de la inhibición por contacto, exposición a constituyentes de la matriz extracelular, en especial fibronectina; y citocinas elaboradas por células mononucleares inmunitarias. Se demostró que en particular el factor de crecimiento epitelial, el TGF β , el factor de crecimiento de fibroblastos básico, el PDGF y el IGF1 promueven la epitelización. (26)

Función de los factores de crecimiento en la cicatrización normal

Los factores de crecimiento y las citocinas son polipéptidos que se producen tanto en tejido normal como lesionado y que estimulan la migración, la proliferación y la función celulares. Con frecuencia se denominan por las células de las que se derivaron primero (p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGF) o por la primera función que se identificó (como el factor de crecimiento de fibroblastos). Estos nombres suelen ser erróneos porque ahora se sabe que los factores de crecimiento tienen múltiples funciones. Casi todos los factores de crecimiento son en extremo potentes y producen efectos importantes en concentraciones nanomolares.

Pueden actuar en forma autocrina (en la que el factor de crecimiento actúa en la célula que lo produce), paracrina (mediante su liberación al ambiente extracelular, donde actúan en las células vecinas) o en una forma endocrina (en la que el efecto de la sustancia es distante al sitio en que se liberó y la sustancia se transporta al sitio efector por el torrente sanguíneo). El momento de la liberación puede ser tan importante como la concentración para determinar la efectividad de los factores de crecimiento.

Como estos polipéptidos ejercen sus efectos al unirse con receptores de superficie celular, para que el efecto biológico ocurra el receptor apropiado debe estar presente en las células que responden en el momento en que se liberan. (7)

Los factores de crecimiento tienen acciones divergentes en distintas células; pueden ser quimioatrayentes de un tipo de célula en tanto que estimulan la replicación de un tipo celular diferente. Se sabe poco de la relación de las concentraciones de factor de crecimiento, que pueden ser tan importantes como la concentración absoluta de factores de crecimiento individuales. Los factores de crecimiento actúan en las células mediante la unión a receptores de superficie. Se describen varios tipos de receptor, como canales de iones, enlazados a proteína G o a enzimas. La respuesta que despiertan en la célula suele ser de fosforilación o desfosforilación de moléculas del segundo mensajero por acción de fosfatasa o cinasas, lo que resulta en la activación o la desactivación de proteínas en el citosol o el núcleo de la célula afectada. (27) La fosforilación de proteínas nucleares es seguida por el inicio de la transcripción de genes afectados. La señal se detiene por internación del complejo receptor-ligando. (7)

Contracción de la herida

Todas las heridas experimentan cierto grado de contracción. En heridas cuyos bordes no se aproximaron por medios quirúrgicos, el área de la herida disminuye por esta acción (cicatrización por segunda intención); el acortamiento de la cicatriz en si misma ocasiona contractura. Se postula que los miofibroblastos son las células principales que producen la contracción y difieren de los fibroblastos normales que poseen una estructura citoesquelética. Por lo general, estas células contienen actina de musculo liso α en haces gruesos llamados *fibras de esfuerzo*, que confieren capacidad contráctil a los miofibroblastos. (28) La actina de musculo liso α no se detecta hasta el sexto día y luego se expresa cada vez más durante los siguientes 15 días de la cicatrización de la herida.

(27) Esta expresión disminuye luego de cuatro semanas y se piensa que las células experimentan apoptosis (29) Un punto desconcertante es que la identificación de miofibroblastos en la herida no corresponde de manera directa con el inicio de su contracción, que comienza casi de inmediato tras la lesión. Los fibroblastos dispuestos en un entramado de colágeno *in vitro* se mueven en forma activa en el entramado y lo contraen sin expresar fibras de esfuerzo. Se cree que la contracción depende del movimiento de las células con reorganización concomitante del cito esqueleto. (30)

7.3 CLASIFICACIÓN DE HERIDAS

Las heridas se dividen en agudas o crónicas. Las agudas cicatrizan en forma y tiempo predecibles. El proceso ocurre con pocas, si acaso algunas, complicaciones y el resultado final es una herida bien cicatrizada. Las heridas quirúrgicas pueden cicatrizar en varias formas. Se dice que una herida por incisión que es limpia y se cierra con suturas cicatriza por primera intención. Con frecuencia, a causa de la contaminación bacteriana o la pérdida de tejido, la herida se deja abierta para que cicatrice mediante la formación de tejido de granulación y contracción; esto constituye la cicatrización por segunda intención. El cierre primario tardío, o cicatrización por tercera intención, es una combinación de los dos primeros y consiste en colocar suturas, permitir que la herida permanezca abierta unos cuantos días y cerrar después las suturas.

El espectro de cicatrización de las heridas agudas es amplio. Cuando se examina la adquisición de la integridad y la fuerza mecánicas durante la cicatrización, el proceso normal se caracteriza por un incremento constante y continuo que alcanza una meseta en cierto punto después de la lesión. Las heridas con cicatrización tardía se distinguen por disminución de la fuerza de rotura de la herida en comparación con las heridas que cicatrizan a un ritmo normal; sin embargo, al final adquieren la misma integridad y fuerza que las heridas que cicatrizan en forma normal.

Alteraciones como las carencias nutricionales, las infecciones o un traumatismo grave ocasionan un retraso de la cicatrización, que se revierte cuando la fisiopatología subyacente se corrige. El deterioro de la cicatrización se distingue por una falla para lograr la fuerza mecánica equivalente a la de heridas que cicatrizaron normalmente. Los pacientes con trastornos del sistema inmunitario y quienes padecen diabetes, utilizan esteroides por tiempo prolongado o tienen tejidos dañados por radioterapia son propensos a este tipo de deterioro de la cicatrización. El cirujano debe recordar estas situaciones y tener un gran cuidado en la colocación de la incisión y la selección del material de sutura, la atención posoperatoria y la terapéutica coadyuvante a fin de lograr las máximas

posibilidades de cicatrización sin que sobrevengan complicaciones. Factores sistémicos y locales afectan la cicatrización normal. El clínico ha de estar familiarizado con estos factores e intentar contrarrestar sus efectos perjudiciales. Las complicaciones que ocurren en heridas con un riesgo más alto pueden originar el fracaso de la cicatrización o heridas crónicas que no cicatrizan. (7)

7.4 FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Edad avanzada

Casi todos los cirujanos piensan que el envejecimiento produce cambios fisiológicos intrínsecos cuyo resultado es retraso o deterioro de la cicatrización de heridas. La experiencia clínica con pacientes de edad avanzada tiende a apoyar este concepto. Estudios de pacientes quirúrgicos hospitalizados muestran una correlación directa entre edad avanzada y deficientes resultados finales de la cicatrización de heridas, como dehiscencia y hernia incisional. (31) Sin embargo, tales estadísticas no toman en cuenta las alteraciones o enfermedades subyacentes como posible causa del deterioro de la cicatrización de heridas en la edad avanzada. La mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas (diabetes mellitus, desnutrición y carencias vitamínicas) y cáncer, y la prevalencia del uso de fármacos que deterioran la cicatrización de la herida pueden contribuir a la incidencia más alta de problemas de heridas en la edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica más reciente sugiere que es posible realizar con seguridad intervenciones quirúrgicas mayores en la edad avanzada. (32)

Los resultados de estudios en voluntarios humanos sanos se observó un retraso importante de 1.9 días en la epitelización de defectos superficiales de la piel en pacientes mayores de 70 años de edad cuando se compararon con voluntarios más jóvenes. (32) En los mismos voluntarios, mediante el uso de un micromodelo de fibroplasia, no fue factible demostrar diferencias en la acumulación de DNA o hidroxiprolina en la herida entre los grupos de jóvenes y de edad avanzada; sin embargo, los voluntarios jóvenes tuvieron una cantidad mucho más alta de nitrógeno amino- α en sus heridas, una indicación del contenido total de proteínas de la herida. En consecuencia, aunque al parecer la síntesis de colágeno en la herida no se deteriora con la edad, la acumulación de proteínas no colagenosas en sitios lesionados disminuye con el envejecimiento, lo que

puede deteriorar las propiedades mecánicas de la cicatrización en los pacientes de edad avanzada. (7)

Hipoxia, anemia e hipoperfusión

La tensión baja de oxígeno tiene un intenso efecto perjudicial en todos los aspectos de la cicatrización de heridas. La fibroplasia, aunque al principio es estimulada por el ambiente hipóxico de la herida, se deteriora de manera significativa por hipoxia local. La síntesis óptima de colágeno requiere oxígeno como un cofactor, en particular para las etapas de hidroxilación. El incremento de los valores de la tensión de oxígeno subcutáneo secundario al aumento de la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) del aire inspirado por periodos breves durante la intervención quirúrgica y justo después de la misma ocasiona un incremento del depósito de colágeno y una disminución de las tasas de infección de heridas tras una operación electiva. (33)

Los principales factores que afectan el aporte local de oxígeno incluyen hipoperfusión por razones sistémicas (volumen bajo o insuficiencia cardiaca) o por causas locales (insuficiencia arterial, vasoconstricción local o tensión excesiva en los tejidos). El grado de vasoconstricción del lecho capilar subcutáneo muestra una respuesta exquisita al estado de los líquidos, la temperatura y el tono simpático hiperactivo como el que a menudo induce el dolor posoperatorio. La corrección de estos factores puede tener una influencia notable en el resultado final de la herida, sobre todo en la disminución de las tasas de infección de heridas. Al parecer la anemia normovolemica leve a moderada no afecta en forma adversa la tensión de oxígeno y la síntesis de colágeno en la herida, a menos que el hematocrito sea menor de 15%. (34)

Esteroides y quimioterapéuticos

Las dosis altas o el uso prolongado de glucocorticoides reducen la síntesis de colágeno y la fuerza de la herida. El principal efecto de los esteroides consiste en inhibir la fase inflamatoria de la cicatrización de heridas (angiogénesis, migración de neutrófilos y

macrófagos, y proliferación de fibroblastos) y la liberación de enzimas lisosómicas. Cuanto más potente es el efecto antiinflamatorio del compuesto esteroide utilizado, mayor es el efecto inhibitor en la cicatrización de heridas. Los esteroides que se emplean después de los primeros tres a cuatro días de la lesión no afectan la cicatrización de la herida de modo tan grave como los que se administran en el posoperatorio inmediato. Por tanto, si es posible, debe posponerse su uso o emplearse formas con menos efectos antiinflamatorios. (7)

Además de su efecto en la síntesis de colágeno, los esteroides también inhiben la epitelización y la contracción, y contribuyen a incrementar las tasas de infección de la herida, sin considerar el tiempo en que se administren. (35) La epitelización de heridas cutáneas con retraso de la cicatrización por esteroides puede estimularse mediante la aplicación tópica de vitamina A. También la síntesis de colágeno en heridas tratadas con esteroides puede estimularse con vitamina A. (36)

Todos los quimioterapéuticos antimetabolitos afectan de manera adversa la cicatrización de heridas al inhibir la proliferación celular temprana y la síntesis de DNA y proteínas de la herida, que son fundamentales para el éxito en la reparación. El retraso del uso de estos medicamentos durante cerca de dos semanas después de la lesión parece disminuir el deterioro de la cicatrización. La extravasación de casi todos los fármacos quimioterapéuticos se acompaña de necrosis de tejidos, ulceración notable y prolongación de la cicatrización en el sitio afectado. (37)

Trastornos metabólicos

La diabetes mellitus es uno de los trastornos metabólicos mejor conocidos que contribuyen a incrementar las tasas de infección y fracaso de heridas. (38) La diabetes no controlada causa disminución de la inflamación, la angiogénesis y la síntesis de colágeno. Además la enfermedad de vasos grandes y pequeños que es característica de la diabetes avanzada contribuye a hipoxemia local. Suelen describirse defectos en la función de los granulocitos, el crecimiento interno de capilares y la proliferación de fibroblastos en la diabetes. La obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la insuficiencia renal

diabética contribuyen de manera significativa e independiente al deterioro de la cicatrización de heridas que se observa en diabéticos. (39)

Según estudios de heridas en animales diabéticos experimentales, la insulina restablece la síntesis de colágeno y la formación de tejido de granulación a los valores normales si se administra durante las fases tempranas de la cicatrización. (40) En heridas experimentales limpias, no infectadas y con buena perfusión en voluntarios diabéticos se observó que la diabetes mellitus tipo 1 disminuye la acumulación de colágeno en la herida, independientemente del grado de control de la glucemia. Los pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron algún efecto en la acreción de colágeno cuando se compararon con testigos sanos de edad similar. Más aun, al parecer la herida diabética carece de concentraciones suficientes del factor de crecimiento, que indica una cicatrización normal. Aún no se aclara si ello depende de una disminución de la síntesis de colágeno o de un incremento de su catabolismo secundario a un ambiente proteolítico anormalmente alto en la herida. (41)

La corrección preoperatoria cuidadosa de los valores de la glucemia mejora el resultado final de heridas en pacientes diabéticos. El incremento de la tensión de oxígeno inspirado, el uso razonable de antibióticos y la corrección de otras anormalidades metabólicas coexistentes pueden resultar en una mejoría de la cicatrización de la herida.

La uremia también se relaciona con alteraciones en la cicatrización de heridas. De manera experimental, los animales urémicos muestran una disminución de la síntesis de colágeno en la herida y de la fuerza de rotura. La contribución de la uremia aislada a este deterioro, en lugar de la desnutrición relacionada, es difícil de determinar. El uso clínico de diálisis para corregir las anormalidades metabólicas y el restablecimiento de la nutrición deben influir en forma considerable en el resultado final de la herida en estos pacientes. (7)

Nutrición

Desde la época de Hipócrates los clínicos reconocen la importante función de la nutrición en la recuperación de una lesión traumática o quirúrgica. El consumo nutricional deficiente o la falta de nutrientes individuales alteran de modo notable muchos aspectos de la

cicatrización de heridas. El clínico debe vigilar muy de cerca el estado nutricional de los pacientes con heridas porque el fracaso o la infección de las mismas tal vez solo indique nutrición deficiente. Aunque la interacción completa de la nutrición y la cicatrización de heridas aún no se comprende a plenitud, se realizan esfuerzos para desarrollar intervenciones nutricionales específicas para heridas y el uso farmacológico de nutrimentos individuales como moduladores de los resultados finales de la herida. (7)

En clínica es muy raro encontrar desnutrición pura de energía o proteínas y la inmensa mayoría de los pacientes presenta desnutrición de proteínas y energía combinada. Estos enfermos experimentan una reducción de la acumulación de hidroxiprolina (un índice del depósito de colágeno) en tubos de politetrafluoroetileno implantados subcutáneamente cuando se comparan con pacientes cuya nutrición es normal. Más aun, la desnutrición mantiene una correlación clínica con incrementos de las tasas de complicaciones de la herida y mayores fracasos de la misma después de diversos procedimientos quirúrgicos. Esto refleja tanto deterioro de la respuesta de cicatrización como disminución de la inmunidad mediada por células, fagocitosis y destrucción intracelular de bacterias por macrófagos y neutrófilos durante la desnutrición de proteínas y calorías. (7)

Dos factores adicionales relacionados con la nutrición merecen comentarse. Primero, el grado de deterioro nutricional no necesita ser de larga duración en seres humanos. Por tanto, los pacientes con enfermedades preoperatorias breves o consumo de nutrimentos reducido en el periodo justo anterior a la lesión o la intervención quirúrgica tendrán un deterioro de la fibroplasia. (42) Segundo, la intervención nutricional breve y no siempre intensiva, por vía parenteral o entérica, puede revertir o prevenir la disminución del depósito de colágeno que se observa con la desnutrición o la inanición posoperatoria. La posible función de los aminoácidos en la mejoría de la cicatrización de heridas se estudió durante los últimos decenios. Al parecer la arginina es más activa en términos de mejoría de la fibroplasia de la herida. La carencia de arginina ocasiona disminución de la fuerza de rotura de la herida y acumulación de colágeno en la herida. (43)

Se realizaron estudios en voluntarios humanos sanos para examinar el efecto de los complementos de arginina en la acumulación de colágeno. Se encontró que los voluntarios humanos sanos jóvenes (25 a 35 años de edad) tienen un depósito de colágeno en la herida mucho mayor después de recibir complementos orales de 30 g de

aspartato de arginina (17 g de arginina libre) o 30 g de clorhidrato de arginina (24.8 g de arginina libre) al día durante 14 días. (44) Un estudio en seres humanos mayores sanos (67 a 82 años de edad) reveló que los complementos diarios de 30 g de aspartato de arginina durante 14 días produjeron un incremento significativo del depósito de colágeno y proteínas totales en el sitio de la herida en comparación con testigos que recibieron placebos. No se observó una mejoría en la síntesis de DNA en las heridas de sujetos a los que se administraron complementos de arginina, lo que sugiere que el efecto de la arginina no está mediado por una modalidad de acción inflamatoria. Los complementos de arginina no tuvieron efecto en la tasa de epitelización de un defecto superficial de la piel en este estudio, lo que sugiere además que el principal efecto de la arginina en la cicatrización de heridas consiste en mejorar el depósito de colágeno. En fecha reciente se encontró que un régimen de complementos dietéticos de arginina, β -hidroxilo- β -metilbutirato y glutamina mejoró de manera significativa y específica el depósito de colágeno en voluntarios humanos sanos, de edad avanzada, en comparación con un complemento isonitrogenado isocalórico. Como los incrementos de la fuerza de rotura durante las primeras semanas de cicatrización se relacionan directamente con la síntesis de nuevo colágeno, los complementos de arginina pueden mejorar la fuerza de la herida como consecuencia del aumento del depósito de colágeno. (45)

Las vitaminas que se vinculan más de cerca con la cicatrización de la herida son la C y la A. El escorbuto o carencia de vitamina C produce un defecto en la cicatrización de heridas, en particular por una falla en la síntesis y el enlace cruzado de colágeno. Desde el punto de vista bioquímico, la vitamina C se requiere para la conversión de prolina y lisina en hidroxiprolina e hidroxilisina, respectivamente. Asimismo la deficiencia de vitamina C se acompaña de mayor incidencia de infección en la herida y si esta última ocurre, tiende a ser más grave. Se cree que estos efectos se deben a deterioro concurrente de la función de los neutrófilos, disminución de la actividad del complemento y reducción del aislamiento de bacterias, secundaria al depósito insuficiente de colágeno. La ración dietética recomendada es de 60 mg/día, que proporciona un margen de seguridad considerable para la mayoría de los no fumadores. Este requerimiento puede aumentar hasta 2 g/día en pacientes lesionados de gravedad o con una quemadura extensa. Aunque no se cuenta con pruebas que indiquen que el exceso de vitamina C es

toxico, tampoco está comprobado que las dosis superterapeuticas de vitamina C ofrezcan algún beneficio. (46)

La deficiencia de vitamina A deteriora la cicatrización de heridas, en tanto que los complementos de la misma la benefician tanto en seres humanos como en animales sin deficiencia. La vitamina A aumenta la respuesta inflamatoria en la cicatrización de la herida, tal vez al incrementar la labilidad de las membranas lisosomicas. Se observa un mayor ingreso de macrófagos, con aumento de su activación y síntesis de colágeno. La vitamina A eleva en forma directa la producción de colágeno y de receptores del factor de crecimiento epidérmico cuando se añade *in vitro* a fibroblastos cultivados. Como se mencionó en la sección Esteroides y quimioterapéuticos, los complementos de vitamina A pueden revertir los efectos inhibidores de los corticoesteroides en la cicatrización de heridas. La vitamina A también puede restablecer la cicatrización de heridas deteriorada por diabetes, formación de un tumor, ciclofosfamida y radiación. Los requerimientos de vitamina A se incrementan a causa de una lesión o estrés importantes. Suelen recomendarse dosis complementarias de vitamina A en pacientes lesionados graves. Las dosis varían de 25 000 a 100 000 UI/día. (7)

Las relaciones entre minerales y oligoelementos específicos y déficit en la cicatrización de heridas son complejas. A menudo las carencias son múltiples e incluyen déficit de macronutrientes. Como algunas de las vitaminas descritas con anterioridad, los oligoelementos específicos pueden funcionar como un cofactor o parte de una enzima que es esencial para la homeostasia y la cicatrización de la herida. (47) En clínica suele ser más fácil prevenir deficiencias que diagnosticarlas. El cinc es el elemento mejor estudiado en la cicatrización de heridas y desde hace siglos se utiliza de modo empírico en padecimientos dermatológicos. Es esencial para la cicatrización de heridas en animales y seres humanos. Se conocen más de 150 enzimas de las que el cinc es parte integral o un cofactor esencial y muchas de ellas son fundamentales para la cicatrización de heridas. La carencia de cinc cursa con disminución de la proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno, deterioro de la fuerza total de la herida y retraso de la epitelización. Estos defectos se revierten con complementos de cinc. A la fecha ningún estudio demostró alguna mejoría de la cicatrización de heridas con complementos de cinc en pacientes sin deficiencia de este elemento. (48)

Infecciones

Las infecciones de heridas aun representan un problema médico mayor tanto en términos de la forma en que afectan el resultado final de procedimientos quirúrgicos como por su impacto en el tiempo de hospitalización y los costos médicos. (49) Muchas intervenciones quirúrgicas por otra parte exitosas fracasan a causa del desarrollo de infecciones de la herida. La ocurrencia de infecciones es una preocupación mayor cuando se usan implantes y puede dar lugar a la extracción del material de prótesis y por tanto a someter al paciente a operaciones adicionales y al riesgo grave de morbilidad y mortalidad. Las infecciones pueden debilitar un cierre abdominal o la reparación de la hernia y producir dehiscencia de la herida o recurrencia de la hernia. Desde el punto de vista estético, las infecciones pueden originar cierres deformantes, desagradables o tardíos. (7)

Se realizan estudios exhaustivos para examinar el tratamiento profiláctico apropiado de heridas quirúrgicas. El epitelio intacto previene la entrada de los contaminantes bacterianos que suelen encontrarse en la piel a los tejidos profundos. La intervención quirúrgica altera el epitelio intacto y permite el acceso de bacterias a estos tejidos y al torrente sanguíneo. La profilaxis con antibióticos es más eficaz cuando se encuentran concentraciones adecuadas del antibiótico en los tejidos al momento de la incisión y el aseguramiento de la dosificación y programación preoperatorias adecuadas de antibiótico se ha convertido en una medida significativa del desempeño hospitalario. La adición de antibióticos tras la ocurrencia de una contaminación quirúrgica resulta ineficaz para prevenir infecciones posoperatorias de la herida. (50)

Estudios que comparan operaciones practicadas con profilaxis con antibióticos o sin ella demuestran que los procedimientos clases II, III y IV en los que se emplean antibióticos profilácticos apropiados se acompañan de apenas un tercio de la tasa de infección de heridas observada en las series sin tratamiento publicadas (51) En fecha más reciente se demostró que repetir las dosis de antibióticos es esencial para disminuir las infecciones posoperatorias de la herida en intervenciones cuya duración excede la semivida bioquímica ($t_{1/2}$) del antibiótico o en las que se presenta una hemorragia de gran volumen y restitución de líquidos. Pueden administrarse dosis adicionales de antibióticos durante 24 h después de la operación en casos prolongados, en los pacientes en que se usan implantes protésicos o cuando se encuentra una contaminación inesperada. (52)

La selección de antibióticos para la profilaxis debe ajustarse al tipo de operación a practicar, los contaminantes quirúrgicos que podrían encontrarse durante el procedimiento y el perfil de microorganismos resistentes presente en la institución donde se efectúa el procedimiento quirúrgico. El surgimiento de la diseminación continua de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina restringió mucho la selección de estos fármacos para uso rutinario. Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas o cualquier prótesis vascular u ortopédica implantada deben recibir profilaxis con antibióticos antes de cualquier procedimiento en el que se anticipa bacteriemia importante. Los procedimientos dentales requieren profilaxis con penicilina o amoxicilina de amplio espectro, en tanto que antes de la instrumentación urológica el paciente debe tratarse con una cefalosporina de segunda generación. Los individuos con prótesis que se someten a una intervención quirúrgica gastrointestinal deben recibir protección contra anaerobios combinada con una cefalosporina. (7)

La incidencia de infección de la herida se aproxima a 5 a 10% en Estados Unidos y no cambio durante los últimos decenios. Se demostró en términos cuantitativos que si la herida está contaminada con >10⁵ microorganismos, el riesgo de infección de la misma se incrementa de manera notable, pero este umbral puede ser mucho más bajo en presencia de materiales extraños. La fuente de patógenos para la infección suele ser la flora endógena de la piel, las mucosas o las vísceras del paciente. Los microorganismos que más a menudo causan infecciones de la herida en orden de frecuencia son especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* coagulasa negativos, enterococos y *Escherichia coli*. La incidencia de infección de la herida guarda una relación directa con el grado de contaminación durante la operación por el proceso patológico en sí mismo (limpia: clase I, limpia contaminada: clase II, contaminada: clase III y sucia: clase IV). Muchos factores contribuyen al desarrollo de infecciones posoperatorias de la herida. Casi todas las infecciones de una herida quirúrgica se manifiestan en el transcurso de 7 a 10 días del posoperatorio, aunque un número pequeño se presenta años después de la intervención quirúrgica original. Con el acortamiento creciente de la hospitalización, muchas infecciones se detectan en pacientes externos, lo que conduce a subestimar la incidencia verdadera de las infecciones de la herida. La definición real de infección de la herida es motivo de debate. La definición más estrecha incluiría heridas de las que drena material purulento con identificación de bacterias en el cultivo. La definición más amplia

comprendería todas las heridas con drenaje de pus, con estudios bacteriológicos positivos o no; heridas que el cirujano abre y que considera infectadas. (7)

Las infecciones de la herida pueden clasificarse anatómicamente como superficiales o suprafasciales y profundas, que incluyen fascia, musculo o cavidad abdominal. Casi tres cuartas partes de todas las infecciones de heridas son superficiales y solo abarcan la piel y el tejido subcutáneo. El diagnóstico clínico es fácil cuando una herida posoperatoria se ve edematosa, eritematosa y dolorosa a la palpación. Con frecuencia la presentación es más sutil y la ocurrencia de fiebre posoperatoria (por lo general de grado bajo), la presencia de leucocitosis, leve e inexplicable, o la existencia de dolor a causa de la incisión deben dirigir la atención a la herida. La inspección de esta última es muy útil para detectar un edema sutil alrededor de la línea de sutura o de grapas, que se manifiesta por un aspecto céreo de la piel que caracteriza la fase temprana de la infección. Si se presume infección de la herida, deben quitarse varios puntos o grapas alrededor del área de mayor sospecha e insertar un aplicador con punta de algodón en el área subcutánea a fin de abrir un segmento pequeño de la incisión. Esto causa una molestia mínima, si acaso, al paciente. La presencia de pus exige abrir aún más las capas subcutánea y de la piel en toda la extensión de la bolsa infectada. Es necesario obtener muestras para cultivos aerobios y anaerobios, y muy pocos pacientes requieren antibioticoterapia. Los individuos con inmunodepresión (diabéticos o quienes reciben esteroides o medicamentos quimioterapéuticos), que muestran indicios de penetración de tejidos o toxicidad sistémica, o en los que se insertaron dispositivo vos protésicos (injertos vasculares, válvulas cardiacas, articulaciones artificiales o mallas) deben tratarse con antibióticos sistémicos. (53)

Las infecciones profundas de la herida surgen justo adyacentes a la fascia, ya sea arriba o abajo de la misma, y suelen tener un componente intraabdominal. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones intraabdominales no se comunica con la herida. Las infecciones profundas se presentan con fiebre y leucocitosis. La incisión puede drenar pus en forma espontánea o tal vez se reconozca alguna extensión intraabdominal si se sigue el drenaje que se consideró una infección superficial de la herida, pero se observa drenaje de pus entre las suturas faciales. En ocasiones ocurrirá dehiscencia de la herida. La más peligrosa de las infecciones profundas es la fascitis necrosante. Se acompaña de una

mortalidad alta, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Es un proceso invasivo que afecta a la fascia y conduce a necrosis secundaria de la piel. En términos fisiopatológicos es una trombosis séptica de los vasos entre la piel y las capas profundas. La piel muestra ampollas hemorrágicas y necrosis franca subsecuente, con áreas circundantes de inflamación y edema. La necrosis fascial suele ser más amplia que la alteración de la piel o que la que el cirujano estima por los datos clínicos. El paciente está tóxico, tiene fiebre alta, taquicardia e hipovolemia notable que, si no se corrige, progresa hasta colapso cardiovascular. (7)

Desde el punto de vista bacteriológico es una infección mixta y deben obtenerse muestras para tinción de Gram de frotis y cultivos a fin de ayudar al diagnóstico y al tratamiento. Tan pronto se cuenta con los estudios bacteriológicos, es necesario iniciar el tratamiento con dosis altas de penicilina (20 a 40 millones U/día por vía intravenosa). Se practica reanimación cardiovascular con soluciones electrolíticas, sangre, plasma, o todos ellos, tan rápido como sea posible antes de inducir la anestesia. El objetivo del tratamiento quirúrgico es la eliminación meticulosa de toda la piel y la fascia necrosadas. Si la fascia necrótica está recubierta por piel viable, se hacen múltiples incisiones longitudinales en la piel para permitir la escisión de la fascia desvitalizada. Aunque el objetivo de la primera intervención quirúrgica consiste en eliminar todo el tejido necrótico, a menudo la distinción entre tejido necrótico y solo edematoso es difícil. La inspección cuidadosa cada 12 a 24 h revelará cualquier área necrótica nueva y esta requerirá desbridamiento y escisión más amplios. Una vez que todo el tejido necrótico se eliminó y la infección se controló, las heridas pueden cubrirse con homoinjertos o xenoinjertos hasta que la reconstrucción y los autoinjertos definitivos puedan llevarse a cabo. (7)

La mera presencia de bacterias en una herida abierta, aguda o crónica, no constituye una infección, porque en situaciones normales puede haber un gran número de bacterias. Es factible que la bacteria que crece no represente las bacterias que causan la infección real de la herida. Al parecer existe cierta confusión en cuanto a lo que en realidad constituye la infección de una herida. Para mayor claridad los autores diferencian entre contaminación, colonización e infección. *Contaminación* es la presencia de bacterias sin multiplicación, *colonización* se refiere a la multiplicación sin respuesta del hospedador e *infección* es la ocurrencia de una respuesta del hospedador como reacción al depósito y la multiplicación

de bacterias. La presencia de una respuesta del hospedador ayuda a diferenciar entre la infección y la colonización que se observan en heridas crónicas. La respuesta del hospedador que contribuye al diagnóstico de una infección de la herida incluye celulitis, exudado anormal, retraso de la cicatrización, cambio en el dolor, tejido de granulación anormal, formación de puentes y color y olor anormales. (54)

Heridas crónicas

Las *heridas crónicas* se definen como heridas que no prosiguieron a través del proceso ordenado que produce la integridad anatómica y funcional satisfactoria o que continuaron por el proceso de reparación sin producir resultados anatómicos y funcionales adecuados. Casi todas las heridas que no cicatrizan en tres meses se consideran crónicas. Las *úlceras cutáneas*, que por lo general se presentan en el tejido blando traumatizado o con alteración vascular, también se consideran de naturaleza crónica y en proporción son el principal componente de las heridas crónicas. Además de los factores que pueden retrasar la cicatrización de la herida ya comentados, es posible que otros mecanismos causales ocupen un sitio en la causa de las heridas crónicas. Los traumatismos repetidos, la perfusión o la oxigenación deficiente, una inflamación excesiva, o todos ellos, contribuyen a la causa y la perpetuación de la cronicidad de las heridas. (55)

La falta de respuesta a las señales reguladoras normales también se considera un factor de predicción de heridas crónicas. Lo anterior puede ocurrir como un fracaso de la síntesis normal de factores de crecimiento, y por consiguiente, un incremento del catabolismo de factores de crecimiento en el ambiente de una herida que es notablemente proteolítico a causa de la presión excesiva de actividad de proteasa o una falla de los mecanismos inhibidores antiproteasa normales. (56) Asimismo, se encontró que el potencial de proliferación se reduce en los fibroblastos de heridas crónicas, tal vez por envejecimiento (57) o disminución de la expresión de receptores de factor de crecimiento. Las heridas crónicas se deben a diversos factores causales y a continuación se estudian algunos de los más frecuentes. (58)

La transformación maligna de úlceras crónicas puede ocurrir en cualquier herida de larga duración (ulcera de Marjolin). Toda herida que no cicatriza durante un periodo prolongado es propensa a la transformación maligna. La presencia de bordes de la herida volteados constituye la diferencia clínica entre las heridas malignas y las que no lo son. En los pacientes en que se sospechan transformaciones malignas es necesario obtener una biopsia de los bordes de la herida para descartar malignidad. Los cánceres que surgen por primera vez en heridas crónicas incluyen carcinomas tanto de células escamosas como basales. (7)

Úlceras arteriales isquémicas

Estas heridas se deben a falta de irrigación y causan dolor cuando se presentan. Suelen acompañarse de otros síntomas de vasculopatía periférica, como claudicación intermitente, dolor en reposo, dolor nocturno y cambios de color. Tales heridas suelen presentarse en las porciones más distales de las extremidades como las hendiduras interdigitales, aunque también se observan en sitios más proximales. En el examen los pulsos pueden estar disminuidos o inexistentes con reducción del índice tobillo-humeral y formación deficiente de tejido de granulación. Es posible identificar otros signos de isquemia periférica, como resequead de la piel, pérdida de pelo, descamación y palidez. A menudo la herida en sí misma es superficial con márgenes lisos y una base pálida, y la piel circundante puede ser normal. El tratamiento de estas lesiones es doble e incluye revascularización y cuidado de la herida. (59) La norma es que estas heridas no cicatrizan a menos que se efectuó una revascularización satisfactoria. Una vez que se establece una irrigación sanguínea adecuada, casi todas estas heridas progresan hasta la cicatrización satisfactoria. (60)

Para el tratamiento de los pacientes con isquemia de extremidad es primordial una estrategia de prevención. Los enfermos confinados a la cama, en especial los que están sedados (en la unidad de cuidados intensivos), con demencia o que tienen compromiso neural periférico (neuropatía o paraplejia), desarrollan úlceras por presión en poco tiempo y a menudo en forma innecesaria. El retiro de las medias compresivas (en pacientes con

isquemia crítica), el cambio de posición frecuente y la vigilancia son vitales para prevenir estas úlceras. (60)

Úlceras por estasis venosa

Aunque se acepta de manera unánime que las úlceras venosas se deben a estasis venosa y retro presión hidrostática, hay menos consenso en cuanto a las vías fisiopatológicas exactas que conducen a la ulceración y el deterioro de la cicatrización. A nivel microvascular, se observa alteración y distensión de los capilares dérmicos con fuga de fibrinógeno hacia los tejidos; la polimerización de fibrinógeno en sacos de fibrina conduce a la formación de sacos perivasculares que impiden el intercambio de oxígeno y en consecuencia contribuyen a la ulceración. Estos mismos sacos de fibrina y la fuga de macromoléculas como fibrinógeno y macroglobulina alfa2 atrapan factores de crecimiento e impiden la cicatrización de la herida.

Otra hipótesis sugiere que se adhieren neutrófilos al endotelio capilar y causan taponamiento y disminución del flujo sanguíneo de la dermis. La hipertensión venosa y el daño capilar ocasionan extravasación de hemoglobina. Los productos de su catabolismo son irritantes, causan prurito y dañan la piel. La pigmentación parda resultante de la piel en combinación con la pérdida de grasa subcutánea origina cambios característicos llamados *lipodermatoesclerosis*. Sin considerar los mecanismos fisiopatológicos, el cuadro clínico característico es de una úlcera que no se epiteliza de nuevo a pesar de la presencia de tejido de granulación adecuado.

La estasis venosa se debe a insuficiencia de los sistemas venosos superficial o profundo. Las úlceras venosas crónicas suelen deberse a insuficiencia del sistema venoso profundo y casi siempre son indoloras. Las úlceras por estasis tienden a presentarse en los sitios de perforantes insuficientes, el más usual es arriba del maléolo interno, sobre la perforante de Cockett. En el examen la localización típica combinada con un antecedente de insuficiencia venosa y otros cambios de la piel establecen el diagnóstico. Por lo general la herida es superficial con márgenes irregulares y piel circundante pigmentada. (7)

El aspecto esencial del tratamiento de las úlceras venosas es la compresión, aunque el mejor método para lograrlo despierta controversias. La compresión puede efectuarse por medios rígidos o flexibles. El método que más se utiliza es el vendaje no elástico, rígido, impregnado con óxido de cinc. Otros autores proponen un vendaje de cuatro capas como método óptimo para obtener la compresión graduada. El cuidado de heridas en estos

pacientes se dirige a mantener un ambiente húmedo de la herida, lo que puede lograrse mediante hidrocoloides. Otros métodos más modernos incluyen tanto el uso de sustancias vasoactivas y la aplicación de factor de crecimiento, como el empleo de sustitutos de piel. Casi todas las úlceras venosas pueden cicatrizar con perseverancia y mediante el manejo de la hipertensión venosa. (61) Por desgracia las recurrencias son frecuentes a pesar de las medidas preventivas, principalmente por la falta de cumplimiento por parte de los pacientes. (62)

Heridas en diabéticos

Alrededor de 10 a 15% de pacientes diabéticos corre el riesgo de formación de úlceras. En Estados Unidos cada año se practican cerca de 50 000 a 60 000 amputaciones en pacientes diabéticos. Los principales contribuyentes a la formación de úlceras diabéticas incluyen neuropatía, deformación del pie e isquemia. Se estima que 60 a 70% de las úlceras diabéticas se debe a neuropatía, 15 a 20% a isquemia y otro 15 a 20% a una combinación de ambas. La neuropatía es tanto sensorial como motora y secundaria a concentraciones de glucosa elevadas de manera persistente. La pérdida de función sensorial permite que ocurran lesiones que pasan inadvertidas por calzado mal ajustado, cuerpos extraños u otros traumatismos. La neuropatía motora o pie de Charcot conduce a colapso o luxación de articulaciones interfalángicas o metatarsofalángicas y produce presión en áreas poco protegidas. Asimismo se observa un deterioro circulatorio microvascular y macrovascular grave.

Las posibilidades de cicatrización son malas una vez que la ulceración se presenta. El tratamiento de heridas en diabéticos comprende medidas locales y sistémicas. Es muy importante obtener glucemias adecuadas. (63)

Casi todas las heridas en diabéticos están infectadas y el éxito en la cicatrización demanda erradicar la fuente infecciosa. El tratamiento debe dirigirse a la posible presencia de osteomielitis y han de administrarse antibióticos que alcancen concentraciones adecuadas tanto en tejido blando como en hueso. El desbridamiento amplio de todo el tejido necrótico o infectado es otro aspecto fundamental. La supresión

de la carga en el área ulcerada mediante calzado ortopédico especializado o enyesado posibilita la ambulación en tanto protege el ambiente frágil de la herida. La aplicación tópica de PDGF y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos suele tener éxito limitado pero importante para lograr el cierre. (64) La aplicación de sustitutos de aloinjertos de piel elaborados mediante ingeniería, aunque costosa, también tiene cierto éxito importante. La prevención, y en particular la atención a los pies, tiene un papel importante en el tratamiento de los diabéticos. (65)

Úlceras por decúbito o presión

La incidencia de úlceras por presión varía de 2.7 a 9% en el ámbito de cuidados agudos, en comparación con 2.4 a 23% en instalaciones de cuidados crónicos. Una úlcera por presión es un área localizada de necrosis tisular que se desarrolla cuando el tejido blando se comprime entre una prominencia ósea y una superficie externa. La presión excesiva causa colapso de los capilares e impide el aporte de nutrimentos a los tejidos corporales. (7)

La formación de una úlcera por presión se acelera en presencia de fricción, fuerza de desgarro y humedad. Otros factores que contribuyen a la patogenia de las úlceras por presión abarcan inmovilidad, cambios en los grados de actividad, alteración del estado mental, padecimientos crónicos y alteración del estado nutricional. Las cuatro etapas de formación de una úlcera por presión son las siguientes: etapa I, eritema de piel intacta que no palidece; etapa II, pérdida de piel de espesor parcial que incluye la epidermis o la dermis, o ambas; etapa III, pérdida de piel de espesor total, pero no a través de la fascia, y etapa IV, pérdida de piel de espesor total con alteración extensa de músculo y hueso.

El tratamiento de las úlceras por presión establecido tiene más éxito cuando se realiza en forma multidisciplinaria con la inclusión de grupos para el cuidado de heridas constituidos por médicos, enfermeras, dietistas, fisioterapeutas y nutriólogos. El cuidado de la úlcera en sí misma comprende desbridamiento de todo el tejido necrótico, mantenimiento de un ambiente húmedo favorable de la herida que facilite la cicatrización, alivio de la presión y tratamiento de problemas del hospedador como estados nutricional, metabólico y

circulatorio. El desbridamiento se practica con más eficiencia por medios quirúrgicos pero también se utilizan preparados proteolíticos enzimáticos e hidroterapia. Es necesario conservar húmedo el lecho de la herida con apósitos que absorban las secreciones pero que no la sequen (66) Se encontró que la reparación quirúrgica es útil para lograr el cierre y suele incluir rotación de colgajos. No obstante, las tasas de recurrencia son muy altas y se deben a la población con riesgo y a la incapacidad para abordar los mecanismos causales por completo. (67)

7.5 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN

Defensas del hospedador

El hospedador mamífero posee varios estratos de mecanismos de defensa endógenos que sirven para prevenir una invasión microbiana, limitar la proliferación de microbios dentro del hospedador y retener o erradicar microbios invasores. Estas defensas están integradas y son redundantes, de tal manera que los diversos componentes funcionan como un sistema complejo, muy bien regulado y en extremo eficaz para combatir invasores microbianos. Tales mecanismos incluyen las defensas de sitio específico que funcionan a nivel hístico y asimismo componentes que circulan con libertad en la totalidad del cuerpo, en la sangre y la linfa. Las defensas sistémicas del hospedador se incorporan de manera invariable en un sitio de infección, un proceso que se inicia inmediatamente después que se introducen microbios en un área estéril del cuerpo. La alteración de uno o más componentes de estas defensas (p. ej., mediante inmunosupresores, una enfermedad crónica y quemaduras) puede tener un efecto negativo importante en la resistencia a la infección. (2)

La penetración de microbios en el hospedador mamífero la impide la presencia de varias barreras que poseen una superficie epitelial (integumento) o mucosa (respiratoria, intestinal y urogenital). Sin embargo, la función de barrera no se limita sólo a características físicas: las células de barrera del hospedador pueden secretar sustancias que limitan la proliferación microbiana o previenen la invasión. De igual modo, microbios residentes o comensales (microflora endógena o endógena del hospedador) adheridos a la superficie física y entre sí pueden impedir la invasión, en particular de microorganismos virulentos (resistencia a la formación de colonias). La barrera física

más extensa es el integumento o la piel. Además de la barrera física determinada por la superficie epitelial, la piel aloja su flora residente propia que puede bloquear la fijación e invasión de microbios no comensales. Los microbios también se controlan por acción de sustancias químicas que secretan las glándulas sebáceas y el desprendimiento constante de células epiteliales. La microflora endógena del integumento comprende sobre todo microbios aerobios grampositivos que pertenecen a los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*, y también especies de *Corynebacterium* y *Propionibacterium*. Estos microorganismos, junto con *Enterococcus faecalis* y *faecium*, *Escherichia coli* y otras Enterobacteriaceae y levaduras como *Candida albicans* pueden aislarse de las regiones infraumbilicales del cuerpo. Las enfermedades de la piel (p. ej., eccema y dermatitis) se acompañan del crecimiento excesivo de los microorganismos comensales y las alteraciones de la barrera conducen de modo invariable a la introducción de estos microbios. (7)

7.6 DEFINICIONES

Después de la invasión microbiana y de la interacción de microbios con las defensas del hospedador residentes e incorporadas del hospedador, tienen lugar distintos resultados finales: a) erradicación, b) represión, que conduce con frecuencia a aparición de purulencia —característica distintiva de una infección crónica (p. ej., furúnculo en la piel y el tejido blando o abscesos en el parénquima de un órgano o en un espacio potencial), c) infección local y regional (celulitis, linfangitis e infección agresiva de tejido blando), con o sin diseminación distante de la infección (absceso metastásico), o d) infección sistémica (bacteriemia o fungemia). Desde luego, esta última representa el fracaso de las defensas residentes e incorporadas locales del hospedador y se acompaña de una morbilidad y mortalidad considerables en el medio clínico. Además, no es raro que progrese la enfermedad de tal manera que la infección local y regional produzca una infección sistémica concurrente. Un absceso crónico también puede drenar de manera intermitente, acompañarse de bacteriemia, o ambas cosas.

La *infección* se define por la identificación de microorganismos en el tejido o el torrente sanguíneo del hospedador, junto con una reacción inflamatoria a su presencia. En el sitio de la infección son comunes los hallazgos típicos de rubor, calor y dolor en áreas como la piel o el tejido subcutáneo. Casi todas las infecciones en personas normales con defensas intactas se acompañan de estas manifestaciones locales, aunadas a las sistémicas, como temperatura elevada, aumento del recuento de leucocitos (WBC, *white blood cell*), taquicardia o taquipnea. Las manifestaciones sistémicas comentadas conforman el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*).

El SIRS puede deberse a diversos procesos patológicos, entre ellos pancreatitis, politraumatismo, neoplasia, reacción transfusional y una infección. En fecha reciente se ampliaron los criterios estrictos para el SIRS (taquicardia, taquipnea, fiebre y elevación del recuento de leucocitos). El SIRS originado por una infección se denomina *septicemia* y está mediado por la producción de una cascada de mediadores proinflamatorios elaborados en respuesta a la exposición a productos microbianos, que incluyen lipopolisacáridos (endotoxinas) derivados de microorganismos gramnegativos; peptidoglucanos y ácidos teicoicos provenientes de microorganismos grampositivos; y múltiples componentes de la pared celular como el mañana proveniente de levaduras y hongos; y muchos otros. Los pacientes desarrollan septicemia si satisfacen los criterios clínicos para SIRS y tienen pruebas de una fuente de infección local o generalizada.

La *septicemia grave* se caracteriza como septicemia (definida antes) combinada con la presencia de falla orgánica de reciente inicio. La septicemia grave es la causa más común de muerte en unidades de cuidados críticos no coronarias, con un índice de mortalidad de 51 casos por 100 000 habitantes al año en 2003. Se han descrito varios sistemas de calificación de la disfunción orgánica. Respecto a los criterios clínicos, debe considerarse que un paciente con septicemia, necesidad de apoyo ventilatorio, oliguria que no responde a la reanimación intensiva con líquidos o hipotensión que requiere vasopresores ha desarrollado septicemia grave. El *choque séptico* es un estado de insuficiencia circulatoria aguda que se identifica por la presencia de hipotensión arterial persistente (presión arterial sistólica <90 mmHg) a pesar de la reanimación adecuada con líquidos sin otras causas reconocibles. El choque séptico es la manifestación más grave de infección y ocurre en alrededor de 40% de los individuos con septicemia grave; se acompaña de una tasa de mortalidad de 45 a 60%. (7)

7.7 MICROBIOLOGÍA DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Bacterias

Las bacterias ocasionan la mayor parte de las infecciones quirúrgicas. Las especies específicas se identifican mediante la tinción de Gram y sus características de crecimiento en medios específicos. La tinción de Gram es una importante valoración que permite clasificar con rapidez las bacterias por color. La tonalidad se relaciona con las propiedades de tinción de la pared de la célula bacteriana: las bacterias grampositivas se tiñen de azul y las gramnegativas de rojo. Las bacterias se clasifican a partir de varias características adicionales que incluyen morfología (cocos y bacilos), patrón de división (p. ej., microorganismos aislados, grupos de microorganismos

en pares [diplococos], grupos [estafilococos] y cadenas [estreptococos]) y la presencia y localización de esporas.

Las bacterias grampositivas que causan infecciones en pacientes quirúrgicos incluyen comensales aerobios de la piel (*Staphylococcus aureus* y *epidermidis* y *Streptococcus pyogenes*) y microorganismos entéricos como *Enterococcus faecalis* y *faecium*. Los comensales aerobios de la piel representan un gran porcentaje de infecciones en el sitio quirúrgico, sea solos o junto con otros patógenos; los enterococos pueden provocar infecciones intrahospitalarias (infecciones de vías urinarias [UTI, *urinary tract infections*] y bacteriemia) en sujetos inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas, pero tienen una virulencia relativamente baja en personas sanas.

Existen muchas especies bacterianas gramnegativas patógenas que pueden causar infección en pacientes quirúrgicos. Casi todos los microorganismos gramnegativos de interés para el cirujano son bacilos que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae e incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter*, *Citrobacter* y especies de *Acinetobacter*. Otros bacilos gramnegativos de interés comprenden especies de *Pseudomonas*, entre ellas *Pseudomonas aeruginosa* y *fluorescens*, y especies de *Xanthomonas*.

Los *microorganismos anaerobios* son incapaces de crecer o se dividen mal en presencia de aire y la mayor parte no posee la enzima catalasa, que permite el metabolismo de especies reactivas del oxígeno. Los anaerobios son la flora endógena predominante en muchas áreas del cuerpo humano, según sean las especies particulares del sitio. Por ejemplo, *Propionibacterium acnes* y otras especies son el componente principal de la microflora de la piel y causan la manifestación infecciosa del acné. Como se comentó, un gran número de anaerobios se halla en la microflora de la bucofaringea y del colorrecto.

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* fueron en alguna época las causas más comunes de muerte en Europa y ocasionaron una de cada cuatro muertes en los siglos xvii y xviii. En los siglos xix y xx se requería con frecuencia una intervención quirúrgica torácica por una enfermedad pulmonar grave y hoy en día es una ocurrencia cada vez menos frecuente en países desarrollados. Este microorganismo y otros relacionados (*M. avium intracellulare* y *M. leprae*) se conocen como bacilos acidoresistentes.

Otros de estos últimos incluyen las especies de *Nocardia*. Tales microorganismos por lo general son de crecimiento lento; en ocasiones es necesario observarlos en cultivos durante semanas a meses antes de su identificación final, aunque los análisis de DNA proporcionan un medio para la detección rápida y preliminar. (7)

Hongos

Los hongos se identifican con colorantes especiales (p. ej., hidróxido de potasio, tinta china, metenamina argéntica o Giemsa). La identificación inicial se facilita al observar la forma de ramificación y tabicación en muestras teñidas o en cultivos. La identificación final se basa en las características de crecimiento en medios especiales, de modo similar a las bacterias, y asimismo en la capacidad para crecer a una temperatura diferente (25 contra 37_C). Los hongos importantes para los cirujanos incluyen los que producen infecciones intrahospitalarias en pacientes quirúrgicos como parte de infecciones polimicrobianas o fungemia (p. ej., *C. albicans* y especies relacionadas), causas raras de infecciones agresivas del tejido blando (p. ej., *Mucor*, *Rhizopus* y especies de *Absidia*) y los llamados *patógenos oportunistas* que originan infecciones en hospedadores inmunocomprometidos (p. ej., *Aspergillus fumigatus*, *niger*, *terreus* y otras especies de *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Cryptococcus neoformans*). (7)

Virus

Debido a su tamaño pequeño y a la necesidad de crecer en el interior de las células, es difícil cultivar los virus y requieren un tiempo más prolongado del que es óptimo para tomar una decisión clínica. Con anterioridad, una infección vírica se reconocía por medios indirectos (es decir, la reacción de anticuerpo del hospedador). Adelantos recientes en tecnología permiten identificar la presencia de DNA o RNA vírica mediante métodos como la reacción en cadena de la polimerasa. En forma similar a muchas infecciones micóticas, casi todas las infecciones víricas en pacientes quirúrgicos ocurren en el hospedador inmunocomprometido, en particular quienes reciben inmunodepresión para evitar el rechazo de un aloinjerto de órgano sólido. Los virus importantes comprenden adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple y virus de la varicela zoster. Los cirujanos deben recordar las manifestaciones de los virus de las hepatitis B y C y asimismo las infecciones por VIH, incluida su capacidad para transmitirse al personal de cuidados de la salud. (7)

7.8 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES QUIRÚRGICAS

Principios generales

Las maniobras para reducir la presencia de microbios exógenos (cirujano y ambiente del quirófano) y endógenos (paciente) conforman la *profilaxis* y consisten en utilizar modalidades mecánicas, químicas y antimicrobianas, o una combinación de ellas.

Como se describió en la sección Bacterias, la microflora que reside en la piel del hospedador (paciente y cirujano) y otras superficies de barrera representa una posible fuente de microbios que puede invadir el cuerpo durante traumatismos, lesiones térmicas o una intervención quirúrgica electiva o urgente. Por esta razón, el personal del quirófano tiene experiencia en la eliminación mecánica de la piel de las manos y los antebrazos con el uso de preparados antibacterianos y una técnica estéril durante la operación.

De igual forma, antes de practicar una incisión se aplica un antibacteriano a la piel del paciente en el sitio quirúrgico propuesto. Asimismo, si es necesario, debe recortarse el pelo con una tijera y no con una hoja de afeitar, ya que esta última promueve el crecimiento excesivo de microbios de la piel en muescas y cortes pequeños. Se ha demostrado sin duda que el uso estricto de estas modalidades disminuye la cantidad de microflora de la piel y aunque aún no se demuestra una correlación directa entre esta práctica y tasas de infección reducidas, la comparación con índices de infección antes de utilizar antisepsia y técnicas estériles indica con claridad su utilidad e importancia.

Las modalidades mencionadas no son capaces de esterilizar las manos del cirujano o la piel o las superficies epiteliales del enfermo, aunque es posible reducir en grado considerable el inóculo. Por consiguiente, la penetración a través de la piel al tejido blando y el interior de una cavidad corporal o una víscera hueca se acompaña de manera invariable de la introducción de cierto grado de contaminación microbiana. Por esta razón, los individuos sometidos a procedimientos que suponen la penetración de volúmenes cuantiosos de microbios (p. ej., resección de colon), o en quienes serían deplorables las consecuencias de cualquier tipo de infección causada por el proceso citado (p. ej., infección de un injerto vascular protésico), deben recibir un antimicrobiano. (7)

Control del origen

El principal precepto del tratamiento de una enfermedad infecciosa quirúrgica indica drenar todo el material purulento, desbridar el tejido desvitalizado, infectado y los

desechos, eliminar cuerpos extraños del sitio de infección, o todo lo anterior, además de suprimir la causa subyacente de la infección. Una acumulación de líquido purulento discreta y aislada (es decir, un absceso) amerita drenaje mediante la inserción percutánea de un tubo de drenaje o un método quirúrgico con incisión y drenaje. Una fuente constante de contaminación (p. ej., perforación intestinal) o la presencia de una infección agresiva que se disemina con rapidez (como una infección necrosante de tejido blando) requieren de manera invariable una intervención quirúrgica radical y oportuna para eliminar el material contaminado y el tejido infectado (como desbridamiento radical o amputación) y eliminar la causa inicial de la infección (p. ej., resección intestinal). Otras modalidades terapéuticas como los antimicrobianos, aunque críticas, tienen una importancia secundaria respecto de la operación efectiva en cuanto al tratamiento de una infección quirúrgica y el resultado final total.

Pocas veces, si acaso, es posible curar una infección quirúrgica agresiva sólo con la administración de antibióticos y nunca cuando existe una fuente constante de contaminación. Asimismo, en repetidas ocasiones se ha demostrado que el retraso del procedimiento quirúrgico, sea por un diagnóstico erróneo o por la necesidad de estudios diagnósticos adicionales, se acompaña de mayor morbilidad y algunas veces de mortalidad. (7)

Uso apropiado de antimicrobianos

La *profilaxis* consiste en administrar un antimicrobiano o varios antes de iniciar ciertos tipos específicos de procedimientos quirúrgicos para reducir el número de microbios que penetran en el tejido o la cavidad corporal. Los medicamentos se seleccionan de acuerdo con su actividad contra los microorganismos que quizá se encuentren en el sitio quirúrgico, con base en el conocimiento de la microflora del hospedador. Por ejemplo, los pacientes que se someten a cirugía colorrectal deben recibir profilaxis antibiótica dirigida contra la flora cutánea, aerobios gramnegativos y bacterias amebianas. Existe una gran variedad de fármacos que cumplen estos criterios.

Por definición, la profilaxis se instituye entre el tiempo inmediato anterior al procedimiento quirúrgico y durante éste; en la inmensa mayoría de los casos sólo se requiere una dosis de un antibiótico y únicamente para ciertos tipos de intervenciones (véase más adelante Infecciones del sitio quirúrgico). Sin embargo, en las personas en las que se efectúan procedimientos prolongados

y complejos, cuya duración excede la semivida sérica del medicamento, deben administrarse una o varias dosis adicionales del antimicrobiano.

No existen pruebas que indiquen que el suministro de dosis posoperatorias de un antimicrobiano proporcionen un beneficio adicional y no debe fomentarse esta práctica, ya que es cara y se acompaña de índices mayores de resistencia microbiana.

La *terapéutica empírica* comprende el uso de uno o varios antimicrobianos cuando es elevado el riesgo de una infección quirúrgica, con base en el proceso patológico subyacente (p. ej., apendicitis perforada), cuando ocurrió una contaminación considerable durante la operación (preparación inadecuada del intestino o fuga notable del contenido del colon). Por supuesto, la profilaxis se transforma en tratamiento empírico en los casos en que aumenta de manera notoria el riesgo de infección por los hallazgos intraoperatorios. Asimismo, muchas veces se instituye tratamiento empírico en sujetos muy graves en los que se identificó un posible sitio de infección y hay septicemia grave o choque séptico. Siempre el tratamiento empírico debe limitarse a un curso corto del fármaco (tres a cinco días) y suprimirse tan pronto como sea posible con base en los datos microbiológicos (esto es, la ausencia de cultivos positivos) aunado a mejorías del curso clínico del individuo.

De igual forma, en algunos enfermos el tratamiento empírico también se transforma en tratamiento de una infección establecida. No obstante, en pacientes quirúrgicos difiere la forma en que se emplea el tratamiento, en particular en relación con el uso de datos microbiológicos (patrones de cultivo y sensibilidad a los antibióticos), dependiendo de si la infección es monomicrobiana o polimicrobiana. Las infecciones monomicrobianas son casi siempre las intrahospitalarias observadas en pacientes posoperatorios, como UTI, neumonía o bacteriemia. Los datos de SIRS (fiebre, taquicardia, taquipnea, o elevación del recuento leucocitario) en estos enfermos, junto con pruebas de infección local (como un infiltrado en la radiografía de tórax y tinción de Gram positiva en muestras de lavado broncoalveolar), deben llevar al cirujano a iniciar antibioticoterapia empírica.

La selección del medicamento debe basarse en la prueba inicial (microbios grampositivos o gramnegativos, levaduras), además de los patrones de sensibilidad farmacológica específicos de la institución y la unidad.

Sin embargo, es importante asegurar que la cobertura antimicrobiana elegida sea adecuada, ya que el retraso en el tratamiento antibiótico apropiado se acompaña de aumento en la mortalidad. En el transcurso de 24 a 72 h, los informes del cultivo y la sensibilidad precisan el régimen de antibióticos para elegir el medicamento más eficaz. Se vigila muy de cerca el curso clínico del

paciente y en algunos casos (p. ej., en casos de UTI) es necesario obtener estudios de seguimiento (urocultivo) después de terminar el tratamiento.

Aunque, como se comentó, la modalidad terapéutica primaria para tratar infecciones quirúrgicas polimicrobianas es el control del origen, los medicamentos antimicrobianos también tienen una función relevante.

Los resultados del cultivo poseen menos importancia en el tratamiento de este tipo de infecciones, ya que en repetidas ocasiones se ha demostrado que en la infección establecida sólo predomina un grupo limitado de microorganismos seleccionados de un gran número que se encuentra en el momento de la contaminación inicial. De manera invariable, es difícil identificar todos los microorganismos que constituyen el inóculo polimicrobiano inicial. Por esta razón, no debe modificarse el régimen de antibióticos sólo con base en la información del cultivo, dado que es menos importante que el curso clínico del enfermo. Por ejemplo, a los sujetos en quienes se lleva a cabo una apendicetomía por apendicitis gangrenosa y perforada, o una resección intestinal por perforación del intestino, se les debe suministrar uno o varios antimicrobianos contra aerobios y anaerobios durante tres a cinco días, y en ocasiones por más tiempo. Una encuesta de varias décadas de estudios clínicos que examinaron el efecto de la selección del antimicrobiano en el tratamiento de una infección intraabdominal reveló semejanzas notables en el resultado final entre los regímenes que tenían actividades aerobia y anaerobia (~10 a 30% de tasas de fracaso): la mayor parte de los fracasos no pudo atribuirse a la selección del antibiótico sino más bien a la incapacidad para controlar con efectividad el origen.

La duración de la administración de un antibiótico debe decidirse al momento de prescribir el régimen farmacológico. Como se comentó, la profilaxis se limita a una dosis aislada que se administra de inmediato antes de realizar la incisión. El tratamiento empírico debe limitarse a tres a cinco días o menos y suprimirse si no se descubre la presencia de una infección local o sistémica. Este precepto lo destaca un estudio en el cual los pacientes en quienes se reconoció SIRS se vigilaron de cerca para identificar infección: se encontró que menos de la mitad de ellos la tenía.

El tratamiento para infecciones monomicrobianas sigue lineamientos estándar: tres a cinco días para infecciones urinarias; siete a 10 días para neumonía, y siete a 14 días para bacteriemia. Los cursos terapéuticos más prolongados en estas circunstancias no mejoran la atención, pero se acompañan de mayor riesgo de microorganismos resistentes. La antibioticoterapia para osteomielitis, endocarditis o infecciones protésicas, en las que es peligroso eliminar el dispositivo, incluye cursos prolongados de un antibiótico o varios de ellos combinados durante seis a 12 semanas. Los medicamentos específicos se seleccionan con base en el análisis del grado al cual

se destruye el microorganismo *in vitro* con la concentración inhibidora mínima de un inóculo puro estándar de 10⁵ CFU/ml del microorganismo aislado del sitio de infección o del torrente sanguíneo. Las sensibilidades se informan en relación con la concentración sanguínea factible de alcanzar de cada antibiótico en un grupo de fármacos. Debe elegirse el agente menos tóxico y caro al que sea más sensible el microorganismo, aunque el último parámetro es muy importante. Una infección grave o recidivante requiere tratamiento con dos o más fármacos, en particular si se debe a un patógeno resistente a múltiples medicamentos, lo que limita las opciones terapéuticas a agentes a los que el microorganismo sólo es moderadamente sensible. Por lo general puede administrarse un fármaco por vía intravenosa durante una a dos semanas, después de las cuales se concluye el curso de la terapia con un medicamento oral. Sin embargo, esto sólo debe llevarse a cabo en personas que muestran una mejoría clínica progresiva y el medicamento oral debe ser capaz de lograr también concentraciones séricas elevadas (p. ej., fluoroquinolonas).

Casi todos los estudios en los que se examinó la duración óptima de la antibioticoterapia para el tratamiento de una infección polimicrobiana se han enfocado en pacientes con peritonitis. Datos convincentes apoyan que es factible lograr resultados finales satisfactorios con 12 a 24 h de tratamiento en un traumatismo penetrante en el tubo digestivo cuando no existe contaminación extensa, tres a cinco días de tratamiento en una apendicitis perforada o gangrenosa, cinco a siete días en la contaminación peritoneal por una víscera perforada con grados moderados de contaminación y siete a 14 días para el tratamiento coadyuvante de contaminación peritoneal extensa (p. ej., peritonitis feculenta) o el que ocurre en un hospedador con inmunodepresión. Se ha afirmado en repetidas ocasiones que el resultado final se relaciona más con la capacidad del cirujano para lograr un control eficaz del origen de la infección y menos con el tiempo de administración del antibiótico.

En las últimas fases de la antibioticoterapia posoperatoria de una infección intraabdominal de importancia, la estabilidad del recuento de leucocitos, la ausencia de formas en banda de PMN en el frotis de sangre periférica y la ausencia de fiebre (<38.6C) aseguran casi por completo la erradicación de la infección. En estas circunstancias, es posible suspender los antibióticos sin problemas. Sin embargo, la presencia de uno o más de estos indicadores no exige continuar los antibióticos ni modificar los que se administran. Por el contrario, debe buscarse una fuente extraabdominal de infección o una causa residual o constante de esta última (p. ej., absceso o anastomosis con fuga) y ello amerita medidas para controlar el origen.

Antes de prescribir antimicrobianos debe averiguarse si no existe alguna *alergia* a ellos. Primero, es importante precisar si un sujeto tuvo algún tipo de reacción alérgica relacionada con la administración de un antibiótico en particular. No obstante, es necesario tener cuidado para

comprobar que la reacción consistió en signos y síntomas de alergia verdaderos, como urticaria, broncoespasmo u otras manifestaciones similares, en lugar de indigestión o náusea. Es muy común la alergia a la penicilina y la incidencia notificada varía de 0.7 a 10%. Aunque es apropiado evitar el uso de cualquier betalactámico en individuos que sufren reacciones alérgicas intensas a las penicilinas, la incidencia de reactividad cruzada es al parecer más alta con los carbapenémicos, mucho más baja con las cefalosporinas (~5 a 7%) y en extremo pequeña o nula con los monobactámicos.

Las manifestaciones alérgicas graves a una clase específica de medicamentos, como anafilaxis, impiden el empleo de cualquier fármaco de esa clase, excepto en circunstancias en las que el uso de un cierto fármaco representa una medida para salvar la vida. En algunos centros se llevan a cabo pruebas intradérmicas en los pacientes y se utiliza una solución diluida de un antibiótico particular para determinar si se presentaría una reacción alérgica grave con la administración parenteral. Una forma que incluye esta prueba intradérmica ha sido efectiva para disminuir el uso de vancomicina a 16% en pacientes quirúrgicos con alergia referida a la penicilina. Este tipo de prueba se usa pocas veces porque es más sencillo seleccionar una clase alternativa de agente. Cuando es necesario suministrar un fármaco específico al cual es alérgico el paciente, puede desensibilizarse con dosis progresivamente más altas del antibiótico, a condición de que la dosis inicial de prueba no induzca manifestaciones alérgicas graves.

El *abuso* de antimicrobianos en pacientes ambulatorios y hospitalizados se acompaña de efectos económicos cuantiosos por los cuidados de la salud, reacciones adversas secundarias a toxicidad del fármaco y alergias, ocurrencia de nuevas infecciones como colitis por *Clostridium difficile* y desarrollo de resistencia a múltiples fármacos entre patógenos intrahospitalarios.

Cada uno de estos factores se correlaciona en forma directa con la administración total del medicamento. Se estima que en Estados Unidos cada año se gastan en antibióticos más de 20 mil millones de dólares y la aparición de los llamados "supermicrobios" (microorganismos sensibles a pocos agentes, si acaso alguno) ha sido moderada. El clínico responsable limita la profilaxis al periodo del procedimiento quirúrgico, y no la convierte en un tratamiento empírico excepto bajo condiciones bien definidas, establece la duración de la antibioticoterapia desde el inicio, suprime la administración del antibiótico cuando las pruebas clínicas y microbiológicas no apoyan la presencia de una infección y restringe la terapia a un curso corto en todos los casos posibles. Se ha demostrado la utilidad de los antibióticos profilácticos para prevenir infecciones relacionadas con la inserción de una sonda de toracostomía, pero debe instituirse tratamiento prolongado mientras permanezca colocada y lo indiquen los cultivos del drenaje biliar, intraabdominal o de abscesos.

(7)

7.9 INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDO BLANDO

Estas infecciones se clasifican según se requiera o no una intervención quirúrgica. Por ejemplo, las infecciones de la piel superficial y su estructura, como celulitis, erisipelas y linfangitis, de manera invariable se tratan con efectividad mediante antibióticos solos, aunque es necesario buscar una fuente local de infección. Por lo regular se eligen medicamentos que poseen actividad contra la microflora grampositiva de la piel. Los furúnculos o diviesos pueden drenar de forma espontánea o requerir incisión y drenaje quirúrgicos. Se prescriben antibióticos cuando existe celulitis de importancia o esta última no se resuelve con rapidez después del drenaje quirúrgico. Muchas veces debe sospecharse infección por *S. aureus* resistente a la metilicina si la infección persiste después del tratamiento con drenaje y antibióticos adecuados. Es posible que estas infecciones ameriten drenaje más agresivo y tratamiento antimicrobiano modificado.

Las infecciones agresivas del tejido blando son raras, difíciles de diagnosticar y requieren una intervención quirúrgica inmediata y la administración de antimicrobianos. Cuando no se instituyen las medidas anteriores, la tasa de mortalidad es en extremo alta (~80 a 100%) e incluso con el diagnóstico y la intervención sin demora las tasas de mortalidad en la actualidad son aún de 16 a 25%. Los epónimos y clasificaciones pasados son casi siempre una mezcla de terminologías, como gangrena sinérgica de Meleney, celulitis de diseminación rápida, gangrena gaseosa y fascitis necrosante, entre otras. En la actualidad al parecer es mejor delinear estas infecciones importantes con base en la(s) capa(s) de tejido blando afectada(s) (p. ej., piel y tejido blando superficial, tejido blando profundo y músculo) y el (los) patógeno(s) que las causa.

Los individuos con riesgo de este tipo de infecciones incluyen los de edad avanzada, inmunodeprimidos, diabéticos, quienes sufren vasculopatía periférica y los que tienen una combinación de los anteriores. La amenaza común entre estos factores del hospedador es quizá la alteración de la perfusión fascial en cierto grado y, si se añade la introducción de microbios exógenos, las consecuencias pueden ser devastadoras. Sin embargo, resulta de interés que durante la última década también se describieron infecciones necrosantes del tejido blando en extremo agresivas en individuos sanos por estreptococos.

Al inicio, el diagnóstico se establece sólo por una constelación de hallazgos clínicos, que no existen en su totalidad en todos los pacientes.

Como hecho sorprendente, los enfermos desarrollan con frecuencia síndrome séptico o choque séptico sin una causa obvia. Se afectan más a menudo las extremidades, el perineo, el tronco y el dorso, en ese orden. Es necesario efectuar un examen cuidadoso para buscar un sitio de entrada,

como una alteración o un seno pequeño en la piel del que es posible exprimir material grisáceo, semipurulento y turbio (“pus de lavadora de platos”), y asimismo la presencia de alteraciones en la piel (tinte bronceado o induración leñosa), vesículas o crepitación. Muchas veces el sujeto refiere dolor en el sitio de infección tal vez fuera de proporción respecto de las manifestaciones físicas. Cualquiera de estos hallazgos exige una intervención quirúrgica inmediata, que debe consistir en la exposición y observación directa del posible tejido infectado (incluidos el tejido blando profundo, fascia y músculo subyacente) y resección radical de las áreas afectadas. Sólo deben llevarse a cabo estudios radiológicos en los individuos en quienes no se considera en verdad el diagnóstico, ya que retrasan la intervención quirúrgica y con frecuencia proporcionan una información confusa. Desafortunadamente, la extirpación quirúrgica del tejido afectado implica a menudo una amputación, procedimientos deformantes, o ambas cosas; no obstante, los procedimientos incompletos se acompañan de tasas más altas de morbilidad y mortalidad.

Durante la intervención es necesario llevar a cabo una tinción de Gram del líquido hístico. Deben administrarse antimicrobianos dirigidos contra aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos (p. ej., vancomicina más un carbapenémico) y asimismo penicilina G acuosa en dosis altas (16 000 a 20 000 U/día), esta última para el tratamiento de patógenos clostridiales. En alrededor de 50% se trata de infecciones polimicrobianas y el resto se debe a un organismo aislado como *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* o *C. perfringens*. Los datos microbiológicos de estas infecciones polimicrobianas es similar a los de la peritonitis microbiana secundaria, con la excepción de que se encuentran con más frecuencia cocos grampositivos. La mayoría de los enfermos debe volver al quirófano en una forma programada para determinar si progresó la enfermedad. En este último caso, deben practicarse resección adicional del tejido infectado y desbridamiento. Puede precisarse la antibiototerapia con base en los resultados del cultivo y la sensibilidad, en particular en infecciones de tejido blando monomicrobianas. Se han descrito tratamientos adjuntos con resultados contradictorios; éstos incluyen oxígeno hiperbárico e inmunoglobulina intravenosa. El tratamiento con oxígeno hiperbárico debe considerarse en pacientes con infección causada por bacterias formadoras de gas (p. ej., *C. perfringens*). Tal vez sea razonable considerar la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con infección por estreptococo del grupo A con síndrome de choque tóxico, además de aquellos con alto riesgo de morir, como los ancianos, los que tienen hipotensión o bacteriemia. (7)

7.10 MUESTRAS DE EXUDADO (PUS), ÚLCERAS CUTÁNEAS, HERIDAS OPERATORIAS Y PARA EXAMEN BACTERIOLÓGICO

Un exudado es un material que se forma en un tejido o cavidad corporal, contiene líquido y células como consecuencia de un proceso inflamatorio, se caracteriza por tener una concentración de proteínas mayor de 3 g/dL, pH alcalino o ligeramente ácido y presencia de leucocitos, usualmente con predominio de polimorfonucleares neutrófilos. Pueden ser de evolución aguda o crónica. Generalmente la infección bacteriana da lugar a la formación de exudados que pueden ser serosos, purulentos (pus), hemorrágicos, fibrinosos o pútridos.

Tanto el trauma físico o la cirugía, como algunas enfermedades, pueden ocasionar la formación de lesiones abiertas en forma de heridas, laceraciones, úlceras, quemaduras, mordeduras de animales o humanos, picaduras, fracturas expuestas, abrasiones, contusiones, etc. que pueden ser infectadas por bacterias, ya sea procedentes de la microbiota normal de la persona, organismos del ambiente u otras fuentes contaminadas, Ej.: secreciones de animales (mordeduras). Estas lesiones se acompañan de la formación de exudados.

En los cultivos de rutina no afecta exponer la muestra del exudado al aire ambiental pero cuando se sospecha una infección por bacterias anaeróbicas estrictas, se deben tomar precauciones extremas para no exponer al aire el material obtenido. No se deben tomar muestras para estudio de anaerobios de sitios o materiales que normalmente contienen estos organismos, como las mucosas de la faringe y nasofaringe, esputo expectorado, secreciones obtenidas por broncoscopia, contenido gástrico e intestinal, heces, orina obtenida por micción o cateterismo y secreciones genitales.

La mayoría de los laboratorios no tienen la capacidad de efectuar cultivos anaeróbicos, que implica no solamente hacer crecer estos organismos en un medio adecuado, sino identificarlos y hacer las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Por esta razón el médico debe estar bien seguro que se pueden hacer dichos cultivos antes de hacer la solicitud correspondiente; sin embargo, al menos los exámenes directos (coloración de Gram) pueden ser orientadores.

Son muy variadas las lesiones causadas por bacterias anaeróbicas, entre las más importantes se pueden mencionar: absceso cerebral, empiema subdural, absceso epidural, trombosis séptica del seno venoso de la duramadre, infecciones odontogénicas, sinusitis, infecciones relacionadas a trauma y cirugía, bacteriemia anaeróbica, abscesos pulmonares, infecciones intraperitoneales, absceso hepático, actinomicosis, osteomielitis anaeróbica, mordeduras humanas, fasciitis y miositis anaeróbica, gangrena por *Clostridium*, tétanos, etc. (2)

Obtención de la muestra

Cuando se trata de un exudado que forma una colección fluida, en forma de absceso o derrame cerrado, la mejor forma de obtener la muestra es mediante aspiración con jeringa usando una aguja gruesa (18G). El sitio de la punción debe ser desinfectado previamente. Una vez obtenido, el material aspirado se transfiere a un frasco o tubo estéril con tapadera hermética. Si no se cuenta con un frasco o tubo estéril para transferir el material al momento de obtener la muestra, se puede enviar en la misma jeringa, teniendo el cuidado de cubrir la aguja con el protector y dejarla bien sujeta a la jeringa. Nunca se debe enviar una jeringa con la aguja expuesta. Algunos autores recomiendan no enviar jeringas al laboratorio para evitar accidentes.

Cuando no es posible aspirar la muestra, sobre todo cuando lesiones expuestas, mucosas, úlceras o material escaso, utilizar un hisopo estéril. Una vez obtenida la muestra, introduce en un tubo estéril o en un tubo con medio (algunos son producidos comercialmente). Generalmente fabricados comercialmente vienen en un tubo con un transporte que protege la muestra. Los hisopos forman de obtener muestras pues absorben parte del material pero a veces no hay alternativa. Estas muestras se dejan a temperatura ambiente y se llevan prontamente al laboratorio.

Los exudados de heridas abiertas y úlceras deben tomarse del sitio de lesión sin tocar la piel adyacente. Las úlceras crónicas (más de seis semanas de evolución) de la piel de las extremidades inferiores, como las de origen diabético o por insuficiencia venosa, representan un problema para su evaluación bacteriológica, pues estas lesiones frecuentemente están colonizadas superficialmente por diferentes organismos, lo cual hace difícil interpretar el resultado de los cultivos y definir si se trata de colonizantes u organismos invasivos. Para resolver el dilema se hace necesario hacer una limpieza superficial de la lesión con agua destilada o solución salina estériles para eliminar al máximo el exudado y después se obtiene una biopsia de la base o se hace una punción con aguja para cultivar el tejido subyacente. Los cultivos de superficies quemadas de la piel se manejan con criterios similares. (2)

Procedimiento toma de cultivo de exudados por punción aspiración

Es la técnica de recogida de muestras por mediación de una punción de solución salina en lesiones poco exudativas y la aspiración de esta, es uno de los procedimientos ideales para determinar una infección.

Equipo:

- Jeringa de 5 ó 10cc. Estéril.
- Aguja intramuscular.
- Medio de transporte estéril para cultivo.

Material:

- Solución salina.
- Povidona yodada.
- Paños de campo, estériles.
- Gasas estériles.
- Guantes estériles.
- Instrumental de cura estéril.

Procedimiento:

- Colocación de guantes estériles.
- Poner paños de campo estériles alrededor de úlcera.
- Lavado de la lesión con solución salina y desde el centro hacia los bordes de la lesión
- Secar la piel perilesional.
- Elección de la zona donde se realizará la punción. Siempre próxima al tejido de granulación.
- Pintar la piel perilesional con povidona yodada y dejar secar durante 1 minuto.
- La punción se realizará desde 0'5cm del borde de la lesión oblicuamente unos 45° y con dirección hacia la zona presuntamente con infección. Si al aspirar durante la punción encontramos colección seropurulenta, se retira la jeringa y se introduce el contenido en un medio de transporte para microbiología, en su defecto se tapa la jeringa con un obturador estéril de vías.
- Si la región que deseamos explorar es poco exudativa, se inyecta de 0'5 a 1 cc. de solución salina y se aspira, con el resultante de esta maniobra se realizan los pasos anteriormente mencionados para trasladar la muestra a microbiología.
- Continuar con la cura. (2)

7.11 TRATAMIENTO DE HERIDAS

Cuidado local

La atención de heridas agudas inicia con la obtención cuidadosa de los acontecimientos relacionados con la lesión. Tras el interrogatorio se realiza un examen meticuloso de la herida. En este último deben valorarse la profundidad y la configuración de la herida, la extensión de tejido no viable y la presencia de cuerpos extraños y otros contaminantes.

Es posible que el examen de la herida requiera irrigación y desbridamiento de los bordes, y el uso de anestesia local lo facilita. Tal vez sea necesario administrar antibióticos y profilaxis para tétanos, así como planear el tipo y el momento oportuno en que la herida debe repararse.

La irrigación para visualizar todas las áreas de la herida y eliminar material extraño se realiza mejor con solución salina normal (sin aditivos). La irrigación de alta presión de heridas es más eficaz para lograr el desbridamiento completo del material extraño y los tejidos no viables. Está demostrado que el yodo, la yodopovidona, el peróxido de hidrogeno y los preparados antibacterianos basados orgánicamente deterioran la cicatrización de heridas porque lesionan a los neutrófilos y macrófagos de las mismas, y por tanto no deben emplearse. Han de evacuarse con cuidado todos los hematomas que se encuentran dentro de las heridas y controlar cualquier hemorragia restante mediante ligadura o cauterio. Si la lesión resulto en la formación de un colgajo de piel o tejido marginalmente viable, debe resecarse o revascularizarse antes de la reparación y el cierre posterior de la herida.

Una vez que la herida se anestesia, explora, irriga y desbrida, el área que la rodea debe asearse e inspeccionarse, y el pelo circundante se debe recortar. El área que circunda la herida se prepara con yodopovidona o una solución similar y se cubre con compresas estériles. Tras asegurar la hemostasia y el desbridamiento adecuado de tejido no viable, y de eliminar cualquier cuerpo extraño restante, los bordes de la herida irregular, macerados o en bisel deben desbridarse a fin de obtener un borde fresco para la reaproximación. (3)

Antibióticos

Estos medicamentos solo deben administrarse cuando se observa una infección obvia de la herida. Casi todas las heridas están contaminadas o colonizadas con bacterias. La presencia de una respuesta del hospedador constituye una infección y justifica el uso de antibióticos. Los signos de infección que deben buscarse incluyen eritema, celulitis, tumefacción y exudado purulento. El

uso indiscriminado de antibióticos debe evitarse para prevenir el surgimiento de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

La terapéutica con antibióticos en heridas agudas ha de basarse en los microorganismos que se sospecha encontrar en la herida infectada y en el estado inmunitario total del paciente. El tratamiento puede iniciarse con un solo antibiótico cuando se sospecha un microorganismo específico aislado.

Por el contrario, el tratamiento debe comenzar con un antibiótico de amplio espectro o varios fármacos combinados si se sospecha la presencia de múltiples microorganismos, por ejemplo, en la contaminación entérica o cuando la función inmunitaria del paciente está deteriorada por diabetes, enfermedad crónica o medicamentos. Por último, tanto la localización de la herida como la calidad de la perfusión hística de esa región influyen de manera significativa en el resultado final de la herida después de la lesión. Aunque los antibióticos también pueden administrarse por la vía tópica como parte de irrigaciones o apósitos, su eficacia es dudosa. (3)

Apósitos

El principal propósito de los apósitos para heridas es proporcionar el ambiente ideal para la cicatrización de la herida. Los apósitos deben facilitar los principales cambios que ocurren durante la cicatrización a fin de producir una herida cicatrizada de manera óptima. Aunque el apósito ideal aun no es una realidad clínica, los adelantos tecnológicos son prometedores. El recubrimiento de una herida con un apósito simula la función de barrera del epitelio y previene mayor daño. Además, la aplicación de compresión proporciona hemostasia y limita el edema. La oclusión de una herida con material de apósito ayuda a la cicatrización al controlar el grado de hidratación y la tensión de oxígeno en la herida. Asimismo permite la transferencia de gases y vapor de agua de la superficie de la herida a la atmosfera. La oclusión afecta tanto la dermis como la epidermis y se sabe que las heridas expuestas presentan mayor inflamación y desarrollan más necrosis que las cubiertas. La oclusión también ayuda a la síntesis de colágeno dérmico y la migración de células epiteliales, y limita la desecación del tejido. La oclusión de heridas infectadas y muy exudativas está contraindicada porque puede estimular el crecimiento bacteriano.

Los apósitos se clasifican en primarios y secundarios. Un apósito primario se coloca directamente en la herida y puede absorber líquidos y prevenir la desecación, la infección y la adherencia de un apósito secundario. Este último es el que se coloca sobre el apósito primario para mayor protección, absorción, compresión y oclusión. Se cuenta con muchos tipos de apósitos diseñados para lograr ciertos puntos clínicos finales convenientes. (3)

Sustitutos de la piel

Todas las heridas deben cubrirse para evitar pérdidas por evaporación e infección, y obtener un ambiente que promueva la cicatrización. Tanto las heridas agudas como crónicas pueden requerir el uso de sustitutos de la piel y se dispone de varias opciones. (3)

Injertos de piel convencionales

Los injertos de piel se usan desde hace mucho tiempo en el tratamiento de heridas tanto agudas como crónicas. Los injertos de espesor parcial o dividido consisten en epidermis aunada a una parte de la dermis, en tanto que los injertos de espesor total conservan la totalidad de la epidermis y la dermis. Los injertos autólogos (autoinjertos) son trasplantes de un sitio del cuerpo a otro y los alógenos (aloinjertos, homoinjertos) son trasplantes de donante vivo no idéntico o de cadáver al hospedador; los injertos exógenos (heteroinjertos) se obtienen de otra especie (p. ej., porcina). Los injertos de espesor parcial requieren menos irrigación sanguínea para restablecer la función de la piel. El componente dérmico de los injertos de espesor total provee fuerza mecánica y resiste mejor la contracción de la herida, lo que produce una mejoría del aspecto estético. Los injertos alógenos y xenógenos requieren la disponibilidad de tejido, están sujetos a rechazo y pueden contener patógenos.

Los injertos de piel o sustitutos de la piel de bioingeniería y otros tratamientos innovadores (p. ej., factores de crecimiento de aplicación tópica, agentes sistémicos y genoterapia) no son eficaces a menos que el lecho de la herida se prepare de manera adecuada. Esto puede incluir desbridamiento para eliminar tejido necrótico o fibrinoso, control del edema, revascularización del lecho de la herida, disminución de la carga bacteriana y minimización o eliminación de exudado. Puede recurrirse a la colocación temporal de aloinjertos o xenoinjertos para preparar el lecho de la herida. (3)

8. METODOLOGIA

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Se hará un estudio no aleatorio, longitudinal, descriptivo, analítico y comparativo de los cultivos tomados a úlceras con las dos técnicas aceptadas internacionalmente.

8.2 UNIVERSO

Todo paciente con úlceras que se encuentre ingresado en los servicios de primera cirugía hombres y primera cirugía mujeres del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana, en el periodo comprendido del 1 junio al 31 de agosto de 2017.

8.3 MUESTRA

Todo paciente con úlceras infectadas que se encuentre ingresado en primera cirugía hombres y primera cirugía mujeres del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, en el periodo comprendido del 1 de junio al 31 de agosto de 2017.

8.4 UNIDAD DE ESTUDIO

Pacientes con úlceras infectadas, ingresados en los servicios de primera cirugía hombres y primera cirugía mujeres de Hospital San Juan de Dios de Santa Ana.

8.5 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión de la investigación

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSION
Pacientes ingresados en la primera cirugía mujeres y primera cirugía hombres del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana que tengan una ulcera infectada.	Pacientes con ulceras ingresados en otros servicios diferentes a la primera cirugía mujeres y primera cirugía hombres.
Pacientes que no hayan cumplido un ciclo de antibiótico completo.	Pacientes que no firmen consentimiento informado para realizar la toma de muestra tanto por aspiración como por hisopado.
Pacientes con ulceras infectadas crónicas.	Pacientes que solo permitan que se les tome cultivo por hisopado.
Pacientes con ulceras infectadas en ausencia de absceso subyacente.	Pacientes que hayan cumplido un ciclo de antibióticos.
Pacientes que tengan consentimiento informado para realizar la toma de muestra tanto por aspiración como por hisopado.	Pacientes con ulceras sin signos de infección o ulceras agudas.
	Paciente con ulcera infectada pero con un absceso subyacente.

Fuente: elaboración propia

8.6 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Tabla 2: Operacionalización de las variables objetivo 1

Objetivo general	Objetivo específico 1	Hipótesis 1	Variables Definición conceptual	Indicadores	Como se recogerán los datos (Técnica)	Fuente de donde se recolectara la información	Que preguntas si es encuesta o entrevista o acciones se harán si es otra forma de recolección de datos
Comparar la especificidad de la toma de cultivo de úlceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular	1. Conocer la especificidad de los cultivos de úlceras infectadas tomados por el método tradicional de hisopado y por el método de aspiración tisular.	Los cultivos tomados de úlceras infectadas por el método tradicional, comparado, con el método de aspiración tisular son menos específicos.	Examinar [una o más] con otra u otras para establecer sus relaciones, diferencias o semejanzas (1) de una prueba de laboratorio aplicada.	Son los diferentes elementos de la definición operativa de la variable Indicador A, variable 1: Especificidad de la toma del cultivo de una úlcera infectada	Resultados de los cultivos tomados por métodos de tradicional por hisopado	Reportes de cultivos tomados por método tradicional por hisopado de úlceras infectadas de miembros inferiores procesados por laboratorio del Hospital San Juan de Dios	¿Cuál método de toma de cultivo de úlceras infectadas es mas específico?
			Objetivo 1 variable 1: Especificidad del cultivo de una úlcera infectada tomado por el método de hisopado	Indicador B variable 1: Especificidad del cultivo de una úlcera infectada tomado por el método de hisopado	Resultados de los cultivos tomados por método de aspiración tisular	Reportes de cultivos tomados por método de hisopado y tomados por método de aspiración tisular de úlceras infectadas de miembros inferiores procesados por laboratorio del Hospital San Juan de Dios	¿Cuál método de toma de cultivo de úlceras infectadas es mas específico?

Fuente: elaboración propia

Tabla 3: Operacionalización de las variables objetivo 2

Objetivo general	Objetivo específico 2	Hipótesis 2	Variables Definición conceptual	Indicadores Son los diferentes elementos de la definición operativa de la variable	Como se recogerán los datos (Técnica)	Que preguntas si es encuesta o entrevista o acciones se harán si es otra forma de recolección de datos	Fuente de donde se recolectara la información
Comparar la especificidad de la toma de cultivo de ulceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular	Determinar las bacterias que se encuentran en la superficie de una ulcera infectada por el método de hisopado y la que reside en los tejidos sublesional es por el método de aspiración	Las bacterias que se encuentran en la superficie de una ulcera infectada no es la misma que se encuentran en los tejidos sublesionales	Definición: Es la capacidad de llegar a la superficie del huésped por una puerta de entrada (piel o mucosas), formar o establecer una colonia en el epitelio y resistir la acción de los sistemas locales de defensa .(1	Indicador A, variable 1: establecer similitudes de las bacterias que colonizan la superficie y las que colonizan los tejidos sublesionales de la ulcera	Resultados de los cultivos tomados por métodos de tradicional por hisopado y resultados de los cultivos tomados por métodos aspiración tisular.	¿Las especies de bacterias, son las mismas reportadas en cultivos tomados por métodos tradicional por hisopado y los tomados por métodos aspiración tisular?	Reportes de cultivos tomados por método de hisopado y aspiración tisular de ulceras infectadas de miembros inferiores procesados por laboratorio del Hospital San Juan de Dios
			Objetivo 1 variable 1: conocer si las bacterias que colonizan las ulceras en la superficie son las mismas que colonizan los tejidos sublesionales	Indicador B variable 1: establecer diferencias de las bacterias que colonizan la superficie y las que colonizan los tejidos sublesionales de la ulcera	Resultados de los cultivos tomados por métodos de tradicional por hisopado y resultados de los cultivos tomados por métodos aspiración tisular.	Especies de bacterias que son diferentes reportadas en cultivos tomados por métodos tradicional por hisopado de las reportadas por métodos aspiración tisular.	Reportes de cultivos tomados por método de hisopado y tomados por método de aspiración tisular de ulceras infectadas de miembros inferiores procesados por laboratorio del Hospital San Juan de Dios

Fuente: elaboración propia

Tabla 4: Operacionalización de las variables objetivo 3

Objetivo general	Objetivo específico 3	Hipótesis 3	Variables Definición conceptual	Indicadores: Son los diferentes elementos de la definición operativa de la variable	Como se recogerán los datos (Técnica)	Que preguntas si es encuesta o entrevista o acciones se harán si es otra forma de recolección de datos	Fuente de donde se recolectara la información
comparar la especificidad de la toma de cultivo de ulceras infectadas de miembros inferiores utilizando el método tradicional por hisopado y el método de aspiración tisular		La sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos en un antibiograma es diferente si la toma de la muestra es realizada por los métodos de hisopado y aspiración.	Definición: susceptibilidad de una bacteria a un grupo de antibióticos	Indicador variable 1: establecer la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos en un antibiograma	Resultados de los antibiogramas de cultivos tomados por métodos de tradicional por hisopado y resultados de los antibiogramas de cultivos tomados por métodos aspiración tisular.	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a antibióticos Sensibilidad a antibióticos 	Reportes de cultivos tomados por método tomados por método de hisopado y aspiración tisular de ulceras infectadas de miembros inferiores procesados por laboratorio del Hospital San Juan de Dios
			Objetivo variable 1: Bacterias que colonizan la superficie de la ulcera	Indicador variable B 1: establecer diferencias del antibiograma de bacterias que colonizan la superficie en relación a las que colonizan los tejidos sublesionales de la ulcera	Resultados de los antibiogramas de cultivos tomados por métodos de tradicional por hisopado y resultados de los antibiogramas de cultivos tomados por métodos aspiración tisular.	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a antibióticos Sensibilidad a antibióticos 	Reportes de antibiogramas de cultivos tomados por método de hisopado y tomados por método de aspiración tisular de ulceras infectadas de miembros inferiores procesados por laboratorio del Hospital San Juan de Dios

8.7 SELECCIÓN DE TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS

Se tomara muestras para cultivo de ulceras infectadas a por aspiración y por hisopado. Los datos serán recolectados tanto por revisión de expedientes clínicos y reportes de antibiogramas de laboratorio.

9. PROCESAMIENTO DE DATOS

Procesamiento de los datos: Para procesar los datos de las encuestas, se diseñará una base de datos en SPSS que contendrá las respuestas a cada pregunta en forma de código, de ella se harán los cálculos estadísticos necesarios para el análisis de los datos.

Además, se hará uso de tablas y gráficos estadísticos para describir algunas variables.

10. PRESENTACION DE LA INFORMACION

Se usarán cuadros estadísticos y gráficos para presentar la información.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Durante el desarrollo de la investigación y durante el proceso de presentación del informe final el grupo investigador, se compromete en conservar la privacidad del paciente involucrado y la identificación de los mismos, y ya que se tomara muestras de cultivo por un método invasivo como es la aspiración tisular, será necesaria la utilización de un consentimiento informado del paciente. A demás nos comprometemos a no utilizar información que no esté contemplada en los objetivos, teniendo como principio la ética del que hacer médico.

12. ANALISIS DE RESULTADOS

TABLA 1: cultivos tomados por el método tradicional de hisopado y por el método de aspiración tisular en los cuales el resultado reporta aislamiento bacteriano positivo o negativo.

RESULTADOS	POSITIVOS	NEGATIVOS
Numero de cultivos	44	4

Fuente: elaboración propia

Análisis: Se puede apreciar el total de cultivos tomados por los dos métodos, y que de todos ellos la mayoría (44) fueron positivos, solo en 4 de ellos no hubo crecimiento bacteriano, por lo que la especificidad para el aislamiento de microorganismos por ambos métodos es alta.

TABLA 2: Comparación de cultivos reportados con aislamiento bacteriano y sin crecimiento, por método de hisopado y por el método de aspiración tisular

METODO DE TOMA DE CULTIVO	POSITIVOS	NEGATIVOS
HISOPADO	23	1
ASPIRACION	21	3

Fuente: elaboración propia

Análisis: puede observarse que hay un mínima diferencia de la especificidad de los cultivos tomados por el método de Hisopado y aspiración. Sin embargo por el método de aspiración tisular hubo más resultados sin crecimiento bacteriano.

TABLA 3: *Cultivos obtenidos por método de aspiración y de hisopado en cuyos resultados reportan el aislamiento de una bacteria o más.*

METODO DE TOMA DE CULTIVO	UNA BACTERIA	DOS BACTERIAS
HISOPADO	21	2
ASPIRADO	20	1

Fuente: elaboración propia

Análisis: se puede evaluar que la mayoría de cultivos tomados por los dos métodos reportan una sola bacteria, mientras que por el método de hisopado se obtuvo dos resultados con dos bacterias y por el método de aspiración solo uno.

TABLA 4: *Cultivos obtenidos por método de aspiración tisular y por método de hisopado cuyos resultados reportados en cuanto a microorganismo coinciden o difieren.*

	COINCIDE	DIFIERE
RESULTADO DE CULTIVO	36	12

Fuente: elaboración propia

Análisis: puede verse que hay coincidencia en cuanto a los microorganismos aislados en el mismo cultivo, por ambos métodos, pero hay un número de diferencia importante en varios resultados.

TABLA 5: Bacterias aisladas en cultivo por método de hisopado.

BACTERIA AISLADA	NUMERO DE AISLAMIENTOS
Acinetobacter Baumannii	9
E. coli	7
Pseudomona aeruginosa	2
Staphylococcus Aureus	2
Streptococcus A	1
Staphylococcus haemoliticus	1
Enterobacter aerogenes	1
Serratia Marcensens	1
Proteus mirabilis	1

Fuente: elaboración propia

Análisis: se observa que la bacteria que más se aisló fue Acinetobacter Baumannii seguido por E. coli, por lo tanto son las principales bacterias presentes en las úlceras infectadas de los pacientes estudiados. Solo en 2 pacientes se aisló más de una bacteria de la misma muestra y en estos casos está presente el A. Baumannii.

Tabla 6: Bacterias que se encuentran los tejidos sublesionales de las úlceras, aisladas con el método de aspiración tisular.

BACTERIA AISLADA	TOTAL DE PACIENTES CON ÚLCERAS INFECTADAS CON LA BACTERIA
E. coli	8
Acinetobacter Baumannii	8
Pseudomona aeruginosa	2
Citrobacter freundii	1
Streptococcus A	1
Staphylococcus haemoliticus	1
Proteus mirabilis	1

Fuente: elaboración propia

Análisis: se muestra como la E. coli ha sido la principal bacteria aislada de los tejidos sublesionales, seguida por Acinetobacter baumannii. Solo hubo 1 caso en el que se reporto aislamiento de A. baumannii con otra bacteria, de la misma muestra de cultivo.

Tabla 7: Comparación de los resultados (bacterias aisladas) de los cultivos tomados por hisopado y por aspiración

SITIO DE TOMA DE CULTIVO	BACTERIA AISLADA POR MÉTODO DE HISOPADO	BACTERIA AISLADA POR MÉTODO DE ASPIRACIÓN
Úlcera de Pierna izq.	A.Baumannii	A.Baumannii
Úlcera de tobillo der.	A.Baumannii	A.Baumannii
Úlcera de pierna der.	Sin crecimiento	Citrobacter Freundi
Úlcera de pierna der.	Staphylococcus Haemoliticus	Staphylococcus Haemoliticus
Úlcera de pie izq.	A.Baumannii	A.Baumannii
Úlcera de pie izq.	A.Baumannii	A.Baumannii
Úlcera de pie der.	Staphylococcus aureus	Sin crecimiento
Úlcera de calcáneo der.	E. coli	Sin crecimiento
Úlcera de pie der.	Pseudomona Aeruginosa	Pseudomona Aeruginosa
Úlcera de tobillo izq.	Serratia Marcescens	E. Coli
Úlcera de pie der.	Acinetobacter baummani	Acinetobacter baummani
Úlcera de pie izq.	E. Coli	E. Coli
Úlcera de tobillo der.	S. aureus	E. Coli
Úlcera de pierna der.	Acinetoacter baumani	Acinetobacter baumani
Úlcera de pie izq.	E. Coli	E. Coli
Úlcera de pie der.	E. coli	E. coli
Úlcera de tobillo der.	E. coli	E. coli
Úlcera de pie izq.	E. coli	E. coli
Úlcera de pie der.	Staphylococcus. Aureus	No crecimiento
Úlcera de pie der.	Estreptococo a A. Baumannii	Estreptococo a A. Baumannii
Úlcera de pie izq.	E. coli	E. coli
Úlcera de pie der.	Proteus mirabilis	Proteus mirabilis
Úlcera de tobillo der.	A baumannii	A baumannii
Úlcera de pie izq.	Pseudomona aeruginosa	Pseudomona aeruginosa

Fuente: elaboración propia

Análisis: se observa que en la mayoría de cultivos, tomados tanto por hisopado como por aspiración, se reporta la misma especie de bacteria. En varias muestras tomadas por los dos métodos de hisopado y aspiración se reporta especies diferentes de bacterias; y en otras tomadas por hisopado se reporta una especie de bacteria, pero en la muestra tomada por aspiración no se reporta crecimiento. Solo en una muestra tomada por ambos métodos se reportó una especie de bacteria por el método de aspiración, sin crecimiento en la muestra tomada por hisopado.

Tabla 8: Sensibilidad de las bacterias aisladas a los principales grupos de antibióticos según antibiograma.

BACTERIA	TETRACICLINAS	CARBAPENEMICOS	AMINOGLUCOSIDOS	QUINOLONAS
A. Baumannii	10	2	0	6
Staphylococcus Haemoliticus	2	2	2	2
Citrobacter Freundi	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	1	1	1	1
E. coli	12	3	12	12
Pseudomona Aeruginosa	0	0	6	4
Serratia Marcescens	0	2	0	0
Proteus mirabilis	0	0	0	1

Fuente: elaboración propia

Análisis: se puede evidenciar que la mayoría de bacterias aisladas son sensibles a alguna de las principales familias de antibióticos, además se demuestra que una de las bacterias más frecuentes como es E. coli presenta una gran sensibilidad a prácticamente todos los grupos de antibióticos.

Tabla 9: *Numero microorganismos aislado sensibles a principales antibióticos reportados según antibiograma*

NUMERO DE MICROORGANISMOS SENSIBLES	
Carbapenemicos	21
Quinolonas	25
Aminoglucosidos	19
Tetraciclinas	26

Fuente: elaboración propia

Análisis: en las muestras obtenidas existe una gran sensibilidad a los principales grupos de antibióticos, siendo el de mayor sensibilidad el grupo de las tetraciclinas.

Tabla 10: *Bacterias aisladas que presentan sensibilidad a múltiples antibióticos según antibiograma*

MICROORGANISMO	NUMERO DE CULTIVOS CON MULTISENSIBILIDAD
Staphylococcus Haemoliticus	2
Staphylococcus aureus	1
E. Coli	12

Fuente: elaboración propia

Análisis: el microorganismo aislado durante el estudio que presenta mayor sensibilidad a fármacos reporta es la E. coli, además debe recordarse que la misma es una de las bacterias más frecuentes aisladas.

Tabla 11: *Bacterias aisladas que presentan multirresistencia a antibióticos según antibiograma*

MICROORGANISMO	NUMERO DE CULTIVOS
Citrobacter Freundi	1
A.Baumannii	2
Total de Cultivos	48

Fuente: elaboración propia

Análisis: aunque la resistencia bacteriana a múltiples fármacos es baja en comparación con el total de cultivos, se observa que el A. Baumannii es la bacteria que con mayor presencia en cuanto multirresistencia farmacológica.

Tabla 12: *Número de bacterias aisladas en cultivos por método de hisopado en comparación con cultivos obtenidos por método de aspiración tisular que presentan multirresistencia a antibióticos según antibiograma*

Método de Obtención de Muestra	Numero de bacterias multirresistentes
Hisopada	1
Aspiración Tisular	2

Fuente: elaboración propia

Análisis: puede apreciarse el aislamiento bacteriano multiresistente por ambos métodos pero es fue mayor por el de aspiración tisular.

Tabla 13: Cultivos obtenidos por método de aspiración tisular y por método de hisopado cuya sensibilidad reportada en antibiograma coinciden o difieren.

	COINCIDE	DIFIERE
Sensibilidad	36	12

Fuente: elaboración propia

Análisis: se puede observar que la mayoría de cultivos tomados por hisopado y por aspiración coinciden en cuanto la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias reportadas.

Tabla 14: Comparación de la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas tanto por el método de hisopado como por el método de aspiración tisular.

SITIO DE TOMA DE CULTIVO	BACTERIA AISLADA POR MÉTODO DE HISOPADO	SENSIBILIDAD	BACTERIA AISLADA POR MÉTODO DE ASPIRACIÓN	SENSIBILIDAD
Ulceras de Pierna izq.	A.Baumannii	Doxiciclina	A.Baumannii	Doxiciclina
Ulceras de tobillo der.	A.Baumannii	Carbapenemicos	A.Baumannii	Carbapenemicos
Ulceras de pierna der.	Sin crecimiento	-	Citrobacter Freundi	Multirresistente
Ulceras de pierna der.	Staphylococcus Haemoliticus	Multisensible	Staphylococcus Haemoliticus	Multisensible
Ulceras de pie izq.	A.Baumannii	Doxiciclina Gentamicina	A.Baumannii	Doxiciclina Gentamicina
Ulceras de pie izq.	A.Baumannii	Doxiciclina	A.Baumannii	Docixiclina
Ulceras de pie der.	Staphylococcus aureus	Multisensible	Sin crecimiento	-

Ulceras de calcáneo der.	E. coli	Multisensible	Sin crecimiento	-
Ulceras de pie der.	Pseudomona Aeruginosa	Ciprofloxacina Levofloxacina Gentamicina	Pseudomona Aeruginosa	Ciprofloxacina, Levofloxacina Gentamicina
Ulceras de tobillo izq.	Serratia Marcescens	Carbapenemicos	E. Coli	Carbapenemicos
Ulceras de pie der.	Acinetobacter baummani	Doxiciclina	Acinetobacter baummani	Doxiciclina
Ulceras de pie izq.	E. Coli	Multisensible	E. Coli	Multisensible
Ulceras de tobillo der.	S. aureus	Doxiciclina	E. Coli	Multisensible
Ulceras de pierna der.	Acinetoacter baumani	Multirresistente	Acinetobacter baumani	Multirresistente
Ulceras de pie izq.	E. Coli	Multisensible	E. Coli	Multisensible
Ulceras de pie der.	E. coli	Multisensible	E. coli	Multisensible
Ulceras de tobillo der.	E. coli	Multisensible	E. coli	Multisensible
Ulceras de pie izq.	E. coli	Carbapenemicos	E. coli	Carbapenemicos
Ulceras de pie der.	Staphylococcus. Aureus	Vancomicina	No crecimiento	-
Ulceras de pie der.	Estreptococo a A. Baumannii	Doxiciclina	Estreptococo a A. Baumannii	Doxiciclina
Ulceras de pie izq.	E. coli	Multisensible	E. coli	Multisensible
Ulceras de pie der.	Pseudomona Aeruginosa	Gentamicina	Proteus mirabilis	Gentamicina
Ulceras de tobillo der.	A baumannii	Amikacina Gentamicina	A baumannii	Amikacina Gentamicina
Ulceras de pie izq.	Pseudomona aeruginosa	Ciprofloxacina Gentamicina	Pseudomona aeruginosa	Ciprofloxacina Gentamicina.

Fuente: elaboración propia

Análisis: se puede apreciar que la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias de la misma especie, aisladas tanto por el método de hisopado como de aspiración, es similar; al igual que la resistencia a los antibióticos de las especies aisladas por los dos métodos.

13. CONCLUSIONES

- ✓ Los cultivos tomados tanto por el método de hisopado como por el de aspiración tisular presentan especificidad similar para el aislamiento bacteriano.
- ✓ Las especies de bacterias que se encuentran en la superficie de una ulcera, generalmente, son las mismas que se encuentran en tejidos sublesionales; y las más frecuentes, aisladas en este estudio, corresponden a A.Baumannii y E.Coli.
- ✓ La sensibilidad a los antibióticos, según los antibiogramas analizados en el presente estudio, es similar, tanto para las muestras que se tomaron por hisopado así como las que se tomaron por aspiración.
- ✓ Este estudio se ha realizado en un periodo muy breve, por motivos académicos, pero constituye una base para que pueda profundizarse en un futuro.

14. RECOMENDACIONES

- ✓ Toma de cultivos por el método de hisopado, por ser un método no invasivo, y más barato y con especificidad similar a la del método de aspiración.
- ✓ Toma de muestras para cultivo con técnica aséptica y la adecuada manipulación por parte del personal médico y de laboratorio, respectivamente, para evitar la contaminación de las muestras y obtener resultados más fiables y específicos.
- ✓ Entregar las muestras tomadas para cultivos en el tiempo apropiado, para ser procesadas por el laboratorio, ya que esto reduce la probabilidad de contaminación aportando resultados más fiables.
- ✓ Creación de una técnica o instrumento especial para evitar o detectar muestras contaminadas, de esta manera aumentar la especificidad para los cultivos y reducir costos por el uso inadecuado de medicamentos (a veces 2 bacterias reportadas con diferente sensibilidad) por muestras contaminadas.
- ✓ Agilizar la entrega de resultados por parte del laboratorio, para establecer el tratamiento antibiótico específico, y así evitar gastos innecesarios con la terapia antibiótica empírica que muchas veces resulta ser no sensible al microorganismo al reportar el cultivo.
- ✓ Reservar la utilización del método de aspiración tisular únicamente para aquellos cultivos tomados por método de hisopado en los cuales haya duda respecto al resultado reportado
- ✓ Debido al corto periodo de tiempo en el que se realizó el presente estudio, se sugiere se continúe y profundice aun más en un futuro.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Papponetti DM. Resistencia antimicrobiana. INTRAMED. 2016 octubre.
2. MANUAL DE OBTENCION DE MUESTRAS PARA EXAMENES BACTERIOLOGICOS. MANUAL DE OBTENCION DE MUESTRAS PARA EXAMENES BACTERIOLOGICOS. 2008 julio ;(5).
3. Servicio Madrileño de Salud. Recomendaciones para el tratamiento local de las úlceras cutáneas crónicas de la Comunidad de Madrid. Sanidad Cd, editor. Madrid : Comunidad de Madrid; 2010.
4. secretaria de participacion, transparencia y anticorrupcion. transparencia.gob.sv. [Online].; 2017 [cited 2017 diciembre 1. Available from: www.transparencia.gob.sv/instituciones/h-sata-ana.
5. Ferrandiz C. Dermatología Clínica. 4th ed. S.L. , editor. Madrid: Elsevier; 2014.
6. G G. The Works of John Hunter. In G G. The Works of John Hunter. London: Longman; 1837.
7. F. Charles Brunicardi. SCHWARTZ PRINCIPIOS DE CIRUGIA 9ª EDICION. 9th ed. editores MHi, editor. Mexico D.F.: McGraw Hill; 2009.
8. Feiken E RJE. Neutrophils express tumor necrosis factoralpha during mouse skin wound healing. Invest Dermatol. 1995; 105(120).
9. Dovi JV HLKD. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. Leukoc Bio. 2003.; 73(448).
10. Leibovich SJ RRJP. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. 1975; 78:71.
11. LA D. Wound healing: The role of the macrophage and other immune cells. Shock. 1995; 4(233).
12. Zabel DD FJSH. Lactate stimulation of macrophage-derived angiogenic activity is associated with inhibition of Poly(ADP-ribose) synthesis. Lab Invest. 1996; 74(644).
13. Schäffer MR BAJ. Lymphocyte function in wound healing and following injury. 1998.; 85(444).
14. Efron JE FHLS. Wound healing and Tlymphocytes. J Surg. 1990; 48(460).
15. Barbul A BRWJ. The effect of in vivo T helper and T suppressor lymphocyte depletion on wound healing. Surg. 1989; 209(479).
16. Rezzonico R BDDJJ. Direct contact between T lymphocytes and human dermal fibroblasts or synoviocytes down-regulates types I and III collagen production via cell-associated cytokines. Biol Chem. 1998; 273(18720).
17. Cohen K DRLW. Grotendorst GR: Chemoattractants and growth factors. In Saunders W, editor. Wound Healing, Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 237.
18. Bonner JC OVA. Differential proliferation of rat lung fibroblasts induced by the platelet-derived growth factor-AA, -AB, and -BB isoforms secreted by rat alveolar macrophages.

- Respir Cell Mol Biol. 1991; 5(539).
19. Pricolo VE CMMB. Modulatory activities of wound fluid on fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Surg Res.* 1990; 48(534).
 20. Ghani QP HMHT. Control of procollagen gene transcription and prolyl hydroxylase activity by poly(ADP-ribose). 111th ed. Poirier G MA, editor. New York : Springer; 1992.
 21. Ferrara N DST. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev.* 1997; 18(4).
 22. Levenson SM GECL. The healing of rat skin wounds. *Surg.* 1965; 161(293).
 23. Zhou LJ OIKF. Role of transforming growth factor-beta 1 in fibroblasts derived from normal and hypertrophic scarred skin. *Dermatol Res.* 1997; 289(645).
 24. Stenn KS DL. Re-epithelialization. In Clark RAF HP, editor. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair.* New York: Plenum; 1988. p. 321.
 25. Johnson FR MR. The cytology of wound healing of the body surface in mammals. *Biol.* 1960; 35(364).
 26. Woodley DT BPOE. The role of matrix components in human keratinocyte re-epithelialization. In Barbul A CMEW, editor. *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair.* New York: Wiley-Liss ; 1991. p. 129.
 27. Darby I SOGG. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest.* 1990; 63(21).
 28. Schmitt-Graff A DAGG. Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: An example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows.* 1994; 425(3).
 29. Desmouliere A RMDI. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Pathol.* 1995; 146(56).
 30. HP E. Wound closure: Evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. *Eye.* 1988; 2(49).
 31. Mendoza CB PRJW. Incidence of wound disruption following operation. *Surg.* 1970; 101(396).
 32. Holt D KSRM. Effect of age on wound healing in healthy humans. *Surgery.* 1992; 112(293).
 33. Jonson K JJGWI. Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Surg.* 1991; 214(605).
 34. Greif R, Akca O, Horn EP. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 2000; 342(161).
 35. Ehrlich HP HT. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Surg.* 1968; 167(324).
 36. GM A. Steroids, retinoids, and wound healing. *Wound Care.* 1998; 11(277).
 37. DL L. Alterations in wound healing secondary to infusion injury. *Clin Plast Surg.* 1990; 17(509).
 38. Cruse PJE FR. A prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg.* 1973; 107(206).
 39. Yue DK MSMM. Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound

- healing. Diabetes. 1987; 36(295).
40. Goodson WH III HT. Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. Surg Res. 1977; 22(221).
 41. Black E VPJL. Decrease in collagen deposition in wound repair in type I diabetes independent of glycemic control. Arch Surg. 2003; 138(34).
 42. Goodson WH JGML. The influence of a brief preoperative illness on postoperative healing.. Ann Surg. 1987; 205(250).
 43. Haydock DA HG. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. Surg. 1987; 74(320).
 44. Barbul A LSED. Arginine enhances wound healing in humans. Surgery. 1990; 108(331).
 45. Williams JZ ANBA. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. Surg. 2002; 236(369).
 46. Levenson SM SEVW. Nutrition. In Hunt TK DJ, editor. Fundamentals of Wound Management in Surgery. New York: AppletonCentury-Crofts; 1979. p. 286.
 47. Jeejeebhoy KN CW. Essential trace metals: Deficiencies and requirements. In JE F, editor. Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient. Boston: Little, Brown and Company; 1996. p. 295.
 48. Wilkinson EAJ HC. Oral zinc for arterial and venous ulcers. In Wilkinson EAJ HC. The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2002.
 49. infection RMW. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. Surg Clin North. 1997; 77(637).
 50. Birkmeyer NJO BJ. Strategies for improving surgical quality. Engl J Med. 2006; 354(864).
 51. Classen DC ERPS. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. Engl J Med. 1992; 326(281).
 52. Gupta N KGRCM. Analyzing prophylactic antibiotic administration in procedures lasting more than four hours: Are published guidelines being followed? Surg. 2003; 69(669).
 53. Arnold MA BA. Surgical site infections. In JL C, editor. Current Surgical Therapy, 9th ed. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2008. p. 1152.
 54. Liese JG JVJA. Chronic granulomatous disease in adults. Lancet. 1996; 347(220).
 55. Falanga V EW. The "trap" hypothesis of venous ulceration. Lancet. 1993; 341(1006).
 56. Lobmann R AASG. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. Diabetologia. 2002; 45(1011).
 57. Stanley A OT. Senescence and the healing rates of venous ulcers. Vasc Surg. 2001; 33(1206).
 58. Kim BC KHPS. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β -signaling and decreased TGF- β type II receptor expression. Cell Physiol. 2003; 195(331).
 59. Hopf HW UCAR. Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers. Wound Repair Regen. 2006; 14(693).

60. Hopf HW UCAR. Guidelines for the prevention of lower extremity arterial ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(175).
61. Robson MC CDAR. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006; 14(649).
62. M F. Venous ulcer management: Has research led to improved healing for the patient? In G C, editor. *The Oxford European Wound Healing Course Handbook.* Oxford: Positif Press; 2002. p. 33.
63. Steed DL ACCT. Guidelines for treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006; 14(680).
64. Jeffcoate WJ HK. Diabetic foot ulcers. *Lancet.* 2003; 361(1545).
65. Steed DL ACBH. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(169).
66. Whitney J PLAR. Guidelines for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006; 14(663).
67. Stechmiller JK CLWJ. Guidelines for the prevention of pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(151).
68. (CEI) CdEÉdII. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Online].; 2017 [cited 2017 Febrero 20. Available from: <http://www.uchile.cl/portal/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/documentos/75657/documentos-de-consentimiento-informado-elabora>.
69. Papponetti DM. Resistencia antimicrobiana. *INTRAMED.* 2016 octubre.
70. Fernández P. Calculadora de tamaño de Muestra. In *Bioestadística.* SUDeCy, editor. *Calculadora de tamaño de Muestra.* La Coruña: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; 1996. p. 138-14.
71. Quiroga Villagra JG. monografias.com. [Online]. [cited 2016 noviembre 2. Available from: <http://www.monografias.com/trabajos16/microbiologia/microbiologia.shtml#ixzz4Pwv0qpCp>.
72. Real academia de la lengua española. real acadenia española. [Online].; 2014 [cited 2016 noviembre 2. Available from: <http://dle.rae.es/?id=KVaJpgs|KVeHz93>.

16. ANEXOS

PRESUPUESTO

Rubro		Fecha del gasto	Precio unitario	Precio total
Transporte		Marzo-Noviembre	\$7.5 dólares c/ viaje	\$150.00
Salarios	1 Digitador	Marzo-Noviembre	\$50 dólares	\$50.00
	1 Asesor Metodológico	Marzo – Noviembre	\$2,200.00 dólares	\$2,200.00
	1 Consultor de Expedientes	Julio-Septiembre	\$50.00 dólares c/u	\$50.00
Materiales	5 Resmas de papel Bond Tamaña carta	Mayo- Noviembre	\$5.00 dólares	\$25.00
	20 Folders tamaño carta	Mayo- Noviembre	\$0.25 c/u dólares	\$5.00
	1 Caja de lapiceros negros	Mayo-Noviembre	\$3.00 dólares	\$3.00
	1 caja de lápices	Mayo-Noviembre	\$2.00 dólares	\$2.00
	Marcadores de colores rosado , verde , azul(tres de C/U)	Mayo – Septiembre	\$1.25 dólares	\$11.25
	Fotocopias.	Marzo – Noviembre	\$0.03ctv. c/u (1100 copias)	\$33.00
	Cartuchos de tinta Negra	Marzo – Noviembre	\$15.00 c/u	\$60.00
	Cartuchos de tinta Color	Marzo – Noviembre	\$23.00 c/u	\$46.00
	Memoria USB	Marzo-Noviembre	\$10.00	\$10.00
	Equipo	Computadora Laptop	Marzo- Noviembre	\$535.00 dólares
Impresora		Abril-Noviembre	\$ 90.00 dólares	\$90.00
Anillado		Marzo-Noviembre	\$2.00 c/u (4 anillados)	\$8.00
CD's		Mayo – Noviembre	\$0.25 c/u (5 CD's)	\$1.25
Empastado		Noviembre	\$20.00	\$60.00
Otros	Gasto telefónico	Marzo-Noviembre	\$24.00 c/mes	\$216.00
	Internet	Marzo-Noviembre	\$35 c/mes	\$315
Defensa de Tesis	Arreglos	Noviembre	\$60.00	\$60.00
	Refrigerio	Noviembre	\$75.00	\$75.00
	Vestuario	Noviembre	\$115.00 c/u	\$345.00
	Material didáctico	Noviembre	\$35.00	\$35.00
Total.				\$4,385.05

Fuente: elaboración propia

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido invitado a participar en la investigación de toma de muestra por aspiración con aguja de úlceras y con un hisopo.

Entiendo que se extraerá una muestra de mi ulcera a través de una jeringa con aguja y con un hisopo. He sido informado de los riesgos que eso implica. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no se me recompensará por participar en esta investigación. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante_____

Firma del Participante _____

Nombre del testigo_____ **Y Huella dactilar del participante**

Firma del testigo _____

Fecha _____

Día/mes/año (68)

RESULTADOS DE CULTIVOS

Número de muestra: 2017108685 Análisis
 COMENTARIO: SEC DE MII

Número de aislamiento: 1 Proteus mirabilis <promir>

	1 promir	
	CMI	Cat.
Ampicilina	>=32	R
Aztreonam	32	R
Cefazolina (otra)	>=64	R
Cefepima	>=64	R
Ceftriaxona	>=64	R
Ciprofloxacino	>=4	R
Ertapenem	<=0,5	S
Gentamicina	<=1	S
Levofloxacino	>=8	R
Meropenem	<=0,25	S

Número de muestra: 2017109071
 COMENTARIO: SECRECION DE PIE

Análisis solicitado: Cultivo bacteriologico

Número de aislamiento: 1 Acinetobacter baumannii <acibau>
 Número de aislamiento: 2 Enterobacter aerogenes <entaer>

	1 acibau		2 entaer	
	CMI	Cat.	CMI	Cat.
Amoxicilina/Ácido clavulánico	<=2	R	>=32	R
Ampicilina	4	R		
Aztreonam	2	R	<=1	S
Cefazolina (otra)			>=64	R
Cefepima	2	S	<=1	S
Ceftriaxona	4	S	<=1	S
Ciprofloxacino	0,5	S	<=0,25	S
Ertapenem			<=0,5	S
Gentamicina	4	S	<=1	S
Imipenem	<=0,25	S	2	I
Levofloxacino	<=0,12	S	<=0,12	S
Meropenem	<=0,25	S	<=0,25	S
Piperacilina/Tazobactam			<=4	S
Tetraciclina	2	S		
Trimetoprima/Sulfametoxazol	<=20	S	<=20	S

*= Deducido

Procedimiento toma de cultivo de exudados de úlceras por punción aspiración

Es la técnica de recogida de muestras por mediación de una punción de solución salina en lesiones poco exudativas y la aspiración de esta, es uno de los procedimientos ideales para determinar una infección.

Equipo

- Jeringa de 5 ó 10cc. Estéril.
- Aguja intramuscular.
- Medio de transporte estéril para cultivo.

Material

- Solución salina.
- Povidona yodada.
- Paños de campo, estériles.
- Gasas estériles.
- Guantes estériles.
- Instrumental de cura estéril.

Procedimiento

- Colocación de guantes estériles.
- Poner paños de campo estériles alrededor de úlcera.
- Lavado de la lesión con solución salina y desde el centro hacia los bordes de la lesión
- Secar la piel perilesional.
- Elección de la zona donde se realizará la punción. Siempre próxima al tejido de granulación.
- Pintar la piel perilesional con povidona yodada y dejar secar durante 1 minuto.
- La punción se realizará desde 0'5cm del borde de la lesión oblicuamente unos 45° y con dirección hacia la zona presuntamente con infección. Si al aspirar durante la punción encontramos colección seropurulenta, se retira la jeringa y se introduce el contenido en un medio de transporte para microbiología, en su defecto se tapa la jeringa con un obturador estéril de vías.
- Si la región que deseamos explorar es poco exudativa, se inyecta de 0'5 a 1 cc. de solución salina y se aspira, con el resultante de esta maniobra se realizan los pasos anteriormente mencionados para trasladar la muestra a microbiología.

- Continuar con la cura. (2)

Procedimiento toma de cultivo de exudados de úlceras por hisopado.

Material

- Solución salina.
- Instrumental de cura estéril.
- Hisopos estériles.
- Recipientes estériles con tapa de rosca.

TECNICA:

-Lavar con suero fisiológico estéril cuidadosamente la superficie de la úlcera para retirar la flora colonizante acompañante.

-Utilice un hisopo estéril. No utilice torundas de algodón.

-Gire el hisopo sobre sus dedos realizando movimientos rotatorios de izquierda a derecha y de derecha a izquierda.

-Recorra con el hisopo los extremos de la herida en sentido descendente (agujas del reloj), abarcando diez puntos distintos en los bordes de la herida.

-Coloque el hisopo dentro de un tubo con medio de transporte. (2)