

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicamentos no tradicionales en el tratamiento de pacientes con heridas que curan por segunda intención.

Non traditional drugs in the treatment of patients with wounds which cure by second intention.

MsC. Jaime Humberto González Tuero

Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Actualmente existen nuevos medicamentos con una alta efectividad en el tratamiento de pacientes con heridas que curan por segunda intención. Por ello se decidió efectuar una revisión bibliográfica sobre los efectos, las indicaciones y el modo de uso de algunos de estos productos no tradicionales, más modernos y efectivos, que se comercializan internacionalmente; entre los cuales se consideraron los factores de crecimiento, las interleucinas, el colágeno, la quitina, el ozono, el éter polivinilbutílico, los desbridantes, la oligoterapia, los dispositivos de presión negativa, las vendas "inteligentes", los apósitos interactivos y bioactivos, y la cura en ambiente húmedo. Asimismo, se señala el uso de las células madres, la terapia génica y los péptidos de defensa, como posibilidades más prometedoras para el futuro. Estos nuevos medicamentos no son empleados en Cuba, pero de ser incorporados al Sistema Nacional de Salud, influirían en el mejoramiento de la calidad de la atención médica en pacientes con heridas dehiscentes.

Palabras clave: cicatrización de heridas, preparaciones farmacéuticas, efectividad terapéutica.

ABSTRACT

At present there are new drugs with a high effectiveness in the treatment of patients with wounds which cure by second intention. That is why it was decided to make a literature review on the effects, cause of prescription and use of some of these non traditional, more modern and more effective products which are internationally marketed; among which there were the growth factors, interleukins, collagen, quitine, ozone, polyvinilbutilic ether, drugs for debridement, olygotherapy, the negative pressure devices, the "intelligent" bandages, the interactive and bioactive dressings, and the cure in humid atmosphere. Also, the use of mother cells is pointed out, the gen therapy and the defense peptides, as greater promising possibilities for the future. These new drugs are not used in Cuba, but if they are included to the National Health System, they would influence in the improvement of the medical care quality in patients with dehiscent wounds.

Key words: wounds scaring, pharmaceutical formulae, therapeutic effectiveness.

INTRODUCCIÓN

La curación de las heridas accidentales y quirúrgicas, así como el aceleramiento de la cicatrización es un problema fundamental de la cirugía en tiempos de paz y de guerra. Las lesiones que sanan por segunda intención, al no estar afrontados sus bordes, lo hacen de manera más lenta, por lo que necesitan con mayor prioridad un medicamento que acelere su reparación y reduzca, de modo efectivo, el tiempo de exposición.¹

Desde finales del siglo XX se han desarrollado internacionalmente nuevos medicamentos y técnicas altamente efectivos para favorecer dicha reparación. Estos no están disponibles en el Sistema Nacional de Salud cubano debido a sus altos precios y el dominio de muchas patentes por monopolios estadounidenses.^{2,3}

Ante tal situación, se realizó la presente revisión bibliográfica sobre los productos más efectivos utilizados mundialmente en el tratamiento de pacientes con heridas que cicatrizan por segunda intención.

DESARROLLO

- Factores de crecimiento

El factor de crecimiento epidérmico (FCE) induce la actividad mitótica de las células epiteliales y los fibroblastos de la dermis. En los fibroblastos y las células endoteliales incrementa la producción de fibronectina. Por ello, se utiliza en quemaduras, heridas crónicas, úlceras corneales y por radiaciones, extravasación de agentes citostáticos o insuficiencia circulatoria. A partir de este factor, Cuba elabora la crema Hebermín® y el inyectable Heberprot-P®; la primera se indica en casos de quemaduras dérmicas, superficiales y profundas, y el segundo, en úlceras de los miembros inferiores.^{2,5,6}

Cabe agregar que el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) estimula la proliferación de fibroblastos y la reproducción de células epiteliales. También estimula de forma considerable el crecimiento del tejido de granulación, la angiogénesis y la epitelización; revierte el defecto presente en los tejidos isquémicos y acelera la curación en úlceras de decúbito y de pacientes diabéticos.^{2,5,6}

Así, el factor de crecimiento de fibroblastos incita la proliferación de líneas endodérmicas y mesodérmicas, con gran potencia angiogénica y mitogénica, y se degrada rápidamente al ser inyectado, de modo que llega a perder hasta 99 % de su actividad mitogénica en poco tiempo. Se ha utilizado en heridas quirúrgicas, regeneración ósea, quemaduras, úlceras cutáneas y digestivas.^{2,7}

Otros factores en ensayos clínicos son el factor de crecimiento del endotelio vascular y los factores de crecimiento semejantes a la insulina 1 y 2. El primero es angiogénico (estimula el crecimiento del endotelio y las fibras musculares lisas vasculares); los segundos son mitogénicos. Asimismo, se han estudiado el factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos y el factor de crecimiento transformante β en el tratamiento de las úlceras del pie diabético.^{2,5,6,8}

- Interleucinas (IL)

Son mitogénicas (para linfocitos y queratinocitos) y quimiotácticas (para queratinocitos y células inflamatorias). La IL-1 es un factor de crecimiento para la reparación de la

epidermis, que estimula la producción de FCDP por los fibroblastos y la de otros por los macrófagos; además, regula la elaboración de fibronectina y ácido hialurónico. La IL-1 α es quimiotáctica para los neutrófilos y la IL-1 β es quimiotáctica para los macrófagos y neutrófilos. Se han utilizado para tratar heridas y úlceras de decúbito.²

- Colágeno

El colágeno tiene la capacidad para destruir o evitar la formación de tejido fibroso e inadecuado, y evitar el sangrado e inducir la cicatrización. Se presenta en forma de polvo o de apósito, y se indica en el tratamiento de heridas que cicatrizan por segunda intención. Igualmente, tiene efecto desbridante, reduce la carga bacteriana, estimula las células inflamatorias, la fagocitosis, la angiogénesis y la fibroplasia, así como el proceso de granulación; además incrementa la fuerza tensil de las cicatrices. Esta sustancia es absorbente: un gramo puede retener de 3 a 4 mL de exudado, y se comercializa en forma de colágeno heterólogo en polvo, o como componente principal de apósitos interactivos como el Catrix[®] y el Duoderm[®].^{2,9,10}

- Quitina

Es una sustancia extraída del esqueleto de insectos, conchas de crustáceos y cartílago bovino. En 1978, Balassa y Prudden demostraron que la quitina extraída de la langosta era la de mejores resultados. En las heridas es despolimerizada por enzimas lisosomales, lo que permite la formación de fibroblastos y colágeno. Está relacionada con la composición del tejido conectivo, con glucosaminoglucano asociado a proteínas. Se utiliza en forma de ungüentos y polvos, en heridas, úlceras cutáneas crónicas y quemaduras.^{2,11}

- Ozono

Se emplea en heridas infectadas y crónicas por sus efectos bactericida y cicatrizante. Aumenta la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno debido a su resultado oxidante (cede electrones en forma de oxígeno a otras moléculas más reducidas); al mismo tiempo, incrementa la concentración de oxígeno en el plasma. La sangre más oxigenada produce superoxia, cediendo más oxígeno a los tejidos. Se aplica localmente en forma de cremas o por instilación directa en bolsas o cámaras de gas. De forma sistémica, se instila a través del recto para su absorción en el colon.^{2,12,13}

- Éter polivinilbutílico

Tiene efecto estimulante de cicatrización en la piel y las mucosas, así como acción analgésica local. Impide la multiplicación de microorganismos, y se utiliza en la curación de heridas, úlceras crónicas, quemaduras de la piel, úlceras gástrica y duodenal, y aftas bucales. Se comercializa con el nombre de Bálsamo de Schostakowsky[®].^{2,14}

- Medicamentos desbridantes

La colagenasa es una enzima que digiere el colágeno insoluble, desnaturalizado o escasamente desnaturalizado. Remueve tejidos desvitalizados, de manera que contribuye a la formación rápida de tejido de granulación y la epitelización de úlceras cutáneas y quemaduras graves. No digiere el colágeno del tejido sano ni el del tejido de granulación. Entre los medicamentos elaborados a base de colagenasa se encuentra la crema Collagenase Santyl[®].^{2,3,15-17}

Por otra parte, también se encuentra el Irujol Mono[®]; pomada que dispone de clostridiopeptidasa A (colagenasa) específica, obtenida de un cultivo de *Clostridium histolyticum*, junto a otras proteasas asociadas. Destruye los tejidos desvitalizados y "respeta" los sanos.¹⁵

Travase[®], Debrisan[®] y Dextranomer[®] son dextranómeros, preparados de un mismo gránulo poroso y esférico de 0,1 a 0,3 mm, utilizado en pastas y apósitos. Tiene actividad proteolítica y absorbente. Un gramo puede absorber hasta 4 veces su peso en exudados, bacterias y esfácenos. Deja limpia la superficie de la herida y crea condiciones para una buena curación. Está indicado en la limpieza de exudados, úlceras de las piernas, úlceras de decúbito, quemaduras y heridas gangrenosas.^{2,16}

- Oligoterapia

Se basa en la aplicación de compuestos químicos inorgánicos poco complejos. El calcio, el cinc, el magnesio y el cobre, en sales o hidróxidos, son productos oligoterapéuticos. El cobre es necesario para el funcionamiento de la lisil-oxidasa, que actúa en la formación de colágeno. La deficiencia de cinc retrasa la cicatrización, pues este participa en la actividad de múltiples enzimas, el metabolismo proteico y nitrogenado, y en la absorción de vitaminas, principalmente del complejo B. El magnesio participa en la síntesis de proteínas, en la producción de adenosín trifosfato (ATP), así como en la síntesis y función metabólica del adenosín difosfato (ADN).^{2,16}

Las sales de Schüssler[®] (sulfato de calcio) se utilizan en heridas infectadas que tardan en curar. El Dermagran[®] es un nebulizante de cloruro de zinc e hidróxido de magnesio, utilizado en úlceras de decúbito, que acelera el desbridamiento, la limpieza y el control de la infección, así como la vasodilatación, la fibroplasia y la reepitelización.^{2,16}

- Nuevos dispositivos

La terapia de presión negativa (TPN) aplica vacío sobre la lesión para favorecer su curación. Se rellena la lesión con una esponja estéril adaptable, hermetizada con un apósito impermeable, y se conecta a una bomba de vacío acoplada a un ordenador, que la controla según la pauta precisada por el médico. También mejora las condiciones locales y potencia el crecimiento de los tejidos de la cicatrización. Se indica en heridas complejas agudas, fracturas abiertas, úlceras de decúbito y en todas aquellas lesiones que no reaccionan al tratamiento convencional.^{2,18,19}

Por su parte, las vendas "inteligentes" se usan en heridas crónicas y úlceras cutáneas que no responden a los tratamientos convencionales. Estas son de algodón, absorbentes y permeables al aire, y están diseñadas para absorber selectivamente la elastasa, destruir bacterias y ayudar en el desbridamiento. A su celulosa se le incorpora una carga eléctrica negativa; como la elastasa tiene carga positiva, la celulosa la atrae a la venda. El exceso de elastasa daña al tejido sano y retarda la cicatrización.²

Los apósitos interactivos y bioactivos tienen 4 objetivos: proteger, absorber, desbridar y evaporar; se usan en todo tipo de heridas y úlceras cutáneas. Los pasivos solo protegen, aíslan y rellenan; no tienen efectos sobre la cicatrización. Sin embargo, los interactivos permiten el intercambio de gases con el medio ambiente, con lo cual garantizan la oxigenación; posibilitan que salga el dióxido de carbono y favorecen la penetración del oxígeno. Algunos de ellos son elaborados con tejidos de tul (Fucidin[®], Intertull[®], Jelonet[®] y Bactigras[®]); los hay transparentes oclusivos y no oclusivos (Tegapore[®], Tegaderm[®] y Bioprocess[®]), y otros poseen espuma de poliuretano.^{2,3,9,20-23}

Asimismo, los apósitos bioactivos son cobertores de tercera generación, capaces de mantener la oxigenación, humedad y circulación; además, pueden ser colocados por más de 24 horas. Estos suelen contener carbón activado y plata para heridas infectadas. Algunos interactúan con las sustancias de la herida para estimular la cicatrización y están incluidos en el método de cura en un ambiente húmedo, capaces de mantener la zona bien hidratada, sin necesidad de limpieza diaria y sin molestias. Son elaborados con películas de poliuretano, alginatos, hidrogeles e hidrocoloides.^{2,9,20-23}

También los apósitos bioactivos más elaborados disponen de piel cultivada, sintética, animal o humana, y se utilizan en quemaduras, epidermolisis ampollosa y úlceras cutáneas crónicas. Permiten la colonización de la piel lesionada por células nuevas cultivadas, donde es imposible el autoinjerto. El Apligraf® consta de una capa de dermis (compuesta de fibroblastos humanos en una matriz de colágeno de tipo I bovino) y una capa de epidermis formada por queratinocitos humanos. El Dermagraft® consta de una capa de fibroblastos humanos sobre un soporte sintético de material absorbible.^{21,24-27}

- Cura en ambiente húmedo (CAH)

Se basa en mantener la herida aislada del ambiente, manteniendo el medio húmedo por retención del exudado. Impide la exposición al aire libre y la correspondiente desecación, y permite una correcta actividad enzimática en su cavidad, al favorecer la liberación y actuación de factores tróficos, y el desbridamiento autolítico. No debe confundirse con la cura húmeda (técnica de desbridamiento con gasas humedecidas que se secan con el aire atmosférico) y la cura con productos húmedos.^{2,3,9}

Existen 5 categorías de productos para la CAH: películas de poliuretano, espumas poliméricas, hidrogeles, hidrocoloides y alginatos. Las películas de poliuretano son láminas de copolímero elastomérico, permeables al vapor de agua, el oxígeno y otros gases e impermeables al agua y a las bacterias. Permiten retener el exudado y eliminar excesos mediante la pérdida de vapor de agua.^{3,9}

Cabe agregar que las espumas poliméricas son muy absorbentes, pues integran parte del exudado en su estructura y evaporan el resto como vapor de agua. No son adherentes y permiten el aislamiento térmico, la promoción de la granulación y la epitelización; se cambian una vez por semana. Incluyen apósitos en diferentes presentaciones, según su estructura y configuración (alveolar, hidropolimérica, hidrocelular), el número de capas, la forma (apósito en placa o en formas especiales) y adherencia (adhesivos mediante una capa de hidrocoloide o de una película de poliuretano, o apósitos no adhesivos).^{3,9}

Los hidrogeles son jaleas transparentes de polímeros insolubles con espacios hidrofílicos, los cuales absorben y retienen grandes volúmenes de agua (30 a 90 % de su peso). Eliminan componentes tóxicos. Al no ser adhesivos, requieren de un apósito secundario para fijarlos; son analgésicos y rellenan los espacios muertos. Pueden presentarse en forma de macroestructura tridimensional (placa o lámina) y en estructura amorfa (líquida).^{3,9}

De igual modo, los hidrocoloides son una dispersión de partículas sólidas en una fase líquida. La composición está basada en 2 funciones: la adherencia (fase hidrofóbica) y la absorción (fase hidrofílica). Constan de una lámina de carboximetilcelulosa sódica, con una composición variable, al incorporar elastómeros y estabilizantes para consolidar su acción en la herida. La presencia de pectina y gelatina les confieren bioactividad, y se presentan en forma de placa, gránulos, pasta e hidrofibra.^{3,9}

Los alginatos están formados por sales del ácido algínico -- un polímero extraído de la pared celular de las algas pardas --, tienen una capacidad de absorción de 20 veces su peso y propiedades desbridantes. Al contactar con el exudado se transforman de alginato de calcio (insoluble) en alginato de sodio (soluble), de modo que proporcionan una superficie húmeda, no macerada. Originan, en la lesión, un gel inerte, rico en proteínas, aminoácidos y factores de crecimiento generados naturalmente en los tejidos. También reducen la fetidez, son hemostáticos y rellenan los espacios muertos.^{3,9,20}

Posibilidades futuras

Las investigaciones prometedoras más recientes están encaminadas a incorporar células madre, terapia génica y péptidos de defensa en el tratamiento de todo tipo de heridas crónicas. La médula ósea parece ser un "candidato" lógico, al contener células madre mesenquimales y células multipotenciales, precursoras de las células inflamatorias participantes en la cicatrización. En los ensayos publicados se ha logrado el completo cierre de heridas crónicas resistentes y la remodelación de la dermis.²⁸⁻³¹

Por tanto, la terapia génica podría estimular la cicatrización. En Maryland se logró la curación de heridas en ratones de laboratorio, con el doble de rapidez de lo normal. Se identificó el gen Smad3, como parte de la respuesta de las células a la molécula del TGF. Los ratones transgénicos que no poseían este gen, curaron más rápido (48 horas) que los que lo presentaban.^{2,29,30}

Los péptidos de defensa al hospedero comprenden, en el hombre, a la catelicina humana (hCA-18), las α -defensinas (HNPs) y las β -defensinas (hBD) 1, 2 y 3. Son clave en la activación de la respuesta inmune en la infección y la inflamación, e influyen en la cicatrización de heridas infectadas o que no curan. Se ensayan algunas de mamíferos, pero requieren grandes cantidades, con efectos débiles y gran toxicidad.³¹

CONCLUSIONES

Existe una gran cantidad de productos nuevos que favorecen la curación de heridas dehiscentes. Estos poseen propiedades capaces de mejorar la calidad de la atención médica, al disminuir las complicaciones y la convalecencia de los pacientes con heridas que cicatrizan por segunda intención, por lo que su incorporación al Sistema Nacional de Salud en Cuba, sería de gran beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez R, González JH. Métodos alternativos para el tratamiento de pacientes con heridas infectadas. MEDISAN. 2011; 15(4): 503-14.
2. González JH, Rodríguez R, Machado M, González J, Cabrera J. Heridas. Métodos de tratamiento. MEDISAN. 2004 [citado 5 Sep 2011]; 8(1).
3. Ferreira MC, Tuma P, Carvalho VF, Kamamoto F. Complex wounds. Clinics. 2006; 61(6): 571-8.

4. Schneider MR, Werner S, Paus R, Wolf E. Beyond wavy hairs: the epidermal growth factor receptor and its ligands in skin biology and pathology. *Am J Pathol* 2008; 173(1): 14-24.
5. Fernández J, Berlanga J, López PA, López E, Herrera LS, Yera IB, *et al.* Infiltración del Heberprot-P. Un tratamiento eficaz para la úlcera del pie diabético. La Habana: Elfos Scientiae; 2009. p. 1-106.
6. Brem H, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 2004; 187(5A): 1S-10S.
7. Dantas Filho AM, Aguiar JL, Rocha LR, Azevedo IM, Ramalho E, Medeiros AC. Effects of the basic fibroblast growth factor and its anti-factor in the healing and collagen maturation of infected skin wound. *Acta Cir Bras*. 2007; 22(Suppl.1): 64-71.
8. Basu S, Kumar M, Chansuria J, Singh TB, Bhatnagar R, Shukla V. Effect of Cytomodulin-10 (TGF- β 1 analogue) on wound healing by primary intention in a murine model. *Int J Surg*. 2009; 7(5): 460-5.
9. Andrades P, Sepúlveda S, González J. Curación avanzada de heridas. *Rev Chil Cir*. 2004; 56(4): 396-403.
10. Ballesté J, Blanco J. Polvo de colágeno en la cicatrización de heridas por segunda intención. *Rev Rol Enfermer*. 2002; 25(12): 854.
11. Beato A. Tratamiento de las quemaduras de espesor parcial con quitina en polvo. *Rev Cubana Med Mil*. 1996; 25(1): 22-5.
12. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg*. 2005; 92(1): 24-32.
13. Díaz O, Castellanos R. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. *Rev Cubana Cir*. 2001; 40(2): 123-9.
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Guía terapéutica. La Habana: Pueblo y Educación; 1991. p. 619-20.
15. Moreno JC, Galán M, Jiménez R. Tratamiento de las úlceras crónicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96(3): 133-46.
16. Compendium of pharmaceuticals and specialties. 31 ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association; 1996. p. 326-1501.
17. Moor A, Vachon D, Gould L. Proteolytic activity in wound fluids and tissues derived from chronic venous leg ulcers. *Wound Rep Reg*. 2009; 17: 832-9.
18. Mendonca DA, Papini R, Price PE. Negative-pressure wound therapy: a snapshot of the evidence. *Int Wound J*. 2006; 3(4): 261-71.
19. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg*. 2008; 95(6): 685-92.

20. Woo-Ram L, Ji-Hyun P, Kyung-Hyun K, Soo-Jung K, Dae-Hwan P, Mi-Hyun Ch, et al. The biological effects of topical alginate treatment in an animal model of skin wound healing. *Wound Rep Reg.* 2009; 17: 505–10.
21. Cardinal M, Eisenbud D, Armstrong D, Zelen Ch, Driver V, Attinger Ch, et al. Serial surgical debridement: A retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Rep Reg.* 2009; 17: 306-11.
22. Metcalfe AD, Ferguson MW. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials* 2007; 28(34): 5100-13.
23. Hrabchak C, Flynn L, Woodhouse KA. Biological skin substitutes for wound cover and closure. *Expert Rev Med Devices.* 2006; 3(3): 373-85.
24. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1701-5.
25. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human akin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 2001; 24: 290-5.
26. Metcalfe AD, Ferguson MW. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials.* 2007; 28(34): 5100-13.
27. Hrabchak C, Flynn L, Woodhouse KA. Biological skin substitutes for wound cover and closure. *Expert Rev Med Devices.* 2006; 3(3): 373-85.
28. Cicatrización de heridas crónicas refractarias aplicando células madre de médula ósea. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 510-16.
29. Eming S, Krieg T, Davidson J. Gene Therapy and Wound Healing. *Clin Dermatol.* 2007; 25(1): 79-92.
30. Young LS, Searle PF, Onion D. Viral gene therapy strategies: from basic science to clinical application. *J Pathol.* 2006; 208: 299-318.
31. Steinstraesser L, Koehler T, Jacobsen F, Daigeler A, Goertz O, Langer S, et al. Host Defense Peptides in Wound Healing. *Mol Med.* 2008; 14(7-8): 528-37.

Recibido: 21 de abril de 2014.

Aprobado: 12 de julio de 2014.

Jaime Humberto González Tuero. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Punta Blanca s/n, Santiago de Cuba, Cuba.